

# 危害分析和关键控制点体系在湿法制粒压片工艺中的应用评价

于泳<sup>1\*</sup>,顾家慧<sup>1</sup>,崔文波<sup>2</sup>,方芳<sup>3</sup>,沈启雯<sup>4</sup>(1.东南大学成贤学院,南京 210088;2.上海市食品药品监督管理局,上海 200439;3.南京医药中等专业学校,南京 211100;4.中国药科大学国际医药商学院,南京 210009)

中图分类号 R954 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)25-3460-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.25.02

**摘要** 目的:评价危害分析和关键控制点(HACCP)体系在氯雷他定片生产过程中应用的可行性和有效性。方法:通过介绍 HACCP 的概念,并以氯雷他定片的湿法制粒压片工艺为例,应用 HACCP 的基本理论与方法对其各生产环节进行危害分析,找出关键控制点并建立关键限值,进行生产质量管理。结果:经 HACCP 分析,最终确定干燥、整粒与混合、内外包装 3 个环节为氯雷他定片生产过程中的关键控制点,并据此设定关键控制限值进行监控,在确保对工艺过程的风险进行有效控制后建立 HACCP 工作计划并进行验证,结果显示,HACCP 体系能有效控制与降低其生产过程中的风险,确保其质量安全。结论:将 HACCP 体系运用于氯雷他定片湿法制粒压片工艺,可以较为完整地体现其在该工艺中应用的可行性与有效性。

**关键词** 危害分析;关键控制点;湿法制粒压片工艺;质量控制;药品生产质量管理规范;氯雷他定片

## Application Evaluation of Hazard Analysis and Critical Control Point System in Wet Granulation and Tableting Technology

YU Yong<sup>1</sup>, GU Jia-hui<sup>1</sup>, CUI Wen-bo<sup>2</sup>, FANG Fang<sup>3</sup>, SHEN Qi-wen<sup>4</sup>(1.Southeast University Chengxian College, Nanjing 210088, China;2.Shanghai Municipal Food and Drug Administration, Shanghai 200439, China;3.Nanjing Medicine Specialized Secondary School, Nanjing 211100, China;4.School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To evaluate the feasibility and effectiveness of Hazard analysis and critical control point (HACCP) system in the process of production of Loratadine tablets. METHODS: Taking wet granulation and tableting technology of Loratadine tablets as an example, and through the introduction of the concept of HACCP, the basic theory and method of HACCP were applied for hazard analysis on each production link to find critical control points and set critical limits for production quality management. RESULTS: By HACCP analysis, three links namely drying, granules fitting and mixing, internal and external packaging were finally determined as the critical control points in the process of production of Loratadine tablets, thereby critical control limits were set for monitoring. After effective control over the risks in the process was ensured, HACCP work plan was made and verified, and the results showed that HACCP system could effectively control and reduce the risks in the process of production and ensure quality safety. CONCLUSIONS: Application of HACCP system to wet granulation and tableting technology of Loratadine tablets can fully embody its feasibility and effectiveness.

**KEYWORDS** Hazard analysis; Critical control point; Wet granulation and tableting technology; Quality control; Good manufacturing practices; Loratadine tablets

2010年版《药品生产质量管理规范》(简称“新版GMP”)第4节第13~15条规定:质量风险管理是在整个产品生命周期中采用前瞻或回顾的方式,对质量风险进行评估、控制、沟通、审核的系统过程;应当根据科学知识及经验对质量风险进行评估,以确保产品质量;质量风险管理过程所采用的方法、措施、形式以及形成的文件应当与存在风险的级别相适应。可见,其关于风险管理所强调的关键点在于:只有找到合适的、操作性强的风险管理工具,才能对药品生产质量活动进行有效的评价和控制,提高产品质量的安全水平<sup>[1]</sup>。

危害分析和关键控制点(HACCP)体系作为一种包含风险评估和风险管理的控制程序,在传统意义上被认为是控制食源性危害最经济、最有效的质量管理体系。目前,HACCP

体系不仅用于食品行业,还用于汽车、航空和化工等行业。2003年,世界卫生组织制定的“HACCP方法在药品中的应用”,建议在药品领域应用 HACCP 体系。具体而言,在药品生产过程中,HACCP 体系通过测量、监控应处于规定限制内的具体特征来确保产品的质量、可靠性以及整个过程的安全性<sup>[2]</sup>。本文拟结合湿法制粒压片工艺,应用 HACCP 体系对该工艺进行危害分析和关键点控制。为了更详细地描述工艺中可能存在的危害及关键点控制,特选取湿法制粒压片工艺成熟的氯雷他定片为例,以便于危害分析后关键控制限值的设定和 HACCP 体系工作计划的建立与验证,从而完整地体现 HACCP 在湿法制粒压片工艺中的应用。

### 1 HACCP体系概述

HACCP 是一个系统的、前瞻性的、预防性的、用于确保产品质量可靠性和安全性的体系,其强调在生产过程中通过预

\* 助教,硕士研究生。研究方向:药事管理,国内外药品注册、质量管理与监督。E-mail:281307256@qq.com

防使可能发生的危害降至最低限度,其优势体现在预防而非事后控制。在HACCP体系的具体实施过程中,需要充分遵循7个原则<sup>[9]</sup>:(1)进行危害分析,为过程的每一步骤确定预防措施;(2)确定关键控制点;(3)设立关键控制限值;(4)建立关键控制点的监控系统;(5)建立相应的整改措施,以便当监控发现关键控制点超出受控状态时采取必要的行动;(6)建立验证程序以证实HACCP体系在有效运行;(7)建立各项程序和记录档案。企业可按照这7条原则建立HACCP体系,对自身的工艺与设备进行风险控制,并不断改进该体系,从而更为有效地控制风险。

## 2 HACCP的确定

根据上述7个原则,危害分析是实施HACCP最为关键的步骤,因为只有确认了危害才能据此制订防控措施。这里所指的危害,是指药品在生产过程中可能遭受的物理污染(尘粒、残渣)、化学污染(活性物质、试剂残留)和生物污染(微生物、毒素)等。而实施防控措施的关键在于关键控制点的确定。在企业或相关研究中,一般采用决策树法来找出生产流程中的关键控制点。决策树法通过进行危害分析、识别危害点、对危害发生的可能性和导致结果的严重程度进行分析,确定影响产品质量的关键因素,从而确定关键控制点<sup>[4]</sup>。关键控制点判断决策树流程见图1。

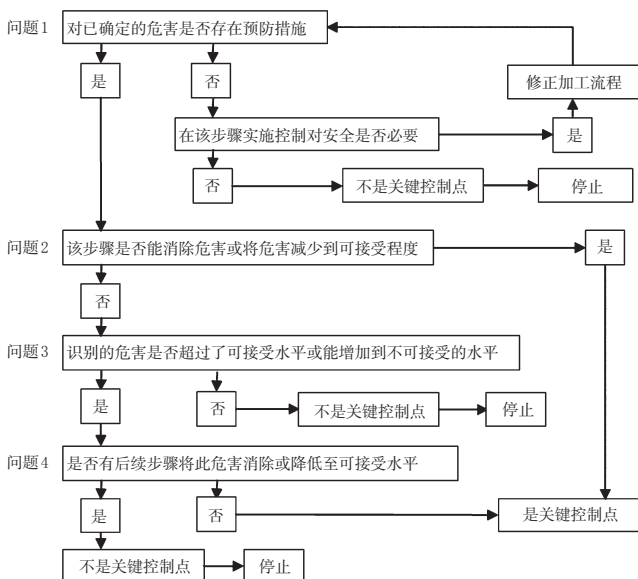


图1 关键控制点判断决策树流程

Fig 1 Flowchart of critical control point decision tree

该流程简明地介绍了关键控制点的确定过程。在此,笔者以氯雷他定片的湿法制粒压片工艺为例(具体工艺流程见图2),借助上述关键控制点判断决策树的分析方法,对每一步工艺流程进行分析,以确定关键控制点<sup>[5]</sup>。

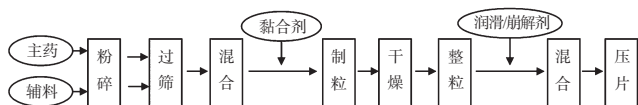


图2 湿法制粒压片法工艺流程

Fig 2 The process flow diagram of wet granulation and tableting method

### 2.1 原辅料的HACCP判断

企业生产所使用的原辅料均符合各项质量标准,供应商质量体系经审计均符合GMP规定。物料由质量部门批准后进行采购、验收,入库后还需进行必要的检验,不存在物理、化学和生物污染,产生风险的可能性较小,故该步骤并非关键控制点<sup>[6]</sup>。

### 2.2 粉碎过筛环节的HACCP判断

粉碎环节主要针对原辅料,通过高效粉碎机进行粉碎,经80目筛网过筛,置于清洁的专用容器供配料用。该步骤在洁净区内进行,粉碎机已提前进行清洁,因而不存在交叉污染,基本无物理、化学污染,因此该步骤也不能成为关键控制点<sup>[7]</sup>。

### 2.3 配料环节的HACCP判断

配料过程在专用的洁净配料间进行,准确称取已处理好的原辅料,分别放入专用的洁净容器中并进行标记,复核无误后供制粒用。此过程无交叉污染,无化学、生物污染,也不应成为关键控制点<sup>[8]</sup>。

### 2.4 制软材环节的HACCP判断

2.4.1 黏合剂制备过程分析 制粒过程中涉及到黏合剂的制备,此过程易产生化学、生物污染。黏合剂的制备流程:先配制A料(16%淀粉浆):将已备好的淀粉用少量纯化水润湿均匀成糊状,再用80℃以上的纯化水冲浆,边冲边搅拌,过20目筛,制成淀粉浆(应均匀、澄清、无结块、无生粉)。配制B料(8%羟丙甲纤维素溶液):取羟丙甲纤维素,用80℃以上的热水1.5kg溶解均匀后,加纯化水至7.5kg,浸泡搅拌至溶胀均匀的溶液,过20目筛(溶液应均匀、澄清)。在搅拌条件下,缓缓将B料加入A料中,搅拌均匀,制得所需的黏合剂。该步骤在操作过程中严格遵守相应的操作程序,所涉及器具已按照规程清洁,基本不存在生物污染,因而该步骤也不应成为关键控制点。

2.4.2 软材制备过程分析 将已备好的原辅料依次投入搅拌机,搅拌15min,混合均匀后缓缓加入上述黏合剂,直至物料干湿适宜,继续搅拌15min,制成符合要求的湿料。该步骤需特别注意黏合剂的加入量,黏合剂用量的多少将直接影响其质量。该步骤基本为机器操作,机器已按照相应清洁规程进行清洁,无生物污染,因此也不应成为关键控制点。

### 2.5 制粒环节的HACCP判断

使用摇摆式制粒机进行制粒,按照操作规程将30目筛网安装进入摇摆式制粒机中,启动颗粒机进行制粒。该步骤同样为机器操作,在制粒前已经按照清洁规程对筛网和摇摆式制粒机进行清洁,且该制粒机为该产品专用设备,无残留药物交叉污染,因此也不应成为关键控制点。

### 2.6 干燥环节的HACCP判断

将制成的湿颗粒置于干燥盘中,每盘烘盘中放入的湿颗粒量适宜、厚度不超过2cm(质量为1.5~2.0kg),按从上至下的顺序依次将装好料的烘盘送入烘车,将装满料的烘车推入循环热风干燥箱进行干燥。在干燥过程中,干燥温度控制在(65±5)℃,中间上下翻盘松动1次,直至颗粒干燥至水分不大于5.0%<sup>[9]</sup>。干燥过程中,如果未能达到预设的温度和时间,会使物料中的微生物含量超标;如果物料水分含量未达到预设的标准,会使物料变质,且在后续步骤中也不能将之消除,因而该步骤为关键控制点。

### 2.7 整粒与混合环节的HACCP判断

将上述干颗粒用14或16目筛整粒,整粒过程中均匀加入已配好的硬脂酸镁,整粒结束后置多向运动混合器中进行混

合均匀,混合时间为30 min。混合后的颗粒放入专用容器,准确称定质量,密封,贴上物料标识卡。整粒时筛网可能发生破裂,引发金属污染,且此污染在后续操作中不能消除,因而该步骤也可作为关键控制点<sup>[10]</sup>。

## 2.8 压片环节的HACCP判断

车间工艺员根据质量检验部门的检验报告书的干颗粒含量计算理论片质量,并填写在压片生产记录上。车间操作人员按压片机标准操作规程装机,安装直径为5.5 mm的圆形冲模,在空车试化学机正常后,方可进行正常压片。该操作步骤易产生化学污染,但压片前已按标准操作规程清洁,操作过程也严格遵照压片机的标准操作规程运行,因而此过程并非为关键控制点。

## 2.9 内外包装环节的HACCP判断

按设备标准操作规程确认铝塑泡罩包装机所安装的模板、模具符合包装规格。核对聚氯乙烯(PVC)、铝箔内包装材料,空车联运试车正常后按包装要求进行包装。按6粒/板进行铝塑泡罩包装,包装过程中控制冲裁速度。在包装全过程中,应随时观察铝塑包装的泡眼、热封、批号及外观情况,挑出不合格品,发现异常情况及时处理。该过程虽基本为机器操作,机器也已按照规程进行清洁,但热封时温度控制不合理将导致包装不严,造成药品污染或潮解,不利于药品长期保存,因而此步骤应成为关键控制点。

经对氯雷他定片湿法制粒压片工艺的具体分析,可确定此工艺中的潜在危害,并依据决策树确定工艺中各关键控制点,即干燥、整粒与混合、内外包装3个环节,详见表1。

表1 氯雷他定片生产过程危害分析

Tab 1 Hazard analysis in Loratadine tablets production process

步骤	潜在危害	是否存在危害	判断依据	预防危害措施	是否为关键控制点
原辅料	生物污染	否	环境中存在的微生物	在后续的干燥步骤中可消除降低	否
粉碎过筛	物理、化学污染	是	粉尘;粉碎机中药物残留	局部除尘;清洁规程	否
配料	化学、生物污染	是	使用称量工具引起交叉污染;称量时粉尘飞扬引起交叉污染	清洁规程;局部除尘	否
制黏合剂	化学、生物污染	是	制备所需器具引起污染	操作规程;清洁规程	否
制软材	化学污染	是	搅拌器残留药物引起交叉污染	清洁规程	否
制粒	化学污染	是	残留药物引起交叉污染	清洁规程	否
干燥	生物污染	是	干燥时间及湿度未达到规定要求	重新干燥	是
整粒与混合	物理污染	是	筛网破损导致残渣与金属颗粒	金属颗粒控制	是
压片	化学污染	是	压片机残留药物引起交叉污染	清洁规程	否
内外包装	生物污染	是	热封不严	检验包装是否漏气	是

## 3 关键控制限值的设定与监控系统的建立

按照危害分析的结果,物料的干燥应成为第1个关键控制点。在该步骤中,生物污染将对物料质量产生较大影响。在对颗粒进行干燥时,可除去物料中多余的水分,使物料不易潮解,以利于物料的保存。同时,对颗粒进行干燥也会杀灭一部分微生物。如果干燥不充分,会使物料潮解、微生物滋长,导致物料变质。一般对其进行干燥时,宜将温度控制在(65±5)℃范围内,干燥1~2 h,将水分控制在5.0%以下。其中,干燥时间也不宜过长,否则易使物料成糊状、碳化。通过上述分析可以确定,该步骤的预防措施的关键是控制干燥温度。为了监测干燥温度是否满足关键控制限值的条件,通过对氯雷他定片的微生物限度进行监控,确保细菌数≤1 000 CFU/g、霉

菌数≤100 CFU/g、不得检出大肠埃希菌,此监控按照1次/批的频率进行。通过监测微生物的限度来验证监控体系的有效性,若微生物超标,说明干燥温度已偏离关键限值,则应采取风险控制措施;通过调节干燥时间、托盘颗粒的厚度等控制干燥温度。同时,保证颗粒干燥温度与时间有完整无误的记录,并记录微生物的检测情况。

生产过程中的整粒与混合是第2个关键控制点。此过程可能产生物理污染,整粒过程中筛网破裂将产生一系列金属碎屑,伴随整粒操作进入物料,使物料重金属含量超标。整粒后,污染继续存在,将严重影响产品质量。为保证产品质量,应控制重金属含量(关键限值)≤20 ppm可通过在摇摆式颗粒机进料口下端安装永久性磁铁,用金属探测设备的方法来降低或消除危害发生的可能性。

内外包装是第3个关键控制点。在包装时可能存在生物污染。氯雷他定片外包材料为铝塑,内包材料为PVC、铝箔。用分装机封口时,设定适宜的热封温度,将片剂按6粒/板进行铝塑泡罩包装。若包装不严密,将使药片潮解,最终变质。此过程的热封温度为关键控制限值,应将温度控制在(110±5)℃。为了对这一步的关键控制限值进行监控,可安排质检人员在连续包装时,每隔20 min进行1次抽样检查,以判断热封是否有效、有无破损,同时记录检查结果。若结果出现偏差,应及时调整分装机的相关参数,使其满足规定的要求。

根据新版GMP的要求,企业应建立关键控制点的监控程序(系统),包括对监控对象、监控方法、监控频率与监控人员进行规定,并进行现场巡查与记录。当监控过程中显示有失控倾向时,应在偏差发生前对生产过程进行调整,确保对氯雷他定片的生产过程进行有效控制。

## 4 建立HACCP工作计划与验证程序

在对氯雷他定片的生产过程进行危害分析、找出关键控制点、确定氯雷他定片生产的关键控制点和关键控制限值、建立相关控制点的监控体系、制订有效的风险控制措施的基础上,根据新版GMP的要求,建立相应的HACCP工作计划。按照上述工作计划,在氯雷他定片的生产过程中实施HACCP计划。氯雷他定片HACCP计划见表2。

表2 氯雷他定片HACCP计划

关键控制点		显著危害	关键限值	批次			控制措施	记录
				对象	方法	频率		
干燥	生物污染	干燥温度	微生物限度	微生物检测	1次/批	质量保证	调整干燥时间 托盘颗粒厚度	微生物检测 干燥温度
整粒与混合	物理污染	重金属含量	筛网碎屑	金属探测设备	每次生产过程	岗位操作	摇摆式颗粒机 安装永久性磁铁	金属检查结果
内外包装	生物污染	热耐温度	包装品	抽样检查	包装过程 每20 min 1次	质量检验	重置分装机参数	热耐温度、 抽样结果

HACCP计划建立后,根据新版GMP的要求,也要进行必要的验证程序,对方法、程序和试验进行校验、审核和记录,包括随机抽样检查物料状况、对物料状态进行分析等,验证关于氯雷他定片生产的HACCP体系是否能最大程度地将危害控制在限度内,符合新版GMP等各项要求,确保产品质量安全。

根据HACCP计划,对其执行结果进行运行效果评价,见

表3。在氯雷他定片的生产过程中采用HACCP计划以来,关键控制点上的产品及相应环节均保持在合格水平及以上,有效降低或避免了危害发生的可能性。

表3 HACCP体系试运行结果

Tab 3 The test run results of HACCP system

样品名称	样品量,件	检测结果,CFU/g			合格率,%
		细菌	霉菌	大肠埃希菌	
原辅料	100	≤1 000	≤100	无	100
过筛颗粒	100	≤1 000	≤100	无	100
成品	100	<1 000	≤100	无	100

在氯雷他定片的生产过程中,通过片质量、硬度、脆碎度等一系列指标来观察HACCP实施后的效果。在一批氯雷他定片的生产中,每隔15 min对其压好的片质量进行测量,具体数据见表4。多次测量平均片质量基本为60 mg,片质量差异在±5%达到内控标准。

表4 氯雷他定片质量记录(mg)

Tab 4 Weight record of Loratadine tablets (mg)

取样时间,min	序号																				平均片质量
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	
15	58	59	60	60	62	62	61	61	62	63	58	57	61	61	62	62	63	63	63	62	61.00
30	57	58	59	59	58	60	62	62	60	61	60	61	61	60	60	60	61	61	60	60	60.00
45	60	59	60	61	60	60	62	60	60	60	61	62	63	61	60	59	60	60	60	60	60.35
60	60	59	60	62	61	59	60	59	60	59	60	61	60	61	60	60	58	59	60	60	59.90

按2010年版《中国药典》附录要求进行脆碎度试验,称取6.48 g成品(约102片),在25 r/min、100 r的参数下进行测试,精密称定为6.475 g,脆碎度为0.077%,符合内控标准。称取10片测试其对应的硬度,结果平均硬度为30.08 N。

通过以上相关试验可以验证,HACCP体系的实施有效提高了产品质量,降低了危害发生的可能性。

## 5 建立各项程序和记录的档案

为了有效执行HACCP计划并建立可追溯的证据,记录档案必不可少。文件记录可提供纠偏行动,这些纠偏行动是关键限值得到满足或当偏离关键限值时采取的,文件记录也方便检查各程序阶段、各岗位工作的完成情况。具体记录应包括:HACCP计划及支持性文件,关键控制点的监控记录,纠偏行动的记录以及验证活动的记录。

# 全国食品安全抽检监测工作推进会在青海召开

本刊讯 全国食品安全抽检监测工作推进会于2015年7月30—31日在青海召开。会议贯彻落实国家食品药品监督管理总局关于加强食品安全抽检监测工作的重要部署,通报了2015年上半年工作进展,对下半年抽检监测组织实施、核查处置、信息公开、汇总分析和信息系统建设等工作进行了部署。总局副局长滕佳材出席会议并讲话。

会议指出,经过全系统共同努力,上半年抽检监测工作取得阶段性进展,及时发现和处置了一批食品安全风险问题,对研判当前食品安全状况、提高监管效能、倒逼企业自觉守法、引导理性消费发挥了重要的积极作用。

会议要求,2015年下半年抽检监测要重点做好五方面工作。一是合理分工。实行抽检监测国家、省、市、县合理分工、各有侧重、避免重复、扩大范围,逐步实现抽检监测的全覆盖。二是突出重点。检验项目上,要突出食品中农药兽药残

## 6 结语

通过以上分析不难发现,将HACCP体系运用于氯雷他定片湿法制粒压片工艺,并对其进行危害分析和确定关键控制点、关键控制限值,建立相关的监控体系和监控措施,可以较为完整地体现其在该工艺中应用的可行性与有效性。由此表明,对于其他采用湿法制粒工艺的药品,该体系也可用于进行风险控制,从而有助于药品生产企业更好地执行新版GMP,有效提高产品质量,具有较好的推广价值。

## 参考文献

- [1] 肖江宜,平其能.质量风险管理在药品生产企业GMP实施中的应用[J].中国新药杂志,2009,18(22):2102.
- [2] 陈易新.对实施药品风险管理的思考[J].中国药房,2010,21(2):97.
- [3] WHO. Application of hazard analysis and critical control point (HACCP) methodology to pharmaceuticals[EB/OL]. [2015-07-20].http://www.gmp-compliance.org/eca\_guide-line\_2239.html.
- [4] 陈芳,黄泰康,姚丽娜.应用危害分析和关键控制点原理分析中药注射剂生产过程的危害及其预防措施[J].中国药业,2012,21(12):1.
- [5] 董慧敏.HACCP在企业危机管理中的应用[J].管理观察,2008(4):23.
- [6] 陈炜.HACCP体系在我国的应用现状分析及前景分析[J].宁夏农学院学报,2004,25(2):95.
- [7] 李钧,刘理,许吉海.制药企业如何开展培训[M].北京:中国医药科技出版社,2005:256.
- [8] 宋敏,黄泰康.口服固体制剂生产的风险监管策略研究[J].中国药房,2013,24(1):4.
- [9] 孙巍,李玲,丁丽霞.WHO关于危害分析和关键控制点方法在药品中的应用介绍[J].中国药事,2007,21(8):638.
- [10] 冯敏,顾贵强,朱佳廷,等.冷却肉辐照保鲜HACCP体系的建立[J].金陵科技学院学报,2013,29(4):189.

(收稿日期:2014-11-27 修回日期:2015-07-20)

(编辑:杨小军)

留、食品添加剂滥用和非法添加、致病菌、重金属、污染物质等安全性指标;抽检频次上,要做到蔬菜、畜禽、肉类、水产品等高风险品种每月抽检,较高风险产品每季度抽检。三是规范行为。抽检样品应坚持问题导向,强化随机抽样,提高问题发现率。抽检和复检工作要严格规范,严禁弄虚作假,确保结果准确可靠。四是依法处置。对不合格产品要及时责令企业采取下架、召回等措施,并视情况采取停业整顿等措施。涉嫌犯罪的,及时移送公安机关追究刑事责任。五是及时公布。抽检情况要在检验结果出来后第一时间向社会公布,同时要做好抽检数据的统计分析和公布工作。

各省、自治区、直辖市和新疆生产建设兵团食品药品监督管理局有关处室负责同志、部分省级局负责同志,总局食监三司有关负责同志和中检院负责同志参加了会议。