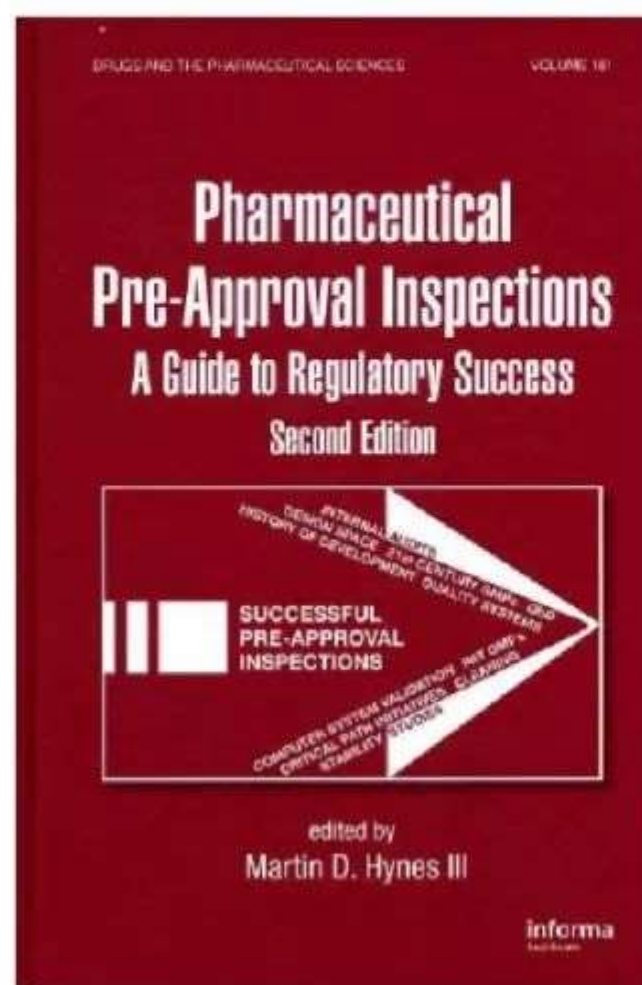
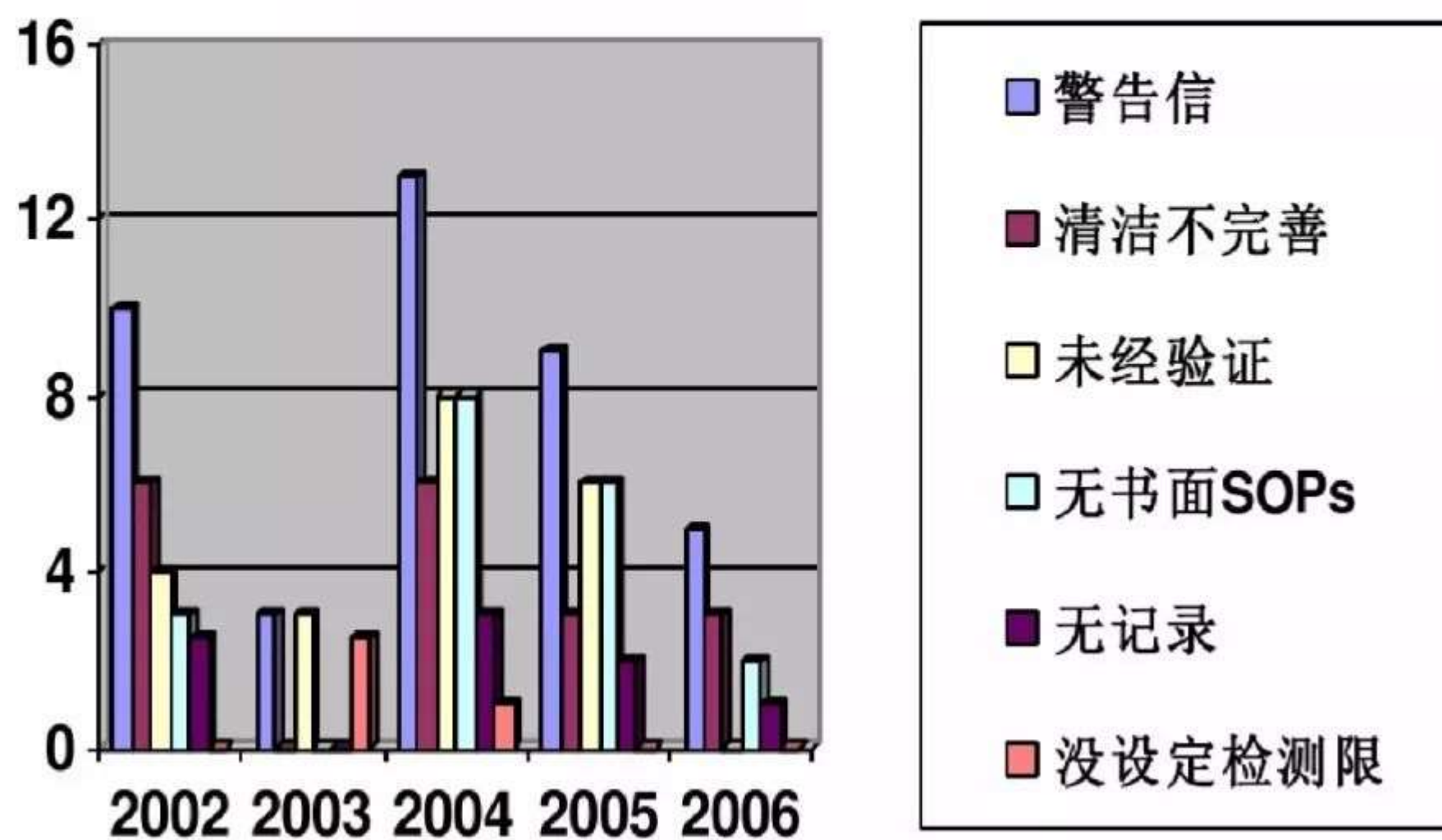

设备的清洁验证

药品研发与监管理念参考



- 药品注册批准前检查
 - 解读成功注册的法规文件
 - 剖析注册批准的成功之道
 - 概述药品监管法规的核心理念
- 研发-注册-监管一体化
- 以工艺为先导...
- 美国科学监管的理念很值得我们借鉴

FDA观察到清洁验证的缺陷



目前的清洁方法？

- **CIP** (Clean In Place) 在线清洁
- **COP** (Clean Out of Place) 离线清洁
- **Manual** 手工清洁

清洁验证内容

- 引言、背景
- 清洁策略：清洁确认与清洁验证
- 详细的清洁步骤
- 批准的清洁剂
- 设备清洁的可接受范围
- 目检
- 直接表面取样
- 设备清洁相关的分析策略/分析方法学
- 设备储存区域
- 人员培训
- 早期处方研究中的设备清洁策略
- 临床试验后期研究中的设备清洁策略
- 商业化生产的设备清洁策略
- 结论

由来

- 1988年有一个制剂--消胆胺树酯，因原料药受农用杀虫剂降解物污染从市场召回。
- 污染的原因是使用了回收溶剂，回收溶剂的桶管理不善，那些桶原用以贮存杀虫剂生产中的回收溶剂，此后又用来贮存消胆胺树酯生产的回收溶剂。
- 受杀虫剂污染的原料药发往另一个制剂生产厂，结果污染了流化床干燥器，由此引起许多制剂的交叉污染
- 参考材料

重点

- 从历史上看，**FDA**关注的重点是青霉素与非青霉素类药品的交叉污染。
- 有一位幼儿教师，怀里抱着一名幼儿，在2小时前幼儿注射过青霉素钠。孩子一泡尿撒在幼儿教师手臂上，十几秒钟后，教师突然呼吸困难，心慌气短，面色苍白，不一会儿就呈现昏迷状态。经医生诊断为青霉素过敏。
- 青霉素过敏反应的发生率约在**0.7%** 至 **10%**。由**IgE**（亲细胞免疫球蛋白E抗体）所致的全身性过敏反应发生率为**0.01%**。
- 头孢类过敏概率明显低于青霉素（仅为其**25%**）

范围

- Normally only cleaning procedures for product contact surfaces of the equipment need to be validated. Consideration should be given to non-contact parts. The intervals between use and cleaning as well as cleaning and reuse should be validated. Cleaning intervals and methods should be determined.
- 欧盟GMP附录-15
- 通常只有接触产品设备表面的清洁规程需要验证。不接触产品部分也应考虑（注）。应验证
 - 设备使用至清洁的时间，
 - 已清洁设备可保留的时间，
 - 通过验证，确定清洁的频率和清洁方法。
- 注：如多粉尘埃操作

清洁验证目的

- 为什么要进行清洁验证？
- 确立可靠的清洁方法和程序，以防止药品在生产过程中受到污染和交叉污染。

清洁验证的必要性

- 符合GMP要求
- 降低药物交叉污染及微生物污染的风险
- 保证用药安全
- 延长系统或设备的使用寿命
- 提高企业经济效益

清洁的含义

- 定义
- 从设备表面去除可见及不可见物质的过程：
 - 活性成分及其降解产物
 - 辅料
 - 清洁剂
 - 微生物
 - 润滑剂
 - 设备运行过程中产生的微粒等

目检

- 目检是设备清洁的一种快速评估方式，用肉眼来检查工艺设备内部是否确仍有可见的残留物。
- 目检需要在设备干燥的条件下进行，检查应有适当的记录。
- 目检合格是取表面样（如擦拭样）的先决条件，取样需在设备投入使用之前完成。另外，目检合格可作为不接触产品的设备表面，以及可以完全拆卸并彻底目检的小型设备清洁确认的可接受标准。...企业的规程中，应有详细的目检要求(如目检位置，适当的照明)和目检所需的器材（如手电，观察镜）的说明。

直接表面取样

- 对可拆卸的设备而言，直接表面擦拭取样可以是一适当取样方式，...。需要特定溶剂用于活性成分的擦拭取样。特别需要注意的是，所研究的产品在擦拭溶剂中应是可溶的。
- 就清洁确认和清洁验证而言，决定擦拭取样位置及数量取的因素：产品接触的面积（即面积较大的部件取样数可能要多些）；能量消耗点（即滚压或压片设备区域容易累积产品）；产品接触面的成分（即碳聚化合物或不锈钢）；和清洁难易程度（即死角，弯曲处，应当擦洗却难以接触因而难以清洁的位置）。

直接表面取样-续

- 擦拭棒通常采用聚合编织物制成，用它取样后不会掉落纤维，且系惰性材料（译注：不吸附或萃取物质、无反应活性）。
- 一般情况下，在设备完全干燥并经目检合格后，即可在选定的擦拭位置取表面样。
- 一般的擦拭操作：20次横向擦拭，然后翻转一下，再作20次纵向擦拭。将擦拭棒浸泡在适当的溶剂中保存，以便测试。

主题内容

- 由来、重点、范围
- 清洁验证的四个阶段
 - 开发
 - 方案准备
 - 方案实施
 - 监控及再验证阶段
- 清洁合格标准
- 清洁验证方案应有的内容
- 清洁验证方案的制订和实施
- 监控和再验证

清洁验证的四个阶段

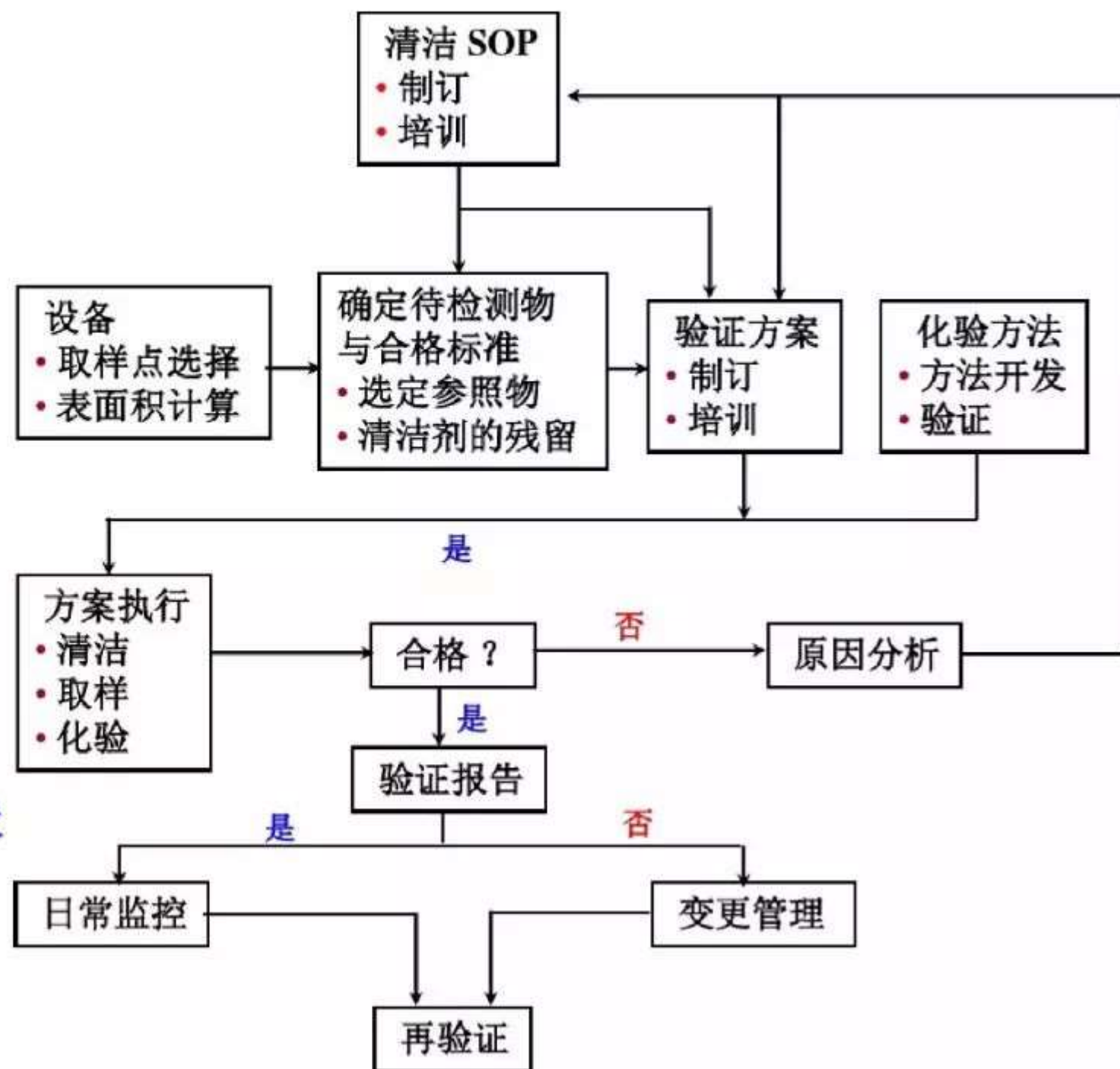
1. 选定清洁方法，制定清洁规程（开发阶段）
2. 制定验证方案（参照物、取样点、验证合格标准、取样方法和检验方法）
3. 实施验证，获取数据，评价并得出结论
4. 监控及再验证

开发阶段

方案准备阶段

方案实施阶段

监控及再验证阶段



选定清洁方法

- 手工清洗
 - 由操作人员拆洗、擦洗或用高压水枪清洗
- 自动清洗
 - 由自动控制进行冲洗的清洗，有的带干燥功能
- 半自动清洗
 - 以上两种方式相结合的清洗过程

制定清洁规程-1

- 制定SOP -- 验证的先决条件
- 参照设备说明书制定详细的规程，规定每一台设备的清洁程序，以期每个操作人员都能以可重复的方式对其清洗，并获得相同的清洁效果。

制定清洁规程-2

- 清洁规程的要点
 - 1、拆卸方法
 - 2、预洗/检查要求
 - 3、清洗（清洁剂、方法、时间、温度范围）
 - 4、淋洗（用符合药典标准的水、固定的方法和固定的时间）

制定清洁规程-3

- 清洁规程的要点
 - 5、装配：按说明书、示意图要求装配
 - 6、干燥：明确方式和参数
 - 7、检查：符合设定标准，包括目检
 - 8、贮存：保持设备及系统清洁完好状态的方法，如倒置、放在层流罩下、在线灭菌、规定存放时间。

清洁验证分析方法验证 -1

- 取样方法验证
- 检验方法验证

棉签取样方法的验证- 1

- 取样过程需经过验证，通过回收率试验验证取样过程的回收率和重现性。通常取样回收率和检验方法回收率结合进行，总回收率一般（企业可以根据实际情况确定）不低于70%，多次取样回收率的相对标准偏差应不大于20%。
- 棉签取样过程的验证实际上是对取样棉签、溶剂的选择、取样人员操作、残留物转移到取样棉签、样品溶出(萃取)过程的全面考察。

棉签取样方法的验证-2:

验证方法如下:

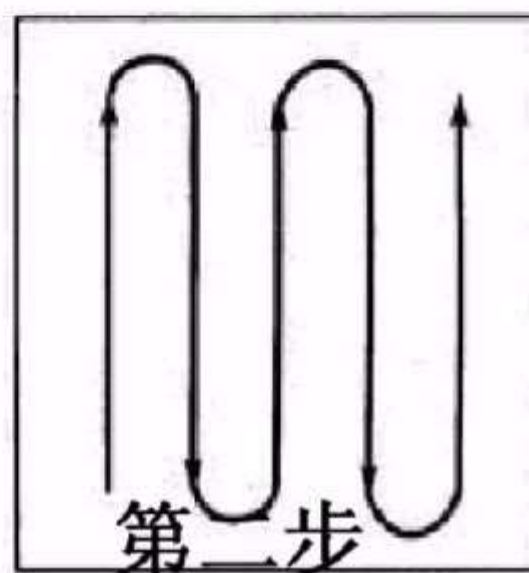
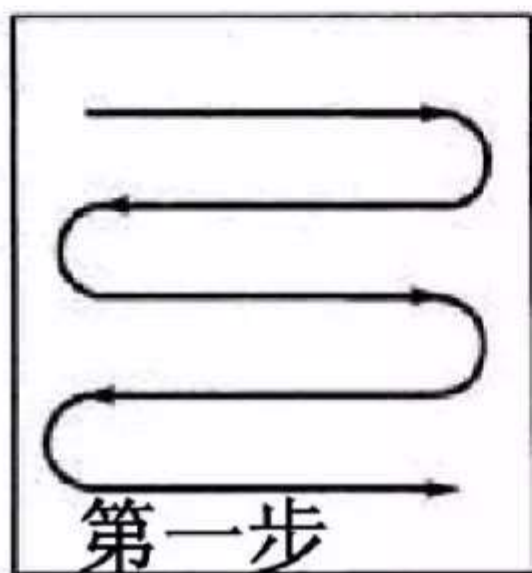
- ① 准备一块与设备表面材质相同的板材, 如平整光洁的316L不锈钢板;
- ② 在钢板上划出100mm×100mm 的区域;
- ③ 将5倍限度量的待检测物溶液, 定量装入校验的微量注射器;
- ④ 将其溶液尽量均匀地涂布在100mm×100mm 的区域内;
- ⑤ 自然干燥或用电吹风温和地吹干不锈钢板;
- ⑥ 用选定的擦拭溶剂润湿擦拭棉签, 按下图所示进行擦拭取样;
- ⑦ 重复以上规程3次;

棉签取样方法的验证:

⑧将擦拭棉签分别放入棉签管中，加入预定溶剂5ml，超声；

⑨ 用经验证的检验方法检验，计算回收率和回收率的RSD。

下图为棉签插试取样方法:



淋洗液取样方法的验证:

- 通常淋洗法限度检查不需做回收率验证；定量检查应做回收率验证，可以利用淋洗溶剂冲洗已知量（在限度附近）的分析物确定回收率，回收率通常应不低于95%。
- 淋洗的取样方法为根据淋洗水流经设备的线路，选择淋洗线路相对最下游的一个或几个排水口为取样口。分别按照微生物检验样品和化学检验样品的取样规程收集清洁程序最后一步淋洗即将结束时的水样。
- 淋洗法样品可对冲洗液直接检测也可对冲洗液做稀释后检测；无论直接检测还是稀释检测都应在接到样品后首先将样品同空白溶剂做视觉检查，确定是否有颜色差异和异物存在；如果有上述现象发生，可直接判定样品不合格。

取样方法和取样点的确认

通常设备的取样清洁验证中如何确定合适取样方法和取样点是验证方案的关键内容之一，必须由合适的理由来确认取样点，此取样点应能够代表设备的“最脏点”。

(1) 取样方法的确认

方法分为棉签直接表面擦拭、淋洗液冲洗和安慰剂取样。

擦拭取样的优点是能对最难清洁部位直接取样，通过考察有代表性的最难清洁部位的残留物水平评价整套生产设备的清洁状况。通过选择适当的擦拭溶剂、擦拭工具和擦拭方法，可将清洗过程中未溶解的，已“干结”在设备表面或溶解度很小的物质擦拭下来。检验的结果能直接反映出各取样点的清洁状况。

取样方法和取样点的确认

- 擦拭取样的缺点是很多情况下须拆卸设备后方能接触到取样部位，对取样工具、溶剂、取样人员的操作等都有一定的要求，总的来说比较复杂。
- 淋洗取样法为大面积取样方法，其优点是取样面大，对不便拆卸或不宜经常拆卸的设备也能取样。因此其适用于擦拭取样不易接触到的表面，尤其适用于设备表面平坦、管道多且长的的生产设备。
- 淋洗水样品的缺点是溶解与流体力学原理，当溶剂不能在设备表面形成湍流进而有效溶解残留物时，或者残留物不溶于水或“干结”在设备表面时，淋洗水就难以反映真实的情况。
- 必须由经过培训的人员进行取样，并且必须按照批准的测试方案进行。执行取样的人员同执行清洁操作的人员不能为同一人。

取样方法和取样点的确认（续）

安慰剂取样（Placebo method）方法也称模拟法取样。

- 设备清洁干燥后，在该设备内进行模拟物料处理，然后取一部份进行测试。
- 法规部门强力不推荐使用此法，原因如下：
 - 无人能确保残留均匀地遗留在设备整个表面；
 - 较大颗粒的残留不能均匀地分散到模拟物料中。

取样方法和取样点的确认

(2) 取样点的确认

通常不可能擦拭设备的全部表面，因此应该选择设备的最差区域作为取样点。这些区域应在清洁难度和残留水平方面代表着对清洁规程最大程度的挑战，例如料斗的底部、桨拌桨浆叶底部和阀门的周围。

如果进行微生物取样，取样计划应包括微生物的可能最差区域，例如：较难靠近的地方以及可收集水的排水区域。微生物和化学取样应在不同区域进行，测试方案中应包括设备及其取样点的描述或图表。

分析方法的验证

通常清洗分析方法分为限度检查和定量检查，不同的检查方法验证的参数也不相同。

(1) 回收率

回收率的分析方法验证已在取样方法的验证中详细描述，不在此赘述。

(2) 精密度

精密度系指在规定的条件下，从同一个均匀样品中，经多次取样测定所得结果之间的接近程度。通常用相对标准偏差(RSD)来表示。定量检查的RSD%应不大于10%。

淋洗法和棉签法用于限度检查通常不需要做精密度实验；

分析方法的验证

(3) 线性/范围

线性系指在设计的范围内，测定结果与试样中被测物浓度呈正比关系的程度。

范围系指能达到一定精密度、准确度和线性，测试方法适用的高低限浓度或量的区间。

定量检查应至少测试5个浓度范围并且包含清洁的最低限和最高限度，线性的相关系数应不低于0.98；浓度范围应达到残留物限度的50%~150%。

淋洗法和棉签法用于限度检查时不需做线性/范围验证。

分析方法的验证

(4) 检测限和定量限

检测限系指在确定的试验条件下，试样中被测物能被检测出的最小量；定量限系指在确定的试验条件下，试样中被测物能被准确测定的最小量，其测定结果应具有一定准确度和精密度。

淋洗法和棉签法用于限度检查只需做检测限实验。

通常检测限是指信噪比为3:1时被分析物的浓度，定量限是指信噪比为10:1时被分析物的浓度。

分析方法的验证

(5) 专属性

专属性系指在其他成分(如：杂质、降解产物、相似物等)存在下，分析方法能准确测出被测物的特性。

评价空白溶剂、分析系统、棉签本身是否有干扰；

通常采用的验证方法为：进针空白溶剂评价溶剂干扰、进样量为0评价系统干扰、进针棉签浸泡的溶剂评价棉签干扰。

(6) 样品溶液稳定性

通常样品室温或5℃冰箱冷藏放置24-72小时，测定结果应不低于初始值的90%。

分析方法的验证

(7) 系统适用性

定量检查测定时，应制备2份对照品，对照品一致性检查应为不超过5%；对照品的RSD%不应超过10%。

(8) 限度检查时溶液的进样顺序

限度检查测定时测定顺序依次为空白溶剂、样品、对照品。

限度检查和定量检查时需验证的参数：

检查方法 参数	限度检查法	定量检查法
专属性	√	√
精密度	X	√
线性/范围	X	√
回收率	√	√
检测限和定量限	检测限验证*	定量限验证*
样品溶液的稳定性	√	√
系统适应性	√ (一份标准品)	√ (两份标准品)

制定验证方案-1

- 验证方案的关键点
 - 1、选定清洁的参照物（最难清洁的物质）
 - 2、最难清洁部位和最难取样部位
 - 3、残留物允许限度和相应的检测方法
(合格标准和检测方法)

制定验证方案-2

❖ 确定最难清洁的物质（参照物）

药品一般由活性成份 + 辅料组成

单组份产品：组份 = 参照物

多种成份：药效最强、溶解度最差的成份可作为清洁参照物

最难清洗物选择

- 毒性
- 在清洗溶剂中的溶解度
- 已知难于清洗，如对设备表面材质有一定附着力
- 包含色料、芳香剂或矫味剂的产品
- 设备的生产量（生产频率高的产品相应的清洗频率也高）
- 清洗过程中如果使用清洗剂，则其残留物也应视为标记物

最难清洗物选择示例

产品名称	毒性	溶解性	已知的清洗问题	颜色 香味与味道	产量
A	10ug/cm ³	易溶	无	无	10%
B	40ug/cm ³	溶解	无	无	20%
C	50ug/cm ³	溶解	无	无	50%
D	50ug/cm ³	微溶	有	有	20%

最难清洗物选择示例

- 从活性成分的毒性来讲，A的毒性最大，其他依次为B，C，D。
- 从溶解性方面来讲，D产品属于微溶。
- 除产品D外其他均没有已知的清洗问题。
- 除产品D外，其他产品均没有颜色及气味的问题。
- 基于上述理由产品A与D被确定为清洗验证的标记产品。

最难清洗物选择方法： --最难清洗值 (DTC)

- 强制项目：
 - API的水溶性
 - 剂型
 - 浓度
 - 清洁经验
 - 生产工艺
- 可选标准
 - 设备使用结束之开始清洁之间的放置时间
 - 连续生产

制定验证方案-3

❖ 确定最难清洁部位和取样点

清洗的方法

手工清洗：机械摩擦，效果较好

一般冲洗：溶解、冲击法去污，有

些部位不容易清洁。

制定验证方案-4

- 最难清洁的部位：
 - 死角
 - 清洁剂不易接触到的部位
 - 压力小、流速很低的部位
 - 容易吸附残留物的部位
- 注意点：取样点应包括最难清洁部位

制定验证方案-5

- ❖ 确定合格标准（残留量限度）
根据生产设备和产品的实际情况，制定科学合理的，能够实现并能通过适当的方法检验的限度标准。
- 标准通常由企业自己确定（见参考资料）

清洁合格标准-1

- **FDA does not intend to set acceptance specifications or methods for determining whether a cleaning process is validated.** It is impractical for FDA to do so due to the wide variation in equipment and products used throughout the bulk and finished dosage form industries. The firm's rationale for the residue limits established should be logical based on the manufacturer's knowledge of the materials involved and be practical, achievable, and verifiable

[back](#)

清洁合格标准-2

- “FDA不打算为清洁验证设定一个通用方法或限度标准。
- 那是不切实际的，因为原料和制剂生产企业使用的设备和生产的产品千差万别，确立残留物限度不仅必须对所有有关物质有足够的了解，而且所定的限度必须是现实的、能达到和可被验证的。”

清洁合格标准-3

- 换言之
 - 企业应根据其生产设备和产品的实际情况，制定科学合理的，能实现并能通过适当的方法检验的限度标准。
 - 从保证用药安全出发，由企业自确定合格标准

清洁合格标准-4

Some limits that have been mentioned by industry representatives in the literature or in presentations include analytical detection levels such as 10 PPM, biological activity levels such as 1/1000 of the normal therapeutic dose, and organoleptic levels such as no visible residue.

清洁合格标准-5

目前制药业普遍接受的限度标准：

1. 分析方法客观能达到的灵敏度，如浓度限度--10 ppm (1/1000 000)
2. 生物活性的限度，治疗剂量的1/1000
3. 以目检为依据的限度，如不得有可见的残留物。

清洁合格标准-6

可见，清洁验证合格的执行标准是从三个方面来确定的；

- ❖ 检测方法的灵敏度（10 ppm）
- ❖ 药品的生物活性（1/1000）
- ❖ 检查的方便性及可行性。
- ❖ 据报导， 人员对光滑的表面目检能达到 1 ~ 4 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 的水平。

清洁合格标准-7

- ❖ 以浓度10mg/kg，即10 ppm为限度的合格标准
营养品如氨基酸、葡萄糖等水溶性好的产品，比较容易清洁，检测方法灵敏度又比较高，往往以此作为参照标准
采用此标准时，通常可用最终水样测定，但淋洗水样应经过适当循环回流。

清洁合格标准-8

- ❖ 以最低日治疗剂量（MTDD）的1/1000为限度的合格标准
- ❖ **MTDD = Minimum treatment daily dosage**
一般治疗性药品，常以此为标准计算控制标准
特殊品种有特殊要求，但FDA及国家药监局没有具体规定。

对千分之一的误解

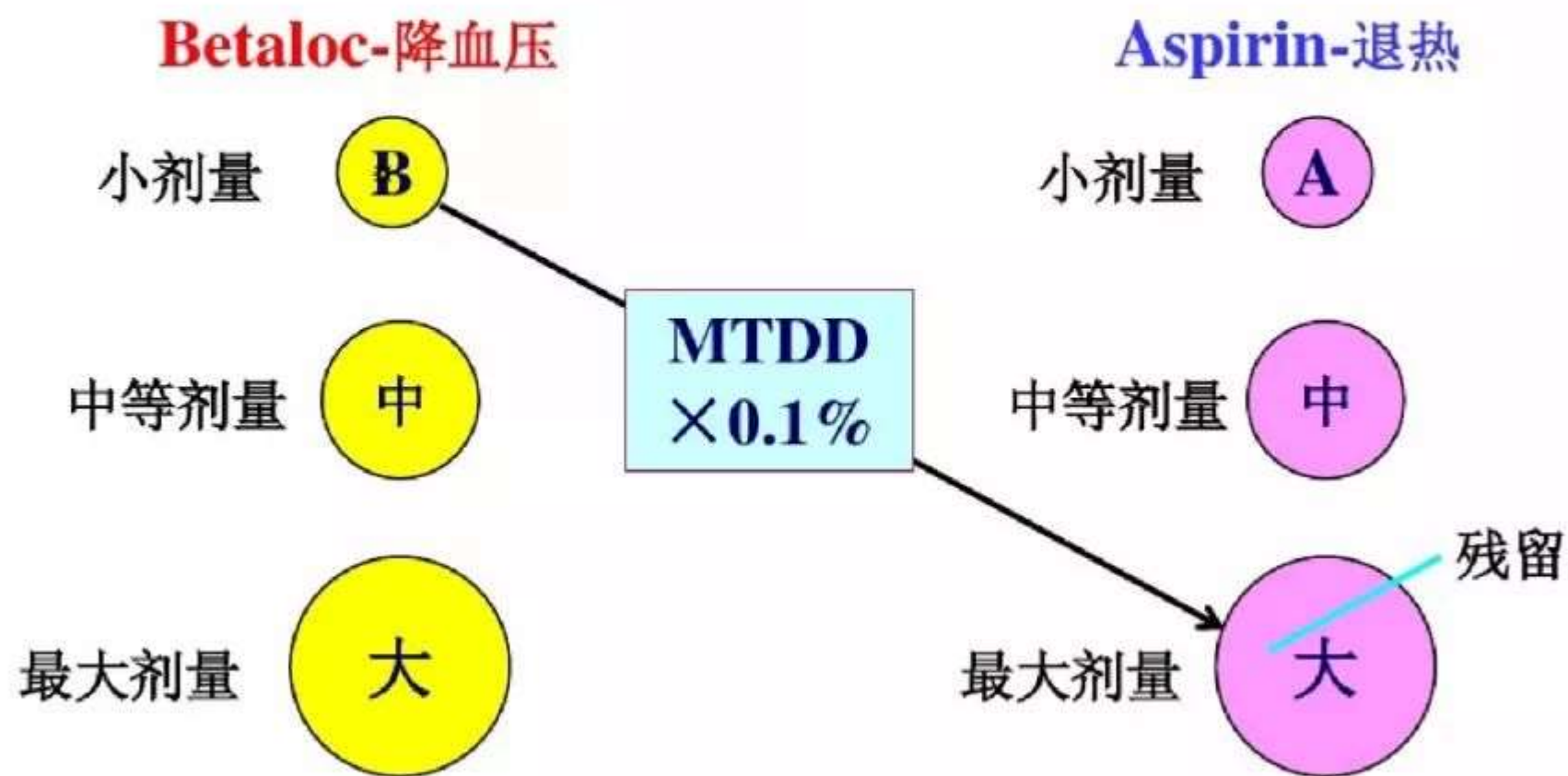
- 有人认为，1/1000标准的含义是第一批产品残留在下一产品中的比例控制在1/1000以内；这是一种误解。
- 制订标准的出发点是用药安全，1/1000只是计算的基础，实际控制标准与二个药品的使用剂量、下一批产品的批量及二个产品生产时共享的接触面积等因素有关。本文将用示例进行讨论。

三个品种示例讨论

- **Aspirin/Bamyl 巴米尔**
- 阿斯匹林泡腾片
- 解热、镇痛、抗炎、抗风湿、抑制血小板聚集
- 包装: 0.5g × 10片/盒
- 成人用量
 - 解热镇痛
 - 一次0.5g, 一日0.5-2.0g
 - 1-4片
- **Betaloc 倍他乐克**
- 酒石酸美托洛尔片
- 降压、也是治疗心绞痛、心肌梗死的药物
- 包装: 50mg × 10片/盒
- 成人用量
 - 降压
 - 100-200mg
 - 2-4片

如病人有低血压, 感冒服用巴米尔, 如阿斯匹林中倍他乐克残留量过大, 出现降压作用, 这就成了不安全因素

清洁验证合格标准计算



残留控制目标：服用退热药，不出现降血压作用
生产中，二个产品批量不同，清洁控制限度要计算

生物学活性限度-MTDD的 0.1%-图解

	Betaloc-降压	Aspirin-退热	备注
有关参数	每日使用 2-4片 每片50mg 最低日治疗剂量为 2片	每日使用1-4片 每片0.5g 日最大使用剂量 $0.5g \times 4片 = 2g$	
最低日治疗剂量的 1/1000, 指A产品最 大日制剂量时, 允 许B的残存量	2片 $50mg \times 2片 \times 0.1\%$ $=100mg \times 1/1000$ $=0.1mg$	4片 $0.5g \times 4片 = 2g$ $=2000mg$	A应控制B的残留: 2g中不得超过 0.1mg 即 $5 \times 0.1\%$ 50 ppm

说明: 1. Betaloc为先加工产品, 每片主药的含量50mg。

2. Aspirin为后续加工的产品, 日最大剂量为2g。

清洁的目的: 是保证在服退热药时, 不出现Betaloc的降压作用。

计算控制指标



注: 一般的表面样均是 25cm^2

简便计算方法 1:

- **L1 人体最大可允许的残留量**

方法1: $L1=NOEL$ 活性物质对人体无显著影响水平值

方法2: 日治疗剂量 (TD) 乘以安全因子 (SF)

$$L1 = TD * SF$$

外用产品: $SF=1/10—1/100$

口服产品: $SF=1/100—1/1000$

新的化学物质/无菌产品: $SF=1/1000—1/10000$

简便计算方法2:

- **L2 最大可允许进入后续产品的残留物总量**

$$\begin{aligned} \mathbf{L2} &= \mathbf{L1 * (LDR)} \\ &= \mathbf{BS} \end{aligned}$$

LDR=BS（产品组中批量）/HDD（最大日服用剂量）的最小值

简便计算方法3:

- **L3 取样棉签中所允许的最大残留量**

SS 取样面积，一般区100cm²

SES 产品组中所有产品共享的最长设备链的内表面积

SR 取样效率 验证结果应>60%，在计算时可接受限度取样效率采用50%

$$\mathbf{L\ 3=L2 * (SS/SES) *SR}$$

简便计算方法4:

棉签取样可接受限度L3

$(L1 * (LDR)) * SS * SR$

=

SES

清洁标准中的微生物限度

- 实施验证时，非无菌产品生产企业还采用以下微生物污染限度
 - 表面样：≤50CFU/棉签
 - 水样：≤25CFU/ml（最终淋洗水）
- 无菌制剂的标准则可参照USP中有关洁净区控制要求，由企业从安全性及可行性出发去制订

[back](#)

清洁验证方案的内容

1.概述

阐述待验证的设备、系统和清洁方法

2.验证人员

3.文件：

- ① 设备清洁SOP
- ② 清洁程序（二个可能写在一起）
- ③ 取样方法
- ④ 分析方法

清洁验证方案的内容

- ⑤ 确定残留参照物
- ⑥ 确定合格标准（限度）
- ⑦ 取样要求（取样点位置、编号、数量等）
- ⑧ 验证结果及综合评估
- ⑨ 监控及再验证

[back](#)

制定验证方案--取样方法

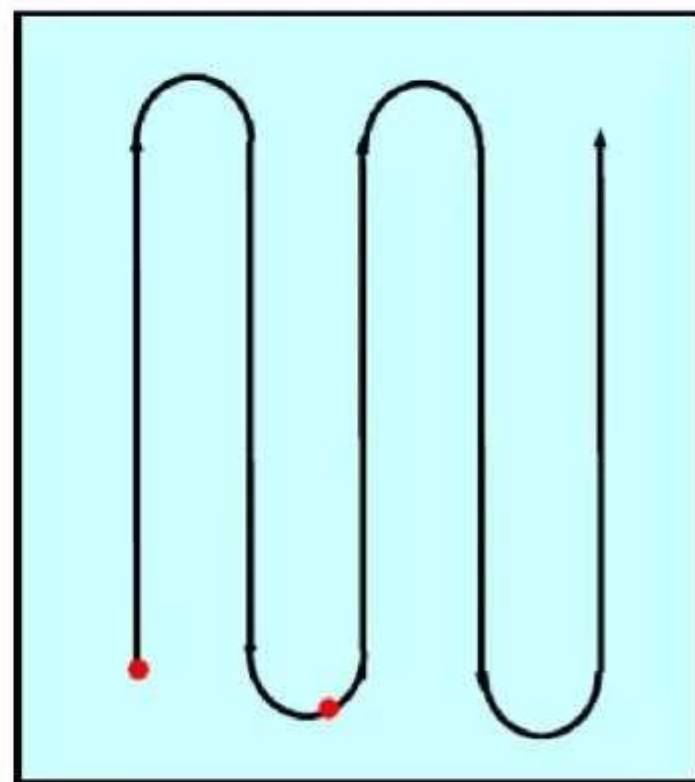
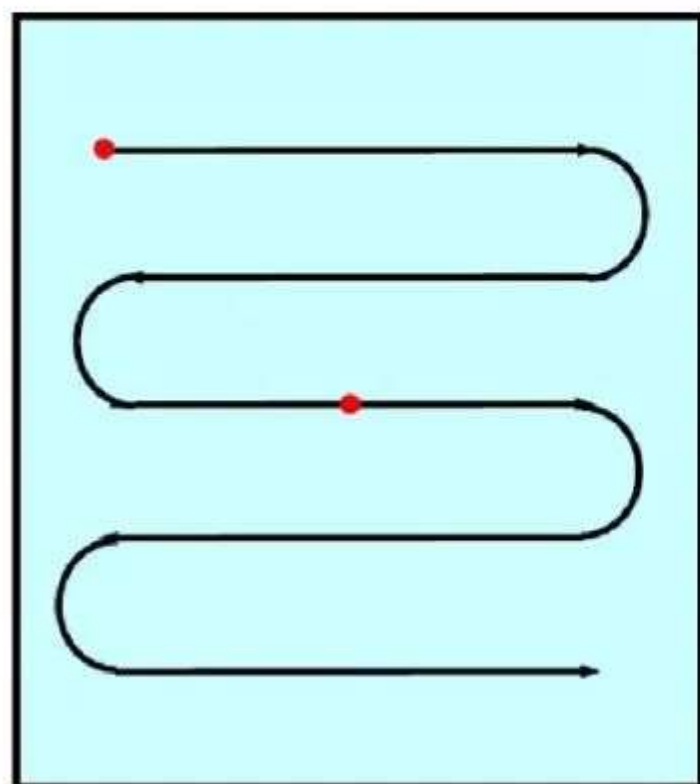
- ❖ 取样方法应根据设备的类型、被取样点的材料、设备的构型等综合确定
- ❖ 必要时可采用几种不同的取样方法，使样品有更好的代表性
- ❖ 取样方法应是实用的、易培训的，否则清洁的状态难以监控

制定验证方案--常见取样法

取样方法

- ❖ 最终淋洗水取样（如小针或口服剂的配制罐）
- ❖ 擦拭法取样（如湿法制粒机）

药签擦拭取样示意图



制定验证方案--检验

检验方法对于分析物应有足够的专属性和灵敏度

选择实验室最常使用的检验方法

检验方法和取样方法必须经过验证

- ✓ 合适的取样方法
- ✓ 经验证的检验方法

制定验证方案

取样方法验证

通过回收率试验验证取样过程的回收率和重现性。

要求：包括取样和检验方法因素在内的综合回收率一般不低于**50%**。

制定验证方案

检验方法验证

专属性、灵敏度、检测限、精密度、线性范围、回收率试验

一般要求线性范围应达到残留物限度的50%至150%；代表精密度的RSD≤10%

制定验证方案

检验方法

HPLC或类似灵敏方法：计算每ml淋洗水中最大允许残留量或每棉签最大允许残留量

紫外分析法：如以淋洗水为空白作对照

标准：紫外分析 ≤ 0.03 abs

波长范围：210~360nm.

验证的实施--基本要求

- ❖ 设备清洁验证是指从目检、化学和微生物角度试验并证明设备按规定的 **SOP** 清洗后，使用该设备生产时，上批产品及清洗过程所带来的污染符合预期标准。
- ❖ 清洁验证需作3批。

验证的实施--多种产品如何清洁

有多种后续产品时，最好采用通用的清洁方法，以简化操作和管理，应考虑因素：

- ❖ 前一品种最小日剂量（残留的影响）
- ❖ 后续产品的最大日剂量（安全性考虑）
- ❖ 后续产品的最小批量（残留风险）
- ❖ 最大共享面积（残留风险）

[back](#)

千分之一残留限度的计算举例

产品名称	活性成分	活性成分含量	最小日剂量 MTD	最大日剂量 MDD	批量
A	a	3%	2mg	10mg	100kg
B	b	6%	5mg	20mg	50kg
C	c	8%	50mg	150mg	250kg

千分之一残留限度的计算举例

清洗后产品 清洗前产品	A	B	C
A	N/A	300mg	267mg
B	1500mg	N/A	667mg
C	15000mg	7500mg	N/A

千分之一残留限度的计算举例

产品之间公用设备表面积

产品名称	公用面积
A+B	200,000cm ²
B+C	100,000cm ²
C+A	80,000cm ²

千分之一残留限度的计算举例

按擦拭面积为 100cm^2 ，计算每个棉签的残留限度

清洗后产品 清洗前产品	A	B	C
	A	B	C
A	目视洁净	$150\text{ug}/100\text{cm}^2$	$330\text{ug}/100\text{cm}^2$
B	$500\text{ug}/\text{cm}^2$	目视洁净	$667\text{ug}/100\text{cm}^2$
C	$1250\text{ug}/100\text{cm}^2$	$500\text{ug}/100\text{cm}^2$	目视洁净

清洗验证的维护

变更控制

- 引入新产品或取消现有产品(可能影响矩阵);
- 设备、生产工艺或清洗规程的变更;
- 洁净/污染设备保留时间的变更;
- 清洗剂的变更;
- 产品处方的变更;

清洗验证的维护

- 在清洗验证完成之后，清洗规程需要遵循变更控制的流程及进行日常的监控。
- 关于产品、设备及规程的任何变更必须遵循变更控制流程对变更对验证状态的影响进行评估。
 - 评估清洗验证是否持续地符合企业及法规的标准（某些更新的要求）
 - 对清洗验证的回顾进行书面记录以确认清洗操作仍然处于验证的状态
 - 清洗验证回顾的频率由各个企业自主决定（一般的回顾频率为最多1年）

清洁验证文件检查要点 (1)

- 实施清洁验证条件
 - 清洁程序已被批准
 - 清洁验证草案已完成
 - 执行清洁验证的设备已验证
 - 清洁验证所用的化学方法已验证
 - 清洁验证所用的微生物方法已验证或确认

清洁验证验证检查要点 (2)

- 分组原则

- 设备分组

- » 针对某一产品做清洁验证时，设计及功能相近的设备可以适当分组
 - » 需要制定分组原则

- 产品分组

- 对于任一设备，列出与其接触的药品清单

清洁验证文件检查要点 (3)

- 验证产品的选择
 - 确定基于相同清洁验证程序对于的产品组中最难清洁的产品作为验证产品
 - 评价基准：
 - » 剂型
 - » 产品本身
 - » 工艺过程因素
 - » 设备因素

清洁验证文件检查要点 (4)

- 次数
 - 对于最差情况产品须进行3次成功的验证
 - 如果出现一个产品组中有二个或多个最差条件情况产品，一般需要每个最差情况产品至少做2次成功的验证
 - 当引入产品、增加新设备、设备发生重大变更或产品批量发生改变时，需根据评估结果重新进行1-3次验证。

清洁验证文件检查要点 (5)

- 取样
 - 取样要求的相关文件复核
 - » 取样人员资质
 - » 取样器具
 - » 冲洗溶剂、
 - » 取样方法
 - » 取样量
 - » 样品容器
 - » 取样过程防护
 - » 样品标示
 - 取样日志

清洁验证文件检查要点 (6)

- 取样点的选择
 - 取样点的代表性
 - » 设备结构
 - » 经验
 - » 擦拭试验
 - » 供应商提供的信息
 - » 历史数据
 - » 研发数据
 - » 取样点一般多于2点
- 取样点的标注
 - 图示
 - 文字
 - 注明材质

清洁验证文件检查要点 (6)

- 取样过程
 - 目检
 - » 在TOC检测前进行目检
 - TOC取样
 - » 执行最后一步，取TOC，确定水溶性有机物质及清洗剂的残留水平。
 - » 同时取空白水样
 - 微生物取样
 - » 避免可能的风险控制

清洁验证文件检查要点 (7)

- 化学取样
 - 直接取样
 - » 棉签取样
 - 间接取样
 - » 冲洗溶剂取样
 - » 冲洗溶剂以测定药物活性成分和可溶性洗涤剂的残留
 - » 冲洗溶剂按1ml/cm²
 - 验证草案中是否有相关药物活性成分检测SOP编号与验证报告编号

清洁验证文件检查要点 (8)

- 取样顺序

取样在该设备连续生产192小时并带料放置72小时后进行，由固体包装值班长通知验证协调员设备停机时间
→生产停止 →带料放置72小时→清洗（TIG洗涤剂）
→ (TOC冲洗水取样) → 冲洗并烘干→ (目检并取微生物棉签样) → (取化学棉签样) →冲洗并烘干→设备放置72小时→ (目检并取微生物棉签样) →冲洗并烘干→开始生产→使用该模具再次生产的产品将在本次化学和微生物检验结果合格后释放

清洁验证文件检查要点 (9)

- 可接受限度
 - 微生物检测限度
 - » 固体制剂，可以评估微生物取样的必要性
 - » 微生物检测标准可以依据生产环境、微生物在产品中生长繁殖的潜在性和对产品的危害程度进行评价
 - » 通常的标准（棉签取样或Rodac）
 - 非无菌固体制剂 $\leq 100\text{CFU}/25\text{ cm}^2$
 - 外用和液体制剂 $\leq 25\text{ CFU}/25\text{cm}^2$
 - » 微生物结果超标，需进行ID鉴别，不得有不可少菌属

清洁验证文件检查要点 (10)

- 可接受限度
 - 目检限度
 - » 与产品接触的表面无可见残留物
 - » 设备必须干燥
 - » 如设备有冷凝水，需对冷凝水进行微生物检测
 - 总有机碳限度
 - » $\leq 10\text{ppm}$

清洁验证文件检查要点 (11)

- 可接受标准
 - 棉签取样可接受限度
 - » 有活性成分时，应分别设定限度
 - » 限度的设定需考虑产品、潜在的残留可能进入使用同一设备生产的产品中，产品的残留将在产品中被稀释
 - L1: 人体最大可允许的残留量
 - L2: 最大可允许进入后续产品的残留总量以及稀释因子
 - L3: 取样棉签中所允许的最大残留量已经残留回收率
 - » 生产设备的清洁过程能力
 - 最难清洁区域
 - 设备清洁能力的历史状况
 - 分析方法的检查限度（理论上应大于检测限度的1 log）
 - 应低于目检限度
 - » 通常标准为100 ug / 100 cm²,如果L3 > 100ug / 100 cm²时，采用100 ug/100 cm² 作为可接受标准

清洁验证文件检查要求 (12)

- 可接受标准
 - 冲洗水取样标准
 - » 同标签一样进行计算
 - » $L3 = L2 * (SS / SES) * SR / V$
 - SS 冲洗溶剂所冲洗的面积
 - V 冲洗溶剂体积
 - 10ug / ml

清洁验证文件检查要点 (13)

- **HPLC未知峰调查**
 - 采用HPLC分析时，如有未知峰时，需进行调查
 - 必要时应进行鉴别
 - 调查时需考虑的因素
 - » 产品剂型
 - » 医疗用途
 - » 安全性
 - » 取样位置的特殊性
 - » 取样方法的特殊性
 - » 分析方法的特殊性
 - » 使用相同设备生产的其他产品情况
 - » 出现的次数及位置

清洁验证文件检查要点 (14)

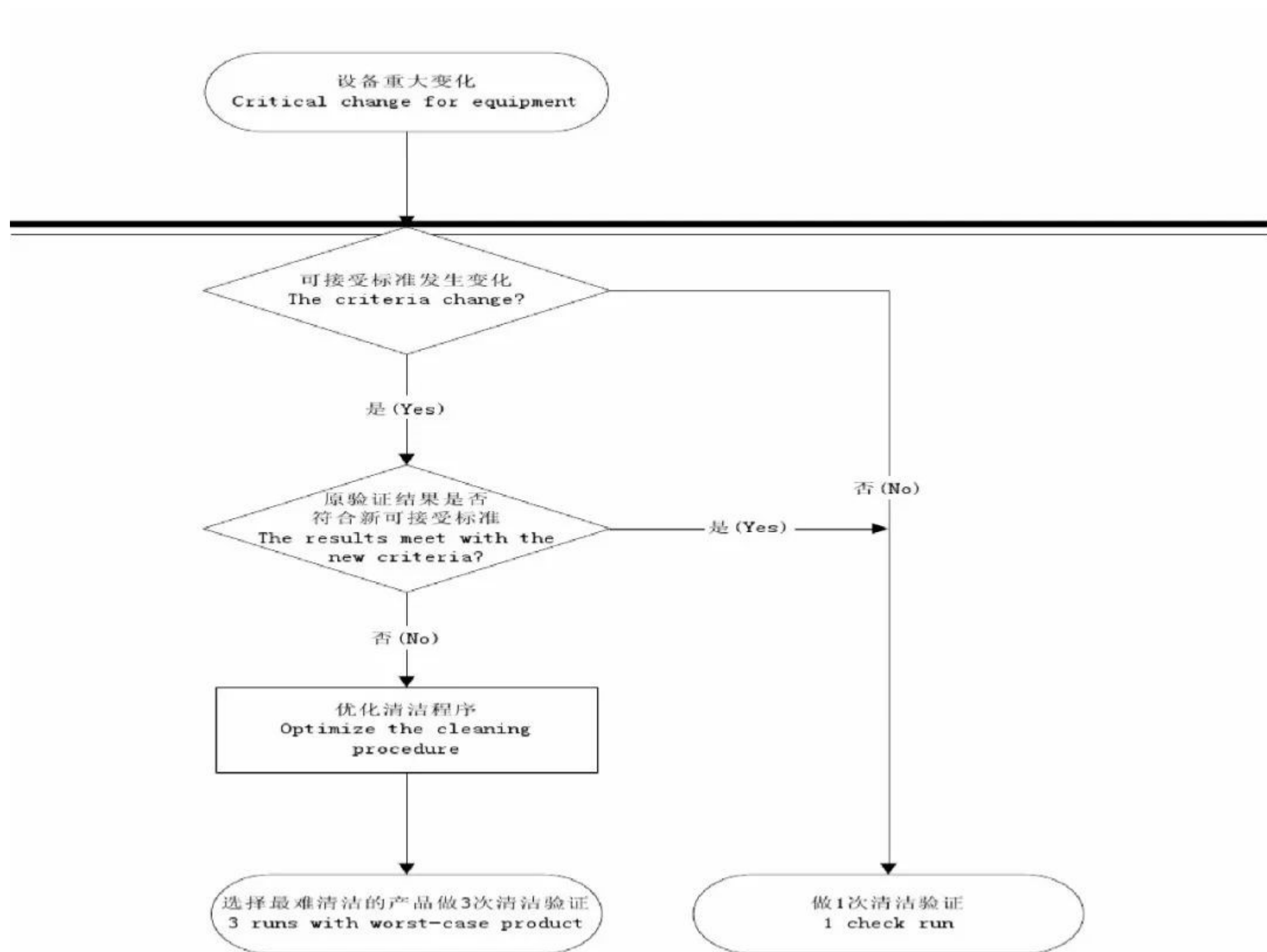
- 设备的放置时间和连续使用时间
 - 设备使用使用后到开始清洁的最长放置时间
 - 设备清洗后到开始使用的最长放置时间
- 考察项目：
 - » 微生物指标
 - » 产品外观
 - » 降解产物

清洁验证文件检查要点 (15)

- 出现验证偏差的处理
 - 制定必要的措施
 - 根据出现验证结果超标情况，对整个验证过程，包括清洁程序、执行情况、取样方法、未知峰来源的追溯与排查等方面进行调查，并制定方案
 - 对验证结果超标产生的风险进行分析。
 - 重新验证的发起
 - 调查过程及结论的记录

清洁验证文件检查要点 (15)

- 变更控制与再验证
 - 增加新产品
 - 清洁程序发生显著变化（改变清洗剂、清洗剂浓度、操作参数、配方、清洗步骤等），验证3次
 - 增加的新的生产设备或清洁设备
 - 改变可接受标准
 - 其它任何可能影响清洁验证过程有效性的变更，如设备的发生重大改变、产品批量改变等等



清洁验证文件检查要点 (16)

- 周期性再验证
 - 周期
 - » CIP 最长5年进行一次评估，已确定是否在验证
 - » 手工清洗最长3年进行一次评估，以确认是否再验证
 - 评估的方法
 - » 变更的历史情况
 - » 历史数据和控制数据
 - » 法律法规要求

常见缺陷

- 未清洁设备的保留时间没有验证，且实际设备清洁后的保留时间大于验证时的保留时间。
- 在清洁验证中未评估所用清洁剂的残留。
- 用户手工清洁的设备没有清洁SOP。
- 在线清洁的SOP中未描述清洁剂的温度、流速和清洗时间。
- 清洗规程中描述使用70L的0.1M的氢氧化钠溶液冲洗整个系统但是验证时验证的是使用80L的0.1M的氢氧化钠溶液冲洗整个系统。
- 某产品使用的灌装机的清洗规程无效，清洁后仍然可见残留和异物颗粒。

常见缺陷

- 在清洁验证研究和设备的IQ/OQ中，对喷淋球覆盖的情况没有进行验证。
- 用于清洁的分析方法没有进行验证。
- 棉签插试方法没有进行验证。
- 棉签插试中取样点的选择没有代表性。

Questions



医课汇
公众号
专业医疗器械资讯平台
WECHAT OF
HLONGMED

hlongmed.com
医疗器械咨询服务
MEDICAL DEVICE
CONSULTING
SERVICES

医课培训平台
医疗器械任职培训
WEB TRAINING
CENTER

医械宝
医疗器械知识平台
KNOWLEDG
ECENTEROF
MEDICAL DEVICE

MDCPP.COM
医械云专业平台
KNOWLEDG
ECENTEROF MEDICAL
DEVICE