

Cleaning Validation for the 21st Century: Overview of New ISPE Cleaning Guide

21 世纪的清洁验证：新版 ISPE 清洁指南概述

By Andrew Walsh

本文为正在起草中的 ISPE 清洁指南概述。该指南将为实施清洁工艺与验证提供一种基于科学与风险的方法。

介绍

ISPE 和制药界的代表一起合作开发出一种基于科学和风险的方法来避免交叉污染，并通过各种案例来确定进行清洁验证的范围和程度。

本 ISPE 指南“基于科学和风险的清洁工艺开发和验证”将会使用基于科学和风险的方法，依照 ICH Q7-Q10、FDA 的 21 世纪 cGMPs、FDA 的 PAT 倡议、FDA 的工艺验证指南，以及统计学方法“六西格玛”和“卓越运营”中的新原理，来描述如何实施清洁程序。本指南也将描述如何实施符合 FDA、EMA 和 MHLW 监管期望的清洁程序。参与编写本指南的全球化团队包括参与原料药，临床用药品，药品和生物制品生产的清洁、清洁验证、质量保证、毒理学以及六西格玛的专业人士，以及 FDA 的代表。

背景

清洁验证是药品、生物制品、保健品以及医疗器械等行业所必须进行的工作。不论是从监管还是行业的立场来看，清洁验证都被认为是一项能够使产品交叉污染受到控制，保证患者安全性和产品质量的重要工作。

在众多 cGMP 合规要求的大环境下，清洁验证已经成为一项必须要投入大量资源和时间来持续进行的活动。就拿一项简单的项目管理分析来说，一个生产多种产品，拥有多套设备，使用多套清洁规程的车间进行清洁验证很可能将需要数年时间来完成。考虑到生产企业不可能每一天都安排和实施清洁验证的事实，以及各种支持性工作诸如方法开发、方案撰写、实验室分析以及完成报告的需要，清洁验证将消耗企业相当可观的时间与资源。

当今的制药企业已经做出了各种努力来减少时间和资源的支出，例如使用专用的设备，或是转而使用一次性设备。但这些策略潜在的低效率和高消耗会在其他方面表现出来。即便制药企业做出了这些努力，但部分事实表明，无论从哪点来看，清洁验证似乎永远无法完成。这点强调了，如无法集中地将精力和资源投入到解决最为关键的问题上，则建立一套有效且高效的清洁程序无异于痴人说梦。

通过合适的清洁工艺开发以及恰当的风险分析，制药企业可以建立起一套精简且基于科学与风险的清洁程序来保证患者的安全以及产品的质量。

药品生产正处于其历史上的剧烈变革时期。在过去的数年中，这个高度保守的行业里已经出现了许多崭新的发展，不论是来自于监管者还是行业自身。来自于 FDA 的新发展包括“21 世纪 GMPs”，“质量源于设计”（QbD），“工艺分析技术”（PAT），以及新版本的工艺验证指南。而国际上还有新的 ICH 指南，特别是 Q7a 至 Q10，也成为了另一股促进行业革新的主要力量。而企业在生产方面的自身发展包括“精益生产”，“六西格玛”，以及“卓越运营”（OpEx）等，这些发展的产生来自于企业自身控制成本和更好供应市场的压力。现在，所有这些发展会聚成一股合力，促使整个行业在药品开发和生产方面进入基于科学和风险以及成本效益的新轨道，进而确保患者的安全与产品的质量。而对于一项关键生产工艺来说，清洁及其验证工作能够从以上所有这些活动中受益。

清洁，和其他许多工作一样，都已经被业界理解为仅与法规期望所相关。在特别的情况下，清洁变得与“工艺验证”联系紧密。在八十年代末九十年代初，FDA 和其他监管部门开始将清洁作为一种工艺来要求，要求企业像工艺验证一样对其进行“验证”。与此同时，在著名的 Barr Labs 事件发生期间监管部门做出的许多关于清洁的法律决定更是坐实了此种观点。结果，大量的人力物力开始投入到“验证”清洁规程上，但是不幸的是，这些资源都没有能够投入到清洁这个过程本身上。

在许多时候，企业进行验证的清洁规程并没有质疑过其是否为最有效或最佳的方法，甚至对他们所用的清洁剂是否恰当也没有提出过疑问。在这种情况下经过“验证”的清洁规程也许并非最佳的选择。

进行清洁验证时使用传统的首先建立方案，之后进行三批“工艺验证”的方法。由于这类“工艺验证”方式的传统，业界仍然纠结于如何才能正确设定“预先确定的可接受标准”。工艺验证结果的检验需要预先确定的标准。这引发了一个问题：“如何才能为清洁建立预先确定的可接受标准？”这种“工艺验证”方式在进行时甚至没有人去质疑进行三个清洁验证批是否恰当，或是预先确定的可接受标准是否恰当。也许正如 FDA 新版工艺验证指南中所建议的那样，曾经被认为是一种工艺的清洁活动，应当和其他工艺区别看待与评价。

ISPE 出版的本指南将会为业界提供满足监管期望的新方法，并将根据科学原理和风险提供对于清洁及其验证工作的新观点。

法规及本指南在清洁工艺方面的运用

作为避免交叉污染的方法，制药设备的清洁是 cGMPs 的一个基本观点。清洁本身是一个相对简单的工艺，然而，由于企业面对各式检查的压力以及行业内为解决监管问题而创造的错误做法，清洁验证已被变为一种复杂、昂贵、费时的的工作。尽管如此，上面提及的行业中的各方面都提供了在清洁领域做出明智变革的方法，这些方法能够在为有效清洁提供高度保证的情况下，减少工作的复杂程度，降低开支并缩短验证过程。在讨论应如何革新和改进清洁工艺及其验证之前，让我们先来了解一下各法规自身和本指南对于清洁工艺的目标。

美国联邦法案

21 CFR 311.67(a)中要求：

“设备及用具必须在恰当的周期内进行清洁、维护及消毒，以避免其故障或污染造成药品的安全、性质、质量或纯度超出官方或其他已设定的要求。”

同样的，21 CFR 111.27(d)中提到：

“如有必要，须对用于生产、包装、贴签，或是用于储存药品或膳食补充剂的所有设备、用具和任何其他接触表面进行维护、清洁和消毒。”

21 CFR 820.70(e)中也提到：

“控制污染。每个生厂商都应该建立与维护规程，用以避免设备或产品遭受到可能对产品质量造成不良影响的物质的污染。”

从这些条文中可以发现，清洁程序必须确定诸多必备的要素，如清洁的范围，维护清洁状态的周期，以及需达成的目标。总污染要达到一定程度才能够影响产品的性质，剂量或者纯度。而如此水平的污染在清洁之后是不允许存在的。尽管如此，在某些情况下，低于上述总污染水平的工艺残留物仍可能会影响患者安全及产品质量。所以清洁程序的一个目标就是要确认在清洁后总污染水平在限度以下，同时任何的工艺残留物都不会危害到患者的安全和下批产品的质量。

ICH Q9 指南

ICH Q9 指南中阐述了质量风险管理两项主要原理：

- 质量风险的评价都应该基于科学原理，并且最终都应当与保护患者相联系。
- 质量风险管理过程所采用的方法、措施、形式及形成的文件应当与存在风险的级别相适应。

要将这些原理应用于清洁，很明显需经过风险分析来建立清洁规程，应基于科学原理来评估清洁工艺可能对患者安全和产品质量产生的风险。所有工作的深度，例如清洁的开发，

清洁的验证，清洁的确认，监控等，都应该由相应风险的水平来确定。ISPE 基准指南：基于风险的药品生产 (Risk-MaPP) 中已经就这些内容做了示例。

21 世纪 cGMPs

在 FDA 指南“21 世纪制药 cGMPs – 一种基于风险的方法”中，有四项与清洁有关的原理：

- 鼓励制药企业尽早采用新的先进技术。
- 促进企业应用现代的质量管理技术，后者包括在药品生产及质量保证的所有方面都应用质量体系的方法。
- 鼓励使用基于风险的方法，用于解决企业和监管部门双方都关注的关键领域问题。
- 确保监管部门的审核、合规以及检查政策都基于第一流的制药科学原理。

要将这些原理应用于清洁，那么工作的深度，例如清洁的开发和验证，都应该由相应风险的水平来确定。并且，鼓励使用现代技术来执行这些基于风险的方法。

PAT 指南

FDA 指南“PAT – 一种创新性的药品开发，生产和质量保证的体系”中表明：

- PAT 体系的目标是为了设计和建立能够在生产结束时持续保证预定质量并被深入理解的工艺。这样的规程必须与质量源于设计的基本理念相一致，也应能够在提高效率的同时降低质量和法规方面的风险。
- 使用在线和/或近线监测和控制的方法来缩短生产周期。

在 PAT 指南中，清洁作为一种工艺，应当经过设计和开发的阶段，并被深入的理解。鼓励使用在线和/或近线监测和控制方法。

质量源于设计

尽管 ICH Q8 附录中所阐述的质量源于设计 (QbD) 概念大多用于解决产品生产工艺上的问题，但是其中的原理同样适用于清洁工艺，例如：

- 选择一个合适的清洁工艺
- 确定一项控制策略 (CS)
- 系统性地评价、理解和优化工艺，包括：
 - 通过前期的知识累积、试验和风险评估，确定可能会影响产品关键质量属性 (CQAs) 的原料属性和工艺参数。
 - 确定原料属性及工艺参数与产品 CQAs 之间的功能性联系。
- 将对工艺的深入理解与质量风险管理相结合，建立合适的控制策略，比如建议研究设计空间 和/或实时放行。

正如 ICH Q8 附录中所阐述的那样，使用一种系统性方法来研究清洁工艺，能够促进对清洁工艺的持续改进和创新，不被已经验证的参数束缚，不被繁杂的变更控制程序所限制。

工艺验证：通用原理与规范

本指南希望能够与包含产品生命周期概念的工艺验证，以及现行的 FDA 关于 ICHQ8-Q10 的指南保持一致性。同时，本指南还希望能够解释那些直接适用于清洁，清洁验证以及 FDA 工艺验证指南的指导方向的概念。

- 清洁工艺的设计 – 获得并积累对工艺知识的理解
 - 实验设计（DOE）的应用
 - 多因素的相互影响
 - 使用风险分析工具去筛选潜在的变量
- 清洁工艺确认
 - 使用统计学方法来分析所有获得的数据
- 持续清洁工艺确认
 - 使用统计工艺控制（SPC）技术
- 持续改进
 - 使用历史数据（监控等）或技术革新来改进清洁工艺

本指南中的各元素将与 FDA 工艺验证指南中的各元素所提供的框架相匹配。

卓越运营与六西格玛

卓越运营可被定义为以满足客户需求，改进质量，提高收率，加快周转以及减少废品率的方式来经营企业。六西格玛可被定义为一种为了降低工艺缺陷而被使用的一种严格的，由数据驱动的方法和数学。

这两种方法都为改进工艺与提高质量提供了统计学的工具。由于对于一项工艺的清洁能够被检测，故这些技术能够被有效地用于改进清洁工艺，加强药品的安全和质量。

基于本指南的清洁目标

如果将本指南中的各元素以及上文提及的各定义融入到一整套的原理当中，那么清洁工艺的未来就呈现在了我们面前。这其中包括了五项主题，即科学原理、风险、设计、验证，以及控制。本指南的目标如下：

科学原理

恰当的清洁程序应基于第一流的制药科学原理，并设计和开发出能够在其结束时能够持续的确保预定质量效果的清洁工艺。建立清洁程序时应将科学知识和原理纳入考虑范围，后者包括但不限于：

- 加强对工艺的理解
- 分辨、确定、分析、评估、控制以及管理偏差的根源，后者即风险的来源
- 确定、设计、开发、优化、控制以及确认清洁工艺和清洁效果评估的方法学
- 工艺分析技术（PAT）的设计和執行
- 描述、分析、加工、解读和评估从清洁工艺开发和验证试验中获得的信息和数据

风险

建立清洁工艺必须进行针对产品质量的风险评估。评估需基于科学知识，其不仅需要集中于解决企业和监管部门双方都关注的关键领域问题，而且最终必须与患者安全以及产品质量相联系。通过考量众多与清洁相联系的因素，能够评估出建立清洁工艺所带来的风险水平。相关的问题诸如：

- 工艺残留物质的危害是什么？
- 清洁工艺本身是否有危害？
- 清除工艺残留物质有多困难？
- 清洁工艺的有效性有多高？
- 工艺残留物质是否难以被检测到？
- 我能否看到低于安全限度的工艺残留物？
- 我能否通过目视来检查到设备的所有表面？

根据此类问题的答案，清洁工艺能够在图 1 中找到自己的定位。

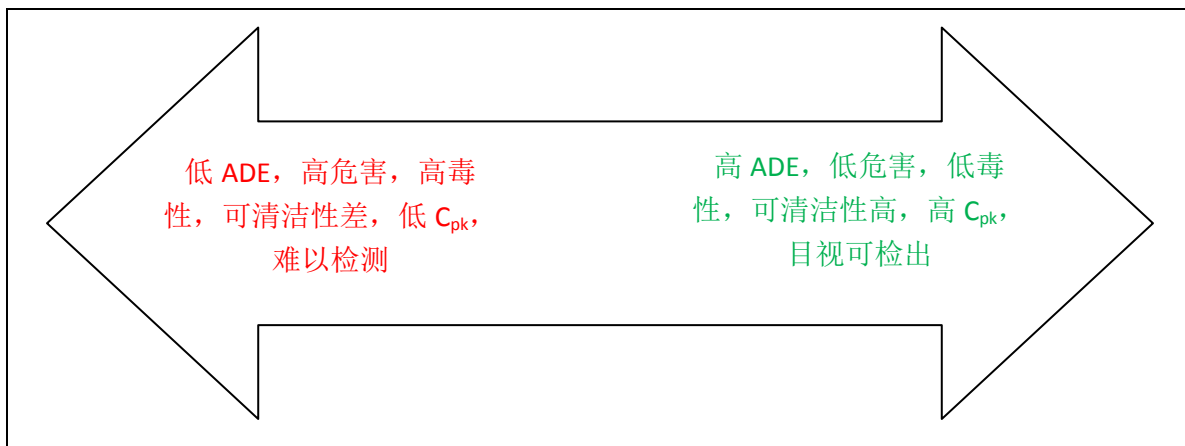


图 1. 每日最大可接受剂量（ADE）

设计

为了达成既定的目标和质量要求，清洁工艺和相关的活动都应该运用科学知识和原理来进行设计。这样的清洁工艺将会与“质量源于设计”的基本信条保持一致，并且在持续有效改进的情况下将会降低对于患者安全、产品质量以及监管问题的风险。清洁工艺必须包括系统性的评估、理解和改进过程：

- 通过前期的知识、试验和风险分析，确定原料属性和清洁工艺参数（例如，清洁剂，产品可清洁性，原料，降解产物，时间，温度等等）。这些属性和参数都能够影响清洁的关键质量属性（CQAs）。
- 通过对清洁操作空间和设计空间（比如设计实验）的理解，确定原料属性和清洁工艺参数与清洁 CQAs 之间的功能性联系。
- 运用对科学原理和清洁工艺的知识积累以及理解，对清洁工艺进行持续改进

验证

本指南中所表述的验证包括所有用以确保有效清洁工艺的验证与确认活动。基于风险的大小，开发工作的阶段，或是产品理解的程度，需要对更高风险的清洁工艺进行更高水平的验证或确认工作，使它们相适应。例如，风险较小的产品清洁工艺可以通过单独的目视检查来进行验证或确认。另外，比如早期的产品可能需要进行水平较高的确认工作，直到对于产品的理解能够证明风险较低且可以降低确认工作的水平。

控制

必须建立合适的控制策略。后者可以包括深入的工艺理解以及采用与质量风险管理相结合的新技术。合适的控制策略可以包括使用目视检查进行的清洁设备实时放行，PAT，或是使用多变量分析的实时建模分析。

风险和科学原理在清洁工艺中的应用

清洁风险评估

在 ICH Q9 和 ISPE 的 Risk-MaPP 基准指南中都已经就药品生产中的“风险”主题进行了讨论。风险可以被定义为：

风险=f（危害，发生概率）

即风险为危害严重性和危害发生概率大小的函数。

根据清洁的目的，风险可进一步被定义为：

风险=f（危害，发生概率，可检测性）

或

风险=f（工艺残留物的严重性，工艺残留物的含量水平，工艺残留物的可检测性）

如需使所进行的风险分析具有可靠性，则必须使用科学的方法（例如风险管理工具）来确定由产品（例如原料药，降解产物，中间体）、清洁剂或生物负荷/内毒素所带来的风险，来评价清洁工艺去除工艺残留物，使之含量水平可获接受的能力，和检测与定量清洁后工艺残留物余量的能力。

风险分析可被用于为清洁验证建立科学依据。需要基于风险来评价哪种工艺残留物应该被检测。根据风险的等级，需要对更高风险的清洁工艺进行更高水平的验证或确认工作。

清洁的危害分析

FDA“清洁工艺验证检查指南”中的可接受限度章节阐明，“检查的目的是为了确保任何限度都具有科学合理性。”因此，限度必须从工艺残留物可能带来的实际危害中找出并加以确定。

一种工艺残留物所带来的危害可以由毒理学评估来确定，后者应由有资质来做出这类评价的人员进行，例如毒理学家。这种毒理学评估将是对被研究物质所有相关毒理学数据的全面性回顾。关于大量原料药的临床前与临床数据都可以作为制药企业评估之用。当获得这类数据时，每日最大可接受剂量（ADE）就能够确定并用作衡量一种物质带来危害的严重性。用于计算 ADE 的毒理学标准规程已被使用数十年，其同时也是 ISPE 发布的 Risk-MaPP 指南的基础。ADE 能够被用于计算“最大安全残留量”，用于评价工艺残留物的数据，确定其风险水平。当无法获得 ADE 资料时，比如处于中间体或化合物的早期开发阶段，则可使用诸如“毒理学关注阈值”等方法。

同时还应当考虑设备设计中存留的潜在危害。设备的设计应该能够有利于对其进行清洁、检查和监控。

清洁剂的选用应该基于科学原理和他们自身的危害水平。较好的作法是都是选用成分都被列入 GRAS 名单的清洁剂。如果有清洁剂并非 GRAS 成分，那么 ADE 就应被用于计算“最大安全残留量”，用于评价工艺残留物的数据，确定其风险水平。

前一次生产可能残留的生物负荷风险，以及在清洁工艺过程中或之后产生微生物增殖的可能性及危害都应该进行评估。例如，设备保持污染状态或清洁状态中的潜在危害就应该进行评估。

清洁的危害可能性

在确定某成分的危害并且已计算得到 ADE 及相应“最大安全残留物”后，应采取措施尽可能减小并评估其发生的可能性。

在正式采用之前，应该对清洁规程进行风险评估，例如，使用失效模式和效果分析（FMEA/FMECA）或其他风险管理工具来减小清洁失效的风险，对其进行改进，使其更加

可靠和稳定。如果工艺残留物的危害严重性，余量以及可检测性都能够被定量，那么相应清洁工艺就能够由风险管理工具来进行评估。依据工艺残留物的危害严重性，发生的可能性以及检测能力各自的大小，能够为所有清洁工艺步骤确定风险序列数（RPN）。然后可根据风险序列数的大小来采取措施，消除或减小工艺残留物的风险。

工艺残留物数据应在清洁工艺开发阶段获得，并且经统计学分析，与“最大安全残留量”进行比较，以评估交叉污染的相关风险。如果风险较高，则应增加检测手段，并在清洁风险评估中进行文件记录。污染的潜在可能性越高，则越应进行更多的工作和更好的文件记录来保证产品质量和患者安全。而污染的潜在可能性较低时，应只要求付出较少的努力和文件记录工作，使之与风险水平相适应。如果无法将风险降低到可接受的水平，则被清洁的设备应该被指定为专用来避免交叉污染或直接停用。

当风险分析结果显示有微生物污染风险，比如无菌生产用设备，设备存放时间等，应获取微生物污染数据，并进行评估，确定发生可能性的水平。微生物污染数据的评估方式与产品残留物的类似。已有文章阐述过基于科学的微生物污染数据评价方法。如风险分析显示微生物污染并不是主要或关键问题，例如非无菌生产设备，则并没有必要获取微生物数据。

建立清洁程序和清洁主计划必须根据危害分析和风险评估的结果进行。

清洁效果的检测

危害的可检测性是降低风险的重要因素。如果某项危害能够被看到或是检测到，则在继续生产前即能立刻采取措施消除或降低危害。

有多种方法来检测工艺残留物，他们能够用于评价清洁工艺，也适合于检测各种不同水平的风险。一般来说，目视检查、电导率、总有机碳分析，以及 HPLC 等都被用于清洁验证试验。

目视检查是清洁验证和确认的有效方法。目视检查能够检测到集中积聚于较小面积的污染物，而取样或其他的分析方法则可能会检测不到这类污染物。所有经过清洁且在视力可见范围内的表面的清洁程度都应该通过目视检查来评估和证明。目视检查的限度应由工艺残留物来确定。特定量的工艺残留物积存于设备表面能够帮助建立目视标准（“设备表面”），后者可用于确认检测者的资格。业界已经做了广泛的工作来证实目视检查的适用性和有效性。对于低风险的产品来说，使用目视检查是最为恰当的方法。（注：如果较高风险的产品能够通过简单的目视来进行监测则也可使用这种方法。）

电导率测定是另一种用于检测导电性物质（带电的或离子化的）含量的非常灵敏的工具。它在确定大多数清洁物质或部分产品的残留检测中非常有效。电导率测定在确定 CIP 清洗循环的完成中使用最为广泛。电导率也能够适用于大多数的低风险产品，尽管如此，只要经过科学的论证，其也同样可以用于检测高风险的产品。

总有机碳（TOC）分析是另一项用于清洁验证的强大工具。总有机碳分析简单、快速，能够在较低水平检测出包括水溶性物质在内的大多数制药原料残留物。总有机碳分析方法的

建立非常简单，当要求分析擦拭样品时应成为第一选择的分析方法。总有机碳适用于从低到高各种不同水平风险的清洁工艺。

HPLC 是可用于检测工艺残留物的一种高灵敏度工具，并已经广泛用于清洁验证的研究。对于工艺残留物来说，HPLC 的分析方法一般都是由产品含量分析方法转化并验证，作为痕量分析使用。HPLC 方法特异性强，能够给出特定工艺残留物的信息。在诸如目视检查和总有机碳无法被采用的情况下应该采用 HPLC 方法。对于那些使用上述分析方法无法获得满意解决的高风险清洁工艺，HPLC 是最恰当的选择。

对于已经验证的清洁工艺来说，在风险最高的环节应该采用监控程序，如有可能应基于 PAT 进行设计。鼓励使用在线和/或近线的传感器来确定清洁的完成与否。监控程序中使用诸如目视检查、总有机碳、pH 和电导率等分析方法是合适的。

综上所述，表 A 列明了危害，发生概率和可检测性在清洁工艺中的各种要素。

风险参数	危害	发生概率	可检测性
风险分类	(严重)	(发生可能性)	(可检测性)
清洁要素	- 原料残余 - 清洁剂残余 - 微生物生长 - 降解产物	- SOP 风险分析 - 培训项目 - 擦拭数据的统计学分析 - 基于数据的风险分析	- 目视检查 - 在线传感器 - 近线 传感器 - 其他监控手段

表 A。

总结

上述指南将会为建立一个符合科学原理并基于风险的清洁方法提供基本的框架。本指南将会解决诸如应使用怎样程度风险分析方法来建立基于健康的限度，如每日最大可接受剂量（ADE）和最高安全残留量（MSC）。

本指南将会适用于所有健康用品，医用品，化妆品，包含药物的消费产品（原料药，制剂，兽药，生物制品与临床用药品），膳食补充剂，以及医疗器械的清洁工艺的开发与验证工作。

译者注：

1. 文中所提到的“本指南”即 ISPE 所要出版的新清洁验证指南

2. 为了做到翻译的精简，文中所有的 on-line 和 in-line 都合并翻译为在线检测，尽管两者在取样方式上有所不同。

