

# ISPE 指南：清洁验证生命周期-应用、方法和控制

风险管理

清洁极限/HBEL

清洁方法/CIP/COP

取样

分析方法

实例和案例研究

免责声明：

**ISPE 指南：清洁验证生命周期—应用程序，方法和控制**提供了详细的实用信息

帮助制药公司达到全球法规清洁验证期望的指南。本指南是由 **ISPE** 完全创建和拥有。它不是法规，标准或法规指南文件。 **ISPE** 不能确保并且不保证按照本指南管理的系统可以接受重新调整

当局。此外，本指南不能代替雇用专业工程师或技术人员的需要。

**责任限制：**在任何情况下，**ISPE** 或其任何关联方，或每个机构的高级管理人员，董事，雇员，成员或代理商他们或作者对任何形式的损害负责，包括但不限于任何特殊的，偶然的，间接或间接损失，无论是否告知此类损失的可能性。以及任何关于由于使用此信息或与之相关而引起的任何责任。

©版权所有 **ISPE**2020。保留所有权利。版权所有。本文档的任何部分均不得以任何形式或任何方式（图形，电子或机械，包括影印，录音或信息存储和检索系统-无需 **ISPE** 的书面许可，所有使用的商标都是公认的。书号 978-1-946964-31-1

翻译说明;本指南为翻译稿，翻译水平有限还望谅解！如有轻犯版权，望联系本人，以便撤销！！！！

翻译人员：网名星梦奇缘（验证工程师）、网名 shuler（翻译第 19 章）

联系方式：QQ715738056

Email:715738056@qq.com

## 前言

监管机构期望制定并验证符合规定的清洁程序。这项关键活动确保污染，产品残留和交叉污染的风险得到控制，最小化，并且进行监控以保障患者安全和产品质量。

本 ISPE 指南：清洁验证生命周期—应用程序，方法和控件介绍了流程生命周期模型进行清洗。这将有助于组织发展和采用科学合理的方法，从而产生强大的清洁验证程序。

有效清洁计划不可或缺的一部分是在设计和管理清洁设备时使用基于风险的方法验证过程；因此，本 ISPE 指南与 ISPEBaseline®中描述的原则保持一致。ISPE 指南：第 7 卷-基于风险的药品制造[Risk-MaPP]（第二版）。本 ISPE 指南：清洁验证生命周期—应用程序，方法和控制提倡使用基于健康的接触限值（HBEL），并提供指导和示例，以制定或过渡到使用 HBEL 确定清洁规格。

此 ISPE 指南由具有全球经验的行业专家团队创建，旨在作为清洁生命周期模型以及有关应用理论和概念以帮助创建合规性的实用指南和有效的清洁程序。

## 致谢

该指南由一个由约瑟夫·卡拉巴拉（美国拜耳公司）和约瑟夫·佩恩（美国特格斯制药公司（以前是阿尔卡米公司））领导的任务组制作

## 核心团队

以下人员在本指南的编写，撰写和审阅中发挥了主导作用：

Jose Caraballo	美国拜耳	美国
莉兹·达里森（Liz Dallison）	Pfizer Ltd.	英国
里奇·福赛斯	福赛斯制药咨询公司	美国
特雷弗·琼斯	Bluehatch 咨询有限公司	英国
贝丝·克罗格-法纳斯托克	STERIS Corp.	美国
山姆·莱博维兹	Electrol Specialties Co.	美国
凯瑟琳·奥克斯	奥克斯集团全球	土耳其/美国
弗雷德·奥西克	诺和诺德	美国
约瑟夫·佩恩	特格斯制药（前 Alcami 公司）	美国
戴维·文森特，MPH，博士	VTI 生命科学公司.	美国/亚洲

## 其他贡献者

核心团队谨感谢以下个人对文件的宝贵贡献。

珍妮特·弗里尔	辉瑞有限公司（已退休）	英国
松本弘明	旭化成精细化学有限公司。	日本
里兹旺·莎兰吉，博士	清洁验证解决方案	美国

莎拉·罗伯茨辉瑞公司联合王国

Fikret Uslu

Glatt 土耳其 (ExU 土耳其)

土耳其

监管输入和审查

特别感谢以下人员对本指南的评论和评论：

IE&S, 药品和保健产品监管局 (MHRA) 的 GMDP 高级检查员 Norman Gray, 英国

IE&S, 药品和保健产品监管机构 GMDP 高级首席检验员 Graeme Mckilligan (MHRA), 英国

特别感谢

核心团队要感谢 PE (美国医药咨询公司) Stephanie A. Wilkins 作为 ISPE 所做的努力

指导文件委员会 (GDC) 导师。特别感谢 Rob Walker (Rob Walker GMP 顾问公司 Ltd. (英国) 协助他启动了  
这个项目。

潜在客户也要感谢 ISPE 由 Jeanne Perez (ISPE 指导) 提供的技术写作和编辑支持。

Lynda Goldbach (ISPE 指导文档经理) 提供文档技术作家/编辑和生产支持。

团队负责人要感谢来自世界各地的许多个人和公司。

在编写本指南期间审查并提供了意见的世界；尽管他们太多了

在这里列出，非常感谢他们的投入。

公司关系自指南最终草案起。

设备封面照片由 Fette Compacting GmbH 提供, Grabauer Str 24, 27493 Schwarzenbek, www.feite-  
compacting.com。图像版权归 Fette Compacting GmbH 所有

地址：美国佛罗里达州坦帕市西海岸大道 600 号 Suite 900, 美国 33609

电话: +1-813-960-2105, Fax: +1-813-264-2816

网站: www.ISPE.org

## 目录

1 简介	7
1.1 背景	7
1.2 目的和目标	8
1.3 关键概念	11
2 清洁规定	16
3 清洁风险管理	18
3.1 风险管理说明概述和监管期望	18
3.2 风险管理应用于清洁验证程序	21
3.3 使用 QRM 工具清洁程序时应考虑的几点因素	25
4 清洁验证原则	28
4.1 清洁验证生命周期	28
4.2 文件化	35
4.3 验证主计划	36
4.4 验证草案的建立和执行	37
4.5.定期审查	39
4.6 再验证	40
5 清洁方法	41
5.1 清洁工艺的选择	41
5.2 在线清洁 (CIP)	42
5.3 离线清洁 (COP)	50
5.4 手动清洁	52
5.5 清洁参数和 CPPs	53
5.6 最差条件产品	56
5.7 清洁剂	60
5.8 失活和变性	61
6 验收标准	65
6.1 共用设施的清洁残留限度	66
6.2 人类治疗性蛋白质片段的可接受极限	71
6.3 外观检查和标准	75
6.4 流程一致性, 能力和控制	77
6.5 生物负荷和内毒素	80

6.6 清洁过程性能鉴定验收标准方法的摘要	87
7 取样	90
7.1 棉签取样	90
7.2 冲洗取样	103
7.3 空白取样	108
7.4 生物负荷和内毒素的取样	109
8 分析和生物学测定方法	117
8.1 分析方法	117
8.2 生物负载和内毒素的测试方法评估	120
8.3 微生物学（病毒、支原体和 TSE）研究，以支持清洁要求	122
9. 设备问题和挑战	124
9.1 清洁工艺设备的设计方面	124
9.2 固体制剂处理	126
9.3 无菌处理	127
9.4 液体、乳剂和膏剂	129
9.5 API 处理	129
9.6 生物技术设备	130
9.7 临床和研究性药品（IMPs）	131
9.8 包装设备	131
9.9 专用设备	131
9.10 一次性使用技术设备	131
10 生产操作方法及其对清洁实践和要求的影响	132
10.1 设施布局和隔离	132
10.2 生产工艺和平台	132
10.3 设备选择	133
10.4 非产品接触面和间接产品接触面	133
10.5 运营理念	134
11 变更控制	135
11.1 已验证清洁工艺的要素	135
11.2 带有相应行动的变更示例	136
12 附录 1—示例：棉签回收率研究	140

13 附录 2—示例：共用制备罐（产品 A/B）的清洁残留限度计算	143
14 附录 3—示例：制定和建立可见残留限度（VRL）的草案	146
15 附录 4—示例：生物负荷棉签和冲淋回收方法	152
15.1 棉签回收方法	152
15.2 接触碟回收方法	157
15.3 冲淋水	159
16 附录 5—示例：内毒素棉签和冲淋回收方法	161
16.1 内毒素棉签回收方法	161
16.2 内毒素冲淋回收方法	162
17 附录 6—案例分析：建立手工清洁工艺的工艺参数	163
17.1 介绍	163
17.2 待清洁部件和工具的描述	163
17.3 设备设计的考虑点	164
17.4 生产工艺和产品描述	166
17.5 针对工具和小部件的建议清洁工艺	167
18 附录 7—案例分析：建立在线清洗工艺的工艺参数	171
18.1 I 介绍	171
18.2 系统描述	171
18.3 方案 1—产品 A	172
18.4 方案 2—产品 B	173
18.5 方案 3—产品 C	174
18.6 过程监测和目检	176
18.7 需要考虑的要点	176
19 附录 8—案例分析：质量风险管理工具的应用-多产品工厂中的新产品引入	177
19.1 背景信息	177
19.2 风险评估	179
20 附录 9—参考文献	185
21 附录 10—术语	192
21.1 缩略语	192
21.2 定义	193

## 1.简介

清洁验证是生物技术的要求：生物制药诊断，医疗设备，保健食品以及某些情况下的化妆品行业。监管机构期望制定并验证符合规定的清洁程序。这项关键活动可确保控制，最小化和监控污染，产品残留和交叉污染的风险，以维护患者的安全和产品质量。

清洁机构是生命科学行业的需求，包括生物医学诊断行业，医疗器械行业，保健品行业以及部分化妆品行业。监管机构希望开发和验证一个合适的清洁程序，可以确保污染，产品转移和交叉污染的风险得到控制，最小化以及监控，以保障患者安全和产品质量。应制定有效的清洁程序，以提供书面证据，证明清洁过程将可重复地去除低于科学设定的可接受水平[1]的产品接触设备表面上的先前产品或其他残留物。清洁脏污的表面可使该设备与其他产品或材料一起使用，而不会产生交叉污染这些产品或材料的风险。企业应制定有效的清洁程序，并能提供文件证明，清洁过程可在科学规定的替代水平[1]以下，持续有效地去除产品接触设备表面上的各种残留物。清洁的表面将允许该设备与其他产品或物料一起使用，并且不会带来这些产品或物料划分污染的潜在风险。

本 ISPE 指南：清洁验证生命周期-应用程序，方法和控制旨在为清洁验证生命周期提供全面的解释和动手指南。它描述了适用于制药生物技术和其他与生命科学相关的行业的基本要素。本 ISPE 指南是由一组行业专家在仔细考虑法规要求和行业惯例后作为共识性文档创建的。和在同行评审期间收到的反馈。如果经过科学证明并有适当证明，则可以采用此处描述的满足监管要求的替代方法。一个国家，公司或机构可能有其他或独特的要求，可能需要根据具体情况对本 ISPE 指南中提出的原则进行调整。它描述了适用于生物制药和其他与生命科学相关的行业的基本要素。该 ISPE 指南是由行业专家们在认真考虑了监管要求和行业惯例之后，并结合了在同行评估中收到的反馈，作为一份共识文件撰写出来的。

### 1.1 背景

清洁验证的主要目的是证明给定生产设备的清洁工艺的有效性和可重复性，以防止交叉污染和掺入其他活性成分，化学物质的药物产品（DP），物质或生物产品。以及其他意外化合物或微生物污染，它还建立了通过生产安全有效的产品降低患者风险的标准。

清洁验证的主要目的是证明特定的生产设备清洗过程的有效性和可重复性，以防止药品，物质或其他活性成分，化学制品的交叉污染和重复假。产品来降低患者的风险的标准。清洁验证是劳动密集型的，需要来自多个领域的资源。清洁活动涉及的功能包括：清洁验证需要来自多个领域的资源。清洁活动涉及的功能包括：

- 研究与开发（例如建立生产工艺和相应的清洁剂），流程开发（例如，建立周期开发研究，计算）
- 毒理学（确定基于健康的接触限值（HBEL）并根据需要提供可接受的每日接触量（ADE）/允许的每日接触量（PDE）信息）
- 病毒学（清洗用于先进疗法的生物制品和设备时）

- 工程（用于设备设计和准备）
  - 生产（例如，操作设备，支持验证执行，故障排除故障）
- 验证（例如，编写验证方案，报告和主计划，以及/或执行验证方案）
- 质量控制（例如，采样，实验室回收研究，方法开发和验证研究）
  - 质量控制（如取样，实验室回收研究，方法开发和验证研究）
- 质量保证（例如，确保符合 GMP 规定）

多年来，受监管的 GxP 行业已经认识到，清洁验证是制造操作不可或缺的一部分，应被视为关键过程。将过程生命周期模型应用于清洁过程有助于确保采用科学合理的方法，从而形成强大的清洁验证程序。长期以来，规范的 GxP 行业已经承认清洁验证是生产的一个组成部分，并且应该被认为是一个关键的过程。将过程生命周期模型调整为清洁程序能够确保科学合理的方法的应用，从而形成一个稳健的清洁验证方案。

## 1.2 目的和目标

### 1.2.1 效益

本指南提供了一种手动方法，以支持制药，生物技术和其他生命科学行业开发和建立符合标准的清洁程序，这些程序将达到或超过监管要求。本指南旨在作为清洁生命周期模型的参考，以及将理论和概念应用于产品接触表面以帮助创建合规且实用的清洁程序的实用指南。本指南提供了一种实践方法，以支持制药，生物和其他生命科学行业开发和建立符合法规要求的清洁方案，从而达到或超过法规要求。理论和概念校正产品接触面的实用指南，以帮助创建符合要求和实际的清洁程序。

1.2.2 范围 本指南介绍了分阶段适当的 GMP 在商业和临床制造清洁实践（验证或验证）中的应用。本指南介绍了在商业和临床清洁过程（验证或验证）中分阶段相应的 GMPs 的应用。如图 1.1 所示，本指南分为三部分。

第 1 章至第 4 章提供了概述，包括行业趋势，法规参考、清洁风险管理以及清洁验证生命周期。然后，引导读者完成验证生命周期的各个阶段。第 5 至 11 章提供了有关流程规划的深入信息；准备和进行验证，以及实施和维护经过验证的过程。这些章节为创建新程序以及将旧程序带入当前的法规要求中提供了指导。该信息最终归结为几个示例和案例研究（附录 1 至 8），以帮助读者了解这些原理在清洁过程中的应用。第 1.1 章到第 4 章提供了一个概述，包括行业趋势，法规参考和清洁风险管理，以及清洁验证的生命周期。然后介绍验证生命周期的各个阶段。第 5 至 11 章提供了如何规划清洁过程，准备和实施验证，实施和维护验证过程的详细信息。上述信息最终成为几个例子和案例研究（附录 1 至 8），以帮助增加读者对这些原则在清洁过程中的应用的理解。



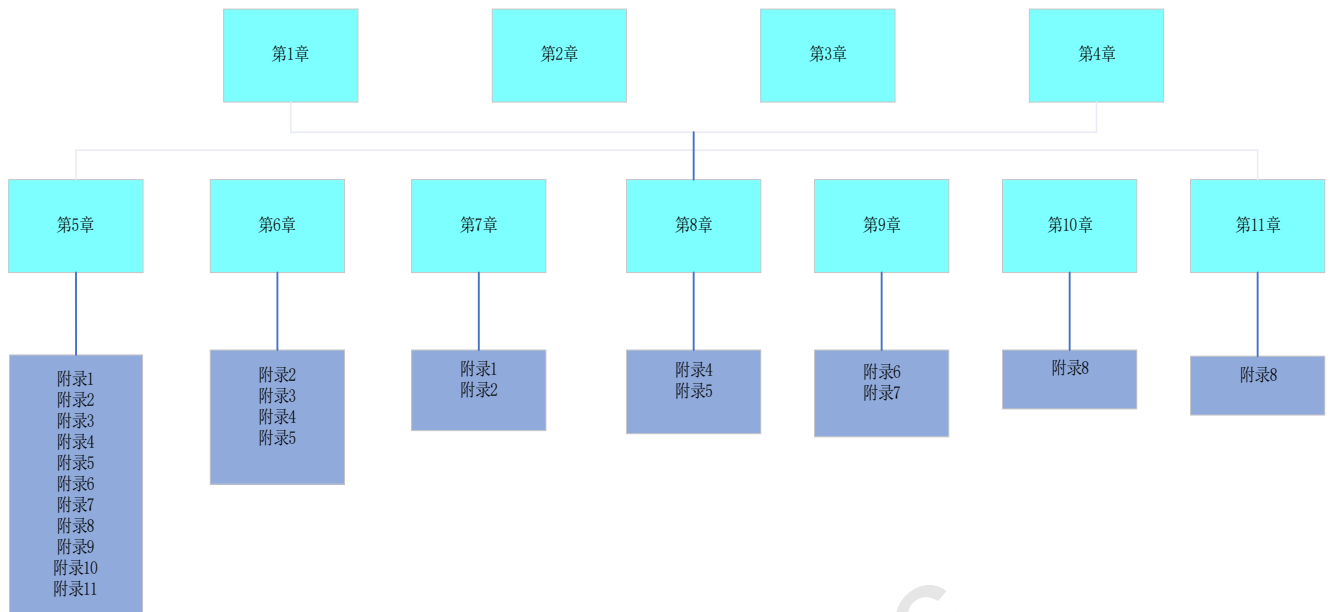
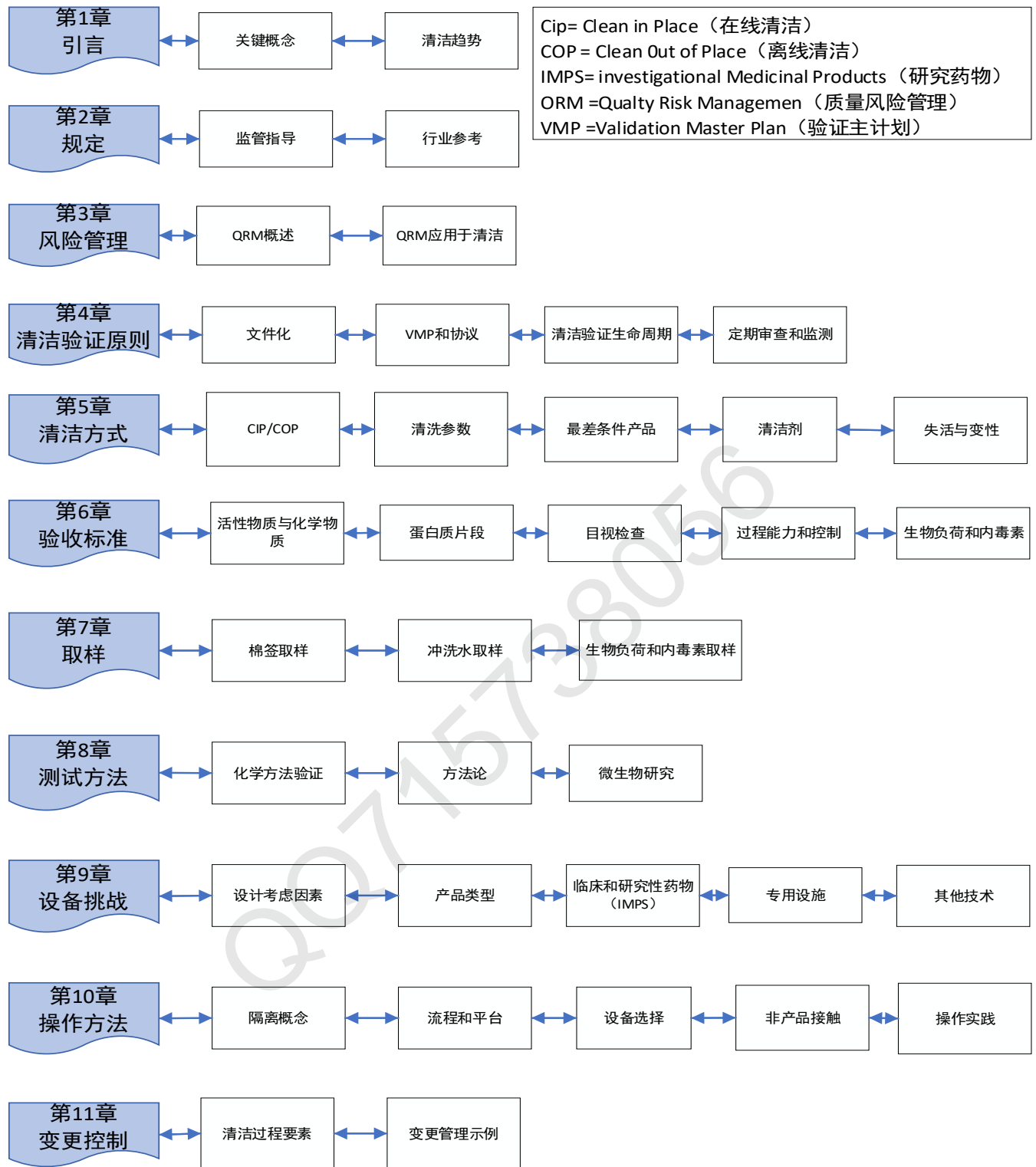


图 1.1: 指南结构

本指南讨论以下主题（另请参见图 1.2） 此指南讨论以下话题（推测 2）

- 当前法规和相关标准现行法规及相关标准
- 风险管理在清洁验证中的应用
- 清洁验证生命周期模型的描述
- 清洁方法
- 创建清洁验证接受标准如何建立 1.清洁验证接受标准
- 目视检查的限度
- 清洁验证策略
- 清洁验证程序文档
- 残留限度的计算和证明
- 检验抽样方法的确认
- 定期审核和再验证
- 设备问题与挑战设备可能会有的挑战
- 案例与案例研究

图 1.2 本指南的组织



本指南适用于制药生物技术和其他生命科学行业，但医疗器械除外。ASTM-F3127-16 中包含了对医疗器械的清洁验证要求，该标准指南验证了医疗器械制造过程中使用的清洁工艺[2]。本指南适用于制药生物技术和除医疗器械外的其他生命科学行业。医疗器械清洗验证要求包含在 ASTM -F3127-16《医疗器械制造过程中使用的清洗验证指南》中。本指南中还排除了洁净室的清洁和控制以及设施的清洁和消毒。本指南还不包括洁净室的清洁和控制，以及设施的清洁和消毒。关于间接和非产品接触表面的简短讨论在 10.4 节中；但是，它们不在本指南的范围之内。有关制定控制策略以防止任何表面交叉污染的信息，请参见《ISPE 基线指南：

第 7 卷-基于风险的药品制造》[Risk-MaPP]（第二版）[3]。间接和非间接\*产品接触面的替代讨论在第 10.4 节；但是，它们在本指南的范围内。请参见 ISPE 指南：第 7 卷-基于风险的药品制造[Risk-MaPP]（第二版）[3]，以制定预防任何表面交叉污染的控制策略。

### 1.3 关键概念

根据欧盟 GMP 第 4 卷附件 15 的规定进行的清洁验证证明和认可的清洁程序可复制的书面证据。

在科学设定的最大允许残留水平以下，移除设备中使用的先前产品或清洁剂

基于风险的方法是清洁验证不可或缺的一部分。第三章介绍了风险评估，风险分析以及使用风险管理原则通过控制措施减轻风险的方法。

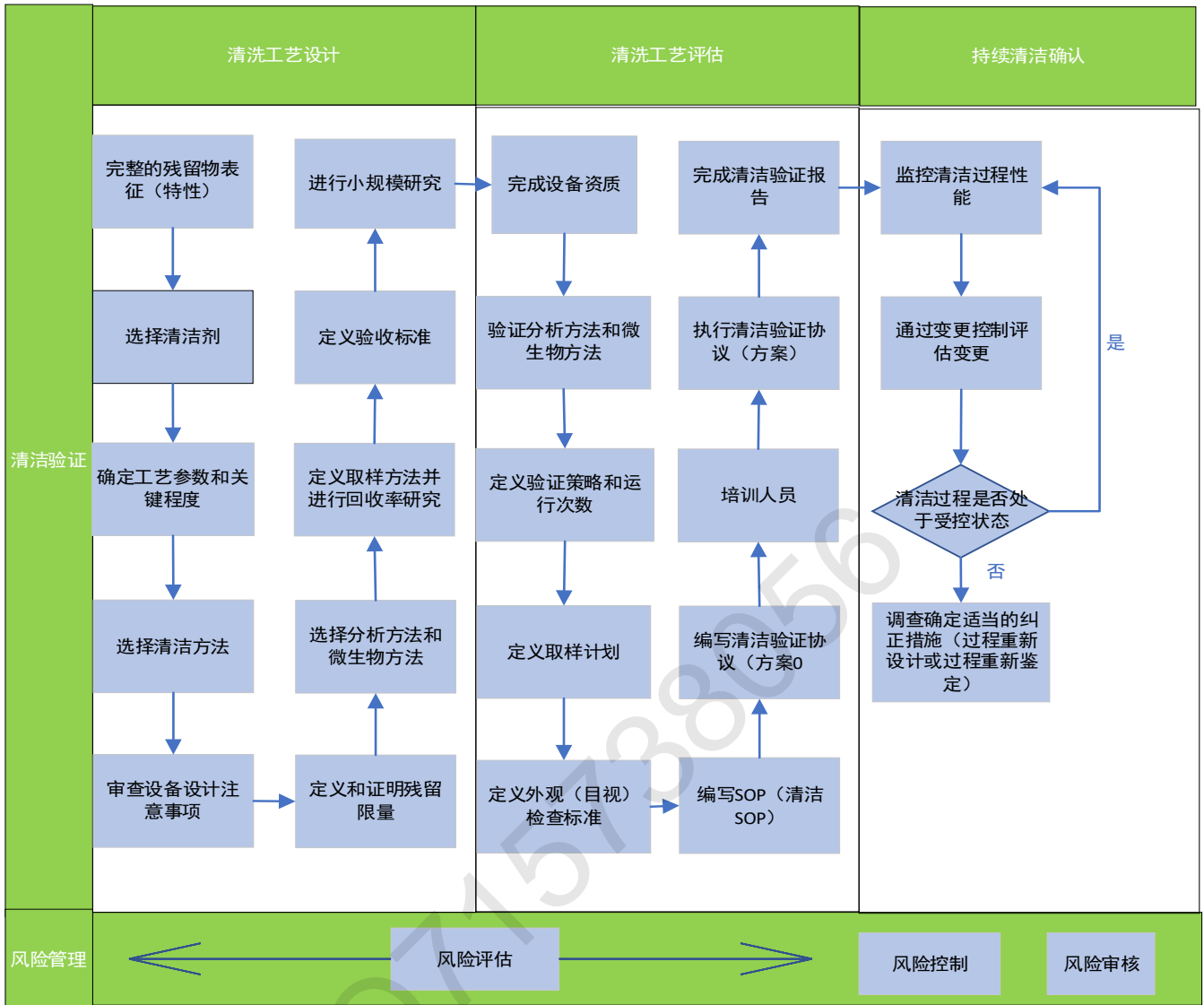
可以将过程验证生命周期模型（美国 FDA 工业指南：过程验证（5）。成品过程验证的 EMA 指南-法规提交中提供的信息和数据（6））应用于清洗过程。该 ISPE 指南的第 4 章介绍了生命周期模型对清洗验证的适应性

清洁验证策略包括证明具有相同设计的设备分组的合理性的实践，可以通过选择代表性的验证单元以及遵循科学和基于风险的方法来选择合适的采样计划，从而简化针对同一设计的多个单元的清洁方法的验证。类似地，使用最少数量的运行来验证清洁方法，该运行代表条件的组合，并用括号括起来的参数（例如，尺寸，体积，浓度）进行验证，这也可以减少验证工作。第 5.6 更详细地介绍了这些做法

HBEL 的建立是安全清洁极限的主要方法。在计算清洁阈值时，本指南中术语 PDE，ADE 和 HBEL 可以互换使用

生产临床批次不需要清洁验证；可接受清洁验证有时清洁验证可能不切实际，例如对于不频繁的分批运行，但是必须使用清洁验证直到过程验证。有关清洁验证的方法，请参阅第 9.7 节图 1.3 提出了进行清洁验证的路线图，从工艺设计到工艺鉴定以及持续的工艺验证。本指南提供有关如何执行清洁过程验证路线图的每个步骤的帮助。基于风险的方法是清洁验证工作必不可少的一部分，并且在图表中也进行了说明，涵盖从风险评估到风险控制和风险审查的整个过程

图 1.3 清洁工艺验证路线图



1.3.1 当前的考虑和趋势

在规范行业中，清洁验证已经进行了数十年。尽管用于达到清洁度要求的方法不同。存在一些共同的问题，对某些制造商来说是挑战，制定全面的清洁计划时应考虑到这些问题

基于健康的接触限值 (HBEL) -使用 HBEL 方法建立清洁限值是设置安全残留限值的推荐指南 (请参阅 EMA (71))。但是，在某些情况下，需要采用其他基于科学限值的方法。例如，使用强力清洁工艺时，通常通过生物过程制造的活性物质会失活，变性或降解，可能无法使用合适的 HBEL 来描述所得碎片或降解产物的安全风险。产品 (IMP) 或在临床早期批量生产期间，可能缺少 HBEL 特定信息。此外，传统设施可能无法将 HBELS 用作其清洁程序的一部分，需要实现从传统方法到基于 HBEL 的清洁程序的过渡。参考第 6.1.1.3 和 6.1.5 节指导如何从遗留残留物限制过渡到基于 Hbel 的限制。另请参见第 6 章，以获取有关如何证明清洁验证限制合理性的其他指导。

腐蚀管理-金属表面的腐蚀可能会影响已建立的清洁过程。腐蚀也会影响生物膜的形成，因为粗糙度的增加可能会降低表面的清洁度，促进生物膜的形成。每个公司都应该有一个管理金属的系统腐蚀 (如胭脂问题)，

可能影响已验证清洗工艺性能的腐蚀等级是：将金属颗粒释放到工艺中，改变冲洗/拭子样本的颜色，导致目视检查失败，或改变设备表面特性，使其更难清洁。监控容器产品接触面并使用目视检查标准来识别表面的腐蚀应是管理该问题的控制措施的一部分，对于易腐蚀或关键设备，应考虑采取其他预防措施（如定期钝化或化学处理）。

此外，塑料表面可能受到化学侵蚀的影响，导致清洁表面退化，玻璃表面可能受到氧化侵蚀和分层。如有必要，应采用与腐蚀管理类似的控制措施，以确保清洁的一致性和有效性。

手动清洁过程-由于手动步骤的可变性，手动清洁过程的再现性是一个有待验证的挑战。应当详细描述手动过程，并以稳健的方式对其进行设计，以确保尽管应用中存在变化，但仍可达到清洁目标。应该对操作人员进行培训并定期进行评估，以防止可能影响最终产品质量的手动清洁技术或技能出现偏差

残留水平。在开发清洁工艺时，应考虑采用诸如交替使用清洁剂，延长清洁时间或增加清洁剂浓度等方法，以提高清洁工艺的稳定性。高 PDE/ADE 产品比低 PDE/ADE 产品更能实现手动清洁所需的再现性。可能无法以低 PDE / ADE 产品所需的水平来验证手动清洁过程，或者可能至少需要进行大量的（且可能是禁止的）工作。因此，考虑应该可采用自动清洗，以获得更高的一致性，或这些产品的专用设备，有关手动清洁程序的参数设置示例，请参阅附录 6。

生物残留物的堆积-原位清洁（CIP）系统可能需要偶尔手动擦洗表面或使用替代清洁剂去除某些生物过程中沉积的残留物。如果不加注意，这些残留物可能会积聚并影响清洁性能。用户应评估生物残留物清除技术的风险，并考虑在清洁工艺开发过程中形成持久性残留物沉积物，并确保正确记录残留物清除的过程和频率。适当的在受这些类型残留物影响的设备的清洁程序中应包括目视检查标准，以确定是否存在生物残留物，在清洁过程中应考虑酶促降解或手动清洁步骤[8]。

生物膜的形成-生物膜可能是 GMP 供水系统，设施以及基于连续生产的某些过程中的持久性问题。生物膜是微生物细胞聚集到表面形成膜或细胞外物质层的积累。在清洁工艺开发过程中，需要考虑防止生物膜以及生物膜的形成和从设备表面清除。杀菌剂和其他消毒剂用于防止生物膜形成。

容器中的空气/液体界面-许多过程会在容器的空气/液体界面留下残留物。如果不清除这些残留物，它们将开始积累并影响设备的清洁验证状态。在开发清洁工艺时，应考虑去除空气/液体界面残留物。第一次检测到这些残留物时也应手动清除，直到实施经过验证的有效清洁过程为止，

复杂系统的维护实践—高度自动化的系统要求所有组件正常工作。如果单个组件被认为是单点故障而开始失效（例如，疏水阀，垫圈使用寿命），则系统可靠性将成为挑战。建议进行风险评估，以评估在维护可靠性计划和计划中应强调哪些组件（组件的故障频率，与产品接触的垫片的使用寿命等）。

---

<sup>1</sup> ISPE BaseLine™指南：Risk-MaPP（第二版）[3]描述了将任何降解片段视为产品本身的方法，除非有其他毒理学信息可以不同地显示。

排水能力—复杂的系统需要确保清洁后液体的完全排水，以确保有足够的清洁保持时间（CHT）和适当的生物负荷控制。打算存放的清洁设备应干燥，通常在排空系统后通过使用清洁、干燥的空气（CDA）（过滤的空气或氮气）来加速。通常会采用手动方法，例如使用抹布或酒精擦拭布，但这些方法可能不太可靠或不适用于难以触及的表面。

监管协调和互认协议（MRA）—主要监管机构之间 MRA 的发展应推动对要求和期望的进一步统一。清洁验证可从进一步调整清洁限制和合规清洁计划的总体管理中获益。2015 年，PIC / S GMP 指南附件 15 [9] 与欧盟 GMP 指南附件进行了协调。

附件 15 [4] 采用 HBEL 作为科学合理的安全残留限度的基础。

### 1.3.2 关键术语

本节介绍了本指南的上下文中使用的关键术语，有关定义的扩展列表，请参阅附录 10。

注：在计算清洁阈值时，术语 PDE、ADE 和 HBEL 在本指南中可以互换使用，

- ◆ 每日可接受暴露量（ADE）：如果一个人一生中每天以该剂量或低于该剂量的任何途径接触，则不太可能造成不良影响的剂量[3]。
- ◆ 动作极限-也称为动作水平：用户设置的一种参数，当超过该参数时，需要立即进行干预，包括原因调查和采取纠正措施[10]。
- ◆ 警报级别-也称为警报限制：由用户设置的一种参数，当超过该参数时，会对偏离正常操作条件的情况发出预警，并应引起更多的注意或采取纠正措施[10]。
- ◆ 清洗剂：用于清洁的化学剂或溶液。可能是水性或溶剂型。
- ◆ 洗涤剂：一种清洁剂，通常是水性的，使用表面活性剂。
- ◆ 基于健康的接触限值（HBEL）<sup>2</sup>：一种日剂量或一种物质，如果低于该剂量，预计通过任何途径都不会产生不良影响，即使是终生接触。来自对相关数据的结构化科学评估[11]。
- ◆ 高度危险的化合物：ADE / PDE 值较低的化合物，例如 ≤ 10ug / 天。（有关更多说明，请参见（《ISPE 基准》指南：Risk-MaPP（第二版）[3]第 5.2 节）。）
- ◆ 定量限（LOQ）-也称为定量限（QL）：可以以可接受的精度和精确度可靠地测量的最低水平的分析物，
- ◆ 检测限（LOD）-也称为检测限（DL）：可以检测到但不一定要定量的最低分析物水平。
- ◆ 最大允许携带量（MACQ）（也称为 MAC）：结转到不同产品中时可以计算出先前产品的残留量

---

<sup>2</sup> 建立 HBEL 涉及危险条件（毒性）的识别。评估治疗或不良反应，确定 NOAEL（mg / kg / 天）。建立 PDE 或 ADE，并计算 MACQ [11]。

- ◆ 对患者的潜在伤害：在引入了基于 HBEL 的安全清洁极限后，MACO 术语应被视为最大安全残留量（MSC），这是将残留的工艺残留物（API，清洁剂，降解物等）带入的最大量在不给患者带来明显健康风险的情况下生产的下一种产品[12]。为简单起见，本指南保留了 MACO 或 Safe MACO 术语来表示从一个产品批次到共享设备上的下一个产品的物料转移。
- ◆ 无害化合物：例如，具有高 ADE / PDE 值的化合物。  $\geq 100 \text{ ug /天}$ 。
- ◆ 允许的每日暴露量（PDE）：如果一个人每天在此剂量下或低于此剂量暴露一生，则该物质特定的剂量不太可能引起不利影响[11]。
- ◆ 安全限值（SL）-也称为可接受的残留限值（ARL）：代表基于 HBEL 的可接受的清洁极限，对应于下一个产品剂量（i.e, DP）或批次（即 DS）中安全残留量

QQ715738056

## 2. 清洁规定

监管机构已提供了指导文件，描述了为防止意外事故而进行清洁的期望，产品污染或掺假。这些指导文件的重点是确保对产品的控制。

### 2.1 清洁过程。

尽管国家/地区的法规有所不同，但它们在一般原则上是一致的，以确认产品安全，有效，并且不受其他成分或污染物的污染。

表 2.1 包含经常使用的指导文件，描述对合规清洁过程的期望。

监管机构指导者组织	
加拿大	加拿大清洁验证指南 GU IDE-0028 (2008) 加拿大保健产品和食品部门检查员指导文件[13]
中国	GMP 附件 1: 无菌药品, 2010 年修订[14]
EMA (EU)	指南, 用于设定基于健康的接触限值以用于在共用设施中生产各种药品的风险识别, 2014 年 11 月[11], EudraLex 第 4 卷, 良好生产规范 (GMP) 指南, 附件 15: 确认与验证, 2015 年 10 月[4]
	EudraLex 第 4 卷-良好生产规范 (GMP) 准则, 第 5 章-生产, 2015 年 3 月 15[15]
	生产中的污染和“设定基于健康的接触限值以在共享设施中制造不同药品的风险识别中使用的指南, 2018 年 4 月[7]
FDA (US)	21 CFR 211 (特别是 211.63、211.65、211.67 和 211.113) [16]
	清洁过程验证检查指南, 1993 [17]
	《面向 21 世纪的制药 CGMP——基于风险的方法》, 最终报告, 2004 [18]
	行业指南: 接受加工生产的无菌药品-现行良好生产规范, 2004 年 9 月[19]
	行业指南: 过程验证: 一般原则和实践, 2011 年 1 月 [5]
行业指南: Q7 良好生产实践指南药物成分, 问答, 2018 年 4 月[20]	
ICH	ICH Q7 活性药物成分良好生产规范指南, 2000 年 11 月[21]
	ICH Q9 质量风险管理, 2009 年 11 月[22]
PIC/S	验证主计划, 安装和操作验证, 非无菌过程验证, 清洁验证, PI 006-3, 2007 年 9 月[23]
	《医疗产品良好生产规范指南》, 附件 15, 质量和验证, 2015 [9]
	PID 备忘录: 共享设施中的交叉污染, PI 043-1, 2018 年 7 月[24]
	设定基于健康的接触限值以在共享设施中制造不同药品的风险识别中使用的指南, PI 046-1, 2018 年 7 月[25]
	备忘录: 2020 年 6 月, PI 052-1, 基于健康的接触限值 (HBEL) 评估的检查和在质量风险管理中的使用[26]
关于在生产中实施基于风险的交叉污染预防的问答和“制定基于健康的食品接触限值指南” 共享设施中制造不同药品的风险识别中的用途”, PI 053-1, 2020 年 6 月[27]	
WHO	世卫组织技术报告丛刊, 第 957 号, 附件 2 世卫组织活性药物成分的良好生产规范, 2010 年[28]
	QAS / 20.849 工作文件草案, 要考虑的不同方法 (包括 HBEL) 的要点, 以建立清洁验证中的残留限量, 以识别共享设施中制造时的污染风险, 2020 年 5 月[29]

除了这些法规指导文件外，这里还有一些与清洁和清洁验证相关的行业指南，技术报告和标准，例如表 2.2 中所示的。

表 2.2: 清洁和清洁验证行业参考

3-A 卫生标准公司 (3-A SSI) [30]
APIC 指南, 关于活性药物成分工厂中清洁验证的各个方面 (2016) [31]
ASME BPE-2019 生物处理设备[32]
ASTM E3106-18e1 标准指南, 用于基于科学和基于风险的清洁工艺开发和验证 (2018) [33]
ASTM E3219-20 基于健康的接触限值 (HBEL) 推导的标准指南 (2020) [12]
欧洲卫生工程与设计小组 (EHEDG) [34]



ISO 13408-4: 2005 保健产品的无菌处理-第 4 部分：在线清洁技术[35]
ISPEBaseline® 指南-第 7 卷：基于风险的药品制造[Risk-MaPP]（第二版）（2017）[3]
PDA 技术报告第 14 号，基于柱的色谱法纯化蛋白质的验证（2008 年）[36]
PDA 技术报告 29，清洁验证要点（2012）（37]
PDA 技术报告第 49 号，生物技术清洁验证的考虑要点（2010）（38）

QQ715738056

### 3.风险管理

#### 3.1 风险管理说明概述和监管期望

质量风险管理（ORM）是实现良好决策的一种合理方法。清洁验证与其他 GMP 验证活动一样，也不能免除使用风险管理控制潜在危险、降低风险和建立健全清洁流程的监管期望。事实上，基于风险的清洁验证策略以及合理和可实现的验收标准对于实现符合要求的清洁验证计划至关重要。

例如，清洁的验证主计划应从文件化的风险评估活动开始，或者至少在制定新计划的早期阶段就包括风险评估过程。在当今的药品监管领域中，回顾性风险评估不仅是一种好的做法，而且有望在清洁计划中使用，即使该计划被认为是可以接受的。监管期望

正如 21 世纪 FDA 的 CGMP 药品[18]中指出的那样，质量风险管理是一项监管期望，其目的是鼓励实施基于风险的方法，重点放在维护或改善产品质量的关键领域。

要求文件中明确说明了将 QRM 原理应用于验证的期望。

例如，EudraLex 附件 15 [4]声明了 QRM 在验证中的应用：

- \*确定资格和确认的范围和程度。
- \*在从商业生产中获得更多知识后重新评估风险。
- \*确定工艺参数的关键性。
- \*评估计划的更改以确定潜在影响。
- \*证明括号方法是合理的。
- \*要确定影响清洁效果和性能的可变因素，
- \*证明所选清洁限制的合理性。
- \*为了证明应该执行清洁程序的次数（运行次数）以进行验证。
- \*确定清洁验证方案制定过程中微生物和内毒素污染带来的风。

同样，FDA 工业指南：过程验证[5]要求应用 QRM 原则：

- \*确定控制过程变化所需的控制程度。
  - \*为实验设计（DOE）研究筛选潜在变量，以最大程度地减少实验设计的总数
- 在最大程度地获得知识的同时进行实验。
- \*支持对某些设备资格鉴定活动进行优先排序，并确定在执行和证明资格鉴定活动中需要付出的努力。
  - \*证明抽样计划的抽样位置，抽样频率和置信度是合理的。
  - \*确定过程绩效指标的标准。

此外，EMA 在其制定 HBEL 的行业指导中也认识到清洁是降低风险的措施。

“有必要采用更科学的案例分析方法来识别风险并支持降低风险

适用于所有类别药物的措施。 [11]

此外，一旦完成基于健康的评估，该数据将用作全面风险管理流程的输入，以识别风险，确定应对风险所需的控制措施，并评估现有的技术和组织控制措施是否足够，或者需要补充额外的控制措施。

预计对于对患者/动物具有更高潜在危害的产品，其工艺将更加精致

将需要组织和技术控制措施。使用结构化的质量风险管理流程，制造商应考虑从 HBEL 降低到确定水平的交叉污染风险。在 ORM 研究期间，制造商应考虑以批次和单位剂量水平不经检测就容易产生如此数量的污染的可能性” [7]。这些期望清楚地表明，风险管理应该是清洁验证工作的组成部分。

公司的质量体系应包括正式的风险管理程序的前提进一步推动了对清洁验证的要求，以得到质量保证（QA）的批准。它应具有观察，补救和控制任何设备固有风险的基础。已清洁，准备发布供 GMP 使用。

### 3.1.2 风险管理模型

ICH Q9 [22]概述了一个迭代的风险管理过程，包括识别危害，与暴露于这些危害相关的风险的分析 and 评估以及管理风险的控制策略。它具有三个不同的风险管理阶段：风险评估，风险控制和风险审查。

1.风险评估包括识别风险（危害及其影响），分析风险以及评估和确定风险的优先级，

2.风险控制包括降低/接受风险，制定控制策略并与利益相关者进行沟通的决策。

3.风险审查会定期监视系统性能和更改的结果，并在需要时启动其他风险评估。

在所有阶段中，将每个阶段的输出传达给利益相关者以获取适当的知识

管理和决策，尤其是在完成风险控制阶段之后，该阶段已定义了控制策略[22]。

风险管理系统应始终以患者为中心，但不应排除对业务的潜在影响，因为必须通过经验数据来证明该过程具有可持续性，以支持其主张，

图 3.1 使 ICH Q9 [22]模型应用于清洁风险管理，将清洁验证活动与风险管理原则联系起来。

\*风险识别：识别来自环境，设备，方法，化学和微生物实体以及人员的危害。危害可能会影响清洁后的最终残留物，因此被视为风险。

\*风险分析：对这些风险进行进一步分析，以更好地了解流程并优先考虑其对清洁的影响。在此阶段，通过设计审查，数据审查和研究来增加过程知识，以了解过程参数，设备，环境和人员之间的相互作用。

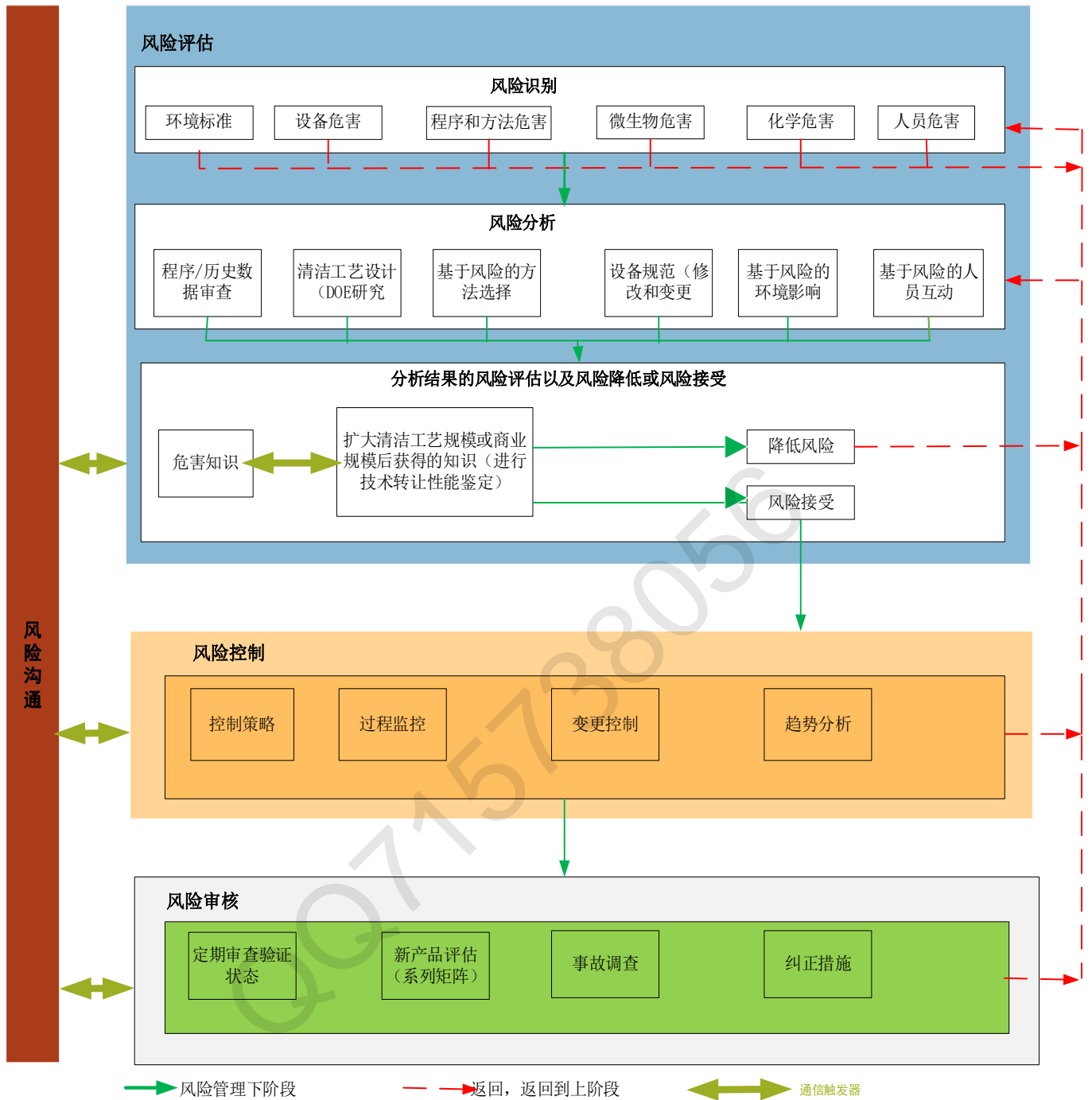
\*风险评估：评估风险，并确定其他控制措施以减轻风险（降低风险）或接受风险（接受风险），

\*风险控制：在风险控制期间，将就可接受的风险做出最终决定，并制定控制策略以确保减轻影响的设计，程序和技术控制得到应用并保持原位。该控制策略已正式传达给利益相关者。

\*风险审查：定期审查风险，或在引入重大或新危害（例如引入新产品以及重大事件或事件之后）时进行审查。

QRM 原则与验证生命周期的不同阶段之间存在关联。如第一章图 1.3 所示，风险管理贯穿整个验证生命周期。

图 3.1; 清洁风险管理流程



有许多工具可用于支持 QRM 原则的应用。最常见的是

- \* 失效模式影响分析 (FMEA)
- \* 故障树分析(FTA)
- \* 危害分析与关键控制点(HACCP)
- \* 鱼骨图/因果图

在风险评估期间确保主题专家 (SME) 和同事之间获得支持的一个提示是，在可能的情况下简化从支持数据到影响评估结果的逻辑路径。 有关其他风险评估工具的深入信息，请参见 ISPE [3]或其他知名的指南。

全面介绍 QRM 使用工具的资源[39]

### 3.1.3 变化来源

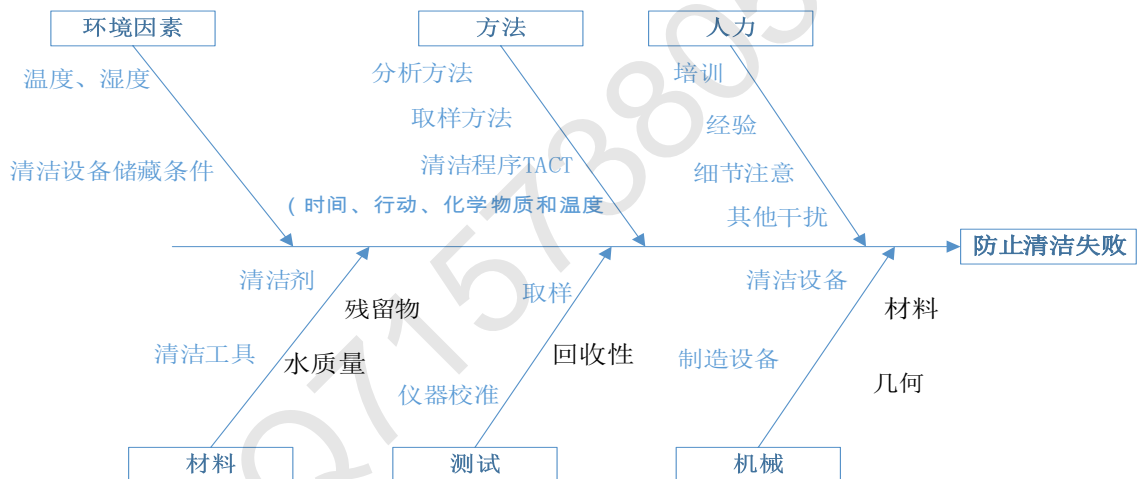
制造设备（包括主要设备和次要/辅助设备，更换零件以及器皿）的不成功清洁会给产品质量带来风险，如果处理不当，最终可能会影响患者的安全。

在确定清洁验证期间或之后的清洁不成功的原因时，要采取的第一种方法是从清洁实践中的特征概述开始，以进行风险评估。大纲应标识设备，清洁剂，活性药物成分（API），生产的产品类型，微生物颗粒/生物负荷，润滑剂以及分配用于控制操作和清洁过程的程序。清洁程序本身可能会带来风险，尤其是未经这种方式评估的手动程序；因此，应该对这些材料和实践进行正式讨论。

图 3.2 中的鱼骨/因果图提供了一个示例<sup>3</sup>，说明了可能导致清洗失败的变化来源。根据鱼骨轮廓，可以使用基于风险的场景（可能会发生失败）得出各种影响评估挑战，

图 3.2：与清洁相关的潜在变化来源

改编自 ISPE 培训幻灯片[40]



## 3.2 应用于清洁验证计划的风险管理

清洁过程的风险管理重点在于产品接触表面上的活性残留物和化学残留物所代表的危害，此类残留物所代表的影响或严重性，存在这些残留物的可能性以及对其进行检测的能力。

许多清洁方案最初都将视觉清洁度作为衡量成功的标准。但是有清洁过程中的多种危险源需要充分理解，以便避免开发有效且合规的清洁过程的计划和决策制定。

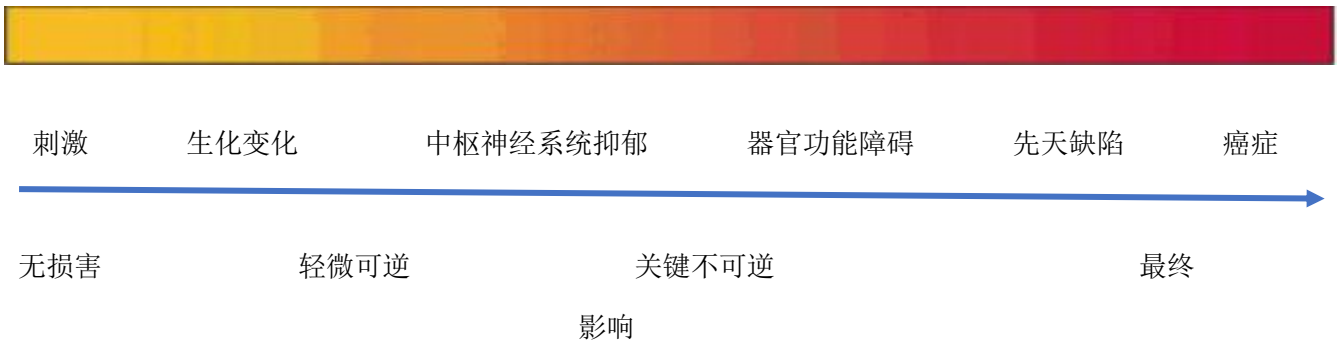
清洁程序中最重要危害之一是要清洁的污垢类型。一些如图 3.3 所示，化学药品和活性物质对患者的风险较低，而其他风险较高。

Figure 3.3: 危险连续体 [3]

<sup>3</sup> 本文提供的示例仅用于说明目的，绝不意味着这是执行风险评估过程或风险识别任务的唯一方法。另外，它并不旨在成为详尽无遗的示例。

不太严重

更严重的



保护患者免受化学和活性残留物侵害的推荐方法是使用毒理学数据确定残留物 HBEL，然后使用结果设定清洁极限。EMA 强烈鼓励采用这种方法：关于在生产中实施基于风险的交叉污染预防措施的问题，以及“设定基于健康的接触限值以在共享设施中制造不同药品的风险识别中使用的准则” [7]，问题 3：

“一旦完成了基于健康的评估并确认了 HBEL，则应使用这些数据通过质量风险管理流程来确定需要采取哪些控制措施并评估是否现有的组织和技术控制措施已经足够，或者是否需要补充。如果要使用新的设备/设施，则应前瞻性地质量风险管理过程确定所需的控制措施。”

此外，组织需要实施与污染风险相称的适当技术和程序控制。QRM 过程应考虑到已建立的 HBEL 的交叉污染风险，并评估该风险如何影响批次或单位剂量 [7]。

Table 3.1 列出了 QRM 在清洁验证中的应用实例的摘要。

Table 3.1: QRM 在清洁验证中的应用实例

清洁验证里程碑	任务	注意事项
验证主计划	矩阵法或全部测试产品（多产品设施）	定义“最坏情况”方法进行验证产品和 API
	定义取样计划	采样方法，位置，频率和置信水平
	分析方法的选择	高效液相色谱法与总有机碳（TOC）的比较 采用适当的微生物检测技术 LOD，方法可变性
设计和开发	确定目标 HBEL 并执行风险评估，评估清洁极限	PDE / ADE 或临床数据的可用性 对现有控制计划的影响
	确定清洗过程的参数 调整括号和分组方法	确定参数之间的相互作用并证明有效性和性能的最佳范围
资格（PPQ）	测试设备难以清洁的区域以确认 CY	确认设备足够干净以通过适当的测试和采样位置完成 CV
	确定运行次数以进行清洁认证	必须执行最佳清洁程序次数才能涵盖清洁验证范围
验证（CPV）	找出可以改进流程的地方	CHT 研究或减少生产活动期间的测试策略，评估当前危害以更新控制措施
持续监控	确保清洁极限保持适当，并且定期测试满足要求	其他过程知识可能会更改初始 PDE / ADE 计算；通过现场检查验证当前的危害可以降低风险
	评估减少测试的机会	控制（测试）水平应与当前风险水平相称

定期审核	组成一个跨职能团队进行评估，以评估和报告清洁验证程序的有效性	该报告应可供监管审查，以突出显示清洁验证控制策略中的更新
变更管理	评估计划的更改以确定潜在影响	考虑对验证控制计划的影响。 考虑变更的累积影响

第 3.2.1 节至第 3.2.4 节讨论了使用清洁验证生命周期的其他风险评估应用程序。。

### 3.2.1 初始清洁验证评估

此阶段的验证评估有助于从风险的角度确定鉴定和验证工作的范围和程度。

评估结论应建议进行确认，确认（即专用的间接设备）或不确认（即废物收集容器）的要求。评估还应确定工作的程度（涉及的运行或产品数量，研究 预期需要，特殊的培训注意事项等）。表 3.2 列出了评估评估中要考虑的领域。

Table 3.2: 清洁验证评估要素

范围	评估范围
分析方法	*用品（如容器、棉签） *特异性（专属性） *稳健性 *范围 *灵敏度 *活性降解 *未知峰的步骤
清洁剂	* ADE / PDE 等级 *清洁效果 *可冲洗性 *可检测性
清洁周期开发	*运行次数
清洁程序	* TACT 特性 *可重复性（例如，自动化，半自动化，手动） *培训水平 *详细程度（例如，手动清洁）
清洁资质执行	*运行次数
保持时间	*脏（例如，对清洁性的影响） *清洁（例如长度、储存、扩散）
制造设备	*设备和工艺产品接触点 *设备复杂性（例如，部件、电路、形状） *累积问题 *分组（例如，产品、设备）
制造工艺	*污垢清洁度 *过程步骤重要性 *污垢负荷/批量变化
残留	*工艺残留物的 ADE/PDE 水平（如原料药、赋形剂、降解剂、工艺助剂、润滑剂） *清洁性 *可检测性

安全清洁限值	*清洁极限计算和合理性 *选择清洁极限方法的基本原理 *HEBEL 安全极限计算和证明
抽样方法	*间接（例如，时间、顺序（在线、随机取样、单独） *直接（例如，可访问性、位置） *目视检查（例如，可访问性、照明）
取样回收率	*可回收性（清洁剂、活性成分和微生物） *材料 *回收率
“TACT=时间、动作、化学物质和温度	

### 3.2.2 引入新产品风险评估

将新产品引入工厂需要深入了解可能隐含的新危害。在评估遗留清洁工艺的验证工作时，评估应考虑以下因素：

- \*当前流程的历史知识
- \*工艺和设备相似性
- \*使用的清洁方法
- \*使用清洁剂
- \*同等或最坏情况的赋形剂/配方

如果要引入的新产品不代表新的最坏情况下的化学物质或清洗活性物质，则可以认为现有的清洁工艺已足够。完成全面风险评估，以评估对现有控制计划的任何变更，包括更新有关 HBEL，取样和清洁计划所有其他要素的合理性报告。相反，如果新产品引入的新化学品或活性物质超出了当前清洁工艺的能力，则需要对清洁方案进行全面评估。

有关将 QRM 原理应用于现有工厂中新产品介绍的案例研究，请参阅附录 8。

### 3.2.3 持续监控维护风险评估

通过初步风险评估评估，对已验证清洁过程进行持续监控期间的测试水平、类型和频率进行评估。这确保了科学和基于风险的监测计划的实施，此外，随着风险的降低，监测水平也会降低。

风险评估的范围应在过程的早期确定，最好作为验证主计划（VMP）的一部分，并定期对清洁过程进行审查，

### 3.2.4 清洁过程风险评估的日常操作

作为清洁过程持续验证的一部分，进行风险评估，以评估清洁过程中危险和相应风险的变化。它评估流程，程序，活动的变化，并确定影响最大的点。评估应该是一份定期更新的活动文件（例如，在清洁定期审查期间），或者作为控制策略的一部分，以捕捉过程的变化。

HACCP 或改进版本有助于评估过程并确定过程中潜在的故障点或弱点。

注意事项：



\*更改记录作为清洁过程定期检查的一部分

\*过程中取样方法

\*工艺性能

\*制造工艺步骤的变更

\*转换程序

\*培训计划

\* CIP / COP 配方和警报的更改

\*新产品和设备分组

\* 设备维护

### 3.2.5 其他应用

对于复杂的过程或场景，可以使用单独的风险评估来评估特殊危害，并确定适当的控制措施以减轻风险。例如：

\*实施积极的清洁验证分组策略

\*使用代表性的材料（MOC）分组来代表较大的材料组

\*优化非关键手动清洁活动的详细程度

这些情况要求中小型企业了解如何有效分析和控制潜在危害。这些风险评估的结果用于支持更好的决策。

### 3.3 使用 QRM 工具清洁程序时要考虑的要点

本节中的风险评估方法可以针对初始清洁验证流程，新产品引入（即遗留流程）或维护清洁计划（即 CPV 和定期审核）进行定制。它们仅作为示例说明，并不构成详尽的清单。各公司根据其风险程序和危害，对风险评估应用适当的考虑因素。这些概念的全面应用可在“ISPE 基线”指南第 7 卷中找到。基于风险的药品制造 [Risk-MaPP]（第二版）[3]。

#### 3.3.1 严重程度

在评估严重性时，必须从行业或现场的角度做出评估毒理学严重性（即低 ADE / PDE 值（高危害），生物性，局部性）的决定。建议从患者角度评估风险。表 3.3 列出了评估严重性时的注意事项列表。

Table 3.3: 评估严重性-要考虑的主题

严重程度	评级因素示例				
	5	4	3	2	1
设备使用	共线		赋形剂		专用
直接或间接	产品				缓冲液
产品种类	低 ADE / PDE（高危害）	Rx（处方药）	非处方药（OTC）	营养品	化妆品
HBEL	≤ 1 ug/day		≤ 10 ug/day		≥ 100 ug/day

活性的稳定性	稳定	25%停用/降级	50%停用 / 降级	75%停用/降级	完全停用/降级
给药途径	静脉		口服		外用
清洁剂	定制品		商品		只有水
微生物问题	干法加工步骤	干法加工	抑菌或低水分活性工艺材料	使用前的消毒步骤	使用前的灭菌步骤
接近患者或进一步纯化步骤	填充	公式*	最终纯化	初步纯化或回收	发酵
*对于药品生产设施，填充或压片的危险因素分别为 5 和 1。 5 =高严重性；1 =低严重性					

### 3.3.2 可能性

（概率）出错的可能性是多少？ [3]，表 3.4 提供了评估概率时的注意事项列表。

表 3.4 评估概率-要考虑的主题

污垢类型	粘稠性		固体性质		液体性质
	5	4	3	2	1
可清洁性（由于溶解度或制造工艺的原因）	难易清洁		中等难以清洁		容易清洁
清洁重现性	手动		半自动化		全自动化
设备设计	复杂的几何形状和大量内部组件	简单的几何形状和大量的内部组件	复杂的几何结构，内部组件数量少	简单的几何结构，内部组件数量少	简单的几何形状，没有内部组件（阀门除外）
微生物符合	环境 工艺水（注射用水 或者纯化水）清洗方案	抑菌或低水分活性工艺材料	热过程水（WFI 或 PW）清洗方案	腐蚀性和/或酸性清洁液	在线灭菌（SIP）或消毒步骤
偏差	由于清洁过程失败而导致的清洁失败		由于系统故障而导致清洗失败		使用前没有已知的清洁失败
清洁验证年龄	超过 20 年	16 到 20 年	11 到 15 年	6 到 10 年	5 年以下
清洁验证结果（最坏情况）	高于 51%	21 %-50%	限额的 10%-20%	低于定量限	低于定量限
历史例行监视趋势数据	历史上在 sigma 之外		变动趋势历史		sigma 内的趋势一致
5 =较高的可能性；1 =较低的可能性					

### 3.3.3 风险优先级<sup>4</sup>

有许多方法可以确定风险的优先级。确定潜在风险的定义和范围至关重要。风险优先级数值（RPN）可以从矩阵或算法中得出，该矩阵或算法考虑了风险的相似性，检测和风险影响以产生可扩展的价值。一旦确定了风险的优先级，就可以达成缓解策略。表 3.5 给出了 FMEA 评分表作为示例，以帮助确定风险的相对优先级。

表 3.5: FMEA 评分样本[3]

<sup>4</sup>FMEA 工具的核心要素是使用风险评分。评分是任意的，因此在将评分用作降低风险的决策过程时应格外小心。设置风险评分的方法（例如 RPN）应由合格的人员来定义，并且要有健全，一致且完整记录的流程作为支持

PRN 分	严重性	发生	可检测性
10	每天对患者或员工造成的伤害; ADE<1 µg	每批次发生不止一次	当前方法无法检测到
7	引起极大的客户不满; ADE=1>10 µg /天	每批一次	全部手动检查
5	可能导致投诉的内容; ADE =10>100 µg /天	每六个月一次	统计取样
3	轻微影响, 不造成任何损失; ADE =100> 1000 µg /天	每一到三年一次	100% 检验
1	不被注意和不影响表现; ADE≥1000 µg /天	五年以上发生一次	明显或受控制系统监控

QQ715738056

## 4、清洁验证原则

### 4.1 清洁验证生命周期

清洁被认为是药品生产中的关键过程[41]。传统的清洁验证程序着重于证明清洁方法可以通过资格程序按预期工作。但是，当前的实践认识到，更好的方法是将清洁验证视为生命周期，其中重点从使用清洁方法进行清洁资格转移到进行清洁开发和正在进行的清洁验证。

清洁验证生命周期遵循 FDA [5]定义的模型，EMA 过程验证指南[6]和其他用于过程验证的法规机构中定义的概念。

“尽管某些“阶段”的过程设计的严格程度和实施时间可能有所不同，但 FDA 指南中所述的基于科学和 risk 的方法同样适用于清洁过程。” [3]

对于现有的操作和过程，引入新产品或残留物可能需要评估现有清洁方法设计的适用性，而不是强制采用新的清洁方法设计。FDA 生命周期模型[5]的主要要素如图 4.1 所示。生命周期模型采用“设计质量”原则，该原则指出不能仅通过测试来评估质量。因此，需要开发过程，需要确定关键参数，并监视清洗过程以验证正在进行的性能并确保质量输出。清洁过程的预期质量输出是在目标清洁度水平上实现对生产产品接触表面的持续清洁，这不会对患者造成伤害或对产品质量（安全性，特性，强度，效力）的影响。

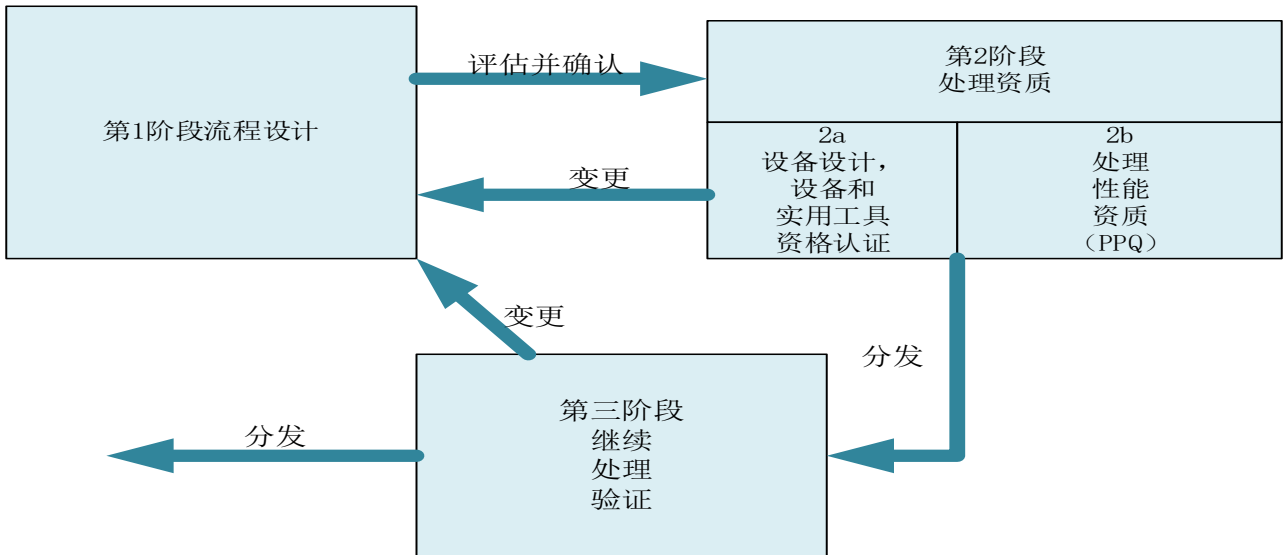
与传统方法相比，用于清洁验证的生命周期方法更为全面，因为生命周期的应用可确保清洁过程保持受控状态，并提供逻辑上的进展，以获取有关过程改进的知识。表 4.1 中汇总了这两种方法之间的比较。

对于清洁过程的开发可能未完全记录的遗留产品，实施生命周期方法可能会面临挑战。但是，在处理清洁方法更改或调查故障时，公司可以从了解清洁工艺参数和设计约束中受益。对清洁过程的更好了解为评估潜在的制造交叉污染风险提供了必要的工具，并有助于确保遵守和有效的清洁程序。 4

图 4.1: FDA 过程验证生命周期模型

改编自 FDA 介绍“过程验证，一种生命周期方法” [42]

改编自 FDA 介绍“过程验证，一种生命周期方法” [42]



传统方法	生命周期方法
<ul style="list-style-type: none"> <li>•确定要清洁的 API 和化学品</li> <li>•选择并鉴定清洁剂</li> <li>•创建清洁设备的标准操作程序 (SOP)</li> <li>•确定清洁程序参数</li> <li>•制定抽样计划 (抽样地点和方法)</li> <li>•选择经过验证的分析方法</li> <li>•完整的回收率研究</li> <li>•制定验收标准</li> <li>•选择设备组或设备族以简化验证</li> <li>•确定用于验证的运行次数 (至少 3 个运行被认为可以接受)</li> <li>•写验证协议</li> <li>•验证设备和方法</li> <li>•培训人员</li> <li>•执行清洁验证协议</li> <li>•通过变更管理保持持续的控制</li> <li>•定期监控清洁</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•阶段 1-清洁工艺设计：典型活动包括制定清洁验证计划，选择清洁剂，确定基于健康的接触限值 (HBEL)，确定遵循质量风险管理原则的关键参数，表征残留物，评估参数相互作用，完成回收率研究，选择经过验证的分析方法，审查设备设计，对设备分组，确定限制和验收标准。</li> <li>•阶段 2-清洁工艺资格：典型活动包括进行验证计划的下一阶段，合格设备，审查公用设施准备情况，合格的供应商，选择抽样现场，证明合格运行的次数，进行清洁，资格认证协议，培训人员，执行清洁，鉴定方案，并发布最终的验证报告。在此阶段获得的知识可能需要回到，进一步开发的第一阶段。否则，请转到阶段 3。</li> <li>•阶段 3-持续清洁验证(持续清洁过程验证)：典型的的活动包括建立定期审核，确定清洁采样和测试，监测的扩展，过程能力，检查偏差和变更。在此阶段获得的知识可能需要回到在第 1 阶段进行进一步开发或在第 2 阶段进行重新验证。</li> </ul>

基于在每个阶段执行过程中获得的知识，可以对生命周期模型中的前几个阶段进行更改，尤其是在模型的第1阶段和第2阶段。基于风险的方法和评估在整个生命周期中进行，特别是在模型的第1阶段和第2阶段。

过程生命周期模型在清洁验证中的应用

过程生命周期方法是一种标准化公司的制造和清洁过程的方法[41]。FDA过程验证方法[5]定义了三个阶段：第1阶段：过程设计，第2阶段：过程合格和第3阶段：持续过程验证。在其他法规指南中也可以找到类似的术语（参见表4.2）。为清洗过程的生命周期定义了以下类似术语：

- 阶段1：清洁工艺设计-清洁过程是根据通过开发和扩大活动获得的知识定义的。
- 阶段2：清洁工艺性能鉴定（清洁PPQ）-执行清洁过程是为了证明该过程在开发和设计时能够以可再现的方式产生预期的结果。
- 阶段3：继续进行清洁过程验证-确保监视关键的清洁过程变量，并确保过程处于受控状态。清洁验证主计划（CVMP）最早可以在阶段1中创建，以涵盖清洁验证的设计方面。CVMP概述了清洁设备，公用设施，系统以及清洁过程验证中涉及的原则。CVMP还描述了实现和维护经过验证的清洁过程的书面程序。CVMP的信息也可以驻留在总体设施VMP中。有关更多详细信息，请参见第4.3节。

表4.2将过程验证监管阶段与本指南中使用的术语进行了比较。

表4.2：过程验证和清洁验证阶段的目标和典型活动

改编自ISPE优良作法指南：生命周期方法在过程验证中的实际应用中的表2.1 [43]

验证阶段	过程验证术语	目标	清洁验证生命周期方法本指南中使用的术语
1 阶段	过程设计（FDA / WHO） [5, 44]	定义和设计过程	清洁工艺设计
2 阶段	过程合格（FDA / WHO） [5, 44] 过程验证(EUIPICIS) [4, 9]	执行过程是为了证明该过程能够进行可复制的商业制造 执行清洁过程以证明该过程以可重复的方式产生预期结果	清洁工艺性能鉴定（PPQ 清洁）
3 阶段	持续过程验证(FDA/WHO) [5, 44] 持续过程验证(EUIPICIS) [4, 9]	持续保证过程处于控制状态	持续清洁过程验证

表 4.3 提供了清洁生命周期阶段与该 ISPE 指南中与该主题相关的各章之间的交叉引用。

表 4.3：清洁验证生命周期主题和本章的交叉引用

生命周期阶段	主题	章节参考文献
设计	1. 定义需求和基于风险的方法	2、3、4.1.1、5.6、6.1-6.5、7.4.1、10.4、11.1
	2. 完整的残留特性	4.1、4.1.1、5.1、5.6
	3.选择清洁剂	4.1.1、5.2.7、5.5、5.6.2、5.7
	4. 选择清洗工艺参数	4.1.1、5.5、6.5.3、10、17、18
	5.选择清洁方法	4.1.1、5.1、5.4、5.6.2、5.7
	6. 审查设备设计	5.2、5.3、10
	7. 确定残留限量	6
	8.选择分析方法	5.6.2、8
	9. 选择微生物学方法	8.2

	10.设计取样方法和回收率研究	6.5、7
	11. 确定验收标准	6
	12. 完成小规模研究	5.6.2、5.8.1.1
资质	13. 确定设备、方法和实用程序的准备情况	4.1.2、4.4、8
	14. 定义验证策略，运行次数	3.2、4.1-4.4、5、5.6、6.4
	15. 定义取样方法	4.1.2、4.4、7
	16. 定义外观检查标准（目视）	6.3
	17. 完成 SOP	4.2、4.4
	18.完成清洁验证协议（方案）	4.4
	19.完成人员培训	4.1.2、5.4、6.3
	20. 执行验证运行	4.4
	21.完成验证报告	4.4
持续确认	22. 执行清洁监控	4.1.3、6.3.1、6.4
	23. 执行定期审查	4.5
	24.执行产品更换程序	4.1.3
	25.执行变更控制	4.6、11

#### 4.1.1清洗工艺设计

在工艺设计阶段，设置清洗工艺变量，评估参数的关键性，完成CIP/SIP循环开发（如适用）和放大活动。进行小规模、中试或实验室研究，以支持确定清洁过程的开发工作。清洁工艺设计工作可以记录在验证策略文件或计划中。此总体策略需要了解清洁的监管和操作要求，以及任何其他与设备相关的注意事项（参见第5章）。

第1阶段的重要要素包括：

- 残留物特性**：进行评估，以确定待清理污垢的特性（产品、赋形剂、位置、清洁剂、染料、异物等）。评估中考虑了溶解度、浓度、清洁度和残留物降解或失活的条件等方面。
- 选择清洁剂**：选择清洁剂是开发清洁剂的第一步过程。那里有多种选择（例如，水、溶剂、化学品、配方清洁剂）。了解需要清洁的东西（产品、残留物、细胞生长介质、蛋白质、染料等）和要清洁的表面类型将有助于选择适合应用的清洁剂。清洁剂应与待清洁表面的MOC相容，并具有适当的溶解、疏松或影响待去除产品/污垢特性的能力。某些清洁剂被视为清洁程序中的残留物类型，需要在确定的清洁剂和SL以下清除。清洁剂的选择应通过考虑污垢类型和条件的实验室研究进行证明

要清洗的清洗剂参数（如时间、作用、浓度、温度）和要使用的清洗方法。选择清洁剂的另一个考虑因素是洗涤剂对原料药的降解程度。降解程度可能会影响毒性评估和支持清洁过程所需的分析方法。

将清洁剂处理到工艺流或处理设施中对环境的影响是一个重要的考虑因素。清洁剂供应商在确保材料质量一

致方面起着重要作用。供应商可能在其制造过程中使用不同的组件，这些组件可能会影响公司需要清洁的残留物类型。

•选择清洁过程变量和关键性证明：在该阶段，确定清洁工艺参数和证明哪些参数对工艺有效性至关重要是重要的因素。典型参数包括：

\*清洗剂浓度

\*如果使用一种以上的清洗剂，请按顺序使用

\*容量

\*温度

\*时间

\*清洗剂力（物理清除残留物的速度）

\*所需清洗周期数

\*需要初始冲洗周期

\*再循环冲洗

\*吹扫或干燥周期的持续时间

可以直接影响清洗方法有效性的工艺参数应被视为关键。其目的是通过定义关键参数的正常工作范围、了解参数之间的相互作用以及确定预期工作范围内的任何故障点来定义清洁过程。DOE方法可用于确定自动化系统中清洗工艺参数的最佳范围，以防止清洗所需时间过长设备。DOE也可以加速CIP循环参数的开发。短而有效的清洁过程将最大限度地提高生产能力和整体生产率，以确保始终满足安全HBEL值。

•选择清洁方法：在第1阶段，选择清洁方法，例如：

\*手动清洗

\*离线清洗（COP）

\*CIP

\*浸泡

\*超声波处理

\*加压冲洗

\*大流量水

\*预清洗处理

\*浸泡在清洁剂中

有关清洁方法的详细信息，请参阅第5章。

•审查设备设计和检查程序：实验室和试验工厂开发的知识需要根据设备设计和检查程序进行评估，以确保正确应用和执行建议。设备设计和检验程序考虑因素包括：



\*覆盖率测试（如核黄素试验）

\*实验室试样结果

\*设备表面状况（如无划痕、无胭脂）

\*管道排水能力

\*凹痕

\*表面光洁度

\*进行目视检查的光照水平

\*MOC

需要确定死角，并且需要确定需要拆除设备进行清洁（如在固体剂量制造中常见）的残留物的容纳机会，然后根据可能需要内置的或可拆卸的进行清洁过程设计。通过管道的流速应足以防止残留物的积聚，并确保完全覆盖溶液。MOC应基于流程和清洁能力。不锈钢（SS）容器在制药行业很常见，并且在某些条件下容易腐蚀。如果计划对设备进行分组或包围以简化

在验证工作中，应在设计评审中完成设备分组比较。

对于相同类型的设备（例如，尺寸，配置，MOC，复杂性）和相同的清洁程序。

•确定残留限量和总体验收标准：残留限量的验收标准应在评估其他参数之前进行设置。有关确定限值和验收标准的详细说明，请参阅第6章。总体清洁接受标准应包括不超过HBEL，清洁极限（包括确保清洁过程控制的操作级别）和微生物控制参数，以及对选定的清洁表面进行成功的目视检查。有关目视检查的详细说明，请参阅第6.3节。

•选择分析方法：选择分析方法时要考虑到方法的选择性

（针对特定产品的方法），LOD或LOQ，以及方法验证状态。所有方法均应经过验证

使用前。具体方法是优选的。但是，如果无法测试特定的产品残留，则可以选择其他代表性参数，例如TOC。有关分析方法的更多详细信息，请参见第8章。

•选择微生物方法：在此阶段定义适当的微生物方法的选择以及初始警报水平和行动限制的确定，采样方法的合理性和选择以及必要的回收率研究。有关微生物方法的更多详细信息，请参阅第8章。

•定义采样方法和回收率研究：在清洁过程中选择采样方法。有关采样方法的更多信息，请参阅第7章，有关恢复研究的信息，请参阅第6.5、7.1和7.2节。

#### 4.1.2 清洁工艺性能鉴定

清洁验证的第二阶段可以分为两个小节。2.1阶段与设备准备就绪有关，包括公用设施。阶段2.2讨论了清洁过程的资格和性能。

第二阶段的重要方面是：

•确定设备，分析方法和实用程序的准备情况：在验证过程之前，需要对技术系统，设备，公用设施和其他支

持系统进行鉴定。验证活动之前要对设备资格进行鉴定，包括挑战和测试以验证设备是否按照设计构建，安装正确，并在其所需功能内按预期运行。资质执行协议以记录设备准备情况。对于清洁过程而言，重要的是验证喷雾装置的正确操作及其覆盖范围。可视化剂（例如核黄素测试）有效在验证喷嘴覆盖范围时。自动化和计算机化系统的资质也得到了验证（可编程逻辑控制器，CIP自动化系统等）。这些资格活动需要在开始清洁过程性能鉴定运行之前已完成。

对清洁过程至关重要的公用设施和相应的分配系统需要进行鉴定。这些包括水（例如USP [461]中定义的水），清洁的蒸汽和气体（例如氮气，空气）。

分析方法的准备情况包括确定需要验证的分析方法，以及将这些方法转移到适当的测试实验室。通过冲洗或拭子取样的方法也应得到验证。有关更多详细信息，请参见第8章。

- 定义验证策略，包括清洁验证协议和运行次数：执行清洁PPQ需要经过批准的协议。它们包括在受污染的设备上执行清洁过程，以证明清洁过程的有效性和可重复性。该协议应定义和证明清洁验证运行次数，CHT（清洁过的设备可以保持在清洁状态的时间），脏保持时间（DHT：脏污的设备在清洁前可以保持脏污的时间），以及干燥时间作为清洁过程的一部分。有关更多详细信息，请参阅第5章。

清洁PPQ需要多次成功执行清洁过程以证明过程的一致性。用于验证清洁方法的PPQ运行次数应基于风险，并需要在了解清洁过程，从清洁过程的设计和开发中获得的数据以及来自类似清洁方法的数据的基础上建立文件化的基本原理。

- 定义取样计划：描述取样位置，样本数量和样本类型的取样计划已准备，并将其集成到清洁PPQ协议中以供执行。有关取样的更多信息，请参阅第7章。

- 完成SOP并确定系统参数：SOP描述执行清洁过程所需的步骤和具体说明，并应在开始PPQ运行之前获得批准。自动化系统具有适当参数的系统配置，这些参数定义了要执行的清洁步骤的顺序。这些参数定义了清洁配方，应清楚记录。

- 完整的人员培训和资格：人员（即操作员，实验室技术人员，采样员和检查员）具有必要的教育和经验，并接受与清洁过程相关的SOP和清洁验证协议内容和目标的培训。如有必要，培训计划包括操作细节，以确保设备拆卸和组装正确。人员还接受在职培训，以便能够执行程序，正确记录观察结果（例如目视检查），并检测意外事件。在职培训的有效性对于记录执行书面清洁程序的能力非常重要。培训始终先于资格考试。

- 执行清洁PPQ：执行已批准的清洁协议，并记录数据（例如，参数，观察值.CIP循环开始/停止），以便根据关键清洁方法过程，关键参数和验收标准进行评估。有关更多详细信息，请参阅第4.4节。临床批次不需要清洁验证；取而代之的是，清洁验证测试是根据第一阶段开发的知识和标准进行的。

- 完成最终清洁验证报告：最终验证报告由几个部分组成，包括：

- \*报告批准

- \*执行协议

- \*清洁验证研究中包含的产品和设备清单
- \*验证的参数和范围
- \*参考使用的清洁程序
- \*讨论验证期间发生的失败和调查（视觉和分析结果）
- \*CPV计划和定期审查
- \*结论

一个重要的考虑因素应该是评估过程中证明的危害和控制措施对最终风险的评估。设备或产品介绍的未变化将需要持续的分析评估，特别是对于低HBEL产品。如果认为最终风险水平的评估是不必要的，则应在验证报告中记录理由。在发布最终报告之前，可能会发布中期报告。中期报告与最终报告（包括质量保证批准）类似，只不过它与清洁计划中的某些鉴定运行有关。

#### 4.1.3 清洁过程持续验证

在此阶段，将对清洁过程进行监控，以确保清洁过程处于受控状态。主要方面是第三阶段：

- 持续清洁监控：通过过程监控，可以检测到代表偏离已验证过程的计划外事件。来自过程监控的数据应趋向于检测清洁方法性能的变化。监控程序应基于风险，并注意通过清洁验证建立的危害和置信度。监控程序可以是清洁 PPQ 期间使用的测试的子集，并且应包括采样计划，并应列出所有要使用的分析方法。有关过程控制的更多信息，请参见第 6.4 节。
- 定期审核：作为验证生命周期的一部分，对清洁过程状态进行全面评估。审核的目的是证明清洁过程保持在经过验证的控制状态。如果发现清洗过程失控，则定期检查的结果可能包括有关过程改进或重新验证的建议。有关更多详细信息，请参见第 4.5 节。
- 产品更换程序（PCO）：应制定 PCO 程序。应使用基于风险的方法以及历史绩效来确定何时启动 PCO。
- 其他控制：经过验证的清洁过程将受到更改控制。有关更多详细信息，请参见第 11 章。制定了预防性维护计划，以使设备保持运行状态。此外，代表清洗过程失败的意外事件记录为偏差。例如，在按照批准的程序进行重新清洁之前，必须记录不符合可接受标准的不成功人工清洁。该程序应指出调查要求，跟踪和趋势化所有性质相似的故障，以进一步识别根本原因，以便采取适当的纠正和预防措施，而不仅仅是重复清洁直到满足所有接受标准[4]。对这些偏差进行调查以评估可能的原因和纠正措施。使清洁过程回到受控状态。预防性维护和校准程序可确保设备和仪器正确运行并处于已校准状态。

#### 4.2 文档

有效的文档管理对于遵守 GMP 至关重要。出于商业，法规和科学方面的原因，必须对文档进行良好的控制。良好的文档规范可确保清洁过程的开发，认证和维护的可追溯性，并使公司能够捕获和管理知识。

FDA [5]将验证定义为：“从过程设计阶段到商业生产的数据收集和评估，建立科学证据，证明流程能够始终如一地交付优质产品。”

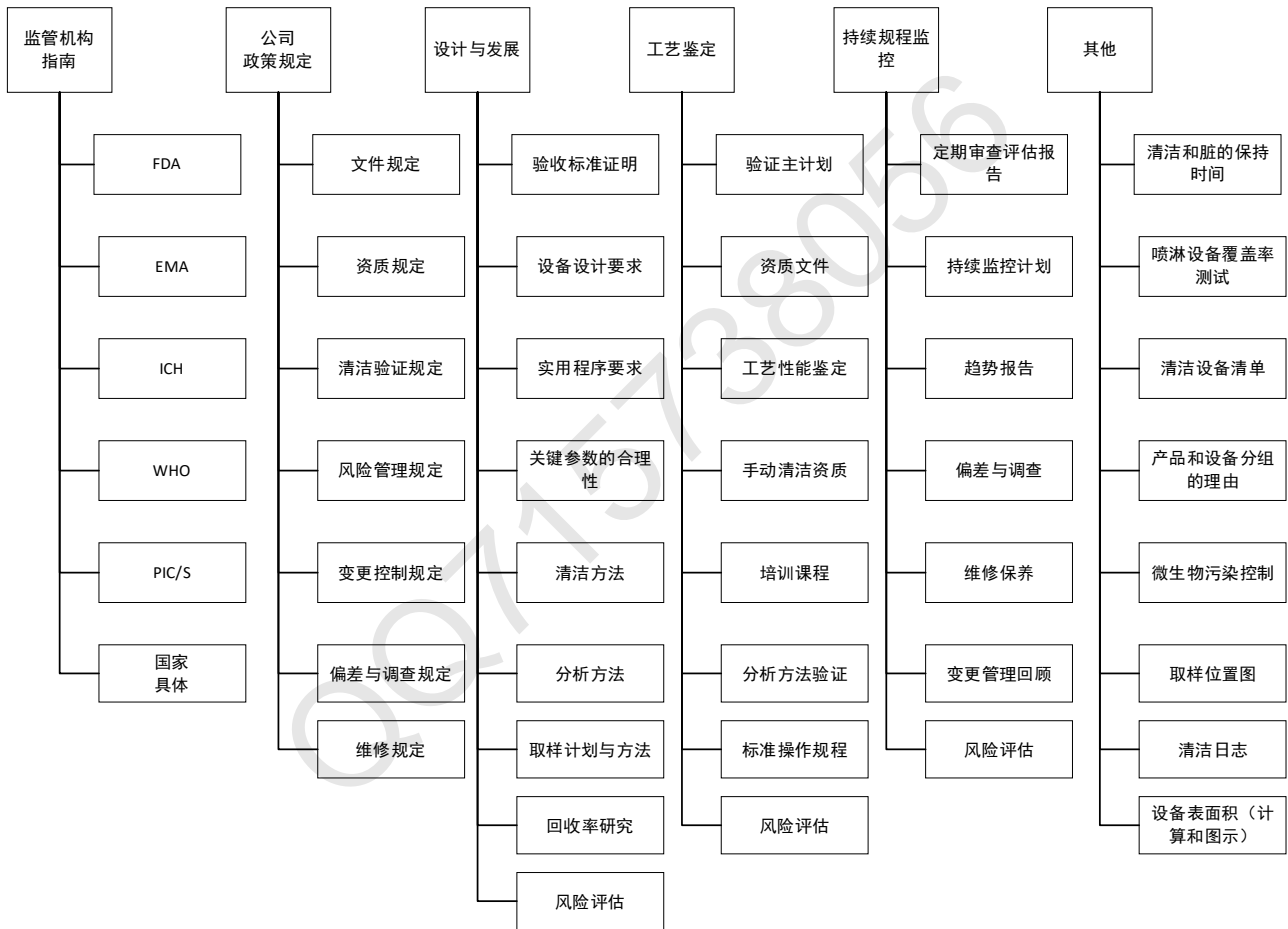
PIC/S [47]和欧盟 GMP 指南附件 15 [4]将清洁验证定义为：

“有记录的证据表明，经过批准的清洁程序将可重复地去除设备中使用的先前产品或清洁剂，且低于科学设定的最大允许残留水平。”

在上面引用的所有定义中，验证必须准确记录证据并准确收集数据，保持其完整性并进行评估以证明清洁过程按预期进行，这一点至关重要。

图 4.2 描述了与开发，认证和维护清洁过程和控制相关的典型文档。通常，文档的层次结构从公司政策和法规开始，然后是高级验证计划，验证协议，SOP，实验室研究和记录。

图 4.2: 与清洁验证相关的典型文档



#### 4.3 验证主计划

验证主计划说明了设施用于计划、设计、组织、执行和报告验证和鉴定活动的总体理念、意图和方法。该计划定期更新，以确保它包括验证的当前状态。典型 VMP 的一般格式涉及以下要素：

- 覆盖-标识计划中描述的系统或设施
- 批准-确定文件审核人和批准人
- 简介
- 验证原理和方法的描述（使用系列方法、定义最坏情况的方法、验证生命周期等）
- 组织结构

- 角色和责任
- 设施说明
- 制造操作说明
- 关键验证程序说明
- 关于制定和证明验收标准的指南
- 资质清单（设备、公用设施、组件等）
- 验证清单（清洁、工艺、分析方法）、维护程序
- 参考文献-用于制定验证主计划、相关操作程序和政策的参考文献列表
- 附件-其他参考资料，如设施布局
- 历史-验证主计划修订历史文件

清洁验证计划（CVP）可以作为单独的文档创建，也可以包含在站点 VMP 中。对于清洁验证，还讨论了以下附加主题：

- 待清洁材料表面（MOC）
  - 产品或残留物属性（待清洁的材料），包括产品配方信息和化学/物理属性
  - 产品分组方法（可对类似产品或残留物进行分组，以简化验证方法）
  - 设备分组方法（设备可按类似设计、类似功能或最差情况进行分组）
- 清洁箱）
- 清洁过程类型（手动、自动或混合）
  - 残留限量检查和外观检查，LOO、LOQ 和最坏情况的依据
  - 清洁参数
  - 取样类型和方法（拭子、冲洗、取样位置证明）
  - 清洁频率

#### 4.4 验证协议的创建和执行

协议的正确执行对于获得验证过程所需的数据至关重要。清洁验证协议是在清洁过程开发之后编写的。无法开始执行清洁 PPQ

在批准验证方案之前。

方案的内容是针对产品和方法的，以确保收集证据进行验证。协议内容包括：

- 待验证的清洁程序
- 协议涵盖的产品；任何分组（如使用）
- 设备和设备表面积说明
- 待清除的残余材料

- 使用清洁和消毒材料
- 带有基本原理的运行次数和活动长度（如适用）（即验证策略）
- 待评估的清洁参数和 CPP
- 分析方法
- 微生物方法（如适用）
- 抽样计划，包括选择特定取样地点的理由
- 取样方法
- 验收标准，参考计算（如适用）
- 使用和清洁之间或清洁和使用之间的最大时间间隔（如适用）（即 DHT、CHT），建议在执行协议之前进行试验或实践运行（例如，对于新的或复杂的系统），以验证清洁过程的要素已得到适当实施。试运行旨在代表商业，清洁程序的验证应包括所有的生产控制程序。方案偏差可以最小化，在执行过程中，确保操作准备就绪。（请参阅表 4.4 以概述要点。）

表 4.4: 执行验证协议时要考虑的要点

为验证协议准备	为运行准备	协议执行
<ul style="list-style-type: none"> <li>•确认批准了详细说明清洁过程的书面程序（SOP）</li> <li>•确认准备好回收方法，分析设备合格，样品存储条件已定义且分析程序已获批准</li> <li>•验证协议是否完整（定义了清洗方法，参数，采样计划，运行次数，验收标准，角色和职责等）</li> <li>•确认测试数据条已明确定义并记录在案</li> <li>•明确清洁程序何时将停止收集样品或数据（终点）</li> <li>•确保协议在执行之前已获得批准</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•进行测试或空运行（纠正协议错误，确认包括所有关键步骤）</li> <li>•确保设备合格并可以进行清洁验证</li> <li>•确认公用设施及其分配系统合格且可用于清洁操作</li> <li>•确认相关仪器已校准并可以使用</li> <li>•核实材料、化学品、器具等是否可用。</li> <li>•确认存在差异和问题管理系统</li> <li>•为参加协议执行的所有人员提供完整的资格和培训</li> <li>•确保质量控制（QC）实验室准备好接收样品进行分析测试</li> <li>•在协议执行期间获得可靠的人员支持（例如，周末，每天24小时轮班）</li> <li>•鉴定报告令人满意，并且在性能鉴定之前获得批准</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•遵循良好的文档惯例（明确的日期格式，书写清晰，没有空格或空格）</li> <li>•在纸上进行文档记录时使用不可磨掉的墨水</li> <li>•同时准确收集数据</li> <li>•立即记录意外事件或观察结果</li> <li>•确保证据样品的可追溯性和保管链</li> <li>•确保敏感样品（例如，不稳定的，有效期的样品）准时到达测试实验室</li> <li>•在协议执行后安全地保存或归档执行的验证协议和附件</li> </ul>

通常，需要运行多次成功的清洁过程才能生成验证所需的数据。证明清洁过程的再现性和一致性所需的运行次数应根据过程的可变性和风险来确定。当多个运行中的一个或多个运行不满足验收标准时，对清洁PPQ的影响评估是必要的。

当发生清洁过程故障时，将启动调查以确定根本原因。如果失败的根本原因与清洁过程有关（内在），则可能会影响验证PPQ的完成。为了证明过程的一致性，制造了连续的批次作为证据。内在过程导致失败的清洁验

收标准的偏差通常需要将验证扩展到一定数量，具体取决于失败的性质和证明清洁过程的一致性。例如，对于自动清洁过程，可以期望验证期间成功运行的连续性。但是，对于手动过程，使用连续运行的验证方法可能会错误地保证一致性，并且需要一种更可靠的方法来展示考虑到操作员之间差异的验证。

如果偏差和根本原因是清洗过程的外部原因，则连续执行清洗PPQ，通常不会中断。考虑到清洁的多样性，这些决定是根据具体情况做出的方法和设备/产品分组策略。但是，决定应遵循某些原则

这些问题说明：

- 清洗失败的根本原因是清洗过程的内在原因还是外在因素？
- 产品质量属性是否受到故障的负面影响？
- 能否实施纠正措施以避免再次发生？

清洁方法的偏差或未能达到清洁验收标准需要根据已建立的偏差程序进行调查。然后确定故障的根本原因并采取纠正措施，在开始其他清洁PPQ运行之前实施。

为执行协议而创建的所有文件均在GMP下使用文件管理系统进行管理。

#### 4.5 定期审查

清洁验证过程的定期检查（PR）作为清洁生命周期的一部分执行。全面的审查包括与清洗方法控制有关的数据源。PR的频率由风险评估确定，其中要考虑执行清洁过程的频率，清洁的失败率以及清洁失败对公司或产品供应的影响。审查由中小企业正式进行，并由质量部门监督。所有收集的数据，做出的评估和建议都记录在PR报告中。

典型的PR报告包括以下内容：

- 清洁过程说明
- 审查范围
- \*清洁工艺变化的历史
- \*评估变更的累积影响
- \*关键参数监控摘要
- \*关键参数或事件警报摘要
- \*常规监测结果
- \*审查非常规维护和事件
- \*审查偏差和纠正措施，包括目视检查失败和趋势
- \*审查重新清洗周期的频率和合理性
- \*审查分析方法的变更
- \*审查设备检查和维护（刮痕，布线，损坏，泄漏等）
- \*回顾数据趋势

- \*审查支持清洁验证的风险评估
- \*审查清洁过程风险评估
- \*在此期间对SOP变更和培训进行的审查
- \*评估影响清洁过程的法规变更
- 分析（按范围）收集的数据和标准，以确定过程是否在控制范围内
- 审查结论和建议

强大的监控程序应提供足够的保证，以确保清洁过程在持续有效的状态下运行。但是，监控很少会挑战关键的验证要求，例如样品位置，偏差或新产品引入设施的影响。因此，建议采用全面的PR流程，以确保清洁过程的所有关键要素仍然足够并处于受控状态。

#### 4.6 清洁再验证

重新验证清洗过程的决定通常是在系统发生变化的情况下做出的（有关变更控制的详细信息，请参见第11章）。影响清洁参数、分析方法、新技术或执行过程能力的重大变化可能需要重新验证。但是，并非所有重新验证触发器都来自通过变更控制系统管理的单个变更。PR过程可以从整体上评估长时间（通常为数年）内用于控制清洁过程的所有元素，并确定它是否仍在经过验证的状态下运行或是否偏离其预期性能。根据PR评估，重新验证范围的范围可以限于清洗过程的某些方面（例如，验证清洗保持时间）。



## 5. 清洁方法

### 5.1 选择清洗工艺

清洁过程必须将残留物减少到确保患者安全的水平，并确保设备得到明显清洁。有效的清洁过程可以减少设备的停机时间，延长设备的使用寿命，并最大程度地降低多产品设施中交叉污染的风险。开发的目标应该是清洁过程，该过程应足够稳固以将最坏情况的污垢清洁到低于清洁极限的水平。清洁过程也应足够稳固，以便在将新产品和化学药品及其产生的残留物引入设施时，现有的清洁过程是有效的，因此无需开发其他清洁工艺并进行清洁验证。

在开发清洁过程时应考虑许多因素，最重要的是，选择哪种清洁方法。清洁方法大致分为三类：

- CIP应用程序-第5.2节
- 缔约方会议申请-第5.3节
- 手动清洁-第5.4节

可以选择手动清洁来清洁小零件，具有小内腔的零件以及压力计等易碎零件。它涉及擦拭设备，使用刷子在水槽上清洁，使用浸泡槽或使用超声波浴。手动清洁相对简单；但是，由于操作员之间的差异，可能会不一致

如果以这种方式清洗大量零件，则可能会产生变化，并且可能需要大量劳动。垫圈，不锈钢小零件，过滤器外壳，玻璃器皿和玻璃瓶等小零件非常适合使用自动零件清洗机进行清洁。与手动清洗相比，零件清洗机的优势在于性能可靠，减少了人工并且操作员无需接触清洗剂。大型设备可以使用自动CIP系统或手动方法（例如压力喷雾，发泡，刷子或擦拭）在适当位置清洗或不清洗。清洁方法的选择可能会受到实用程序的限制，例如热水的供应，该区域的排水管和机械空气的限制。

TACT（时间，作用，化学和温度）的缩写经常提到可重复，可验证的清洁所需的四个关键因素。

时间-可重复的清洁过程每次在漂洗，化学溶液洗涤和排水等阶段都需要相同的持续时间。处理时间的关键程度应在处理过程中进行评估

开发并针对清洁验证目标进行验证。

动作-可重复的清洁过程每次发生时都需要相同的表面动作。可以在合理的范围内对流量/压力进行量化，以便在开发研究期间评估最大和最小流量/压力，并在设计的流量/压力下进行验证。手动清洁期间，作用力是指在表面上受力的类型，从浸泡到搅拌浸入，或者是刷洗或擦拭的机械作用。

化学-必须选择清洁剂才能发挥功效。清洁化学品的重现速率动力学受浓度影响。当那些分析特性对特定的洗涤剂化学品具有活性时，可以通过溶液浓度配方来确定化学浓度，并通过溶液的电导率和/或pH值对其进行验证。可以在合理的范围内对化学浓度进行定量，以便在试样开发研究期间评估最大和最小浓度条件，并在设计的洗涤剂浓度下进行验证。

温度-清洁剂的重现速率动力学会受到温度的影响。可重复的清洁过程每次发生时都需要相同的温度。可以在

试样研究期间的合理范围内对温度进行鉴定，以便在指定的工作温度下评估和验证最高和最低温度条件。

稳固的清洁过程直接受到设备表面清洁作用的影响[48]。CIP系统依赖于喷雾冲击，湍流和搅拌式浸没来进行清洁，而手动清洁通常会在表面上产生更多的擦洗作用。方法的选择应考虑设备的大小和数量，设备的设计以及设施中可用的自动化水平。

#### 清洁工艺的开发

清洁工艺的制定应包括对残留物特征的审查和风险评估。如果有可用信息，请检查工艺开发或历史清洁数据，以确定残留物的理化特性。也可以从具有相似特征的产品或具有不同清洁方法的相同产品中利用信息。应该考虑API；但是，在某些情况下，API不会成为配方中最难清洁的活性成分或制剂中含量最高成分。因此，应进行全面审查，包括可能导致更难清洁或毒性更大的残留物的任何原料，赋形剂，杂质，降解物或副产品。API应通过审查药理学（可以用ADE / PDE / HBEL表示）和溶解度数据进行评估，以及在配方中的百分比或强度。

查看并了解制造工艺，包括处理温度，过程保持时间和环境温度，以了解它们如何影响残留物特性。设备上的污垢状况和MOC共同起作用，在制定清洁工艺时应考虑到污垢状况。设备之间的污垢量应在批次之间保持一致，以确保始终如一地充分清洁。根据设备的不同，可以在制造结束时使用清理步骤来完成此操作。对设备进行刮擦和/或吸尘可以清除大部分污垢。这有两个目的：为清洗提供一致的污垢水平，并减少冲洗到废水处理设施的污水量。

开发设备矩阵以了解分组，设计和产品接触MOC。

确定可用的清洁工艺选项，因为公用设施，废物要求和自动化可能存在限制。查看并了解可能影响清洁方法的任何限制。

- 由于MOC或废物流限制而导致的pH限制
- 由于MOC或废物流限制而导致的温度限制
- 可能改变残留物的特性的去污步骤
- DHT限制

清洁工艺开发的其他考虑因素包括：对微生物生长，设备，可用性和生产进度需求的贡献。

## 5.2在线清洁（CIP）

### 5.2.1 CIP原理

CIP的基本原理是通过将污垢从表面转移到悬浮液或溶液中，从而从产品接触表面上去除不需要的活性物质和化学物质。通过在待清洁的表面上流动或喷洒冲洗剂和/或去污剂溶液来产生动员，从而实现冲击和湍流的表面作用以及溶解性的结合。CIP通常是指由HMI / SCADA控制的由喷淋设备和清洁剂输送组成的自动化系统。

### 5.2.2 CIP定义

CIP是在产品加工过程中从产品接触表面去除不需要的活性物质和化学物质，而无需拆卸即可进入被清洁的表面。对于在其工艺位置中的组件无法通过CIP清洗，将按照步骤从设备中移除进行COP。在大多数情况下，CIP使用水性漂洗和洗涤剂溶液。在某些API工艺中，需要挥发性溶剂作为CIP溶剂。

### 5.2.3 CIP清洁工艺

工艺设备需要满足适用于CIP清洗的设计、制造、MOC、安装、检查和维护的特定标准。这些标准将在第10章中详细介绍。

在就地清洗的加工设备和管道系统的磨损（和损坏）比手动清洗的同类设备少。借助自动CIP，减少了清洁和维护所需的劳动力，并通过减少停机时间提高了处理系统的生产率。同时，随着自动化取代手动清洁程序，再现性得到提高。

尽管可清洗CIP工艺设备很重要，但是大量经验表明，成功实施CIP所涉及的远远不止于选择和应用可清洗CIP的组件，例如泵，储罐，仪器，阀门等。可清洗过程的设计要求考虑到单元操作过程、设备，有利于CIP清洁的设计，工艺设备布局以及工艺的互连管道设计，以通过配置到CIP回路中进行适当的清洁。可能需要专门的CIP系统。

CIP适用于液体（生物技术，肠胃外溶液，静脉注射溶液，血液分馏）制造设备和固体（药物（DS），DP）制造设备的各种制药工艺。液体CIP设备包括储罐，过滤器和离心机；固态CIP设备包括例如流体床干燥器以及用于结晶，过滤，干燥，研磨，混合和散装容器填充的设备。

### 5.2.4 CIP系统

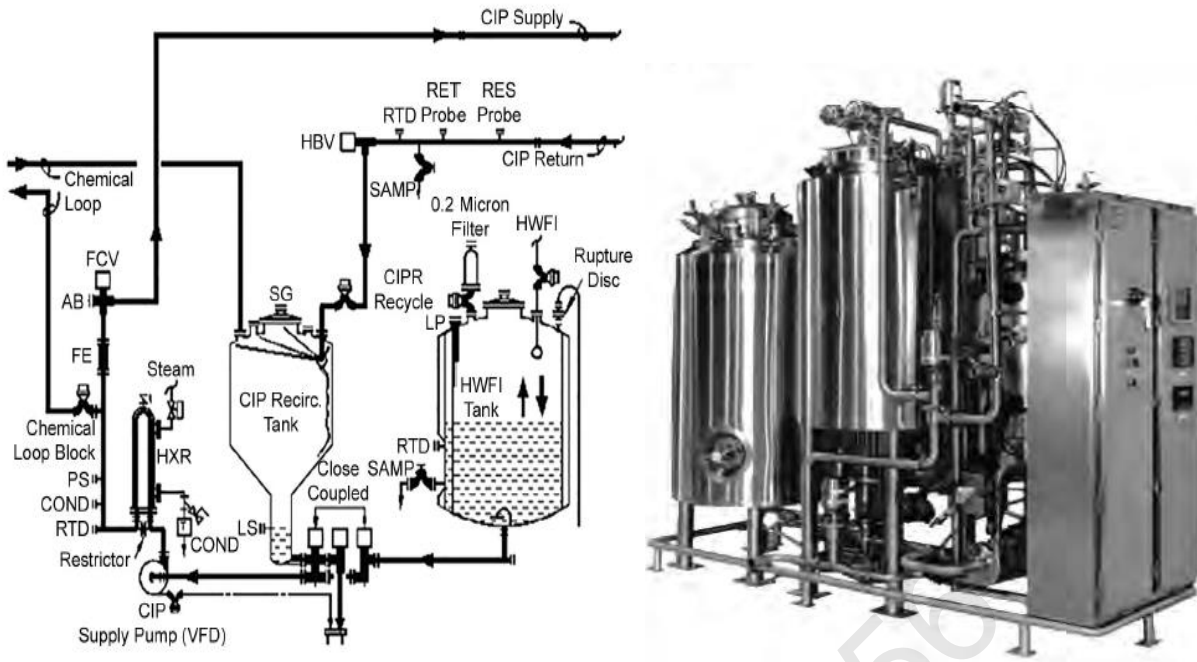
CIP系统是由适当集成的组件组成的成套系统，通常包括储罐，泵，热交换器，化学进料设备，阀门，仪器和系统控制装置。参见图5.1。该系统旨在提供对储罐和处理容器的自动控制喷淋清洁操作以及产品输送管道系统的泵送循环清洗。集成系统可以实现对TACT关键因素的完全统一的控制。

实际的现场经验表明，与通过CIP回流将水回送至CIP系统相比，将水泵入工艺罐通常更为容易。对于双泵系统，冲洗液和洗涤剂清洗液必须以与溶液供应量相等的速率从被喷射清洗的容器中连续清除，以确保回流泵不会发生气蚀（气穴）。由于TACT因素（例如表面清洁作用，化学溶液浓度和循环时间）变得不可重现，因此CIP返回条件不一致会带来调试和验证方面的挑战。

基于流程设计，设施布局，项目预算和其他考虑因素，工程师可以为CIP返回条件确定最佳配置。

图 5.1: 两箱 CIP 系统示例显示主要组件

经 Electrol Specialty Company (ESC) 许可使用， [www.esc4cip.com](http://www.esc4cip.com).



图译文：Chemical (化学品)、Loop(循环)、Chemical Loop Block (化学回路块)、PS (纯蒸汽)、Recirc .Tank (循环罐) Steam(蒸汽)、RTD(电阻式温度监测器) Restrictor (限流阀)、Probe(探头)、Rupture Disc(爆破片) Close Coupled(紧密耦合器) SAMP (取样口)

溶液返回可通过以下方式完成：

- 重力
- 回流泵
- 喷射器（文丘里管流效应产生的真空）动力
- 上述各项的某种组合

重力回流-当清洗的储罐位于再循环装置上方一个或多个液位时，重力 CIP 回流适用。储罐出口和回流管路系统的尺寸必须足够大，以允许仅靠重力就能回流。经过适当的工程设计，重力排水比其他方法更有效、更可靠地去除 CIP 回路中的最终液体痕迹。。

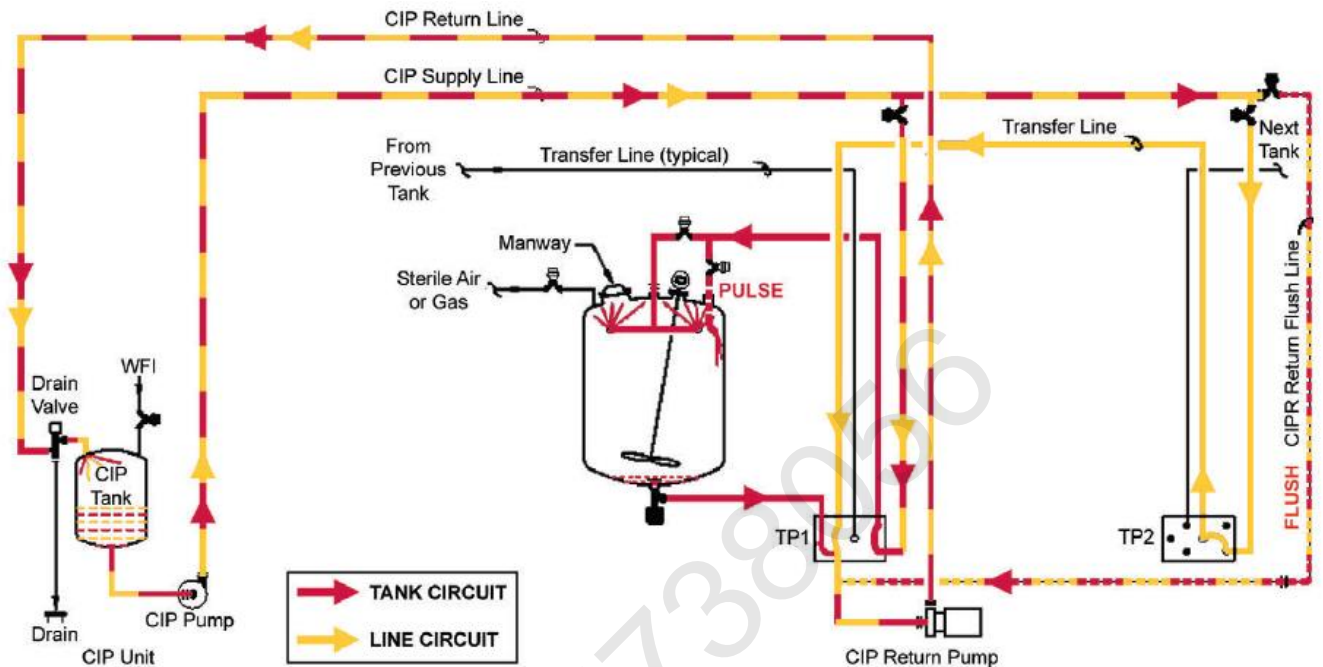
泵式回流-低速（1500 rpm）离心式回流泵，其扬程从垂直方向旋转 45°或“自吸”类型，如果回流集管连续不断地从水箱倾斜，则可提供有效而可靠的回流用足够的净正吸入压头（NPSH）清洁泵的入口。水温升高可能会降低 CIP 回流泵的性能。

喷射器辅助回流-在 CIP 系统中结合了动力泵和喷射器，从而建立了喷射器辅助 CIP 回流系统。喷射器辅助 CIP 系统将泵送空气和水，并产生真空 CIP 回流动力。

组合-喷射器回流可以用作短 CIP 回流运行的唯一动力，涉及最小的静压头，但喷射器最常与重力回流或 CIP 回流泵结合使用。喷射器会连续灌注回流泵，从而能够处理空气与水的混合物。相对于所产生的真空容量，喷射器的性能会在水温升高时降低，但通常保持足够的真空度，以帮助克服正在清洗的工艺罐中的堵塞，并为 CIP 回流泵充注。。

在 CIP 系统，回流原动力和管道安装方面的正确应用和工程设计使得可以进行 CIP 清洁操作，具有高度的一致性和再现性。参见图 5.2。

图 5.2: 左侧为 CIP 再循环系统、中间为工艺容器、右侧为工艺管道的储罐和管线 CIP 回路示例经用 Electrol Specialty Company (ESC) 许可使用, [www.esc4cip.com](http://www.esc4cip.com)。



图译文: CIP Return Pump (CIP回流泵)、Tank(储罐) Transfer传输 Steria Air or Gas无菌空气或气体  
Previous(前一个) Drain Valve(排水阀) PULSE (脉冲) Flush(冲洗)

### 5.2.5 管道中的 CIP 流量

管道系统中的 CIP 溶液流量必须具有足够的流速，以确保管线完全充满并经受湍流的洗涤作用。

湍流定义为雷诺数超过 4,000。雷诺数给出了惯性力与粘性力之比的量度。雷诺数大于 4,000 时，可以预期 CIP 流体的流动会受到足够的湍流作用[49]。

但是，雷诺数未解决诸如分支，三通，弯头和清除水平管道长距离中的气穴等因素。如果清洗液不与 CIP 清洗的表面直接湍流接触，则不会发生有效的可重复清洗。

对于各种工艺中的清洗流速而言，公认的指导原则是达到 1.5 m/s 的流速[32]。

1.5 m/s 指南适用于带有支管的管道系统，其中[32]:

$$L / D \leq 2$$

其中: L = 分支延伸的长度，例如到三通盖的表面或阀门堰

D = 内部延伸部分的直径或三通或阀门的公称尺寸

此外，由于向上延伸部分会截留空气，向下延伸部分会截留颗粒物，因此支腿必须位于水平面内。如果 L/D 和/或支腿方向不是建议的，则将速度增加到大约 3 到 5 m/s，可以使足够的清洗液与 CIP 清洗的表面直接湍流接触。但是，在一些管脚延伸过大的管道几何结构中，受影响的区域不适合 CIP 清洗。

### 5.2.6 CIP 喷淋装置

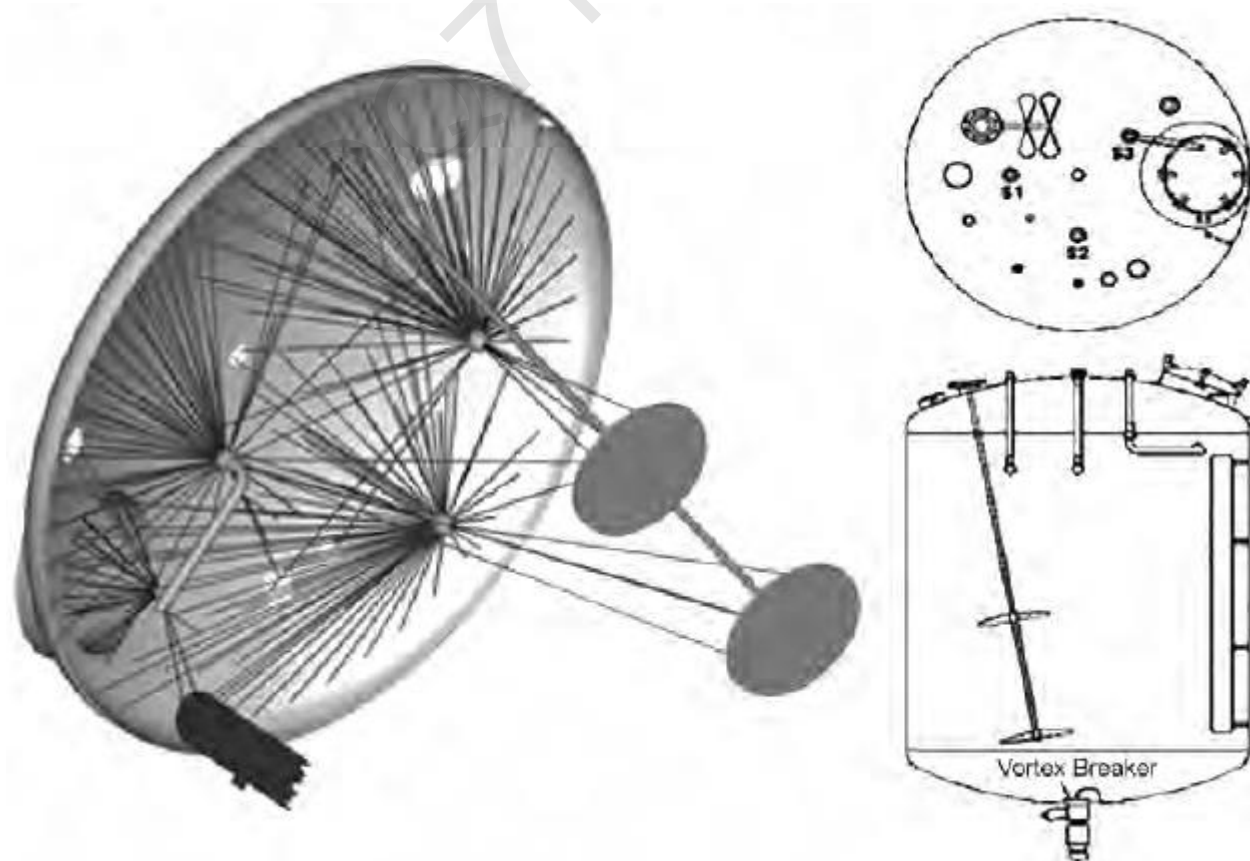
CIP 喷淋装置主要有两种类型：静态定向钻孔喷淋装置和旋转喷淋装置。任何喷淋装置都需要永久蚀刻和/或具有销钉锁，以便在从容器中取出固定设备进行检查，维护，等等，喷淋装置只能以正确的方向放回容器中。

静态定向钻孔喷雾装置的工作原理是高容量、低压连续作用于所有储罐表面。这样可以确保所有的罐表面都能一直得到溶液的覆盖。卫生设计认可实践采用的经验确定的指南是，垂直储存容器每线性周长英尺需要 9.5 至 11.3 LPM[32]。清洗碟形封头立式容器时，大部分气流通过喷淋装置导向上封头和转向节半径处的侧壁区域。然后，重力作用在侧壁和底部封头上提供连续的溶液压片作用。

特定的料流可直接指向内部部件，如挡板、搅拌器叶轮、储罐侧壁喷嘴等。在这些情况下，额外的喷淋流流速加到 9.5 到 11.3 LPM，以获得总喷淋流量要求[32]。静态喷雾装置通常在  $1 \times 10^5$  Pa- $2 \times 10^5$  Pa 的压力范围内工作。基于 3D CAD 建模的定向钻孔喷雾装置的开发为确保最佳覆盖范围开辟了道路。见图 5.3。在这种方法中，工艺设备 3D CAD 设计模型上覆盖有喷淋装置轨迹路径，以定位喷淋装置和定向钻取的单个孔，以瞄准难以清洁的区域，并在必要时提供覆盖冗余。

图 5.3: 左侧三维 CAD 模型，显示了工艺 CIP 的定向钻孔，喷淋装置流容器在右侧，有针对性地覆盖喷嘴、人孔、搅拌器和挡板

经 Electrol Specialties Company (ESC) 许可使用, [www.esc4cip.com](http://www.esc4cip.com).



静态喷涂设备需要进行定期维护以进行检查，以确保孔未堵塞。静态喷涂设备的示例如图 5.4 所示。

旋转喷雾装置的工作原理是在水箱表面进行低容量，高压作用。图 5.5 包含旋转喷雾设备的示例。喷嘴由 CIP 流体的供给压力驱动，以绕垂直和水平轴进行齿轮旋转。旋转喷雾装置通常在 3 至 8 Bar 的压力范围内运行。在每个循环中，喷嘴在水箱表面布置狭窄的旋转模式的。随后的索引循环逐渐使图案更密集，直到多个循环后达到填充图案为止，通常在 10 到 20 分钟内旋转 20 到 50 圈。

旋转喷涂设备需要在 CIP 期间进行传感器检测，以确保转速，并进行定期维护以更换密封件和轴承，并进行检查以确保孔未堵塞。

无论使用静态还是旋转喷雾装置，都必须确保 CIP 喷雾装置的流速与产品管道所需的流速相匹配。例如，很重要的一点是，水箱喷雾装置的流量必须与清洁工艺水箱及其水箱出口所需的流量相称。

阀门和下游。

图 5.4: 左侧的静态定向钻孔喷涂设备示例，带有指示销的位置以确保右侧过程容器中的可重复安装

经 Electrol Specialties Company (ESC) 许可使用, [www.esc4cip.com](http://www.esc4cip.com).



图译文： Spray Tube Index Rod（喷管索引杆） Spray Tube Index pin（喷雾管分度销） Spray Retainer Clip（喷雾固定夹）

图 5.5: 旋转喷雾装置的例子

经 Sani-Matic, Inc 许可使用, <https://sanimatic.com>.



### 5.2.7 CIP循环开发

清洁循环因行业而异；但是，它们基于依赖TACT的相同原理。各种水溶性依次使用具有不同特性的溶液以获得所需的清洁效果。例如，碱性溶液可用于分解蛋白质和脂肪，而酸性溶液可帮助中和碱性条件并清除矿物质。清洁循环的开发考虑了残留物特征信息，以决定开发条件和参数的最有效组合。通常对CIP单元进行优化，以避免不必要的设备清洁和化学药品浪费，并在最短的时间内完成清洁。过程中仪器可以测量溶液的pH值，体积流量，浊度，温度，时间和压力。这些参数可用于定义不同循环的起点和终点。循环开发将选择并证明清洁步骤的最佳顺序和组合，以实现一致，可靠且有效的清洁过程。

以下CIP循环示例是用于生物型工艺残留物的水基清洗剂的典型代表，这些残留物主要由蛋白质，碳水化合物，脂质和水溶性盐组成。需要进行基于溶剂的清洁的非生物，化学合成工艺残留物的CIP循环与以下示例可能有很大不同，因为该循环可能部分或全部包含与一种或多种非水性残留物接触和溶解溶剂。

用于CIP循环冲洗和冲洗阶段的水可在指定为适合用于清洁程序的产品接触表面的工艺区域中使用。最终冲洗阶段使用的水应与后续工艺中使用的水质相同。

#### CIP循环示例

##### CIP前活动

尽可能从工艺设备中清除残余产品材料，例如，在液体情况下通过排水或在干固体情况下倾倒。

不适合CIP清洗的工艺系统部件被移除用于COP，并用于手动或在零件清洗机中进行清洗。如果拆下部件的位置留下一个CIP溶液会逸出的开口，则应使用CIP可清洁的封闭方法对该位置进行密封或加盖。

完成CIP供给和回流路径所需的任何手动连接均使用软管，管道线轴件和U形弯曲转移面板跳线之类的组件完成。在CIP期间将手动阀设置到所需的必要位置。

##### CIP循环开始

自动CIP循环应在生产结束后开始，且时间不得超过经过验证的DHT。

##### 第一次冲洗或初始冲洗阶段

在初次冲洗过程中，容易分离的污垢会从设备表面清除。通常，在第一步中会除去绝大多数的活性物质和化



学物质。对于含有蛋白质的活性物质或化学药品，初始漂洗水通常处于环境温度下，以减少蛋白质变性的可能性，从而导致粘附在设备表面上。相反，对于具有高脂质组成的残留物，加热的初始冲洗液可能有利于防止凝结。

对于喷淋装置接触回路，循环发展的起点是三个连续的冲洗-排水突发组合，即30 s的表面冲洗接触时间，然后是整个容器排水。连续的冲洗-排水组合有助于确保当不可溶材料从设备中冲洗时，它被带到出口，并流回CIP回路。对于工艺管线，典型的起始点是连续的初始冲洗量（约为总管线体积的两倍）。初始冲洗持续时间在循环开发过程中根据所需循环时间和耗水量实现优化去除易分离残留物的平衡进行调整。

#### 系统排水阶段

排水阶段允许溶液通过CIP回流管从容器和/或管线中完全排出，从而提高了后续步骤的清洁效率。

#### 碱洗涤剂洗涤阶段

碱性洗涤剂洗涤液是单独的碱性水溶液或与润湿剂和其他添加剂结合使用的碱性水溶液。当符合TACT原理的作用（流速和压力），化学浓度和温度标准的溶液接触设备表面时，碱洗涤剂清洗持续时间计时器将启动。

对于喷雾装置的接触回路，碱洗涤剂洗涤循环发展的起点大约是10分钟的接触时间。对于生产线，连续的洗涤剂洗涤量约为总生产线体积的五倍是一个典型的起点。根据清洁剂制造商的建议调整洗涤剂洗涤液的TACT参数，以实现必要的表面清洁。

该步骤可以是单程或循环的，其中清洁剂从CIP系统再循环/清洗罐输送到设备，并被引导排放或通过设备再循环，然后返回CIP系统再循环/清洗罐。

#### 气体吹扫（空气减速）和排放阶段

气体吹扫利用清洁的工艺空气或氮气清除CIP供应管线和工艺管道中的残留溶液，然后再提供下一阶段的新鲜溶液。在气体吹扫阶段之后是排出阶段，以允许压力消散并使溶液排出。

中间冲洗阶段在进行后续的循环阶段之前，中间冲洗用于从设备表面去除残留的洗涤剂洗涤溶液。

对于喷雾装置的接触回路，起始点为两次连续的冲洗-排水爆破组合（表面冲洗时间为30 s），然后进行完全的容器排水。对于生产线，连续的中间冲洗量约为总生产线量的一倍。

#### 酸洗液洗涤阶段

酸性洗涤液是单独的酸性水溶液或与润湿剂和其他添加剂结合的酸性水溶液。酸洗剂洗涤液有助于中和残留的苛性碱，去除矿物盐和氧化物并建立自由的冲洗表面。当符合TACT原理的作用（流速和压力），化学浓度和温度标准的溶液接触设备表面时，酸洗剂清洗持续时间计时器将启动。

对于喷雾装置的接触回路，酸洗剂洗涤循环发展的起点大约为5分钟接触时间。对于生产线，连续的洗涤剂洗涤量约为总生产线体积的两倍是一个典型的起点。根据清洁剂制造商的建议调整洗涤剂洗涤液的TACT参数，以实现必要的表面清洁。

#### 气体吹扫（空气减速）和排放阶段

气体吹扫利用清洁的工艺空气或氮气清除CIP供应管线和工艺管道中的残留溶液，然后再提供下一阶段的新鲜溶液。在气体吹扫阶段之后是排放阶段，以使压力消散并排出溶液。

#### 最终冲洗阶段

在最终冲洗阶段，冲洗工艺设备表面，使其无工艺和化学洗涤剂残留物，以及可能在前一阶段使用过的低质量水。对于喷淋装置接触回路，循环发展的起点是三个连续的冲洗-排水爆破（突发）组合，即30 s的表面冲洗接触时间，然后是整个容器排水。对于工艺管线，连续的最终冲洗量，大约两倍的总行容量是一个典型的起点。根据在线冲洗水溶液电阻率和/或TOC标准，调整最终冲洗时间，以达到最终验证的清洗状态。

#### 最终气体吹扫和排放阶段

气体吹扫利用清洁的工艺空气或氮气清除CIP供应管线和工艺管道中的残留溶液，然后再提供下一阶段的新鲜溶液。最终排空阶段在气体吹扫阶段之后，以允许压力消散并完全排空过程设备，过程管线，CIP系统和CIP供应/返回管线。

#### CIP后活动

已为COP删除的工艺系统组件将重新安装在其使用位置。恢复至后续工艺条件所需的任何手动连接均使用软管，管道线轴件和U形弯曲转移面板跳线之类的组件完成。手动阀设置在后续工艺条件所需的位置。如果适用，请遵循工艺消毒或灭菌程序。

#### 清洁保持时间（CHT）

CHT过程在CIP结束时或在消毒或灭菌结束时开始。应在CHT到期之前开始在后续生产中使用过程设备。有关示例，请参见附录7。

### 5.3 离线清洗（COP）

设备作为一个整体（即储罐）或从一个更大的系统上拆下的一部分应进行清理干净。设备可以半自动或手动清洗。

COP应用程序分为两组：

- 自动化，例如零件清洗机
- 半自动，例如超声波清洗机

半自动清洗是指在一定程度上需要人工参与的自动清洗，例如拆卸、重新安置、清洁附件安装以及设备的放置或整理。设备可以从大型容器到小型部件。一般来说，较大的容器内部使用清洁装置（如喷淋球或喷射喷雾器）进行清洁，小型零件则使用封闭式清洁设备（如零件清洗机或超声波清洁器）进行清洁。

#### 5.3.1 COP工作站

容器型设备可使用COP站进行清洁。COP工作站负责清洁设备的内表面。外表面通常在半自动清洁周期之前或之后手动清洁。一般情况下，最好在清洁内部隔室之前清洁外表面，以便在外部清洁期间内表面不会再次受到污染。

手动操作通常仅限于连接供水/排水管道和清洁设备。COP工作站可以是固定的也可以是移动的。在某些情况下，CIP滑撬可以是两用的（即CIP回路和COP）。

使用COP工作站的优点是它是一个相对自动化的过程。供应管和排水管的连接很容易验证。清洁装置的正确放置也可能不是一个问题（取决于设备几何形状和内部结构）。如果清洁装置的精确放置至关重要，则应在开发过程中、清洁验证之前和验证后的常规操作中进行处理（例如负载模式）。

有了适当的理由（即记录的负载模式），验证COP站可以类似于验证自动化系统（即CIP环路）。

虽然外部或非产品接触表面的清洁无需验证，但应程序化，并应评估视觉清洁度。

### 5.3.2 垫圈

有各种类型的垫圈，例如零件垫圈、机柜垫圈和超声波清洁器。垫圈的优点是可以清洁设备的内外表面；但是也有一些明显的缺点。图5.6显示了一个COP清洗机示例。

设备的放置和分段至关重要。在设计和验证清洁程序时，最重要的方面是清洁过程中零件的放置和移动。负载模式需要一致，负载模式需要一致使用装载垫圈的图片作为指南。即使操作得当，设备在清洁过程中也会移动，应避免分层或堆叠零件。

对于直接连接到推车上的端口或直接从COP滑撬撬块上连接的部件，除非有异常的几何结构，否则设备应作为管道进行评估和验证。

需要对由单个主轴或篮子清洁的设备的放置进行评估和程序化。

在评估清洁度时，仅测试最终漂洗物可能不足以进行验证，因为漂洗样品被显著稀释，产生了一种虚假的清洁感。此外，冲洗样本是在负载下清洗的所有零件的汇总；任何故障都不能与特定的设备相关联。零件（即最坏情况）应单独取样（即，拭子或冲洗液）进行清洁验证。

图5.6：左侧为离线清洗（COP）系统示例，右侧为通过矩形水箱的推拉和旋转组合流模型  
经 Sani-Matic, Inc许可使用，<https://sanimatic.com>。



### 5.3.2.1 橱柜垫圈

橱柜洗衣机主要用于清洁大中型容器。此类清洁类似于 COP 工作站清洁，但通常包括外表面清洁。图 5.7 提供了一个柜式洗衣机的示例。

小型零件也可以使用清洗车进行清洗，类似于零件清洗机。这种清洁方式应与洗衣机类似。

图 5.7: 左侧橱柜洗衣机系统和右侧机架系统固定装置的示例

经 Sani-Matic, Inc 许可使用., <https://sanimatic.com>.



### 5.3.2.2 超声波清洗机

超声波清洁器使用超声波进行清洁。频率设置可以是固定的或可调的。

与垫圈一样，零件的位置和方向也需要评估。在评估期间，应将清洁剂分成四部分。由于每个象限可能具有不同的强度，因此需要测试每个象限以确定超声活动。空化的强度和分布可以使用箔条，试剂盒或活性计进行测试。在开发和/或验证期间，可能会遇到最坏情况的象限。

尽管超声波清洁器在某些清洁情况下非常有用，但是确定正确的温度，频率和最佳清洁解决方案可能很复杂。由于每个参数都可能起作用，因此可能需要在研发上投入大量的初始资金。例如，较高的温度可以减少气蚀，但是有些油可能需要更高的温度。重要的是要了解残留物，设备表面和气蚀如何响应温度，频率和清洁溶液。或者，可以使用超声波清洁器作为手动清洁程序的第一步，以放松某些

## 5.4 手动清洁

手动清洁过程继续在制药行业中发挥作用。有些设备和零件不容易适应CIP或COP。

由于人为因素，手动清洁的可变性是验证清洁过程时的主要考虑因素。解决可变性的最简单方法是开发一种清洁工艺，该工艺比产品残留物所需的坚固得多，并将残留物清洁到远低于清洁SL的水平。

参与手动清洁的人员必须接受有关清洁过程的充分培训[13]。这包括清洁剂，水性公用设施和清洁助工具（例如刷子，垫子，抹布）。还需要对单个设备的清洁程序进行彻底的培训。人员需要知道每台设备的拆卸程度，以便充分清洁设备的所有部件。

人员必须熟悉用于手动清洁的清洁工艺参数。尽管去污剂浓度和水温可能不太重要，但是需要遵循每台设备的最短清洁时间，以最大程度地减少个体差异。附录6给出了有关为手动清洁过程设置参数的案例研究。

建议个人清洁人员进行资格确认。可以对每个设备组（例如，储罐）或具有代表性的复杂设备（例如，压片机）进行资格鉴定。资格认证是确保所有设备上的手动清洁水平足够且更一致的另一种方法。在清洁验证期间，应使用不同的人员来减轻可变性的假设。

尤其要注意的是，手动清洁具有低HBEL清洁极限的产品残留物。对于这些残留物，一致性至关重要。较低的HBEL清洁度不会因可变性而导致错误的余地，因为设备可以明显清洁，但仍然不符合HBEL清洁限制。除了合格的清洁人员外，建议在清洁验证完成后进行频繁的监控。

手动清洁过程的验证要求与任何清洁过程相同。手动过程与CIP和COP过程的区别在于能够测量用于清洁的关键过程参数（CPP）。自动化系统例行记录并控制温度，电导率（与洗涤剂有关）和时间，而人工清洁则取决于操作员对这些参数的记录。

### 5.5 清洁参数和CPP

清洁过程的清洁参数包括：

- 水质
- 水温
- 水压力
- 洗涤剂
- 洗涤剂浓度
- 清洁辅助工具（刷子，湿巾）
- 持续时间（时间）
- 力（手动力）
- 初次冲洗
- 清洗
- 二次冲洗
- 最终纯化水冲洗

- 干燥
- 人员（用于手动清洁）

CPP是这些参数的子集，应在开发过程中确定。

#### 污垢负荷

设备上的残留产品量可能会影响清洁效果；但是，污垢负荷通常不被视为用于清洁的CPP。

开始清洁之前，必须确定设备上的产品沉积物以确保一致性，以便更好地确定CPP。为确保产品在设备上的沉积物一致，制造批次记录应包括从设备中回收/去除任何剩余批次材料的步骤。对于液体剂量设备，这可能很简单，只需彻底排干所有设备。对于固体剂型设备，通常使用真空和刮擦设备表面，然后用溶剂（例如70%IPA）擦拭所有表面以除去残留的残留物，将设备移至清洁区域时将灰尘降至最低，并干燥设备表面。

制造后的残留物去除可能是主观的，但是当被视为批次调节的一部分时，一致的批次产量反映出一致性。

如果在制造后立即完成批量物料的移除，则有以下几个优点：批量产量始终较高；设备清洁人员的产品残留物含量较低，并且清洁期间进入排水管的API数量减少了。

DHT受污垢残留量和分批物料去除时间的影响。当将批次物料移出作为制造批次记录的一部分时，DHT易于定义，维护和管理。DHT在制造后开始使用，因此使用溶剂擦拭布时残留物水平要低得多且设备干燥。如果批量物料清除等到清洁开始后，DHT会反映出较高，变化更大的残留物

水平，残留物中的任何残留水分都会变干，可能使设备更难清洁，DHT以及清洁验证也更难维护。

#### 水质

水质通常以当地市政供水为基础。对于清洁设备，这通常是令人满意的。水的硬度（高矿物质含量）或柔软度会影响洗涤剂的有效性。

无法控制清洁的水质，通常不能将其视为关键的清洁参数，但是工程应对当地供水的一致性进行监控，以确保工厂的运行稳定。

清洁后用于设备的最终漂洗的水的质量应与制造时所用的水质量相同（例如，纯净或更好）。

#### 水温

可以测量和监视CIP系统和某些COP系统的水温，并且可以对自动系统进行编程，以在水温超出编程范围时关闭。

从清洁验证和安全的角度出发，必须控制水温以进行手动清洁。系统应在一定温度下供水，然后在该温度下进行清洁验证。

可以在受控温度条件下进行手动清洁。在供水管线中安装温度表是一种选择，但是除非对其进行监视和记录，否则其值是有限的。在某些情况下，冷水比热水更好地工作。一个例子是一些肠溶衣成分。另一方面，软凝胶明胶需要 $> 60^{\circ}\text{C}$ 的热水才能有效地进行清洁。

在清洁开发过程中，应确定将水温确定为清洁CPP。如果确实是CPP，则需要对其进行测量和控制。如果认为

水温不是关键温度，则在开发过程中应考虑多种温度，以证明它不是清洁的CPP。

#### 洗涤剂

注意：有时会使用其他清洁剂，例如水，化学药品（例如NaOH）或溶剂。这里介绍了洗涤剂，但是当使用其他清洁剂时，应执行适当的控制措施。

碱性洗涤剂对清洁大多数API和赋形剂更有效。酸性洗涤剂对某些赋形剂更有效。但是，中性清洁剂也可以有效清洁。由于选择的清洁剂对于清洁过程是恒定的，因此不会被视作清洁CPP。

因此，选择一种清洁剂进行所有清洁。目的是选择一种洗涤剂，并使用坚固的清洁工艺将最坏情况下的污垢清洁到远远低于清洁极限的水平。使用一种清洁剂可简化清洁和清洁验证的方法。与CIP和COP系统兼容的低泡洗涤剂也可用于手动清洁，出于相同原因，建议使用这种清洁剂。如果引入了新的最坏情况的污垢，则可能有必要使用额外的清洁剂，但应将其减至最少，因为所用的每种清洁剂均需要单独验证。

如果清洁过程中使用了两种洗涤剂（例如，先用碱性洗涤剂洗涤然后漂洗，然后用酸性洗涤剂洗涤，或者先用碱性洗涤剂洗涤然后漂洗，再用中性洗涤剂洗涤），则应考虑对所有产品使用双重洗涤剂方法。双重洗涤剂方法本质上更坚固耐用，因此降低了引入新的最坏情况污垢的风险。

#### 洗涤剂浓度

清洁剂供应商为其清洁剂建议使用浓度（例如2%）和稀释方案。最终用户或清洁剂供应商进行的清洁开发研究应确认可有效清洁衣物的适当浓度的清洁剂。设备制造组合中最坏情况的产品。洗涤剂供应商可能有文献表明洗涤剂浓度的临界值。否则，可以在开发过程中测试推荐浓度的范围，以确定洗涤剂浓度是否为清洁CPP。

#### 清洁用品（辅助工具）

手动清洁是通过使用清洁辅助工具来完成的。需要定义和获取不同大小和功能的电刷。刷子的示例包括：用于清洁平面的长柄和短柄刷子，以及用于清洁阀门和管道的大号和小号瓶刷。也可以使用不磨擦，不脱落的百洁布或抹布。必须明确指定所有清洁工具，并从同一供应商处采购所有清洁工具，并将其用于验证，以避免对清洁过程的有效性产生疑问。如果始终使用清洁工具，则它不是CPP。但是，如果使用了不同的清洁工具或在清洁过程中未明确标识，则可能会认为它们很关键。

将清洁工具指定为一次性使用或可重复使用的决定是一个重大决定。一次性使用更易于理解和维护。要重复使用清洁工具，必须正确地清洁，干燥和储存。需要确定和证明辅助工具可以重复使用的次数。必须跟踪并记录清洁工具的使用。

#### 初始冲洗技术/时间

注意：应将冲洗和清洁步骤的时间视为CPP，并应根据情况单独或成组记录。

首先按照顶部到底部的方式用水或溶剂冲洗脏污的设备，以除去任何松动的残留物。冲洗时间应在开发过程中确定，并在验证过程中进行测量和记录。

#### 设备清洗技术/时间

根据设备SOP用准备好的洗涤剂溶液洗涤设备。CIP和COP系统具有设备清洁程序。手动清洁应使用从上到下或从内到外的模式和重叠的笔划。冲洗时间应在开发过程中确定，并在验证过程中进行测量和记录。

详细程度应足以确保始终如一的清洁。添加的细节适用于那些需要根据其复杂性或已知的清洁问题历史进行更具体说明的设备。

#### 第二次冲洗/时间

按照从上到下的模式用水清洗干净的设备，以除去残留的残留物和洗涤剂。冲洗时间应在开发过程中确定，并在验证过程中进行测量和记录。

#### 最终纯化水（PW）冲洗/时间

漂洗过的设备用PW进行最终漂洗，以按照从上到下的方式冲洗设备中的漂洗水，以获得更好的效果。最终漂洗用水的等级反映了制造用水的等级。这样可以防止设备上残留干燥水痕。冲洗的时间应在开发过程中确定，并在验证期间进行测量和记录。

#### 烘干

可以使用干燥室，压缩空气或溶剂（例如70% IPA）干燥清洁后的设备，以从设备中去除残留的PW。设备也可以风干，这需要更长的时间。如果使用溶剂，则溶剂（例如IPA）完全蒸发大约需要15分钟。覆盖和存放设备之前，应检查设备表面是否清洁干燥。只要设备干燥，就不认为干燥是清洁的CPP。

#### 文档

应当记录所有用于清洁过程的CPP。某些清洁参数不在清洁区域控制范围内，包括水质和热水温度。应记录洗涤剂的批次和有效期以及工作洗涤剂的常规制备。

冲洗和清洗的记录时间可从记录每个部件的计时到记录整个设备的一次。详细程度越高，清洁程序的一致性控制演示就越好。每个设施必须确定其可以记录的详细程度，以证明可靠、一致的设备清洁，而不会对清洁活动产生不利影响。

### 5.6最差情况的产品

产品分组是一种减少具有多个产品和过程的站点中的验证活动的方法。如果通过同一过程清洁产品，则可以将它们分组在一起。如果该组中的产品需要更严格的清洁过程，则该产品将成为该组中最坏情况的产品。该组中的所有产品均应使用最坏情况的产品参数进行清洁。

如果尚未确定清洁工艺，则应通过对溶解度，ADE / PDE水平和清洁度进行风险评估，按类型对产品分组并确定最坏情况的产品。每组产品可能具有不同的清洁过程。它们可以保留为不同的过程；但是，如果选择一种使用最坏情况产品残留要求的清洗方法，则可以减少或避免将来发生的错误。

最难清洁的配方可以通过多种方式进行评估。可根据配方成分的物理性质评估配方的清洁性。评估着眼于所有配方成分的物理性质，包括在水中的溶解度及其组成百分比，以确定哪些配方最难清洗。对于难以清洁的



配方，操作员的清洁经验是主观的，但通常是正确的。实验室试片清洁性研究可以对几个最坏情况的候选产品进行，以得出最难清洁的产品和产品的推荐清洁条件。一旦确定了风险评估中最难清理的残留物，则应根据污垢的清除情况设计清洁过程。如果最难清洗的产品可以清洗到最低验收标准的产品级别，那么所有采用普通清洁工艺的产品都被认为是经过验证的。

设备分组策略（也称为系列方法）通常用于简化清洁验证的各个方面。通过科学原理确定可以将共享相同设计和构造的设备进行分组以进行验证，这可能会减少证明清洁过程的一致性所需的验证运行总数。例如，可以将五个具有相同尺寸的500 L配方罐组合在一起以进行验证。尽管在验证过程中清洁了所有设备，但完成清洁验证所需的运行次数较少。

产品分组的基本目的决定了在特定设备上或在设备系列中制造的代表性或最坏情况的产品。确保清洁方法将那些产品去除到可接受的水平还可以确保清洁程序将同一组中其他产品的残留物去除到相同或更好的水平。然后可以进行使用最坏情况方法的单个验证研究，该研究考虑了关键问题。

这些方法得到PICIS [23]和其他人的支持。出于清洁验证的目的，可以将非常相似的产品和过程的清洁程序与适当的理由分组在一起，并且可能无需单独进行验证。选择具有代表性的类似产品和工艺范围被认为是可以接受的[4]。可以遵循的策略包括按产品分组或按设备分组[28]。

#### 5.6.1 残留物类型

残留物可能具有各种特性或条件，可能会影响所选的清洁过程。残留物可分为易清洗的或易溶于水的。太容易清洗并且在液态时流动性强；中等容易清洁；粘度问题太难清洗，油性物质，助洗剂或赋形剂；难以清洁的东西，例如变性的蛋白质，染料，二氧化钛和成膜剂（薄膜成型剂）。

污垢状况可能会影响清洁过程。典型情况是潮湿，干燥，蒸，烘烤和压实。当残留物在表面干燥或通过带夹套的容器在表面烘烤时，它们可能变得更难清洗。

在加工条件之后，根据残留条件和表面上的残留量，对实验室评估进行建模非常重要。确保在实验室评估期间测试最坏情况。纤维素产品干燥时变得更难清洁，而变性蛋白质和聚合物如果加热并烘烤到表面则更难清洁。例如，如果工艺残留物是湿法制粒，请确保产品是在测试之前，先用适当浓度的溶剂重新配制，因为干湿法制粒比重新润湿并施用于表面时更容易清洁。

##### 5.6.1.1 污垢残留负荷

高浓度的残留物可能会使清洗液饱和。这可能是由于使用低体积比的清洁溶液的表面积清洁了较大的表面积，或者是由于每个表面上表面上残留在污垢水平所致。在这些情况下，可能需要进行初始冲洗步骤或使用更大体积的洗涤液。

与设备的总滞留体积相比，要使用的清洁溶液的典型体积约为20%-30%洗涤溶液。另外，至少在最初，单次洗涤步骤相对于再循环洗涤步骤可以帮助去除设备表面的总污垢。由于设计问题，例如由于缺乏或使用尺寸不当的汲取管而溅到液位线上，还会在设备表面遇到较高的残留物水平；使用减速限制器或限制流量或导致

流量降低；或气流引导至液位线水平表面和沿气液界面的残留物上方。

#### 5.6.1.2材料

MOC应该被视为清洁过程开发的一部分。与某些塑料一样，由于表面相互作用，粗糙度或孔隙率，某些残留物可能更难以从某些表面清除。应评估MOC，以确定它们是否与清洁剂和温度兼容。

#### 5.6.2实验室评估/确认

实验室评估将有助于确定从设备表面开始的产品清洁参数，使用具有代表性的表面或试片，以在设计阶段建立初始清洁试验的基础（图5.8）。实验室评估或试片研究也可用于优化当前的清洁过程，在清洁失败时制定纠正措施，或作为最坏情况下的产品确定。评估应提供正常工作范围内的清洁建议，并了解设计空间或经证明可接受的范围。实验室研究应模拟残留物量、制造条件和清洁方法。评估将决定使用哪种清洗剂以及最佳清洗参数，如清洗设备的时间、清洗和冲洗步骤的温度以及浓度。DHT也应作为评估的一部分进行评估。

图5.8：用于实验室清洁评估的不锈钢试样图像

经STERIS许可使用, [www.steris.com](http://www.steris.com).



要进行实验室评估，首先要选择与制造过程中找到的MOC相匹配的试样；然而，应首先在主要的MOC（例如不锈钢）上进行测试，以评估外观是否干净。确保试样已彻底清洁，如果是不锈钢，必要时可钝化。通过控制和记录每表面积残留量的方式，通过在试样上涂覆试样来评估可清洁性。然后将产品放在试样上以模拟包括DHT在内的过程中设备的表面状况。然后首先在烧杯中筛选清洁过程，以测试可以在其他代表性系统中优化或评估的各种条件。表5.1概述了实验室评估。

步骤	行动
1	在分析天平上称量试样，以获得预涂层重量。
2	用产品样品在试片上涂上。
3	风干，烘烤或压缩污垢到试样片上（100 cm <sup>2</sup> ）。
4	在分析天平上称重污染后的试样，以确保涂层后的重量。
5	使用一种或多种清洁方法（例如，搅拌浸泡（烧杯研究），喷淋清洗，使用尼龙刷的手动擦洗或层叠流动）清洗

6	从清洗液中取出试样，并目视观察其清洁度。
7	在检查试样时要冲洗干净，因为它会沥干水分成为水膜。
8	干燥并在分析天平上称量清洁后重量

如果进行重量分析，应在擦拭试样之前记录皮重，并在施加产品后记录试样的重量。然后将试样在特定的时间，温度和条件下涂上残余物，然后将其保持在与 DHT 条件一致的条件。将试样暴露于残余物和脏污条件后，可以通过各种清洁方法进行清洁。

搅拌式浸没测试是确定清洁剂是否合适的相对容易的实验。它包括将试样在各种温度，浓度和时间下放入清洁溶液的烧杯中。其他类型的清洁动作，包括撞击，湍流或擦洗，也可以在试片研究中进行测试。一些洗涤剂供应商将协助进行此类研究。

应该对试片进行目视检查，或者将其退回到清洁剂中再待一段时间，或者使用更敏感的方法评估其清洁度。

冲洗干净的目测试片，并通过目视检查，清洁度评估和最终重量分析（图 5.9）评估清洁度。

试样表面的目视检查并不意味着确保其含量低于确定的目测清洁阈值，该阈值可能仍大于用于清洁验证的分析测试方法。目视检查是一种定性方法，用于评估试样上是否有任何残留物。目视检查作为试样评估的标准时，其优点是能够在各种照明条件，角度以及潮湿和干燥条件下进行观察。

来自 ASTM A380 [50]的防水测试方法用于测试清洁表面上是否存在疏水性污染物。受污染的区域表面张力比水低，这会导致水在受污染的地方堆积成珠。该测试方法是一种快速，无损的测试，仅用于可以浸入的物品。

目测试片清洁后，用去离子水在垂直方向上冲洗约 10 s。检查表面是否有水流失。如果表面清洁，水将形成连续的薄膜。让试样干燥并检查干燥表面是否有视觉缺陷，并获得清洁后的重量。用分析天平可确认干净的试样的重量，重量低至 $\pm 0.0001$  g。如果清洗前和清洗后相互之间的重量相互小于 0.1 毫克，则大试样块被视为 100% 干净。对于湿样品，涂覆试样表面约为 100 cm<sup>2</sup>，对于干样品，涂覆试样表面约为 200 cm<sup>2</sup>。假设分布均匀，则天平的涂层表面和灵敏度相当于 $< 0.5$  ug / cm<sup>2</sup> 或 1 ug / cm<sup>2</sup>。

图 5.9: 实验室研究中的试片图像

经 STERIS 许可使用, [www.steris.com](http://www.steris.com).

涂层试样

目视失败

断水故障



### 5.6.3 设备的脏保持时间（DHT）

最坏情况下的保持时间应始终在清洁验证研究期间进行评估，但是如果产品开发提供的信息表明长期保持期间污垢的性质没有变化，则可以减轻这种情况。通常，干燥后潮湿的污垢变得更难去除。应该评估总的DHT，而不是干燥到表面所需的时间，因为看起来干燥的东西并不总是完全干燥。在经过的时间内，污垢可能会发生环境变化，应在验证过程中予以考虑。例如，在口服固体剂型生产中，干粉可能吸收水分并结块或变硬，变得更难清洁。相反，一段时间后某些污垢可能更容易清洁。

典型的DHT没有标准的持续时间。请与运营小组协商，以确定最佳且可实现的DHT。该长度可以由时间表来驱动，其中在延长的时间长度内可能无法提交设备进行验证的目的。DHT持续时间可能从1小时到30天（这是极端的），通常是3到7天，因为潜在的污染风险会随时间增加。建立DHT时也应考虑到微生物繁殖和设备状况。

验证DHT后，必须先清洁设备，然后再超过DHT限制。如果出于任何原因超过了设备的DHT限制，则设备需要进行验证，以确保其符合原始清洁验证协议中概述的既定验收标准。这可能是一次性验证测试，且测试减少了，以确保设备返回到基线。

尽可能建立大于24小时的DHT。这使最终用户可以在几天而不是几小时内计算出增量脏保持，这可以最大程度地减少计算错误和验证测试（如果在运行时超过了DHT）。

考虑设备链中使用的所有过程设备，并建立DHT，以便由于资源限制（无论是操作员，公用设施还是CIP撬快的数量），可以在分配的保留时间内清洁操作中的所有设备。

### 5.7 洗涤剂

去污剂一词通常用于描述配制有功能成分的水性清洁剂，其含有功能性成分，以增强溶液相对于水或商品清洁剂的某些作用机理。这些溶液通常称为配方洗涤剂，混合后可混合用于特定应用的最耐用的溶液。此外，

在配制时要考虑某些特性，例如分析检测，可漂洗性，材料相容性，抗菌效果和泡沫特性。虽然对于配方清洁剂而言，每公斤购买的成本可能更高，但由于节省了时间，总的工艺成本可能会更低（51）。

配制的洗涤剂由用作极性溶剂的水组成，还可以包含但不限于碱，酸，表面活性剂，分散剂，螯合剂，溶剂和氧化剂的混合物。表面活性剂或表面活性剂使其自身定向于表面或形成胶束，该胶束提供了增溶，乳化和分散的机制。表面活性剂是具有水不溶性和水溶性元素的结构，并且是根据极性或水溶性头的电荷排序。阴离子表面活性剂在极性头上带有负电荷，这对于在水性配方洗涤剂中的分散性和去污力特性很重要。非离子表面活性剂不带电荷，并且与阴离子和阳离子表面活性剂相容。非离子表面活性剂作为不混溶液体的乳化剂，往往表现得异常出色。阳离子表面活性剂带有通常与胺或季铵结构中的氮相关的正电荷，两性表面活性剂根据溶液的pH值在极性末端可能为正或负。

建议对蛋白质和有机污垢使用碱性化学品，对无机，矿物基污垢使用酸性化学品[52]。配制好的酸性清洁剂通常用于去污和钝化应用。使用配方洗涤剂比单独使用水，溶剂或商品清洁剂（例如氢氧化钠）可能更有利，因为它们可能更有效地清洁制药和生物制药制造中遇到的更广泛的污垢和产品。

#### 5.8失活和变性

对于多产品清洁验证，设置工艺残留物可接受限度的常规方法基于API的MACO（取决于工艺污垢，API指DP，DS或DS中间体中的活性药物成分）。但是，如果API在清洁过程中变得无药理活性，则接受限度不必基于活性产品。这是生物制药中的重要考虑因素

因为清洁条件通常具有足以使产品失活的侵蚀性条件，因此需要进行制造。

本节介绍了评估清洁过程中API灭活的实验方法和分析方法。在第6.2节中介绍了为灭活产品和工艺残留物设置基于安全性的可接受极限的合理方法。

本部分的范围仅限于生物制药清洁工艺；但是，基本概念可能在设计灭活研究和为其他类型的药物清洗过程设定接受极限时可能有用。

##### 5.8.1常规MACO方法的局限性

对多产品清洁验证的重要监管期望是证明先前制造的API（产品A）进入随后制造的产品（产品B）的潜在残留量低于可接受的水平。通常通过针对先前制造的API的MACO计算来评估此标准。MACO计算通常基于先前制造的API的ADE [3、48、53、54、55]。

常规MACO方法的局限性在于它假定产品在清洁后是有活性的。这对生物制药生产具有重要意义，因为API经常被清洗过程所灭活[56，57]。

常规MACO方法的另一个局限性是，计算的接受极限通常低于非特异性分析方法（如TOC）的LOQ（定量限）。基于TOC的方法的LOQ通常在0.05至0.2 ppm之间。生物制药生产中涉及的大表面积和小批量进一步加剧了这一问题。产品特异性免疫分析（PSIA），例如ELISA和EIA已用于解决这个问题；大多数PSIA的定量限约为10 ppb。PSIA通过识别API中的特定表位（氨基酸的短序列）间接检测活

性。然而，已知表位在清洁过程中会降解，因此结果可能会产生误导[13, 58]。

常规MACO方法的其他局限性在文献中讨论[58]。

#### 5.8.1.1 产品灭活方法

使用产品灭活方法，如果在清洁过程中将API灭活，则可以基于灭活的产品而不是API来设置验收限值。因此，产品灭活方法更能反映清洁过程的现象学方面。此外，基于灭活产品的可接受极限极不可能低于TOC的定量限。实际上，灭活的产品将没有药理活性，更类似于具有肉眼可见清洁极限的赋形剂。因此，产品灭活方法减轻了常规MACO方法的局限性。

但是，采用灭活方法时，必须有文件证明产品完全灭活，并且灭活的产品片段没有药理活性。如果还有任何完好的产品，则仍需要使用MACO方法。尽管使用的产品大多是灭活的，但没有通过特定的残留物分析进行清洁的风险较低。

本节中描述的方法包括小规模清洗过程的实验模拟和分析方法，以评估清洗过程中API的失活。设置基于安全性的接受极限的合理方法在第6.1.3节中介绍。

#### 拟议方法

清洁过程中产品的失活对于多产品设备的清洁验证具有重要意义。如果可以证明产品在清洁过程中变得无药理活性，则验证活性成分的去价值有限。相反，更合适的方法是证明已灭活的产品已被移除到规定的接受极限以下。从产品的安全性和有效性的观点出发，这应符合将外来杂质带入后续批次的预期，这是符合预期的。它还消除了开发PSIA进行清洁验证的需要。

通常设计生物制药清洁周期，以使产品接触设备在极端pH (<2和> 13) 和高温 (60°C-80°C) 下暴露几分钟。在这些条件下，已知单克隆抗体，治疗性蛋白质和其他生物药物会迅速降解和变性，因此可能会失去药理活性[56, 57]。因此，应考虑使用产品灭活方法进行生物制药清洁验证。

#### 灭活研究设计指南

清洁过程中API的破碎和灭活可以通过将过程污垢置于工作台规模的最坏情况下的清洁条件下进行评估[59, 60]。试验台规模研究的结果可以合理地推断到全面清洁过程中。这是因为在最坏的情况下，层流和低剪切速率破碎和失活的清洁条件与规模无关（即，它们取决于与系统空间坐标无关的清洁参数，例如时间，温度，浓度，以及清洗液与处理污垢的比例）。

对于玻璃或带玻璃衬里（搪玻璃）的容器，通常在玻璃小瓶或透析盒中进行实验室规模的实验。对于不锈钢设备，可以使用适当的小型容器。试验台规模研究旨在模拟最不利于灭活（最差情况）的全面清洁条件。例如，对于化学清洗，在模拟试验台规模的清洗循环时，应考虑最低适用的清洗剂浓度，温度，时间和清洗液与残留工艺污垢的比率。可能导致产品失活的其他操作参数包括DHT和相关的干燥条件（湿度和空气循环速率），以及由于撞击和湍流引起的剪切速率。

如果从灭活的角度来看，操作参数或步骤的删除代表最坏的情况，则可以从实验设计中删除操作参数或步

骤。可以利用这种方法来简化试验台规模研究。例如，如果合理地假设产物失活随剪切速率增加，则可以从实验设计中消除它（即，无需在实验中模拟剪切速率）。同样，可以减少清洗液与工艺污垢的比率，并且可以消除酸洗和漂洗步骤，以最大程度地减少工艺污垢的稀释，并有助于检测样品中的工艺残留物。进行此类更改时，可能会发生意外效果，例如API聚合。因此，重要的是要确保修改不会导致实验伪影。

如果正在开发或修改清洗周期，则应设计灭活研究，以评估关键操作参数对API破碎和灭活速率的影响。该信息与清洁性研究的数据[61, 62]一起，可用于识别有效禁用API的循环参数。

对于现有的清洁周期，灭活研究的清洁条件应基于所有涉及系统的最坏情况操作参数。例如，如果用不同的清洗液和不同的温度清洗不同的系统，则应使用最温和的清洗液，最低的清洗剂浓度和最低的温度进行研究，如果这些条件最不利于灭活。此外，对于具有多个切换路径或环路的CIP系统，清洁的持续时间应基于清洁时间最短的切换路径。

例如，在将某些过程污物暴露于最坏情况的清洁条件后，将样品滴定至中性pH，然后冷却至4°C，以最大程度减少API的进一步破碎和灭活。然后按照第5.8.2节中的描述对样品进行分析测试。

如果结果表明 API 在清洁过程中未灭活，则应根据 API 可接受的残留量设置可接受限值[3, 48]。如果 API 被部分失活，则在可能的情况下，应确定 API 以及被灭活产品的可接受限值，并应使用两个限值中的较低者。或者，可以修改清洁参数以确保 API 的灭活。这可能是通过运行额外的研究来描述特定清洗参数对原料药的影响。

### 5.8.2 推荐的分析方法以评估 API 的裂解和灭活

本节介绍了通常用于评估清洁参数对先前制造的 API 的影响的分析方法。这些方法用于评估工作台规模的 API 的破碎和灭活，并检测清洁验证样品中的目标杂质（在这种情况下，是先前制造的 API 和/或过程残留物中的灭活产物）。分析结果用于了解清洁条件对工艺污垢的影响，并为目标杂质设定基于安全性的合理接受极限。检测方法用于验证清洁验证样品中目标杂质的浓度是否低于其各自的可接受极限。

十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳（SOS-PAGE）或毛细管电泳（CE）通常用于表征清洁过程中 API 的碎片情况。对于 SOS-PAGE，梯度为 4%-20%

对应于 4 至 250 kDa 的分子量（MW）范围，对于大多数生物 API 而言已足够。尽管与 SOS-PAGE 相比，CE 可以提供更高的灵敏度，较低的变异性（由于没有染色）和高通量能力，但两种方法都足以证明基于大小的片段化蛋白质的独特分离。体积排阻高效液相色谱（SE-HPLC 亦称为凝胶排阻色谱法）也可用于基于尺寸的蛋白质片段分离；但是，可能很难在很大范围的片段大小上获得基于大小的独特分离。

可以通过测量生物学活性或功能丧失（功能上完整的结合位点）的方法（例如生物测定法）来评估 API 的失活。这些方法测量生物活性产物的相对量。因此，它们可用于评估清洁过程中 API 的失活程度。

使用上述方法时，应包括适当的标准品和未经处理的对照品，以提供比较的基础，并评估任何实验假象的影响和潜在的基质效应。对于 SOS-PAGE，应包括适当的 MW（分子量）标记以促进片段（破碎或裂解片）与未处理对照的比较。

QQ715738056



## 6、验收标准

清洁工艺性能鉴定（CPPQ）的验收标准包括以下几个要素：

- 满足安全残留限值
- 符合视觉清洁标准
- 展示可重复和一致的清洁过程
- 演示生物负荷和内毒素水平的控制

表 6.1 总结了制定清洁工艺残留物限值指南的历史演变。建立基于 HBELs 的清洗残留物限值是当前和适当的使用方法。更多详情请参考第 6.1 节。

表 6.1：清洁验证限值指南的历史回顾

年	参考	清洁残留限量法
1993	Fourman, G.和 Mullin, M, “为制药生产运营确定清洁验证接受极限”, 制药技术 [48]	产品残留物的任何残留均应符合以下标准： 任何产品的剂量均不得超过 0.001（以药剂的 1/10 为倍数，因为通常被认为是非活性药剂，所以为 10，以确保清洁程序牢固且最终的 10 为安全因素）剂量不超过 0.001（药剂的 10 倍）。另一种产品的最大每日剂量。一个产品中出现的产品中不超过 10 ppm 的产品。设备上看不到任何残留物。
1993	FDA 清洁过程检验指南[17]	限制依据必须在科学上是合理的。作为例子，提及 10ppm，正常治疗剂量的 1/1000（生物活性）。表面应明显清洁。
1998 (修订版 2012)	PDA技术报告第29号 “清洁验证要考虑的要点” [37]	数值限制应具有逻辑和科学依据。基于产品类型和风险使用的安全系数。局部用产品（1/10 至 1/100），口服产品（1/100 至 1/1000），肠胃外和眼科产品（1/1000 至 1/10000）的治疗剂量的分数 1/10000 至 1/100,000。
2000	ICH Q7 活性药物成分的良好生产规范[21]	可以根据已知的 AP /或其最有害成分的最低药理，毒理或生理活性来确定限量。”
2010 (修订版 2017)	ISPE Baseline-®指南：第 7 卷-基于风险的药品制造[RiskMaPP]（第二版） [3]	基于基于健康的暴露限制（HBEL）的残留限值，例如可接受的每日暴露（ADE）值。
2014	EMA：设置基于健康的接触限值以在共享设施中制造不同药品的风险识别中使用的指南[11]	应采用通过导出安全阈值的 HBEL（许可的每日暴露量（PDE））来识别共享设施中交叉污染的风险。如果有充分的理由，可以接受其他方法。
2015	欧盟 GMP附件15： 确认和验证， 第10节清洁验证[4]	根据毒理学评估。参考EMA 2014设置HBEL的指南。
2015	PIC / S医疗产品良好生产规范指南，附件 15 [9]	残留限量应基于活性物质的毒理学评估。参考EMA 2014设置HBEL的指南。
2018	EMA：有关实施基于风险的问题和解答 预防生产中的交叉污染和制定基于健康的接触限值以用于风险识别的指南 在共享设施中制造不同的药品[7]	回答有关 EMA 2014 指南的常见问题。 “应为所有药品建立 HBEL。” “对于现有产品，应保留制造商历史上使用过的清洁极限，如果考虑到清洁过程的能力，它们可以提供足够的保证，可以防止超出 HBEL 的偏移，则可以将其视为警戒极限。”
2020	PIC / S：关于在生产中实施基于风险的交叉污染预防措施的问答，以及“设置基于健	PIC / S采用EMA方法。

	康的接触限值以在共享设施中制造不同药品的风险识别中使用的准则” [27]	
2020 草案	世卫组织：QAS / 20.849工作文件草案，在建立共享设施中进行清洁验证以确定污染物风险时，应采用不同方法（包括HBEL）考虑要点 [29]	本文档草案将HBEL纳入了设置清洁限值的基准方法的一部分。

目视清洁标准是日常清洁最常用的标准，也是一种常见的监管要求。更多详情请参考第6.3节。

清洁过程的一致性可以通过评估清洁过程能力和监测清洁性能来评估。请参阅第6.4节，了解如何评估过程一致性并确定控制限值，以便在CPPQ后监控过程。

重要的是要测量和记录设备的自然或正常生物负荷水平干净了。这个将有助于建立适当的生物负荷控制，以防止微生物增殖。有关如何建立生物负荷控制的指南，请参阅第6.5节。

#### 6.1 共用设施的清洁残留物限值

设备的清洁程度应确保先前加工过程中的任何残留或残留（原料药、工艺中间体、赋形剂、杂质、副产品、降解剂、累积产品和清洁剂）不会改变下一个生产产品的安全性、特性、强度、质量和纯度。考虑到这一点，在确定设备（产品接触面）所需清洁度时，有两个重要方面：

- 设备必须明显清洁。
- 必须将设备清洁至低于SL（11）的水平。安全残留限值或SL代表下一产品剂量（即DP）或批次（即DS）中安全残留量对应的可接受清洁限度。

SL公式的一个主要组成部分是最大允许携带量（MACO）。

##### 6.1.1 确定MACO<sup>5</sup>

MACO表示为从患者安全角度考虑，下一个生产批次中允许的污染物的携带浓度或质量。（当以浓度表示时，必须乘以最小的下一批产品，以确定残留量。）

因为MACO是用来计算SL的，所以每个公司都必须选择最合适的MACO公式。这是通过考虑活性成分（如DS、DP）的特性或特性来实现的。表6.2概述了MACO方法的适用性。

<sup>5</sup>随着基于HBELs的安全清洁限制的引入，MACO术语应被视为最大安全携带量（MSC），即残留工艺残留物（API、清洁剂、降解剂等）带入下一个生产的产品而不会对患者造成明显健康风险的最大量[12]。为了简单起见，本指南保留了MACO或Safe MACO这两个术语来表示共享设备上从一个产品批次到下一个产品批次的物料携带。

表 6.2: 确定 MACO 的方法

MACO 方法	适用性	参考
ADEs and PDEs	<ul style="list-style-type: none"> <li>•活性物质</li> <li>•清洁剂</li> <li>•降解和/或变性活性物质和蛋白质碎片 1</li> <li>•杂质</li> <li>•化学品（非 API）</li> </ul>	部分 6.1.1.1
毒理学关注阈值	<ul style="list-style-type: none"> <li>•IMPs<sup>2</sup></li> <li>•毒理学数据不足的遗传毒性活性 可用于 ADE 或 PDE</li> <li>•降解和/或变性活性物和蛋白质片段</li> <li>•清洁剂</li> <li>•化学品（非 API）</li> </ul>	部分 6.1.1.2
笔记： 1 科学合理的研发方法可用于评估来自API或产品制造的人类治疗蛋白的非活性片段。 2 更多信息见第 9.7 节。		

#### 6.1.1.1 ADE和PDE

可接受的清洁残留限量应基于以HBEL（即ADE或PDE）为基线的毒理学评估。ADE表示如果个人每天通过任何途径以该剂量或低于该剂量暴露一生，则不可能引起不利影响的剂量。根据EMA [11]和PIC [25]指南，ADE和PDE实际上是同义词。因此，在计算安全的最大残留量时，使用基于HBEL的清洁残留限量是合适的方法。因此，基于ADE或PDE值的清洁极限被用作CPPQ的安全残留极限标准。

PDE值的确定涉及相关领域（例如毒理学，药理学）的合格专家，并且需要评估危害，关键作用，未观察到的不良影响水平（NOAEL），以将其视为关键作用的发现，并使用适当的方法调整因素。PDE值的推导还考虑了预期的临床给药途径和相应的生物利用度<sup>6</sup> [1 1]。

#### 6.1.1.2毒理学关注阈值（TTC）

当只有初步的毒理学数据（如IMP，清洁剂或遗传毒性活性物质，没有可辨别的阈值）时，监管机构通常会接受TTC（可被认为是HBEL的前身）来确定MACO。（请参阅表6.2 ISPE基准指南@Guide: Risk-MaPP（第二版）[3]。）Dolan等有四篇主要的科学文章讨论了TTC的应用。（63）。Bercu和Dolan [64]，Kroes等人[65]和Munro等人（66）。

当获得足够的毒理学数据以建立ADE或PDE时，应进行评估以使用ADE或PDE重新计算SL。

<sup>6</sup>根据EMA指南[11]。虽然活性物质（污染物）的PDE值通常基于应用预期临床给药途径的研究，但对于随后在共享设施中生产的活性物质或药品，可采用不同的给药途径。改变给药途径可能会改变生物利用度；因此，如果路线特异性生物利用度存在明显差异（例如>40%），则应采用路线间推断的修正系数。”当需要时，这些外推因子被视为PDE值计算的一部分，并可能导致更高的PDA值

### 6.1.1.3 治疗剂量

治疗剂量方法是一种传统方法，该方法已在范式转换之前使用HBEL证明清洁限值合理（请参见表6.2）。它们是通过将每日最低治疗剂量除以安全系数（通常为1000，但取决于给药途径而变化）来确定的。概念是，每日最低治疗剂量的一小部分（例如1/1000）对个人没有治疗作用，因此可以确保患者安全。

治疗剂量与DS的安全性不直接相关，而与DS的有效性直接相关。它没有考虑不利影响或暴露时间（即，从一次暴露到一生的暴露时间）。大的安全系数可确保患者安全。结果是，与基于ADE和PDE的限制相比，基于治疗剂量的限制通常较低。

对于具有基于治疗剂量方法的传统清洁限值的组织，或向以治疗剂量为设置清洁限值的法规依据的国家/地区进行分发的组织，必须使用ADE或PDE确定SL。组织需要确定清洁残留物是否会对暴露的个人造成危害健康的风险。如果基于治疗剂量的旧限值低于使用ADE或PDE值计算的限值，则旧限值可用作清洁程序中的警报级别。如果ADE / PDE得出的限值低于基于治疗剂量的现有遗留限值，则将实施基于ADE / PDE的新SL。新限制的实施要求评估对已建立的清洁验证和清洁过程的影响。

### 6.1.2 原料药和药品MACO计算

下面显示了计算MACO的两种主要方法

MACO Approach	Calculation	MACO Approach	Calculation
HBEL	$\frac{\text{PDE or ADE (mg/day)} \times \text{MBS (mg)}}{\text{MDD or STDD (mg/day)}}$	TTC	$\frac{\text{TTC (mg/day)} \times \text{MBS (mg)}}{\text{MDD or STDD (mg/day)}}$

Approach(方法)、Calculation(计算)

缩写	术语	定义
MBS	最小批量	将在设备上制造的最小批次。它是清洁批次制造后的批次
MDD	每日最大剂量	用于计算药品（DP）的MACO。注：该术语的单位可以是：片剂、毫升、原料药毫克、片剂毫克；但MDD和MBS的计算单位必须相同。
STDD	标准治疗每日剂量	在计算药物的MACO（DS）时使用。它是规定的标准治疗剂量（即活性成分的毫克）。

### 6.1.3 确定清洁残留物安全限值

一旦计算出MACO，它就用于计算拭子或冲洗样本SL。由于有不同的取样策略（即拭子取样、拭子和冲洗取样、单设备冲洗取样），SL公式有多种形式。请参考附录1，以获取使用示例的详细SL计算。附录2中也有一个例子。

一般来说

$$\text{Safety Limit } (\mu\text{g/ml}) = \frac{\text{MACO } (\mu\text{g}) \times \text{SSA } (\text{cm}^2)}{\text{TSA } (\text{cm}^2) \times \text{DV } (\text{ml})}$$

缩写	术语	定义
MACO	最大允许结转（残留）	交叉污染或污染的最大容许质量
SSA	取样表面积	需采样的设备表面积
TSA	总表面积	可能导致交叉污染或污染的设备或设备列的总直接产品接触表面积，对于共享设备，它包括活性物质或产品之间共享的所有设备
DV	稀释体积	解吸量（即拭子样品）或冲洗样品量*

\*漂洗样品可在最终漂洗过程中采集，也可作为清洗循环后的单独漂洗。

由HBEL证明的清洁残留SL不能用作CPPQ之后的常规清洁极限。目的是建立清洁工艺，使其具有足够的控制，以防止残留物超过SL。这可以通过基于工艺的可变性和能力建立过程控制极限来实现。<sup>7</sup>有关设置合格清洁工艺的过程控制极限的指导，请参阅第6.4节。

#### 6.1.4 冲洗和拭子安全限值计算

##### 6.1.4.1 Total Equipment Sampling（设备总表面积）

如果对整个设备系列进行采样，则 SL 就是：

$$\text{Safety Limit } (\mu\text{g/ml}) = \frac{\text{MACO } (\mu\text{g}) \times \text{TRC} \times \text{RF}}{\text{Rinse Volume (ml)}}$$

缩写	术语	定义
TRC	测试结果校正	(无量纲的) 请参阅第 6.1.4.3
RF	回收率因子	(无量纲的) 取样时可回收的残余物的百分比

##### 6.1.4.2 分区采样

###### 冲洗采样

在大多数情况下，冲洗样品是针对单个设备采集的。从设备系列中收集并合并所有冲洗样品是不切实际的。因此，样本表面积（例如，单个设备的表面积）与总设备序列（例如，所有共享设备表面积的总和）之比就包含在SL中公式。

<sup>7</sup>清洁过程合格后，将根据用户定义的计算MACO值的分数设置过程控制限制（例如，与清洁过程性能和功能一致的操作限制和警报级别）。超出过程控制限制要求进行调查并采取措，使清洗过程重新得到控制。

如下对每台设备进行分区冲洗采样计算：

$$\text{Separate Equipment Rinse Safety Limit } (\mu\text{g/ml}) = \frac{\text{MACO } (\mu\text{g}) \times \text{SSA } (\text{cm}^2) \times \text{TRC} \times \text{RF}}{\text{Total Equipment Surface Area } (\text{cm}^2) \times \text{Rinse Volume } (\text{ml})}$$

棉签取样

尽管用于直接表面取样的最常用工具是棉签，但本节中使用的计算可用于任何类型的分区取样。

该公式类似于计算单独设备冲洗取样。

样品表面积是指取样面积（例如，25 cm<sup>2</sup>）

以 mg /拭子为单位的拭子 SL 适用于在共享设备序列上采集的任何拭子样本。 计算为

$$\text{Swab Safety Limit } (\mu\text{g}) = \frac{\text{MACO } (\mu\text{g}) \times \text{SSA } (\text{cm}^2) \times \text{TRC} \times \text{RF}}{\text{Total Equipment Surface Area } (\text{cm}^2)}$$

#### 6.1.4.3 样本校正

根据采样和测试情况，可能需要校正SL。

采样回收率

如果需要对回收率进行校正（请参阅第7.1节），则本指南将显示应用于SL的校正，而不是单个测试结果。

如果将回收率因子（RF）应用于各个结果，则测试实验室将需要为每个样品使用校正因子。当可以为MOC分组RF时，本指南中的方法是将任何RF直接应用于SL。SL乘以%恢回收率（即十进制形式）。

每个公司都应评估应用RF的最佳方法。

测试结果校正当使用非特定的测试方法（即TOC，电导率）时，还会对SL进行信号或解释校正。例如，对于TOC，SL乘以目标分子中包含的%碳（即十进制形式）

#### 6.1.5 遗留清洗过程的清洗限制

遗留清洗工艺可能有其他类型的清洗极限计算方法用于其清洁验证程序（参见第6.1.1.3节）；然而，企业需要采用HBEL方法来满足当前的监管要求。

对于现有产品，如果公司的历史使用清洁限度低于HBEL确定的残留限量，则可以保留为警戒级别。对现有已验证清洁工艺的数据进行评估，应证明该工艺的能力提供了足够的安全余量。这将表明，将防止高于HBEL的变化。

“对于现有产品，应保留制造商以往使用的清洁限值，并可将其视为警报限值，前提是在考虑清洁过程能力时，这些限值可提供足够的保证，以防止超出HBEL。在为首次引入设施的产品建立清洁警戒级别时，应采用类似的程序。”[71]

有关信息可以查询在生产中实施基于风险的交叉污染预防的EMA问答和“关于在共享设施中生产不同药品的风

险识别中使用的基于健康的接触限值的设定指南”[7]。

### 6.1.6 专用设备验收标准

专用设备的验收标准遵循本指南中描述的多产品设备的相同原则。不同产品之间不存在交叉污染的风险；但仍需根据工艺理解去除清洗剂（如使用）、降解产品（如有）和其他残留物。

**FDA工业指南：Q7活性药物成分良好生产规范问答指南[20]声明**

“基于目视检查的能力和清洁研究的充分支持数据（例如，证明清洁有效性的分析测定），专用设备可接受‘目视清洁’。”“无论设备是否专用，都应规定残留物的验收标准，并定期对设备进行清洁，以防止污染物积聚和携带。间隔可根据批次数、产品更换、时间等确定。”

“在清洁验证期间确认适当的间隔。”

设备可专用于一类材料，如非活性材料（例如赋形剂、缓冲液、介质）。如果预计非活性材料不会因降解、暴露于环境中或与其他部件的相互作用而产生危害，则可以完成风险评估，以分析交叉污染风险，并支持采取最低限度控制措施的决策。这个决定应该指导验证工作的范围。残留的残留物不应影响产品质量或制造过程，产品接触表面应保持视觉清洁。

一旦清洁过程得到验证，应每隔适当的时间对清洁效果进行监控。（有关专用设备的附加指南，请参阅第9.9节）。

## 6.2 人类治疗蛋白片段的接受限值

本节介绍了一种合理的方法，该方法为API或产品生产中的人类治疗性蛋白质（HTP）片段设定了基于安全性的可接受限度。从预测安全性的角度来看，这种方法旨在确保无活性HTP片段在不同产品批次之间的残留是可以接受的[67]。另请参见《ISPE Baseline®指南：Risk-MaPP（第二版）》[3]。

### 6.2.1 清洗和蒸汽处理过程中HTPs的失活

生物制药清洗和蒸汽处理工艺通常设计为将产品接触设备暴露在极端pH值（<2和>13）和高温（60°C-120°C）下几分钟。在这些条件下，单克隆抗体、治疗蛋白和其他生物制药会迅速降解并变性为药物活性的片段[67,68]。这些现象可以通过将工艺污垢暴露在实验室工作台规模下通过模拟清洁和蒸汽处理条件下来表征[67]。

“实验室规模的实验是为了模拟最不利于灭活（最坏情况）的全面操作条件。可通过对样品和未经处理的对照品进行适当的分析来评估失活程度（例如，十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳[SOS-PAGE]和生物测定可分别用于评估碎片化和生物活性）。研究结果用于[基于对患者安全的风险]设定工艺残留物的可接受限值。因此，产品失活方法更基于科学，反映了清洁和蒸汽处理过程的现象学方面[67]。”

### 6.2.2 HTP非活性碎片的安全性

要解决非活性碎片的安全性问题，需考虑“用于制造产品A的设备系列。众所周知，清洁和灭菌循环会使设备中的任何残余产品变性并降解为具有药理活性的碎片。产品A的非活性碎片被带入产品A的后续批次中。因

此，作为一类分子，从安全角度来看，HTP的非活性碎片不会带来新的或未知的风险。事实上，这些类型的碎片在生物制药产品中已经存在了几十年。此外，综合文献检索未发现任何可归因于肠外药物中存在非活性片段的安全性或有效性问题的证据<sup>8</sup>。

为了将上述分析外推到多产品清洁验证中，考虑将新产品（产品B）引入设施。设备系列的一部分现在用于处理这两种产品。不同产品批次间（A--->B或B--->A，[即跨样本处理或转换]）的清洗和灭菌周期与同一产品批次间的清洗灭菌周期相同（A---->A或B--->8，[即样品内]）

正在处理）。因此，对于给定的一组清洁和灭菌循环，产品A（IFA）的非活性碎片的分子量分布（MWD）与转入后续批次产品a（样品间处理）的分子量分布（MWD）相同。产物B（IFB）的非活性碎片的MWD也是如此。

因此，从安全角度来看，在转换为产品B期间结转的IFA不会产生新的或未知的风险。这意味着设备系列可用于制造多种产品，而无需在任何产品中引入新的或未知类别的杂质。此外，产品B中的IFA结转仅对在转换后生产的第一批产品B有意义。”[67]

### 6.2.3 可比质量方法

“非活性HTP碎片的验收限值可根据可比质量（CQ）方法设定。通过CQ方法，目标杂质（在这种情况下为产品A的非活性片段）的残留量结转到随后制造的产品（产品B）的最大剂量（即，一天内给患者的最大剂量）限制在参比杂质每剂量的可接受暴露量。从预测安全性的角度来看，参考杂质必须与目标杂质相当或更差。

根据确定毒性和免疫原性的关键因素来评估非活性HTP片段的预测安全性。对于HTP，毒性是由药理活性决定的；因此，对于非活性HTP片段，毒性通常不是问题。免疫原性主要由异物和化学复杂性决定。

化学复杂性随着分子量（MW）而增加；因此，大分子往往具有更强的免疫原性。最活跃的免疫原的分子量往往大于100千道尔顿（kDa）。分子量小于10kda的HTP片段通常是弱免疫原。10 kDa以下的小多肽通常需要与大的免疫原性载体蛋白结合或与佐剂一起使用以确保抗体反应。

在下一节中，将评估明胶是否适合作为参考杂质，以设定非活性HTP片段的可接受限度。“[67]

### 6.2.4 明胶作为参考杂质的科学依据<sup>10</sup>

“使用明胶作为非活性HTP碎片的参考杂质是合理的，原因如下：

- 明胶由胶原蛋白水解产生的动物蛋白碎片组成，胶原蛋白是一种常见于结缔组织中的蛋白质。胶原蛋白通过将结缔组织暴露在极端的pH和温度下水解。在清洗和灭菌过程中，工艺残留物中的HTP暴露在类似的操作条件下。因此，就化学成分而言，明胶中的蛋白质片段与工艺残渣中的HTP片段相当。

<sup>8</sup>基于R.Shamez进行的文献检索。

<sup>9</sup> Sharnez等人的资料[69]。 [70]。 Kindt等。 [71]，墨菲[72]，Hanly等。 [73]。如[67]中所述。

<sup>10</sup> Sharnez [68]，Sharnez等人的信息。 [70]，Lodish，Berk和Zipursky [74]，明胶手册[75]，在[67]中引用。



- 为了引起免疫反应，免疫系统必须识别出分子是非自身的。明胶中的蛋白质片段来自动物，而加工残留物中的HTP片段来自人类。因此，HTP片段中的肽序列比明胶中蛋白质片段中的肽序列更容易被人类免疫系统识别。因此，与明胶中的蛋白质片段相比，加工残留物中的HTP片段不太可能在人类中引起免疫原性反应。
- 大多数HTP片段的分子量通常小于100 kDa，且大部分片段小于10 kDa。分子量小于10kda的HTP片段通常是弱免疫原。[相比之下，]明胶中的蛋白质片段的范围从15 kDa到400 kDa，这大大高于HTP片段的分子量范围。”[67]

基于明胶作为参考杂质的CQ方法的应用将在下一节中描述。

### 6.2.5 CQ方法在生物制药清洗验证中的应用

明胶被广泛用作许多肠外产品的稳定剂。普通肠外产品中明胶的含量从几百微克到每剂量超过15000微克[67]。”Lupron[Depot®]<sup>11</sup>是CQ方法的一个很好的模型，因为它是在一个较长的时期内以多种剂量给药的。注意，从免疫原性的角度来看，免疫原的重复给药是很重要的；但是，如果暴露之间的时间间隔相对较短（例如每周、两周或每月），则给药频率通常并不重要。”

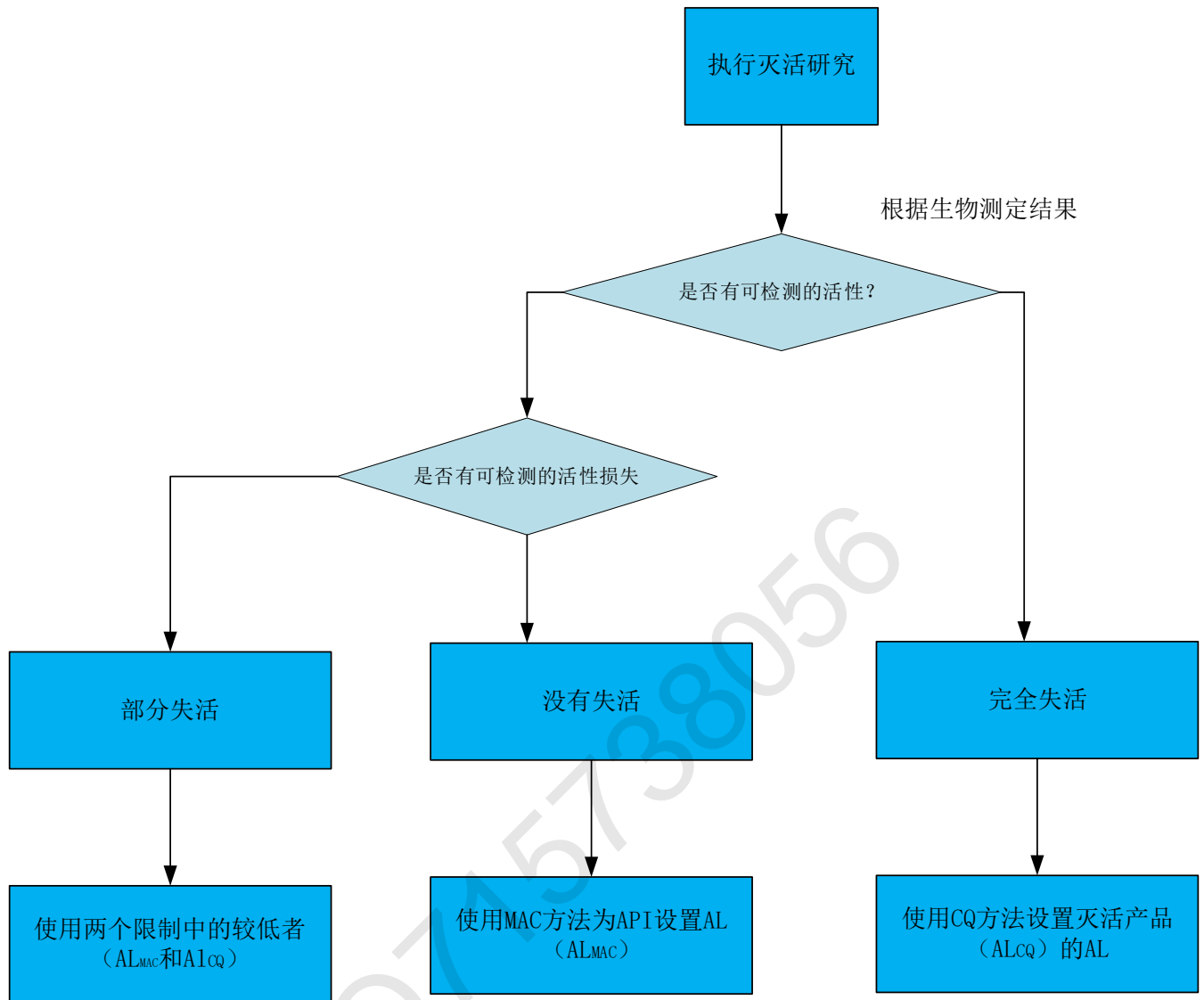
每一剂量的Lupeon含有0.65mg明胶；因此，基于本产品中明胶的CQ标准是，先前制造的产品（产品A）的非活性碎片的质量必须 $\leq 0.65\text{mg}$ 或 $650\text{ug}$ 。流程图中总结了为多产品设备设置验收限值的方法。[见图6.1.]失活研究首先在模拟的最坏情况下进行。<sup>12</sup>[如果清洗后残留物（或蒸后残留物，如果进行蒸汽处理）]显示没有可检测到的残留物活动，CQ方法[基于明胶]用于设置灭活产品的验收限值（流程图右侧[图6.11]）。但是，如果没有可检测到的活性损失，则使用传统的MAC方法[基于ADE]来设置先前制造的产品验收极限。如果结果表明API部分失活，则确定API和失活产品的接受限值，并使用两个限值中较低的一个。或者，可以修改操作参数以确保API失活。这可以通过运行额外的[实验室规模]研究来说明操作参数对API的影响“[67]

图6.1：设定非活性人类治疗蛋白的接受限值的流程图

改编自JVT[67]

<sup>11</sup>本节摘自“生物制药清洁验证：基于明胶作为参考杂质的灭活产品的可接受极限”（67）。为清楚起见，保留了产品名称

<sup>12</sup> Sharnez等人的信息。（76），如（67）所述。



“确定基于明胶作为参考杂质的非活性片段的可接受极限为每剂量0.65 mg。每剂量0.65 mg无活性片段时，TOC拭子样品的可接受极限显示为3.25 ppm碳。<sup>13</sup>此估计是基于相对不利的[（最坏情况）]系统参数。请注意，该接受极限明显高于TOC的LOQ（通常为0.05至0.2 ppm碳）。与大多数清洁工艺的工艺能力极限（PCL）相比也很有利，该极限通常为1 ppm碳。因此，采用基于明胶的CQ方法，工艺残留物的可接受极限不可能低于清洁工艺的PCL或TOC的LOQ。

“[上述方法学不适用于青霉素类药物，也不适用于头孢菌素类化合物]。[通常，用于制造这些产品的设备是专用的。]与这些产品相关的工艺残留物的验收限值通常设置为最佳可用分析方法的检测限值（LOQ）【67】。

<sup>13</sup>注意，使用非特异性方法，如TOC，也允许检测完整的蛋白质。

### 6.3 目视检查和标准

外观清洁（VC）是评估表面清洁度的一个标准。这一标准很重要，因为如果表面有可见残留物，则认为设备不干净。目视检查是在每次清洁后，对制药生产设备的所有可见的产品接触面进行的主动观察。这是一项GMP要求[77]，必须确定设备没有任何可见残留物，以便认为清洁足够。此外，GMP要求在制造活动开始前立即完成目视检查[78]。

#### 6.3.1 可见残留物限量研究

“所有观察者可见的最低残留量是该产品的视觉检测极限。” [3]

如果可以在已知的残留量水平上一致地观察到残留物，并且该水平远低于清洁可接受的标准，则VC可以高度确信设备已被充分清洁。即使有视觉上的限制，VC本身也不能被认为足以进行清洁验证。还需要直接进行表面采样（例如，棉签或TOC冲洗措施）[17]。但是，在清洁验证完成后，VC可以用作常规监测程序中的定期采样的标准[79]。如果历史数据表明视觉极限高于通过试样片研究获得的视觉极限，请启动调查以进行验证。

如果超出规格是正确的，则提高VRL，

为了使VRL具有价值，VI的安全裕度（安全限值与VRL表示的残留水平之间的距离）的数据或结果必须足够大，以补偿执行VI的操作员之间的可变性以及VI本身的固有可变性。进行VRL测定的操作员应具备该方法的资格。在进行第二次测定之前，应由操作员对设备进行检验。此外，在清洁过程合格后，有必要对控制措施进行定期审查，以确保性能不会受到增加或新的变化源的负面影响，并确认VRL仍然是一种有效且合理的方法。

如果VRL高于清洁验收标准，则VC在确定设备是否充分清洁方面的值有限。

VRL研究是使用定义良好的参数来确定的，以便在清洁程序中使用它，并将主观性最小化。必须定义与研究可见残留物相关的观察变量，然后确定研究的实验参数[80]。考虑的参数包括：

- MOC
- 光照条件
- 观看距离
- 可视角度
- 观察者可变性
- 溶剂效果

MOC必须与待清洗设备中使用的MOC相（例如SS，聚碳酸酯，玻璃等）匹配或代表。对所有设备MOC进行VRL研究是不合逻辑的。例如，白色表面（例如PTFE）上的VRL会比SS表面上的VRL高得多[81]。因此，VRL研究应与设备的棉签采样相协调，以确认棉签结果低于VRL。拭子结果也将证明

对所有MOC进行等效清洁。验证后，对于常规监测，可以得出结论，如果SS表面明显清洁，则所有表面都应清洁到相同程度。

目视确定清洁度的照明条件会因一件设备的不同而异，并且随房间的不同而不同。应为拟使用的目视检查程序确定光强度参数。高于200 lux的光强度对视觉观察没有影响，但是低于200 lux的光强度抑制检测可见残留物的能力[80]。

可视距离和可视角度取决于现场使用的制造设备。较大的设备通常可以在不超过10英尺的距离内观看，并且视角可能会受限[80]。

观察员之间的差异可以通过执行清晰的程序，就如何一致地进行视觉检查，向观察员介绍VRL参数作为VI确定的控制来最小化。

推荐的条目•审查清洁制造设备（包括产品接触面）目视检查的SOP

- 查看设备图以了解难以清洁的区域和产品堆积的区域
- 查看VRL示例
- 讨论VRL与清洁极限
- 对检查员进行在职培训[78]，包括：强调观看参数的影响，尤其是视角，协调何时使用辅助照明（手电筒/手电筒）

力求外观检查的一致性，以保持对外观清洁的期望，外观检查通常由合格人员执行，并记录在清洁日志或制造批次记录。

请参阅附录3-示例：制定和建立可见残留限量（VRL）的协议。

### 6.3.2 可见残留限量和安全限量

可以证明和记录的是，对于VRL显着低于（SL的化学品和活性物质例如，低于安全裕度的20%），在清洁前一产品后，将设备表面清洁至VC水平，将确保从清洁设备的角度来看，下一个制成品的特性，强度，质量和纯度低风险低。

“确保充分去除非内在清洁剂（例如表面活性剂）通常涉及非常高的基于健康的残留限值，并且不存在可见残留物是比基于健康的残留限值严格得多的标准。” [3]

### 6.3.3 不可进入区域和外观检查过程

对于无法目视检查的区域，应解决产品质量问题。一些方法包括清洁比较评估或内窥镜检查。当使用这两种方法中的任何一种时，都应采用基于风险的方法，尤其是对于具有低ADE / PDE（高危害）值的活性物质。

#### 6.3.3.1 清洁对比评估

如果在视觉上无法接近的设备（例如传输线）的清洁过程比视觉上可接近的设备更坚固或更耐用，则可能会认为视觉上无法接近的设备也很干净。

不可及区域的清洁需要等于或大于可及区域的清洁。例如，使用相同的清洁参数（即清洁时间，清洁剂浓度和温度）清洁具有相同生产污垢的罐和输送管线。唯一的区别是清洁动作。使用冲击和湍流作用清洁储罐，并使用湍流清洁输送管。如果管道清洁流量满足适当的湍流，则可以合理地认为传输线清洁至视觉清洁度，

因为已证明通过湍流作用清洁的储罐区域为VC。

该原理也可用于同一设备的部件。例如，如果通过相同的清洁过程清洁了传输线系统上的管段（即，清洁后确定为VC），并且显示出与其余传输线系统一样难以清洁或难以清洁，可以代表整个传输线系统。

无需证明所有视觉上可及的区域清洁动作（即，对于储罐而言是撞击和湍流）都小于或等于视觉上不可及的区域清洁动作以进行论证。每种情况应在评估时单独评估考虑清洁过程和清洁难度。

#### 6.3.3.2管道镜

管道，传输线和其他无法触及的区域可以使用管道镜进行目视检查。任何远程视觉检查均应合格。应权衡管道镜无法触及区域的好处与设备维护和定期断开线路连接并进行侵入式检查的寿命风险。支持或反对常规目测检查的决定应进行彻底的风险评估。

#### 6.3.4感官检查

作为清洁验证的一部分，可能需要确认去除异味或颜色残留。如果要求不是基于安全性，并且没有计算出的残留物极限，则可以通过嗅觉或通过目视检查来执行可接受的残留物去除。

可以对表面进行目视检查，因此也可以用于计算残留限量。

通过将设备物品密封过夜，可以增强气味的检测。例如，通过封闭带盖容器或将设备装在袋子中，任何气味都会被浓缩，从而更大程度地确保不会将气味带入下一个产品。

涉及制造的人员可能对气味失去敏感性；因此，如果由不参与该产品制造的人员进行测试，则该测试会更有效。

资格级别应基于风险。风险级别（即业务风险或产品风险）应与资格级别相匹配。

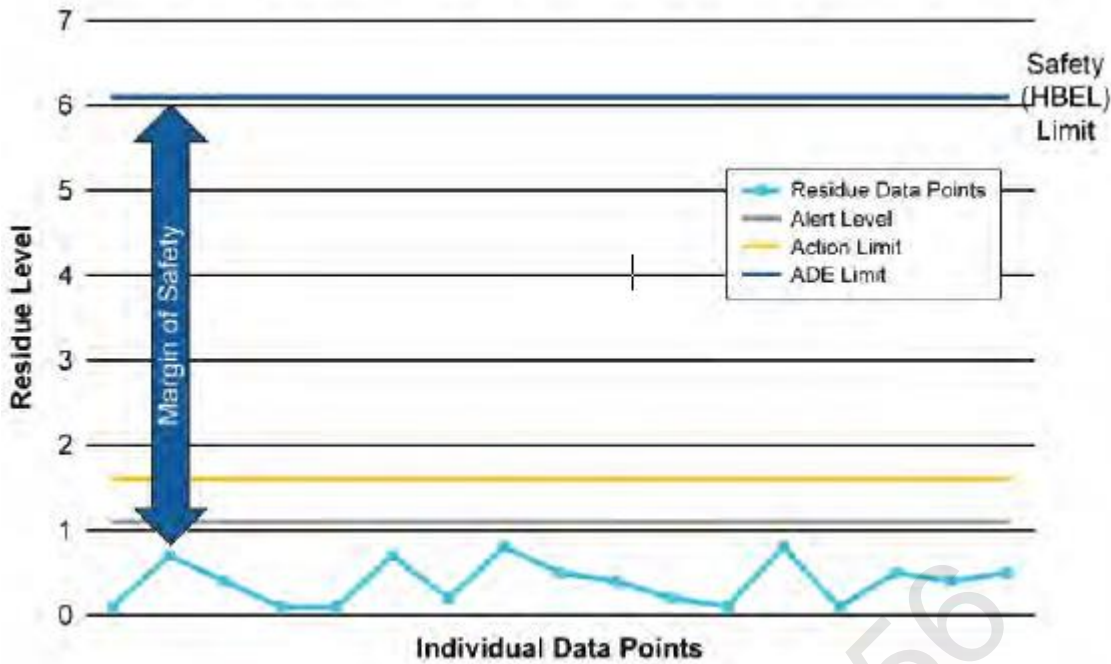
有色产品的检测可以通过检查用于采样难以检查的材料（例如密封界面）的难以检查点的棉签来增强。但是，在采样期间检测残留颜色已经太迟了，无法防止清洁失败。对于具有颜色或染料成分的设备，一种更实际的方法是在清洁过程的最后一步中用溶剂（例如70%异丙醇）彻底擦拭设备的整个表面。这通常是在清洁过程中完成的，以除去残留的水，但也可以在设备进入目测和取样步骤之前，对除色进行检查。

### 6.4 过程（流程）一致性，能力和控制

经过验证的清洁工艺可将表面清洁至一定残留水平。该级别考虑了所有可变性来源，并表示过程能力。可控制的过程将始终满足其清洁残留极限。当清洁过程首次合格时，将声明过程的一致性。在过程监视阶段会收集其他数据，以建立适当的限制以进行过程控制。

通过执行清洁过程获得的残留物含量与基于安全性的接受极限之间的差异代表了清洁过程的安全裕度（见图6.2）。

图6.2：使用HBEL时清洁过程的过程控制图示例



图译文：Residue Data Points（残留物数据）Alert Level（警戒线）Action Limit（行动限）ADE Limit（ADE极限）

过程能力（Cp）被定义为对给定过程特性的内在过程可变性的一种统计度量，它涉及计算规格限制与过程扩展的比率。对于进行清洁验证，可以将 Cp 用作衡量清洁工艺性能与清洁验证残留量限值（例如 SL 或为该过程定义的清洁下限）之间的指数，该指标被视为规范的上侧。这称为上层处理能力指数或 Cpu。因此，要评估清洁过程 Cpu，请收集清洁过程的残留数据（清洁开发工作和/或清洁资格评估得出的至少 25 个值的数据样本），计算残留数据样本的平均值和标准偏差，并使用以下公式计算 Cpu 指数

$$C_{pu} = \frac{[(\text{Cleaning Limit}) - \text{Average of data sample}]}{(3 * \text{SDEV of data sample})}$$

图译文：Cleaning Limit:清洁限值

Cpu = Cpk index using the cleaning limit as the upper specification of the cleaning process（Cpu = Cpk 指数，使用清洗极限作为清洗工艺的上限）

Average = Statistical average of the residue data sample（平均值=残留数据样本的统计平均值）

SDEV = Standard Deviation of the residue data sample（SDEV = 残留数据样本的标准偏差）

为了使 Cpu 指数提供有用的信息，清洁过程应处于控制之中，稳定，残留数据应代表数据的正态分布（或使用统计原理进行归一化处理），并且残留数据应作为代表性的样本<sup>14</sup>

<sup>14</sup> 当少于 25 个采样点可用时，可能需要进行其他统计调整以获得能力指数的估计值。

由此产生的指数提供了一个统计评估，以说明清洁过程在清洁极限下的执行情况。值为 1.0 的索引表示有能力的流程，而高于 1.3 的索引则指示稳定的过程能力。清洗 Cpu 越大，残留物不会超过 SL 的可能性就越大，从而提供了很大的安全余量，并确保清洗过程仍在统计过程控制范围内[82]。

收集到足够数量的数据点（即清洁验证数据和例行监测样本结果）后，将执行一个程序来连续监测清洁的性能和有效性并对其趋势进行趋势分析。统计过程控制（SPC）工具可用于监视和控制过程。通常，定义目标残留限值（警报水平，作用限值）以评估对清洁过程的持续控制。如果连续的数据点（即趋势）超过警报级别，则将采取措施减轻过程的进一步漂移。如果数据点超出操作限制，则认为清理过程已失去控制，并进行了根本原因调查以确定故障原因。采取纠正措施可使清洗过程回到受控状态，并避免再次发生故障。

手动清洁过程的可变性与自动化过程（例如 CIP）不同。由于这种较高的可变性，与 CIP 流程相比，手动流程的控制范围可能更宽。

使用基于 HBEL 的清洁安全限制，警报级别和操作限制为新的清洁过程建立控制策略的合理方法

一旦确定了基于 HBEL 的 SL，就通过 QRM 流程（请参阅第 3 章）使用流程设计信息来确定是否有足够的控制措施（组织的，技术的）来确保有效且稳定的清洁过程。尽管残留物限制应基于 HBEL，但不应将其用于将常规清洁限制设置为计算出的 HBEL 的水平。目的是建立一种清洁过程，使其在足够的控制下运行，以防止残留物超过 SL。这可以通过基于过程的可变性和能力建立过程控制清洁极限来实现。

以下步骤描述了一种合理的过程控制方法：

1. 根据 HBEL 确定 SL。
2. 查看清洁过程信息并应用 QRM 原则，以确认已采取足够的控制措施来稳定有效地进行清洁过程。
3. 按照预先确定的验收标准运行（SL，目测，进行一致性检查的次数，生物负荷控制执行清洁验证过程 PQ 运行）。
4. 根据 Cpu 公式，根据 SL（Cpu）计算过程能力指数来评估清洁过程的安全裕度。大于 1.3 的过程能力指数表示稳健的过程，极有可能不超过 SL。

$$C_{pu} = \frac{[(\text{Cleaning Limit}) - \text{Average of data sample}]}{(3 * \text{SDEV of data sample})}$$

Where:  $C_{pu} = C_{pk}$  index using the cleaning limit as the upper specification of the cleaning process  
 Average = Statistical average of the residue data sample  
 SDEV = Standard Deviation of the residue data sample

5. 清洁过程合格后，建立过程控制参数：

- a. 将 SL 与由清洗过程中获得的实际残留量组成的数据集进行比较。应该考虑所有相关数据，包括在清洁工艺开发过程中生成的数据和/或来自清洁过程资格的数据。
- b. 通过计算样本平均值和样本标准偏差来评估此数据集的可变性。

- c.使用统计原理和工具（例如，残留数据的平均值+ 3 \* SDEV）将清洁过程的操作限值作为初始控制限值。
  - d. 使用统计原理和工具建立清洁过程警报级别。
- 6.监视清洁过程。 根据需要调查警报级别和超出动作限制的偏移趋势，以确保过程保持受控。
- 7.定期评估警报级别和/或操作限制是否仍适用于控制清洁过程

### 6.5 生物负荷与内毒素

生物负载和内毒素控制可防止微生物负荷和内毒素限制在工艺设备-产品接触表面的扩散。生物负荷限度的测量是建立CHT的必要条件，在某些操作中，生物负荷和内毒素限度被确定为清洁验证的标准。通过风险评估评估可接受的生物负荷和内毒素水平。一旦确定了可接受的生物负荷和内毒素水平，它们将被质疑并记录在清洁验证中。风险评估应确定验证后是否需要常规生物负荷和内毒素监测。

#### 6.5.1微生物可接受标准的计算

在附录4和附录5中讨论的回收率研究开发和验证后，可将其用于清洁验证和常规监测。

6.5.2节中的公式可适用于非无菌DPS的任何设备表面。

迄今为止，对于非无菌或无菌产品的微生物限量或回收清洁验证尚无法规要求。生产GMP产品的监管期望是控制生物负荷[83]。但是，可以采用许多不同的方法来确定生物负荷和内毒素极限。例如，下一产品中的生物负荷和内毒素可能来自许多其他来源，例如环境，原材料，人员等。在制定验收标准时应考虑这些来源。大多数微生物的50%或更高的回收率基于对各种菌株进行的回收率测试。大多数公司有一个内部要求，规定任何低于50%RF的值都需要对回收率值应用校正因子。

考虑到通过采样在设备中发现的微生物污染与实际污染之间的关系不大，因为（与化学污染相反）微生物可能会死亡，被抑制，保持潜伏生命或繁殖（生长）。这就是为什么微生物清洁验证中对回收的要求不像化学清洁验证中那样严格的原因，也是为什么微生物接受标准更多地基于历史值和趋势而不是固定数字。

通常，由于拭子和/或接触板回收研究的生物负荷回收率低，因此使用了%回收率校正因子（RCF）。在检查清洁后的生物负荷结果后，由QC微生物实验室应用RCF。

#### 6.5.2非无菌表面生物负荷限值计算

根据当前的USP <1111>非无菌药品的微生物属性[46]，应根据产品的用途，产品的性质以及对药品的潜在危害来评估非无菌药品中微生物的重要性。对于非灭菌产品，不需要对设备产品接触表面进行内毒素采样。

另外，FDA的GMP要求已在21 CFR Part 211.113部分，微生物污染控制[83]中指定。

州：

“应建立并遵循适当的书面程序，以防止不需要无菌的药品中的有害微生物。”

在制定清洁后非无菌生物负荷限值的接受标准时，重要的是要考虑到设备产品接触表面所处的周围环境。设备产品接触表面的生物负荷限值应考虑该区域空气的微生物质量分级，例如，如果产品是在D级[84]或ISO 8 [85]的洁净室中生产的，则应考虑这些生物负荷限值。但是，产品接触表面不得超过设备暴露区域的生物负



荷极限。无论使用哪种方法，确定生物负载限制对产品稳定性，安全性和有效性的风险和影响仍然很重要。设备中可接受的微生物限值的计算类似于化学清洁验证。利用可接受的污染物的规格<sup>15</sup>和设备系列中最小批量（以重量计），可以计算出该系列中的总微生物污染。

所得的计算结果（以下）基于清洗后的限值，以下计算中使用的%回收率在公式中作为示例是任意的。在某些情况下，对于非无菌产品，由于设备在清洗后没有经过消毒，因此应用了安全系数。因此，生物负荷水平升高的风险较高。

扩展CHT。

在制定生物负荷接受标准时，重要的是要考虑其他过程变量，例如设备湿表面与干燥表面、DHT和CHT，以及原材料和在制品的生物负载负载。

注意：扩展的CHT和DHT需要验证。对于不想验证其CHT的公司，如果在24小时内不使用设备，则需要重新清洁。

#### 6.5.2.1应用生物负荷恢复校正因子（RCF）（可选方法）

如第8.2节所述，在下面列出的样本中可能需要考虑生物负荷回收的限制。例如，使用附录4中的示例，如果用100 CFU / 25 cm<sup>2</sup>（针对五个挑战性测试生物体中的每一个）接种（加标）试样，并且五个测试生物体的平均回收率低于50%（50 CFU），那么理论上仍然有50%（50 CFU）的加标微生物残留在试样表面。

仅在遵循了测试方法开发和验证的所有条件且生物负荷结果仍然较低的情况下，才应考虑使用RCF。如果使用RCF，则应基于五种挑战微生物的平均值，主要原因是难以将五种不同的RCF应用于清洁后的微生物测试结果。微生物质量控制实验室可以考虑将RCF应用于清洁过程中获得的CFU数据

验证研究，以弥补测试方法测定中的限制，但前提是满足“应用RCF之前的注意事项”中列出的条件。

#### 6.5.2.2应用RCF之前的注意事项

直接方法（拭子即棉签擦拭和接触板）

仅当回收率较低（五个挑战性微生物的平均值小于50%）并且经过详细调查得出结论，已执行并认为以下各项时，才应使用RCF。

可以接受：

- 拭子或接触法（直接法）有效
- 回收率研究表明，接种溶液或方法不会导致错误
- 没有实验室技术员采样方法或提取方法错误
- 测试试样已正确清洁和消毒

<sup>15</sup>对于非水性口服使用，需氧菌10<sup>3</sup> CFU/g和10<sup>2</sup>CFU/g霉菌和酵母菌；对于水性口服使用，需氧菌10<sup>2</sup> CFU / g和10<sup>1</sup> CFU / g霉菌和酵母菌（46）

- 经验证，试样上没有可能干扰回收研究试验的化学残留物

结果与方法

- 使用回收溶液（接种），例如带有0.04%吐温80®（PBST）的磷酸盐缓冲盐水或其他有效溶液，以分散、稳定和防止试样上接种（加标）微生物的干燥（干燥）
- 采样培养基的促增长效果是可以接受的

在应用RCF之前，必须对所有微生物测定的可变性进行研究，鉴定和纠正。

间接方法（冲洗样品）注意事项

清洗后最终漂洗（间接方法）水样中微生物的回收率较低，未必意味着生物负荷低。这可能表明残留清洁剂或产品的化学性质已抑制了微生物的生长。当对最终漂洗样品进行生物负荷回收率研究时，至关重要的是要考虑少量的残留化学药品（清洁剂或产品）是否会影响测试结果。因此，对最终漂洗样品进行抑菌和抗菌研究很重要，以确定是否有任何抗菌或抑制特性。

### 6.5.2.3 确定口服固体剂型的生物负荷限值

以下是一些与工业有关的计算非灭菌表面生物负载的方法。通常，行业方法是每25平方厘米使用25或50个CFU；但是，这不是基于科学方法。与任意值相比，以下公式更为科学。即使25或50 CFU/25平方厘米是基于任意值，它允许一定程度的生物负荷控制。建议公司将以下公式与行业标准进行比较，并选择较低的值。以下计算公式也可作为不合格事件期间产品放行理由的一部分，因为从风险角度来看，它证明了患者和产品的安全性。非水产品（非无菌）的计算和限值

口服固体剂型，即片剂或胶囊的微生物限度[46]:

需氧微生物总数不超过1000 CFU/g

总的酵母和霉菌混合计数不超过100 CFU/g

不存在USP指示菌，即大肠杆菌、金黄色葡萄球菌和沙门氏菌。

方法：微生物限度（cfu/25cm<sup>2</sup>）可根据设备组的内表面积、处理的制粒数量和非水产品的微生物限度来确定产品（口服固体剂型，也适用于粉剂）

例如：一个设备系列的内部最大表面积为114000平方厘米，最小批次为130公斤的造粒。

公式:

内表面积 = 1, 114,000 cm<sup>2</sup>

Batch Size（最小批量） = 130 kg or 130,000 g

Allow Limit（允许限值） = 1000 CFU/g

Swab Surface Area（擦拭表面积） = 25 cm<sup>2</sup>

Limit（限量）: Aerobic Count NMT（需氧菌总数） = 1000 CFU/g [46]

Limit（限量）: Yeasts and Molds Count NMT（霉菌和酵母菌总数） = 100 CFU/g [46]

0.01为非无菌产品的安全系数（风险系数适用于在清洗后未灭菌的过程设备）

假设批次大小为130,000 g，并且最多不能超过1000 CFU / g，则CFU的总数为:

130,000 g x 1000 CFU/g = 130,000,000 CFU

每cm<sup>2</sup>的CFU数量等于CFU的总数除以cm<sup>2</sup>的数量:

$130,000,000 \text{ CFU} \div 1,114,000 \text{ 平方厘米} = 116.7 \text{ CFU / 平方厘米}$

如果要包括 0.01 的安全系数（如果需要，则基于非无菌产品）：

$0.01 \times 116.7 \text{ CFU / cm}^2 = 1.167 \text{ CFU / 平方厘米}$

如果擦拭面积（擦拭样本）大小为  $25 \text{ cm}^2$ ：

$1.167 \text{ CFU / cm}^2 \times 25 = 29.17 \text{ CFU / } 25 \text{ cm}^2 \approx 29.2 \text{ CFU / } 25 \text{ cm}^2$

基于  $\text{CFU / } 25 \text{ cm}^2$  的验收标准是：

$29.2 \text{ CFU / } 25 \text{ cm}^2$ （需氧菌）或  $3.0 \text{ CFU / } 25 \text{ cm}^2$ （酵母和霉菌）

水产品（非无菌）的计算和限值

口服液体剂型（即液体）的微生物限量[46]

总需氧微生物计数 NMT =  $100 \text{ CFU / ml}$

酵母菌总数和霉菌总数 NMT =  $10 \text{ CFU / g}$

没有 USP 指示生物，即大肠杆菌，金黄色葡萄球菌和沙门氏菌。

方法：可以通过了解设备系列的内表面积，处理的液体量以及非水产品（口服液体剂型）的微生物限值来确定每  $25 \text{ 平方厘米 CFU}$  的微生物限值。

示例：设备列的内表面积为  $50,850 \text{ cm}^2$ ，容量为  $500 \text{ L}$  口服液剂型。

式：

内表面积 =  $50,850 \text{ cm}^2$

批量 =  $500 \text{ L}$  或者  $500,000 \text{ ml}$

拭子表面积 =  $25 \text{ cm}^2$

限量：需氧菌总数 NMT 为  $100 \text{ CFU / ml}$  [46]

限量：酵母菌和霉菌 NMT 为  $10 \text{ CFU / ml}$  [46]

0.01 为非无菌产品的安全系数（风险系数适用于在清洗后未灭菌的过程设备）

假设批次大小为  $500,000 \text{ ml}$ ，并且每毫升不能超过  $100 \text{ CFU}$ ，那么  $\text{CFU}$  的总数为：

$500,000 \text{ 毫升} \times 100 \text{ CFU / 毫升} = 50,000,000 \text{ CFU}$

每  $\text{cm}^2$  的  $\text{CFU}$  数量等于  $\text{CFU}$  的总数除以  $\text{cm}^2$  的数量：

$50,000,000 \text{ CFU} \div 50,850 \text{ cm}^2 = 983.3 \text{ CFU / cm}^2$

包括 0.01 的安全系数： $\times 983.3 \text{ CFU / cm}^2 = 9.833 \text{ CFU / cm}^2$

擦拭样本面积为  $25 \text{ cm}^2$ ：

$9.833 \text{ CFU / cm}^2 \times 25 = 245.8 \text{ CFU / } 25 \text{ cm}^2$

基于  $\text{CFU / } 25 \text{ cm}^2$  样品面积的验收标准是：

$245.8 \text{ CFU / } 25 \text{ 平方厘米}$ （需氧）或  $24.6 \text{ CFU / } 25 \text{ 平方厘米}$ （酵母和霉菌）

### 6.5.3 无菌表面生物负荷极限计算

对于生物或生物技术产品，应考虑两组限制。上游工艺的生物负荷限制通常不如下游工艺的严格。离最终产品越近，限制就越严格。大多数公司利用历史数据来确定上游生物负载，如果没有历史数据，则最初使用 USP WFI 规范[46]（ $10 \text{ CFU / } 100 \text{ ml}$ ），直到可以在现场确定限制。

当使用 PW 或 WFI 规范来确定生物负载极限时，重要的是要了解，在测量体积内的绝对浓度时，还应考虑来自表面积微生物的贡献。这一点很重要，因为在清洗-冲洗循环中添加更多的冲洗水会稀释从表面检测到的  $\text{CFU / ml}$  的量。大多数监管机构认为这种行为是有意清洗

表面合规。用水量越大，对分析员辨别表面污染的能力的负面影响就越大。因此，重要的是要考虑漂洗量和漂洗表面积作为一个可控的比例。

对于无菌产品，清洗后最终漂洗的大多数生物负载限制基于 USP 规范

PW (100 CFU/ml) 或注射用水 (10 CFU/100 ml) [46]。(这些规范通常用于下游工艺。)

这种方法也适用于内毒素检查。

对于预清洗，没有生物负荷或内毒素限制的监管要求。然而，预计清洗过程显示，从清洗前到清洗后，至少减少 2-3 个对数 (消毒级别)。

对于需要 SIP 的工艺容器或系统，生物负荷水平应至少比灭菌挑战微生物嗜热脂肪芽孢杆菌 6 logs ( $10^6$ ) 低 2-3 logs ( $10^2$ - $10^3$ )。

清洁后具有高水平生物负荷的问题是，它可能超过或接近已验证的灭菌挑战微生物嗜热脂肪芽孢杆菌 6 logs。此外，如果持有设备脏了一段时间后，生物负荷水平可能会增加到难以清洁表面的程度。因此，建议对清洁后的生物负荷水平实施安全系数，至少比经验证的灭菌周期低 2 到 3 个对数。

在某些情况下，对于无菌产品，安全系数不适用于生物负荷，因为设备通常在清洁后进行 SIP 灭菌。

表 6.4 中的公式和验收标准适用于无菌 DP 的任何设备表面。

表 6.3: 无菌产品的验收标准

关键工艺参数 (CPPs)	工艺步骤	取样方法	可接受限值 (CQAS)
脏保持时间 (DHT)	工艺罐标准 < 24 小时 24 小时后强制清洁	棉签或接触板	有待确定
初始纯化水 (PW) 冲洗循环	环境温度 (低温不会将蛋白质烘烤到罐表面) 在初始循环开始的前几分钟和初始冲洗循环前几分钟内取样	冲洗水取样	确定第一次和第二次冲洗样本 (应显示从初始冲洗 (在冲洗循环开始) 到最终冲洗循环结束期间的生物负载有所降低。通常，生物负载减少 2 到 3 个对数级)
最终注射用水 (WFI) 冲洗	70°C 下特定时间段的注射用水	冲洗水取样	纠偏限: WFI > 10 CFU / 100 ml 警戒线: WFI ≥ 5 CFU / 100 ml 内毒素: 0.25 EU / m 计算总表面积, 冲洗量, 取样量 = 总 CFU / 每表面积
清洗周期后	在最后的冲洗周期和干燥周期之后	拭子或接触板	基于设备表面积计算

### 6.5.3.1 含水产品 (无菌) 的计算和限值

以下是一些用于计算清洁后表面生物负载的工业方法。该计算假设最坏情况下的微生物均匀分布在所有表面积上。

#### 应用直接表面取样法

生物技术过程的微生物限度，即液体培养基，需氧微生物总数不超过 10 CFU/100 ml (基于注射用水规范[46])  
方法：微生物限度 (CFU/25 cm<sup>2</sup>) 可根据设备系列的内表面积、加工的液体介质或产品 (蛋白质) 的数量以及注射用水标准的微生物限度来确定。

例如 系列设备的内表面积为2000000 cm<sup>2</sup>，液体产品（生物技术生长培养基）的容量为16000 kg.

公式:

内表面积 = 2,000,000 cm<sup>2</sup>

最小批量 = 16,000 kg or 16,000,000 ml

棉签擦拭面积 = 25 cm<sup>2</sup>

WFI Specifications Limit（注射用水标准限值）: NMT 10 CFU/100 ml or 0.1 CFU/ml

无安全因子-设备清洗后SIP

假设批次大小为16000 kg或16000000 ml，且不得超过0.1 CFU/ml，则CFU总数为:

10 CFU/100 ml = 0.1 CFU/1 ml

16,000,000 ml x 0.1 CFU/ml = 1,600,000 CFU

每平方厘米的CFU数等于CFU总数除以内表面积（单位：cm<sup>2</sup>）:

1,600,000 CFU ÷ 2,000,000 cm<sup>2</sup> = 0.8000 CFU/cm<sup>2</sup>

假如取样面积是 25 cm<sup>2</sup> :

0.8000 CFU/cm<sup>2</sup> x 25 cm<sup>2</sup> = 20.00 CFU/25 cm<sup>2</sup> == 20 CFU/25 cm<sup>2</sup>

### 6.5.3.2 计算最终冲洗的细菌限度

为了计算内毒素的最终冲洗水验收标准，有必要知道最终冲洗水的体积。为了进行此计算，我们假设最终冲洗水量为150 L。以下公式为间接取样法，稀释率较大，因此不需要安全系数。以下是一些与行业相关的计算清洁后表面细菌的方法。

此计算假定:

- 最坏情况下的细菌均匀分布在所有表面区域
- 生物技术工艺的微生物限度，即液体培养基
- 细菌总数0.1 CFU/ml（基于注射用水规范[46]）

方法：以每25 cm<sup>2</sup>的菌落数为单位的细菌限度可根据设备系列的内表面积、加工的液体介质或产品（蛋白质）的数量以及使用注射用水规格的细菌确定[46]。

示例：一系列设备的容量为250升液体产品（生物技术生长培养基）

公式:

Final Rinse Volume（最终冲洗量）: 150 L = 150,000 ml

Limit（限值）: NMT 10 CFU/100 ml or 0.1 CFU/ml [46]

Smallest Batch Size（最小批量）= 250 L or 250,000 ml

可接受极限的计算方法是：将最小批量（ml）乘以允许极限（CFU / ml，USP WFI规范[461]），然后除以最终漂洗体积（ml）:

250,000 ml x 0.1 CFU/ml = 25,000 CFU

25,000 CFU ÷ 150,000 ml = 0.1667 CFU/ml == 0.2 CFU/ml in final rinse water

也可以从冲洗液和拭子样本中确定内毒素水平。当采用任何试验方法时，应确定来自清洁剂和产品的干扰。

应为这两种方法确定警报级别和/或行动限制。

FDA工业指南：热原和内毒素检测：问答[86]包含以下内容

信息:

“现行的成品药品生产质量管理规范（CGMP）法规和医疗器械质量体系法规要求开发控制措施，包括科学合理的采样计划。”

“采样计划信息在AAMI ST72中有说明，但美国药典第<85>章未提及。公司应将采样计划作为其申请文件的一部分。在采样计划中，企业应该考虑潜在的原材料、在制品和成品的污染。具体而言，企业应考虑制造设计的各个方面，包括制造过程的一致性、过程中保持时间的影响、内毒素去除步骤和成品内毒素规范。采样计划应该是动态的；企业应该从最大覆盖率开始，调整取样计划

因为他们在生产过程中对预防内毒素产生了信心。公司应更新调整抽样计划时的监管文件。”

如果存在足够的浓度，已知诸如EDTA和肝素之类的试剂会影响测定。另外，某些清洁剂可能会产生假阳性结果；因此，进行增强研究非常重要

事先防止错误的结果。所有测定方法均独立于方法，均使用水中的内毒素标准化。因此，除非样品是水，否则溶液中的某些成分可能会干扰鲎试剂（LAL）试验，从而影响内毒素的回收。

如果被测产品的内毒素回收率低于预期，则该产品对鲎试剂试验有抑制作用。

导致高于预期值的产品正在增强。FDA要求克服产品的抑制和增强特性，这是LAL试验用于注射剂和医疗器械最终释放试验验证的一部分[86]。

由于革兰氏阴性菌的外层由表面蛋白、脂蛋白和脂多糖（LPS）周围的磷脂组成，很难从聚丙烯等材料中回收内毒素

分子。LPS会与聚丙烯结合，使其难以检测和回收。当峰值恢复研究

对于塑料和聚丙烯材料，通常发现在汽车等，将需要一个具体的提取溶液

用于去除试样表面的内毒素

#### 6.5.4.1 计算最终冲洗液的内毒素限量

为了计算最终漂洗水的内毒素接受标准，有必要知道最终漂洗水的量。在以下公式的情况下，这是一种间接采样方法，并且稀释比很大，

因此不需要安全系数。以下是与工业相关的方法，用于计算清洁后表面上的内毒素。

此计算假定：

- 最坏情况下的内毒素均匀分布在所有表面区域
- 生物技术过程（即液体培养基）的微生物限量
- 总内毒素计数为0.25 EU / ml（基于注射用水规范[46]）

方法：可以通过了解设备系列的内表面积，加工的液体介质或产品（蛋白质）的量以及使用WFI规范的内毒素来确定每25平方厘米EUs的内毒素限值[46]。

示例：设备列的内部表面积为50,850 cm<sup>2</sup>，容量为250 L的液体产品（生物技术生长培养基）。

式：

最终冲洗量（最终冲洗量）：150 L = 150,000 ml

极限：NMT 0.25 EU / ml [46]

最小批) = 250 L or 250,000 ml

最小批次大小 (ml) 乘以允许的EU / ml (USP 注射用水规范[46]) 除以最终冲洗量ml = 可接受极限

$250,000 \text{ 毫升} \times 0.25 \text{ EU/毫升} = 62,500 \text{ EU}$

最终漂洗水中的62,500 EU ÷ 150,000 ml = 0.4167 EU / ml ≈ 0.4 EU / ml

#### 6.5.4.2 计算表面样品的内毒素极限

此计算假定：

- 最坏情况下的内毒素均匀分布在所有表面区域
- 生物技术过程（即液体培养基）的微生物限量• 内毒素总计数为0.25 EU / ml（基于USP 注射用水规范）[46]

由于SIP灭菌不会降低内毒素水平，因此对于直接表面取样方法，应在清洁后计算中使用安全系数。方法：可以通过了解设备系列的内表面积，加工的液体介质或产品（蛋白质）的数量以及使用注射用水规范的内毒素来确定每25平方厘米EUs的内毒素限值[46]。这是直接的表面采样方法。

示例：设备列的内部表面积为50,850 cm<sup>2</sup>，最小批量容量为250 L液体产品（生物技术生长培养基）。

公式：

内表面积 = 50,850 cm<sup>2</sup>

最小批量 = 250 L or 250,000 ml [46])

棉签擦拭表面积 = 25 cm<sup>2</sup>

限量: NMT 0.25 EU/ml [46]

安全系数0.01

鉴于批次大小为250 L（250,000 ml），并且最多不能超过0.25 EU / ml，因此，EU的总数为：250,000 ml x 0.25 EU/ml = 62,500 EU

EUs / cm<sup>2</sup> 的数量等于 EUs 的总数除以表面积 cm<sup>2</sup>

$62,500 \text{ EU} \div 50,850 \text{ cm}^2 = 1.229 \text{ EU/cm}^2$

包括0.01的安全系数：：

$0.01 \times 1.229 \text{ EU/cm}^2 = 0.0123 \text{ EU/cm}^2$

对于25 cm<sup>2</sup>的样品区域，内毒素极限为：

$0.0123 \text{ EU/cm}^2 \times 25 \text{ cm}^2 = 0.3073 \text{ EU/25 cm}^2 \approx 0.3 \text{ EU/25 cm}^2$

### 6.6 清洁过程性能认证的验收标准方法摘要

本章介绍了接受标准的方法，图6.3和表6.4总结了这些方法。图6.3描绘了描述选择接受标准的一般方法的流程图，其中包括生物负荷和内毒素对照，目视检查标准，残留限量和过程一致性。一旦过程合格，就将建立持续的监视和适当的控制限制以确保过程控制。

表6.4根据要清洗的活性成分或化学药品的类型以及生产中使用的技术类型（例如无菌生产）总结了针对这些标准的推荐方法。如前所述，如果经科学证明并得到双方的同意，则使用替代标准或方法可以被监管机构认为是可以接受的。

图 6.3: 清洗工艺性能评定验收标准的一般方法

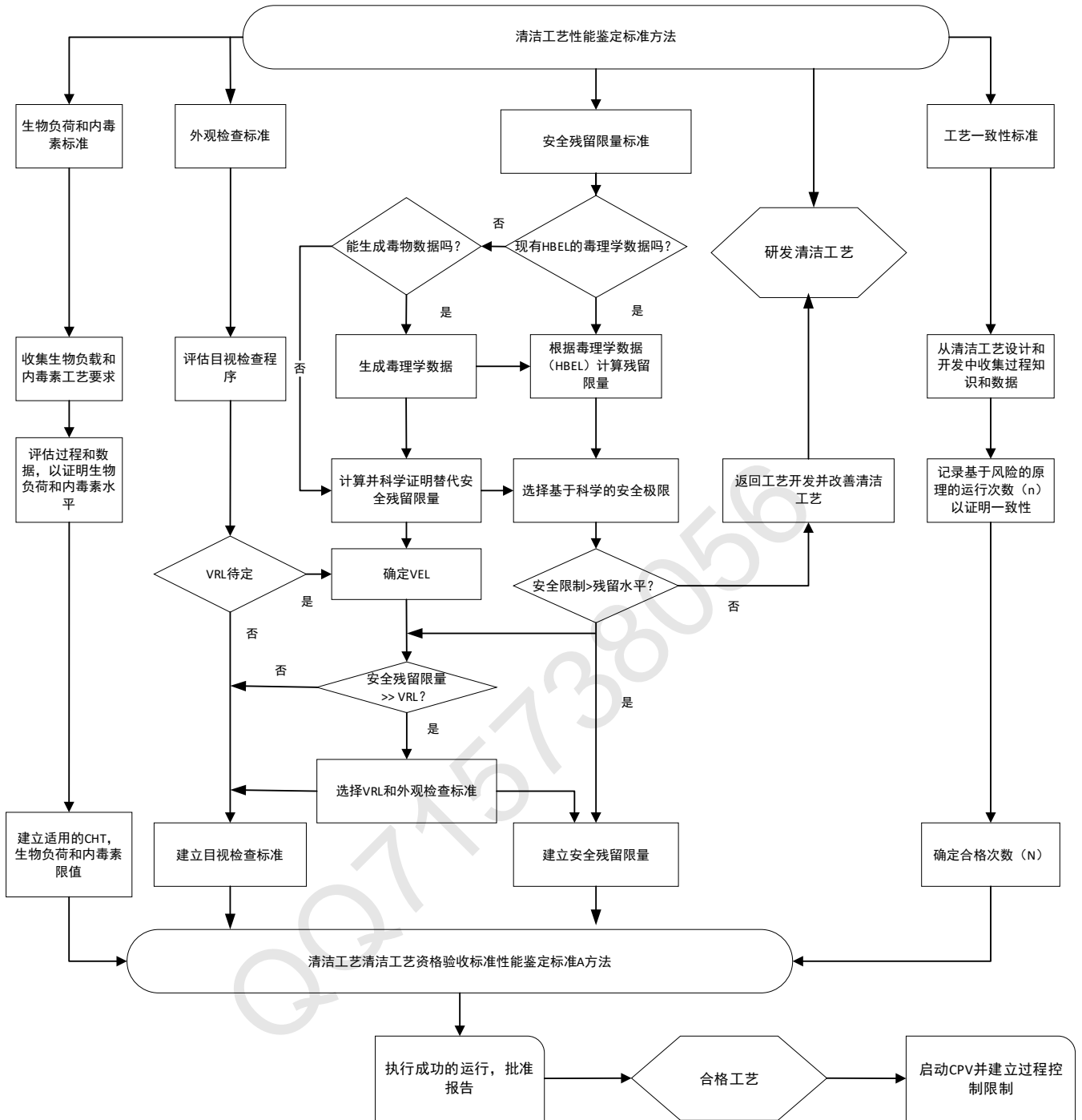


表 6.4: 共享设备清洁验证验收标准的方法

要清理的残留物类型 <sup>2</sup>	安全极限			其他标准			
	HBEL	TTC	R&D	微生物负荷	内毒素	流程一致性	目视洁净
药物物质	R			R	R5	R	R
药品	R			R	R5	R	R
变性或降解的 API <sup>3</sup>	R		A	R	R5	R	R
IMPS	R	A		R	R5	R	R
清洁剂	R	A				R	R



化学品（非 API）	R	A				R	R
A =如果科学上合理，则为替代方法						R =推荐方法	
API =活性药物成分						R5 =推荐用于无菌药品	
HBEL =基于健康的接触限值（PDE， ADE）						R&D =具有科学合理限制的研究数据	
IMP =研究药物						TTC =毒理学关注阈值	
<p>笔记：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.如果充分和科学合理的话，监管机构可以认为使用其他方法确定 HBEL。</li> <li>2.病毒，阮病毒和支原体在过程验证和病毒清除研究过程中得到解决； 因此，它们不包含在此表中。</li> <li>3.需要评估变性或降解的材料的活性，药理作用或对产品质量的影响。</li> <li>4.参见 Dolan 等人，“毒理学关注阈值概念在制药生产过程中的应用”（63）； Bercu 和 Dolan，“毒理学关注阈值概念在用于短期临床试验的制药生产过程中的应用”（64）。</li> <li>5.“应基于所有可用数据建立 HBEL，尤其是因为 IMP 的知识库是建立 HBEL 的基础不断发展，应定期考虑任何新的相关数据进行审查。”（7）</li> </ol>							

## 7. 采样

清洁验证的重要组成部分是采样。抽样的目的是提供准确的设备清洁度表示。通过在清洁后（必要时使用API或DP，清洁剂和生物负荷）和使用前（生物负荷）进行采样来验证清洁过程。残留物的样品仅从直接接触产品的表面上获取。

与所有过程一样，清洁验证的采样必须遵循批准的协议（即方案）或程序，该协议或程序应明确定义在何处以及如何采样。采样人员应进行必要的培训和资格确鉴定，并在整个测试范围内验证测试方法。

设备的第一个样本是对整个设备的外观检查。在获取其他任何样本之前，设备必须是VC。如果设备不是VC，则清洁失败，并且除作为后续检查的一部分以外，没有采取其他任何采样措施。

设备清洁验证的主要步骤之一是选择最佳的残留物检测方法。在清洁验证研究中以及在对制药设备和表面进行日常监测期间，广泛使用了两种主要的采样技术：直接表面采样（擦拭或接触板）和间接（冲洗稀释剂）。在直接采样中，样品直接从设备表面获取并测量残留量。这种方法的一个示例是拭子采样，这是监管机构（例如FDA [17]）首选的采样方法，因为它涉及从设备表面物理去除任何样品。尽管首选直接采样并不总是可行的（例如管道或软管）。在这些情况下，间接采样是最佳选择。在间接采样中，通过介质（例如水）从设备表面获取样品，然后测量介质中的残留量。

用于清洁验证残留物测试的RF是任何清洁验证测试的基本要素。采集清洁样品时，可能不会从设备上清除所有残留物质。必须使用指定参数进行回收研究，以确定在采样过程中从设备表面连续回收多少残留物。然后根据需要将此RF应用于清洁样品，以提供准确的清洁数据。RF对于来自每个MOC的每个目标分析物（例如API，去污剂）都是特定的。RF可能会受到其他回收率参数的影响。从合规风险的角度出发，必须尽可能地限制回收率参数的可变性。

本章回顾了不同类型的采样，包括优缺点，以及影响每种采样类型参数的问题。

### 7.1 拭子（棉签）采样

拭子采样是经过验证的清洁程序中的关键参数，对于准确确定给定清洁过程或设备系列的残留API量至关重要[87]。在以下情况下应进行拭子采样：

- 可以进行直接采样所需的通道（例如，拆卸零件，开放式设备），包括使用延伸杆到达区域（例如，储罐内部）
- 最差的情况可以被识别和擦拭

#### 7.1.1 棉签采样的优缺点

优点和缺点在这里列出：

优点

- 物理去除表面上的残留物
- 残留物可溶于所选溶剂

- 从最差的情况下采样
- 萃取量小，因此能够测量较低的残留量Disadvantages
- 小范围采样
- 无法触及某些位置（例如管道）
- 侵入封闭式设备（例如水箱）

### 7.1.2 拭子采样参数[87]

表 7.1 中显示了拭子采样参数的列表。

表 7.1: 拭子参数

经版权所有许可使用。 信息最初出现在 Pharmaceutical Technology [87]中

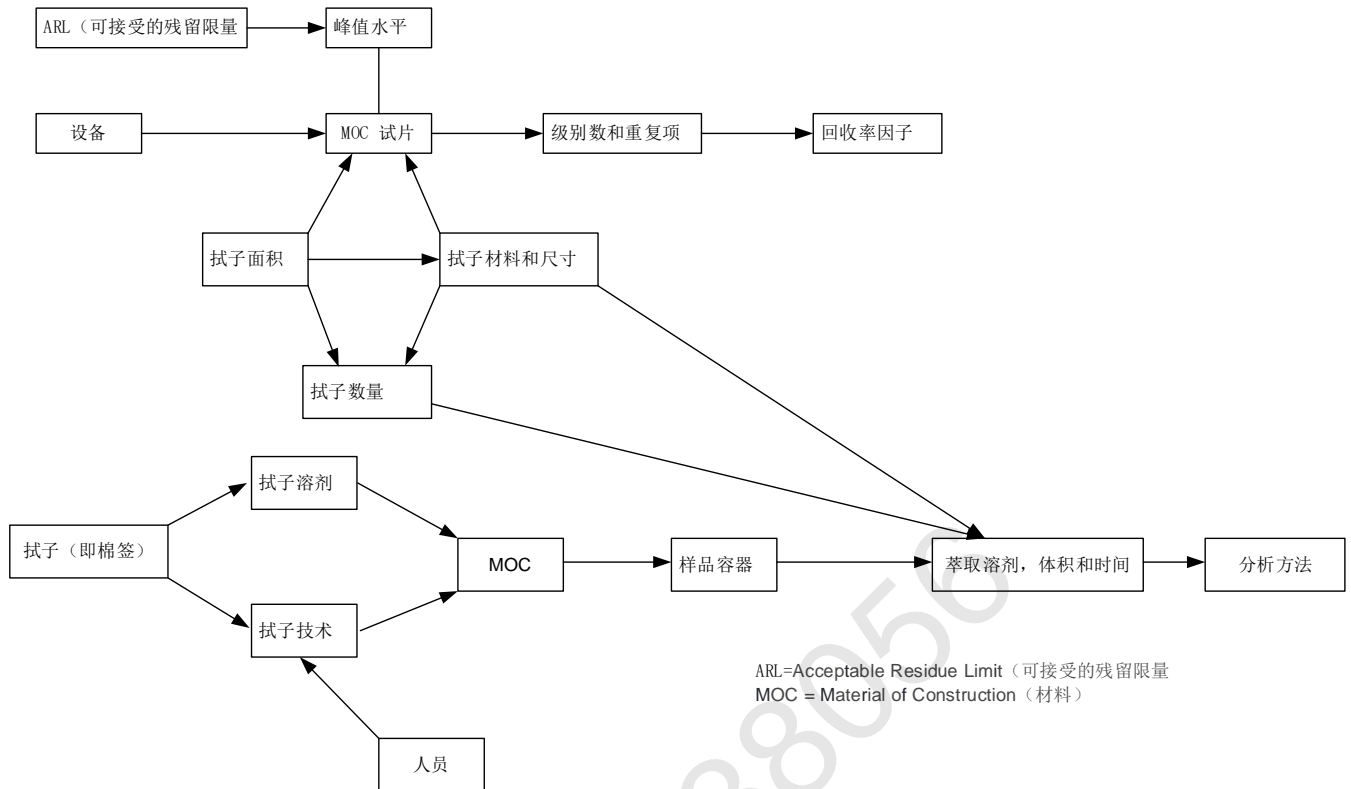
试样材料 (MOC)	残留峰值水平
峰值水平和重复次数	RF 测定
拭子面积	拭子类型
拭子数量	棉签溶剂
拭子顺序	拭子技术
人员	样品容器
样品稳定性（提取前后）	萃取溶剂
萃取法	萃取时间
试验方法	拭子样本位置

尽可能跨产品和设备。 例如，对于某些残留物，似乎需要在 25 cm<sup>2</sup> 和 100 cm<sup>2</sup> 之间更改拭子面积，但是当更改参数时，请进行风险评估以确定是否必须重复进行恢复研究。

取样本时务必戴手套。 在采样过程中，如果遵循正确的程序，除拭子外，不得与设备表面接触。 并且，如果使用了适当等级的拭子溶剂（PW，HPLC 级有机物），则在取样后应没有理由重新清洁设备。 风险评估应包括棉签取样后是否重新清洗设备的决定。

图 7.1: 拭子回收率因素和相互关系[87]

经版权所有许可，使用。信息最初出现在 Pharmaceutical Technology [87]中



### 试样片材料 (MOC)

ARL=可接受残留限量

MOC=结构材料

使用与制造或包装设备相同的MOC的试样是必要的，以提供准确测量的残留物回收水平。

- 对所有设备MOC进行擦拭
- 试样需要与设备相同的材料，即相同等级的不锈钢、塑料、弹性体。如果试样片不可用或不知道具体的MOC，例如塑料，则可以借用实际设备进行回收。
- 从不锈钢开始（不锈钢是大多数MOC），然后扩展到其他
- 随着时间的推移，不同的MOC可能会根据相似的RF进行分组[88]

### 残留峰值水平

残留物峰值水平的测试范围通常为ARL的70%-110%（ARL测定见第6章和第8章）。准确数据的最关键问题是在ARL附近；然而，由于期望清洁到远低于ARL的水平，将测试范围扩大到LOQ可以给出更具代表性的清洁数据（见第8.1.1.1节）。

- 如果 $ARL > 100 \text{ ug}/25 \text{ cm}^2$ 拭子，则在 $100 \text{ ug}/25 \text{ cm}^2$ 左右进行回收
- ARL 70%、100%和110%时的典型示例
- 建议向下扩展至方法定量限，介于两者之间的一到三个级别浓度，这是大多数数据应该存放的地方

峰值水平和重复次数

在拭子样本方法验证过程中，应运行足够数量的回收样本，以便具有某种变量测试的统计显著性RF。一个典型的例子是：

- MOC（不锈钢）上至少三个峰值浓度水平，一式三份。
- 在其他MOC上至少有一个峰值水平，一式三份，证明具有类似的RF

#### RF测定

例子：

RF测定的可接受范围为加标量的70%-110%，相对标准偏差（RSD） $\leq 15\%$ 。回收率接近100%是可取的。较低的回收率可能会对通过ARL的能力产生不利影响，并可能引发关于未回收材料在哪里的问题。

- 调查是否超出70%-110%范围或%RSD $> 15\%$ 。

调查：试样MOC、拭子材料、拭子技术、拭子溶剂、萃取溶剂、萃取条件（如超声波、涡流搅拌、时间）

如果没有改善，则按“原样”使用数据。例如，如果50%的回收率无法提高，则应在理解可变性可能更高（ $> 15\%$ ）且数据准确性较差的情况下使用它。使用此方法的风险与设备（例如垫圈）中MOC存在的水平成正比。轻微的MOC并不是高风险的情况。。

- 将可接受范围内的所有数据平均化为单个RF
- \*通常，低浓度（如LOQ）和高浓度时，回收率会下降。
- \*使用最低单次回收率，因为RF不准确，存在定量问题的风险。
- \*其他示例见附录1。

#### 棉签面积

\*拭子应为设备在难以清洁的位置（如阀门、管道弯头）的代表性取样。

- 建议拭子面积5 cm x 5 cm（25 cm<sup>2</sup>）

大到可以得到一个代表性的最坏情况位置样本，但小到可以允许多个样本（例如，API、洗涤剂、生物负载），小到可以通过眼睛精确重复（ $\geq 25$  cm<sup>2</sup>），并且可以稍微超过。拭子头的尺寸可用作拭子区域的目视测量辅助工具。

- 备用棉签面积10 cm x 10 cm（100 cm<sup>2</sup>）

\*用于提高方法的灵敏度（4倍大的样品），这可以在试验方法中实现（例如，增加进样量、减少提取体积、增加流速）

\*很难保护小位置或设备的多个棉签

\*没有测量工具很难准确地重复。例如，可以使用直尺用于提高方法的灵敏度（4倍大的样品），这可以在试验方法中实现（例如，增加进样量、减少提取体积、增加流速）

\*很难保护小位置或设备的多个棉签。

- 强烈不建议使用棉签模板（方形框架）勾勒拭子区域

- \*当被棉签接触时，模板会被每个样本污染
- \*棉签接触模板以及模板边缘下方的采样芯时会发生样品流失
- \*在每个样本之间需要清洁或更换模板
- \*模板不能用于限制区域（如阀门、管道）或非方形区域（如平板工具）
- \*很难同时握住棉签和样品瓶和模板

#### 棉签类型[87]

拭子和拭子材料应：

- 方便易用
- 能够从试样和设备表面收集残留物
- 能够将残留物释放到溶液中
- 不会干扰残留分析，例如棉签
- 由不会脱落颗粒的材料制成，例如，不要使用木棍

使用的拭子头大小取决于棉签面积和MOC上残留物质的水平。棉签接触头部的风险很低。理想情况下，拭子棒应开槽，以便更方便地断开样品瓶中的拭子头。

#### •拭子示例

小聚酯拭子可吸收0.1毫升的溶剂并且吸收大于100ug的残留物

大的聚酯拭子可吸收 0.5 毫升的溶剂并吸收>200-300µg 的残留物

- 低 TOC 和无菌拭子分别用于 TOC 和生物负载测试。
- 随着时间的推移，在强有机溶剂（例如乙腈）中，一些棉签中的可提取物是可能被提取出来的。

#### 拭子数量[87]

拭子面积和拭子选择会影响达到一致的可接受回收率所需的拭子数量。单次拭子可提供足够的回收率，并需要最少的萃取溶剂，以最大限度地提高残留物分析的 LOQ，并简化取样过程。更大的面积通常需要多个和更大的拭子来获得足够的 RF，但是所需的更大体积的萃取溶剂抵消了因增加样本量中而获得的一些灵敏度优势。

- 建议使用一个棉签取样。
- 一个棉签应为大多数 MOC 中的大多数残留物提供一致、足够的回收率。
- 仅当一个棉签不能回收到可接受水平的残留物时，才使用多个棉签，但也要考虑其他回收率低的因素：棉签溶剂、棉签技术、萃取溶剂。如果使用多个拭子，将它们组合起来，以获得拭子位置的一个残留水平。

#### 棉签溶剂

拭子溶剂必须是目标分析物可溶并与萃取溶剂相容的溶剂。

最佳做法是，使用封闭容器中的普通拭子容器进行采样，而不是在每个样本容器中预先填充棉签溶剂。使用预先填充的样品容器使取样更难控制，溢出的溶剂会破坏样品。

- 目标分析物必须可溶于棉签溶剂。
- 在合理的地方下，使用挥发性有机溶剂（例如甲醇、乙醇），这样就不会在设备上留下任何溶剂。
- 使用水进行 TOC 取样。
- 擦拭后，不要将拭子溶剂留在试样或设备上。擦拭前先挤压用棉签溶剂容器的颈部排出多余的溶剂。
- 通常不需要对棉签进行预浸泡，但如果棉签中的可提取物存在问题，则可能会有所帮助。

#### 拭子顺序

取多个拭子的顺序对于防止交叉样本污染很重要：

- 1.生物负载样品应首先使用无菌技术进行取样，因为它们对任何取样污染最敏感。
- 2.TOC 样品应在使用有机溶剂的棉签样品之前采集，因为它们对有机溶剂取样污染很敏感。
- 3.使用有机溶剂的样品应最后取样。

#### 拭子技术

使用清晰、易于遵循的指示和擦拭示意图（例如，见图 7.2）。

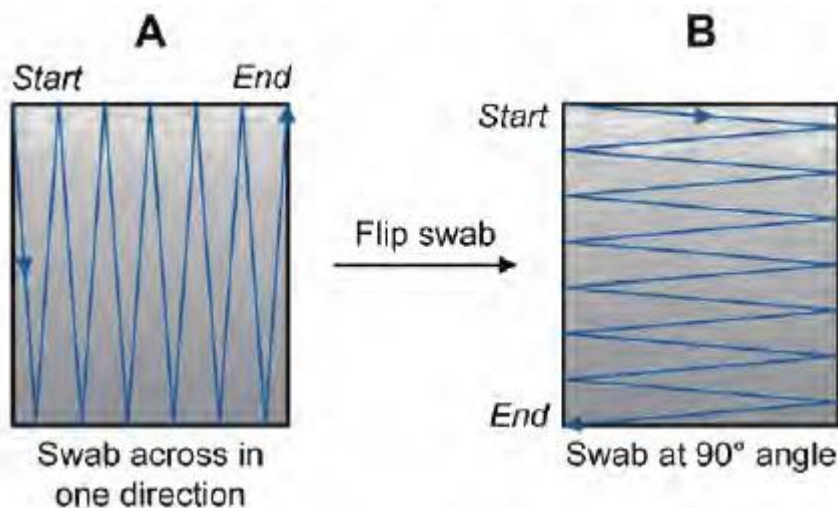
- 例如，在拭子区域来回擦拭；翻转拭子；垂直方向来回擦拭同一区域的方向。

注：可使用周围的最后一个棉签来收集多余的溶剂或确保完全覆盖。当擦拭较大区域时，最后的拭子可能有价值。

- 一致的标准拭子程序导致分配给人员的可变性最小。
- 采样后，将每个拭子样本卡入或切割到带标签的样本容器中

图 7.2：拭子技术

经著作权人许可使用。信息源于 *Pharmaceutical Technology* [87].



- 1 用溶剂润湿拭子
- 2 挤出溶剂容器颈部多余的溶剂
3. 使用足够的力使拭子头与试样完全接触（拭子轻微弯曲木棒应足够）
- 4 使用来回运动，用重叠的笔划擦拭试样（见 A）
- 5 把棉签翻过来
- 6 以垂直方向擦拭同一区域（见 B）

注：描述了五冲程拭子。如果合理的话，其他技术也是可以接受的（包括证明拭子收集过程涵盖了具有统计意义的表面表示）。

如果由于设备配置限制，方形拭子区域不可用，则在矩形或等效模式上擦拭相同尺寸的区域，如图 7.3 和 7.4 所示。

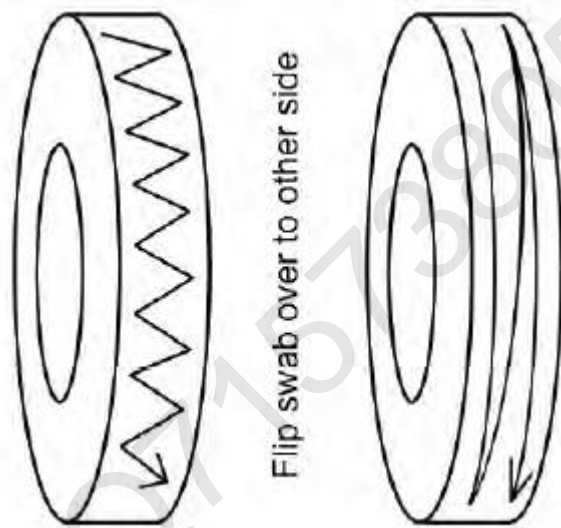
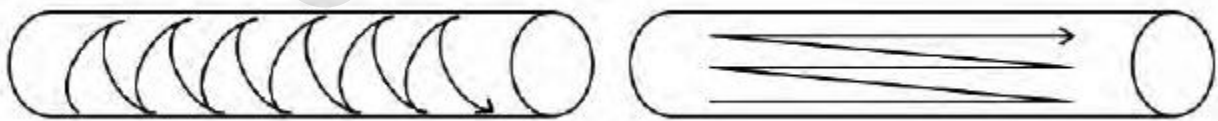


图 7.3: 擦拭不规则表面

图 7.4: 擦拭内表面-工艺管道



把棉签翻到另一边

## 人员

人员一直被认为是拭子回收数据可变性的主要因素。尽管人与人之间的变异性是一个因素，但事实表明，这种变异性在不同地点之间是一致的（约3%）[88]，使得拭子RF可以在不同地点之间转移。RF的任何转移均应在接收部位经通过确认拭子回收正式完成。

- 在培训和拭子鉴定期间应强调拭子技术
- 确保所有人员都使用公认的技术



- 如果使用其他设备（例如，延长杆）对某些设备进行采样，则人员具备资格
- 使用用于采样的棉签，溶剂和表面积，对选定残留物的一个水平进行至少三次重复的鉴定。需要建立拭子鉴定的接受标准。例如，未校正的三个回收率的平均值在已建立的RF的 $\pm 10\%$ 范围内，而RSD的变异性 $\leq 15\%$ 。

#### 样品容器

样品容器必须足够大以容纳萃取溶剂的体积，并与萃取溶剂，不含任何可能被溶剂萃取的物质或萃取样品中的污染源。

收集样品后，将提取溶剂准确地添加到样品容器中。

- 使用尺寸足够的惰性塑料或玻璃容器
- 小心可提取物的盖子衬里

#### 样品稳定性（提取前和提取后）

在提取前先在拭子上建立样品稳定性，然后在提取的溶液上进行分析直至建立稳定性。拭子上的样品可能变干并变得更加难以提取，或者目标分析物可能会降解。样品溶液的稳定性是分析方法验证的标准组成部分。理想情况下，拭子采样与测试实验室之间的协调可将两个时间段最小化。参见第8.1.1.9节。

#### 萃取溶剂

萃取溶剂需要完全溶解并从拭子头中回收目标分析物。

萃取溶剂通常可以与拭子溶剂相同，但不必如此。拭子溶剂必须溶解目标分析物。萃取溶剂必须与测定方法兼容。使用一种溶剂可能不是解决这两个问题的最佳方法。例如，拭子溶剂可以有机的，但萃取溶剂可以有有机/水的混合物。

- 萃取溶剂与测试方法兼容，并溶解API或清洁剂

TOC溶剂必须是水，稀酸或稀碱

- 萃取溶剂量

体积较小的浓缩样品

TOC通常为20-40毫升水

HPLC可以为10 ml或更少

对于小拭子头和HPLC，体积可小至2 ml

使用最低的实际体积以最大化灵敏度

- 基于ARL：ARL越低，获得最大灵敏度所需的萃取溶剂量就越小
- 测试方法的灵敏度：测试方法的LOQ越敏感，可以使用的萃取溶剂量就越大

#### 提取过程

推荐的策略是将提取技术和时间与棉签样本在提取之前的预期保留时间相匹配，并将样本提取参数应用于所有清洁验证棉签样本，以确保一致性。

最常见的拭子提取技术是：涡旋混合，摇动或超声处理，所有这些均可有效。

- 涡旋混合意味着相对较短的保持时间（通常每个样品一分钟或更短），因为样品既可以单独或成组放置，也可以放在架子上并涡旋震荡。
- 机械摇动可以延长保持时间，但是通常必须将样品单独连接到摇床上或放入架子中，并将架子连接到摇床上。
- 超声处理可延长保持时间，并且样品处理量最小，这是因为样品被放置在架子中，而架子被放置在超声仪中。

选择的技术通常基于便利性，即容易获得的技术以及一次要处理多少个样本。

所选择的提取方法可能会受到拭子溶剂以及提取前样品放置时间的影响。拭子溶剂的挥发性越强，样品放置的时间越长，它们干燥的可能性就越大，并且需要的萃取方法越严格。

为了保持一致性，请选择一种提取方法并对所有回收率进行维护。

#### 提取时间

萃取时间取决于萃取方法和所用的拭子溶剂，并且会受到萃取前样品保存时间的影响。与萃取方法一样，拭子溶剂的挥发性越强，并且样品放置的时间越长，它们变干的可能性就越大，并且需要的萃取时间就越多。

在方法开发过程中，可以改变时间以确定最佳的回收率。

#### 试验方法

试验方法必须经过验证且灵敏度足以测量低于ARL的水平（请参阅第8章）。优选专属性方法（例如HPLC），但是在适当的情况下可以接受非专属性方法（例如TOC）。生物负载测试通常采用药典法作为一般测试，然后根据需要确定个别物种。

尽可能使用经验丰富的分析人员的方法。

- 制药实验室通常使用HPLC测试方法
- 生物制药实验室通常使用TOC测试方法
- 大多数洗涤剂供应商能够提供HPLC或TOC测试方法

验证测试方法以尽可能定量低于ARL的水平，包括LOQ和LOO，以便数据可以证明对清洗过程的控制。

#### 拭子样本位置

ARL计算假定残留在设备产品接触面上的任何残留物均匀分布在设备上。仅当拭子样本位置是将在最初积累残留物的位置，在清洁过程中最后丢失残留物的位置或者是难以清洁的位置时，此假设才是合理的。拭子样本的数量（建议2-7）应反映设备的大小和复杂性，并提供清洁设备的清洁度的代表性图片。

基于清洁失败，应基于增加的风险而不是增加拭子位置的数量来进行更频繁的测试。同样，某些设备在成功测试后会减少位置数量，但是任何减少样品的数量都需要证明。更好的方法是拥有一定数量的样本，并根据风险增加或减少采样频率。

这些最坏情况的位置取决于设备的几何形状，复杂性，拆卸程度和使用的清洁方法。注意所有来自最坏情况拭子位置的MOC的拭子回收率。如果样本未放在正确的位置，则进入可靠拭子样本的所有参数将变得毫无意义。强烈建议包括拭子位置的图形或图片，以确保采样的一致性，如图7.5所示。表7.2给出了最坏情况拭子位置的示例及其基本原理，表7.3给出了具体设备位置的示例

图 7.5: 拭子位置



图译文：Discharge Port（卸料口） Side of Tank at Fill Line（储罐侧面）

表 7.2: 典型的最坏情况拭子位置理论依据

拭子位置	基本原理									
	难以清洁	持续产品接触	产品累积	残留物堆积	接缝(缝隙)	夹点	难以触及	难以取样	污染风险	不规则形状
角落	×									
阀门		×	×		×					
两个表面之间的界面 (垫片)		×	×		×					
搅拌叶片		×				×				
压片机工具； 填充针（“热点”）									×2	
料斗，容器或储罐的侧面		×					×			
软管或管道	×							×		
筛网	×									×
液/气接口，罐侧	×			×						
罐口						×				
盲点，阴影或遮挡点 (例如，在 CIP 过程中被搅拌叶片轴堵塞)	×									
排水管		×	×							×

笔记：1.污染有限剂量的风险 2.大型设备

表 7.3: 按设备类型划分的最坏情况拭子位置

设备	拭子位置	基本原理（基础）										
		难以清洁	产品接触	产品累积	接缝（缝隙）	夹点	难以触及	污染风险	不规则形状	可以保留水分	液体/空气界面	遮蔽位置
不锈钢容器	蝶阀		x	x								
	壁		x				x					
	排放端口氯丁橡胶垫片			x	x							
搅拌罐	罐底面		x				x			x		
	壁		x				x				x	x
	盖罐端口	x										
	搅拌轴		x				x		x		x	
	搅拌机叶片		x				x		x		x	x
	卸料端口	x	x		x				x			
	漩涡破碎机	x	x		x		x					
反应堆	罐底面		x				x			x		
	壁		x				x				x	x
	盖罐端口	x										
	搅拌轴		x				x		x		x	
	搅拌叶片		x				x		x		x	x
	障碍板	x	x						x			
	排泄端口	x	x					x	x			
过滤	滤壳		x				x			x		
	过滤器（取决于 MOC）	x	x	x					x			
离心机	刮刀	x	x			x			x			
	顶篮	x	x						x			
	卸料槽	x	x						x			
	底室		x				x			x		
打印机	漏斗壁		x						x			
	卸料槽		x						x			
除尘器	进料槽		x						x			
	内轴附近的穿孔线圈		x						x			
	卸料槽		x						x			
金属探测器	进料槽		x						x			
	卸料槽		x						x			
双锥搅拌机	盖		x		x							
	壁上		x				x					
	壁下		x				x					
	排料口		x		x	x			x	x		
	涡旋破碎机	x	x				x					
涂膜机	前移板		x				x					
	后移板		x				x					
	屏幕版		x						x			
	挡板		x				x		x			
	涂料容器（仅限洗涤器）								x	x	x	
磨粉机	漏斗		x						x			

	底槽		x						x			
	铣刀片		x			x			x			
	屏幕	x	x						x			
流化床干燥机	产品容器		x			x						
	产品容器底部的搅拌耙	x	x			x						
	位于流化床干燥器产品容器上的取样口	x	x						x			
	滤板	x	x						x			
	伍斯特篮内表面		x						x			
	喷嘴尖端的整个表面	x							x		x	
手屏	屏幕表面	x	x	x	x							
	屏幕和墙的内边缘	x	x		x				x			
行星式搅拌机	碗底		x						x	x		
	碗侧面		x				x					
	搅拌叶片		x			x			x			
压片机	料斗		x				x					
	可调斜槽		x						x			
	星性轮	x	x						x			
	送料架		x						x			
	转塔						x		x			
	卸料槽		x						x			
	工装	x	x					x	x			
搅拌叶片	刀头	x							x			
	叶片轴								x			
辊式压实机	下料斗		x				x					
	左右滚轮		x				x		x			
	滚筒外壳		x					x				
	屏幕	x	x	x	x							
V型混合机	顶部端口，靠近焊缝		x				x					
	右臂，从上端口向下		x				x					
	左盖，靠近焊缝		x						x			
	排放口蝶阀	x	x		x	x			x	x		
	排放口氯丁橡胶垫片	x	x		x							
	工字钢轴	x	x						x			
	涡流破碎机		x		x		x					
高剪切制粒机	在角落里的碗里	x	x							x		
	叶轮叶片	x	x						x			
	切碎器叶片	x	x						x			
	卸料槽壁		x						x			

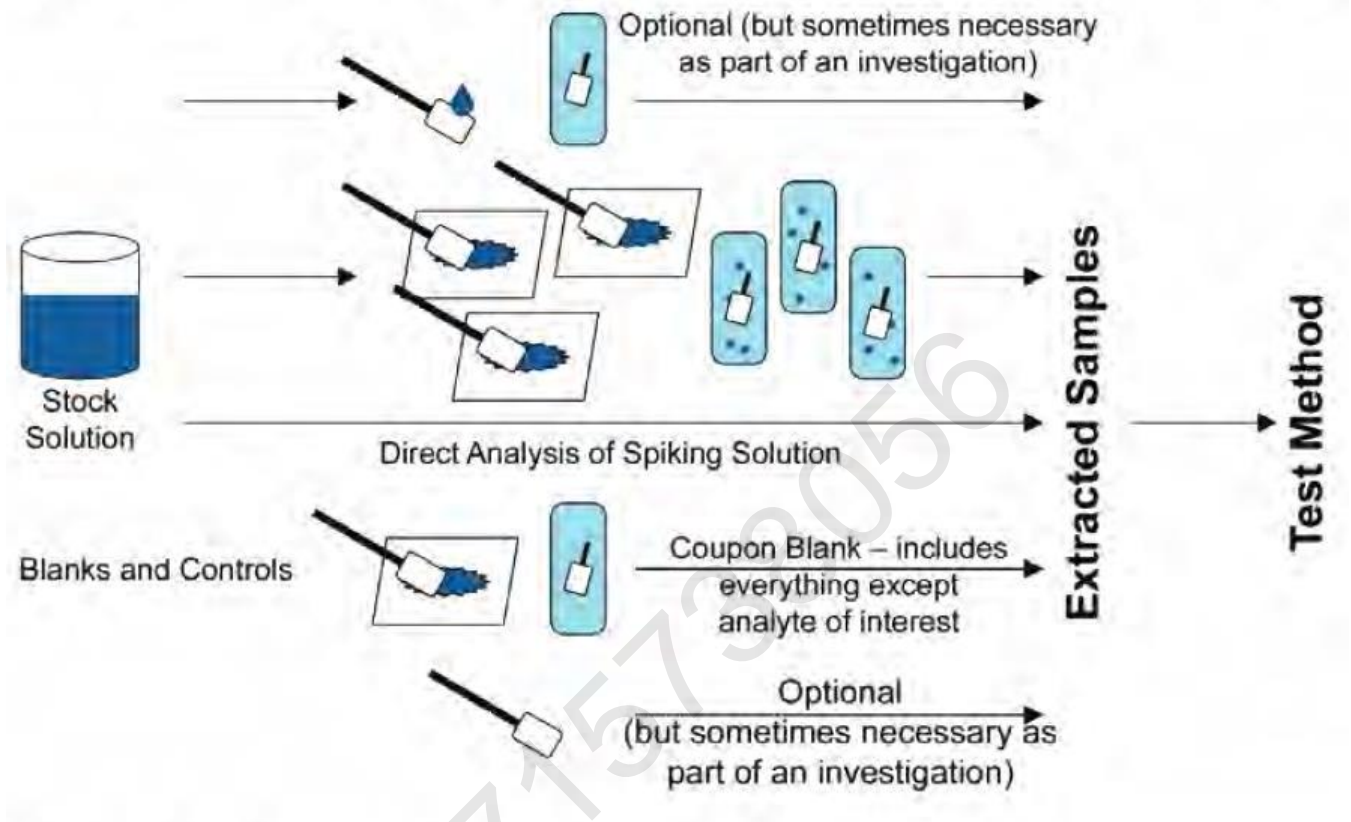
### 7.1.3 棉签采样回收率执行

一旦确定了所有拭子取样回收参数，就可以执行回收率研究（请参见图 7.6）。始终运行空白样品以确定是否存在任何潜在的干扰（例如多余的峰）与目标分析物无关。如图 7.6 所示，还有其他空白（例如拭子，拭

子和拭子溶剂) 可以进行测试以完善对多余峰的调查。表 7.4 给出了回收率研究最佳实践。回收率执行示例在附录 1 和附录 2 中提供。

图 7.6: 拭子样本回收率研究[87]

经版权所有人许可, 使用。信息来源出现在 Pharmaceutical Technology (制药技术) [87]中



图译文:

Stock Solution (储备溶液) Direct Analysis of Spiking Solution (直接分析加标溶液) Blanks and Controls (空白和控制) Optional (but sometimes necessary as part of an investigation) (可选 (但有时是调查的一部分)) Coupon Blank - includes everything except analyte of interest (空白试片-包括除目标分析物以外的所有内容) Extracted Samples(提取样品) Test Method(测试方法)

表 7.4: 棉签回收最佳实践[87]

经著作人许可使用。信息源于Pharmaceutical Technology [87]

因素	最佳的实行
材料 (MOC)	不锈钢试样 分组后其他必要材料
浓度水平	在可接受的残留限量 (ARL) 附近。 如果可行, 降低到定量限 (LOQ)
浓度级别和重复项	至少三个浓度一式三份。 LOQ (如果可行)
回收率系数	相对标准偏差 (RSD) % < 15% 的所有回收率的平均值
擦拭面积	25cm <sup>2</sup>
拭子材料和尺寸	小型聚酯编织棉签或同等产品
拭子数量	一个, 除非有必要更多
棉签溶剂	溶解目标分析物; 足以弄湿拭子, 并且不会在试片上留下液体

拭子技术	前后翻转棉签；在垂直方向上来回
擦拭人员	确认取样人员回收率或单独取样胜任
样品容器	足够大便于提取；不产生额外的峰
萃取溶剂	溶解目标分析物；与分析方法兼容
萃取技术和时间	将提取技术和时间与棉签样品的预期保留时间相匹配
测试方法	选择一种熟悉和经验的方法。使用所有验证参数验证方法

## 7.2 冲洗采样

冲洗取样是欧盟[4]、美国食品和药物管理局[17]和PIC/S[23]规定的清洗过程后用于测试残余污染物的方法之一。需要注意的是，可能存在直接取样方法不可行和/或不切实际的情况，因此冲洗取样可能是首选方：

**PIC / S [23]:**

“有两种采样方法被认为是可以接受的，直接表面采样（拭子法）和间接采样（使用冲洗液）。两种方法的组合通常是最可取的，尤其是在设备零件易于接近的情况下可以减轻直接表面采样的难度。”

**FDA [17]:**

“已经发现可以接受的两种通用采样类型。最理想的是直接对表面采样的方法。另一种方法是使用冲洗液。”

**欧盟[4]:**

“采样应通过擦拭和/或冲洗或其他方式进行，视生产情况而定。

设备。采样材料和方法不应影响结果。应证明使用所有取样方法从设备中取样的所有产品接触材料中回收是可能的。”

冲洗采样是间接采样的一个示例，因为任何残留的表面残留物都不是直接从设备表面获取的。清洗后，从设备或设备序列中收集最后冲洗液或单独取样冲洗液的小份。漂洗样品中没有残留物意味着实际表面上没有残留物。

与棉签采样一样，对残留物测定的以下参数进行验证：线性，精密度，灵敏度，特异性，LOD和LOQ。还需要用于残留物测试的冲洗RF（请参阅第8.1.1节）。

尽管可以仅将冲洗样品用于清洁验证研究，但最好将这些样品与直接取样方法（例如拭子取样）结合使用。

冲洗样品本身可用于连续清洁验证（第3阶段）或清洁监控。

**FDA 1998年12月人类药物CGMP注意事项（89）：**

“虽然可以理解，冲洗样品能够取样更大的表面积，特别是难以进入的表面积，但为了进行清洁验证，仅冲洗样品是不可接受的

除非已直接测量残留物或污染物。冲洗样品的一个缺点是残留物或污染物可能不溶或可能粘附在设备上。一些公司在可行的情况下使用两种两者，擦拭样本并在清洁验证过程中冲洗样本。”

### 7.2.1 冲洗采样的优点，缺点和局限性

使用冲洗采样的优点

•FDA指南[17]指出：

“冲洗样品-使用冲洗样品的两个优点是可以采样更大的表面积，并且可以采样和评估无法访问的系统或无法常规拆卸的系统。”

- 保持系统封闭（采样技术不应污染或造成样品污染）
- 比直接采样更容易
- 减少样品数量
- 可使用与工艺和/或最终清洁冲洗不同的溶液
- 提供整体情况
- 对不可接近或不能常规拆卸的系统进行取样
- 与棉签相比，技术依赖性更小（更简单）
- 适用于在线监控
- 允许对独特（例如，多孔）表面进行取样
- 可以调整冲洗量以给出一致的验收标准
- 分析可以在线或离线
- 直接取样无法安全进行
- 对清洁设备的干预可能会污染设备
- 难以轻易擦拭设备或表面区域（例如管道，金属丝网或输送软管）
- 在验证过程中，必须将设备拆卸下来直接取样，然后在常规监测中不得拆卸进行监控
- 设备尺寸使直接采样变得困难或不可能（例如加注针头）
- 无法接触最坏情况的位置或接触受到限制
- 小或难以到达的表面积
- 很难或不可能进行直接采样所需的通道（例如，对于密封设备，硬焊接管道）

缺点

- 可能无法作为FDA的唯一测试方法（17）。冲洗采样的缺点是：

“残留物或污染物可能不溶或可能被物理阻塞在设备中。”

此外，对于冲洗采样：

“检查并验证冲洗水用于验证清洗过程时是否已对残留物或污染物进行了直接测量。例如，不能简单地对漂洗水的水质进行测试（是否符合水质药典标准）。而不是测试潜在污染物是不可接受的。”

FDA使用脏罐子的比喻[17]:

“在对脏罐进行清洁的评估中，特别是在残留物变干的情况下，人们不看冲洗水，要看一眼罐是干净。”

- 需要将冲洗样品中检测到或存在的残留物量与下一产品的潜在污染相关联



- 残留物或污染物可能不溶
- 所使用的设备/过程应适合弄湿（例如，研磨，混合，过滤器等可能不适合冲洗采样）
- 冲洗溶剂应与最终冲洗介质相同（例如水或溶剂）
- 残留物或污染物可能会被物理阻塞在设备中
- 冲洗量对于确保结果的解释至关重要
- 需要控制用于冲洗的溶剂，接触时间和所涉及的混合
- 与冲洗样品有关的缺陷主要与RF的不确定性以及冲洗本身有关，这会稀释设备表面上存在的任何污染物（因此，需要将冲洗中检测到或存在的残留量进行关联采样到下一个产品的潜在污染）
- 在某些情况下，有关实际表面清洁度的信息有限
- 通过稀释目标分析物可能降低测试灵敏度
- 无法检测残留物的位置
- 冲洗量对于确保准确解释结果至关重要
- 必须定义采样方法，因为冲洗采样方法和位置会影响结果
- 可能难以准确定义和控制采样区域；因此，它通常用于冲洗整个设备，例如容器
- 减少表面的物理采样
- 从循环冲洗液中取样的样品还可能包含来自CIP撬块和/或供应和返回管线的残留物

#### 7.2.2 冲洗采样要求

为了使冲洗采样成为可行的采样方法：

- 溶剂应溶解目标残留物
- 冲洗溶剂应到达所有产品接触表面积
- 表面应冲洗足够长时间，以确保完全覆盖并充分去除目标残留物

#### 7.2.3 冲洗样品参数

- 试样片MOC
- 冲洗样品的类型，例如最终冲洗样品（即清洗过程的最后冲洗）或单独的清洗后样品冲洗
- 冲洗溶剂
- 残留峰值水平测试范围
- RF确定可接受范围
- 冲洗量

#### 7.2.4 样品回收率测试

与直接采样技术一样，需要建立采样RF。有几种方法可以执行此操作。

所选的MOC表面样品试样上掺有已知量的目标残留物，通常可以干燥。选择的溶剂（通常是水）的质量和温

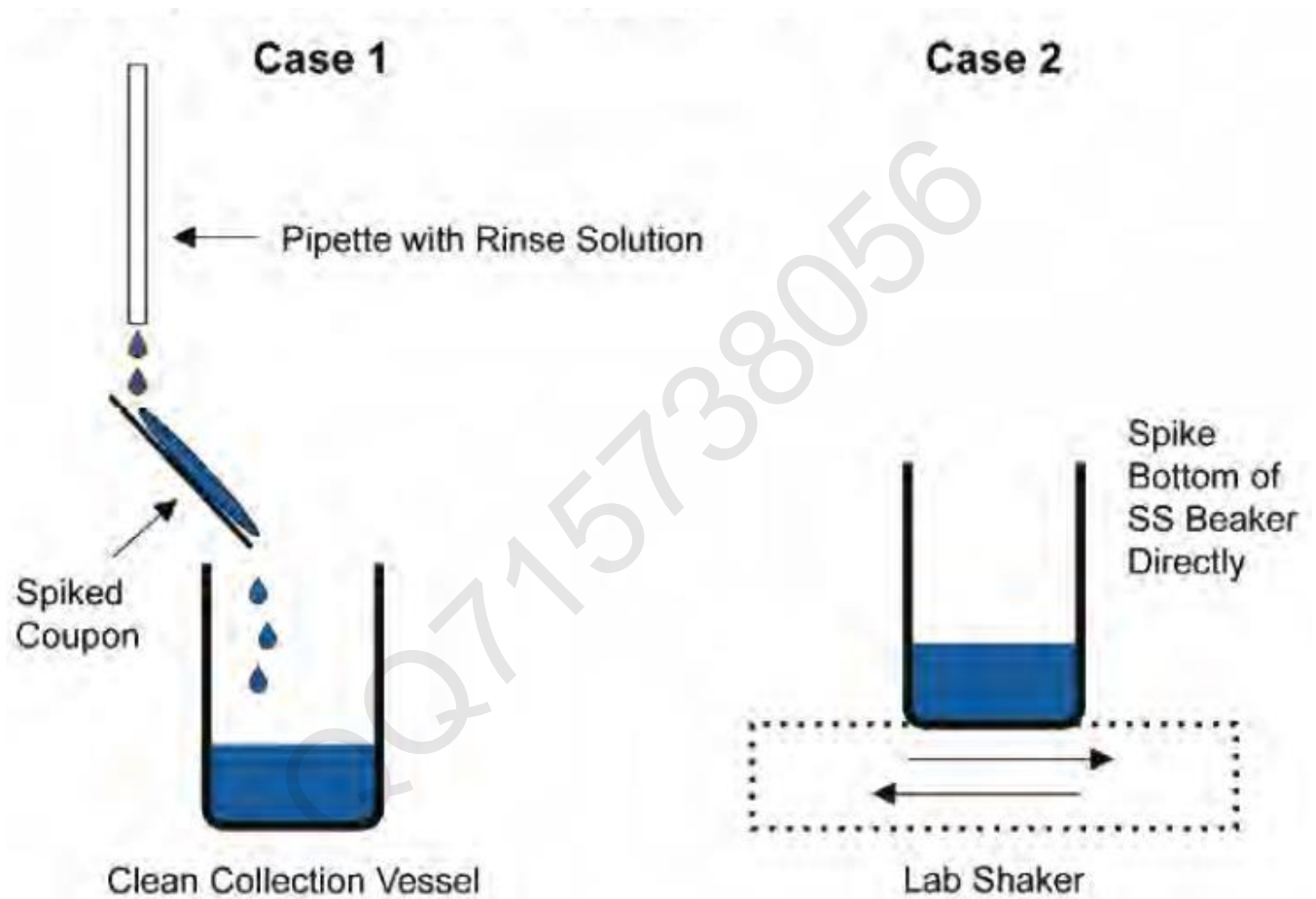
度与设备最终冲洗所用的溶剂相同。

注意：试样必须与被测设备的MOC相同。

为了表示最坏情况下的冲洗恢回收条件，允许溶剂（使用移液器或类似工具）流过测试样板并进行收集（请参见图7.7）。模拟溶剂流的撞击力或搅动非常困难，应限制和控制所用溶剂的量，以确保冲洗回收样品的浓度在测试方法的验证参数之内。

图 7.7: 冲洗取样回收率研究

经 STERIS许可使用, [www.steris.com](http://www.steris.com).



图译：Pipette with Rinse Solution（带冲洗液的吸管） Spiked Coupon（加标试样片） Clean Collection Vessel（清洁收集容器） Lab Shaker（实验室摇床） Spike Bottom of SS Beaker Directly（直接固定在不锈钢烧杯底部上）

或者，可以使用与被测试的设备的相同的MOC制成的容器（例如，烧杯）-在容器底部加满测试残留物并使其干燥。然后将计算出的溶剂冲洗量添加到容器中，并在指定的时间内涡旋或摇动指定的时间，然后倒出溶剂进行分析测试。如果无法获得合适的MOC容器，则可以将加标的MOC试样放在普通容器的底部，并像以前一样添加计算出的溶剂量。

无论选择哪种回收率测试方法，必须确保对空白样品和对照样品进行测试。如果没有MOC试样，则可以在该设备上执行浓度峰值回收测试。

试样MOC

在设备项目的构造中使用的不同材料可能具有不同的清洁效率，并返回不同的RF。因此，应识别，测试设备项目/设备系列中要采样的所有MOC，并为每个MOC的计算RF。为每个MOC建立并使用RF，或者像进行拭子测试一样，可能会根据累积的回收数据对MOC进行分组（88）。

#### 残留峰值水平测试范围

应选择峰值浓度以将ARL括起来（建议为ARL的50%，100%和150%）。但是，由于预期的清洁水平远低于ARL的水平，并且冲洗液本身会将残留物稀释到低于直接采样方法所能看到的水平，因此将测试范围扩展到LOQ可以得到更具代表性的清洁数据图片。接近分析方法最低定量限的水平的回收率可能导致回收率低于预期，并且具有较高的% RSD。

回收水平也可能受所用冲洗水量的影响；体积太小将无法去除残留物，体积太大会稀释残留物，使其无法检测到（90）。

#### 峰值水平和重复次数

应该运行足够数量的回收样品以获得具有统计意义的RF。

- 最佳做法是至少使用三个峰值浓度，并且应测量一次MOC（通常是SS）上所有三次重复的浓度水平
- 其他MOC至少一个浓度水平，一式三份
- 将接受范围内的所有数据平均到一个RF中

注意1：通常在低浓度（例如LOQ）和高浓度下的回收率通常下降。

注意2：不要使用RF的单一最低回收率。它在统计上不能代表数据。

#### RF确定接受范围

与棉签采样一样，回收率最好接近100%，但如果RF为加标量的70% o-110%，则可以接受；RSD为15%。如果回收值或RSD值超出这些范围，则应进行调查。

#### 冲洗样品的类型

有两种获取冲洗样品的方法：

- 从最后一次溶剂漂洗（即清洗过程的最后一次漂洗）结束时采集样品
- 在完成常规清洁漂洗后进行单独的取样漂洗

如果从最后漂洗周期结束时取样，则通常在漂洗结束前取样，以确保获得足够的样品量。在这种情况下，可以认为是最坏情况的样本。

如果使用单独的采样冲洗液，则应确定冲洗设备所用的液体量。需要显示该体积足以覆盖设备的所有产品接触表面。

尽管单独的样品漂洗可以使用与正常清洗周期所用溶剂不同的溶剂（也许证明正常清洗去除了所有残留物），但使用不同溶剂的单独的样品漂洗也可以视为额外的清洗阶段；因此，仅在充分考虑后才应使用这种获取冲洗样品的方法。

## 冲洗量

应使用最小量的溶剂，以避免样品不必要的稀释。一般起点是介于0.5-1 ml / cm<sup>2</sup>之间的体积，但它很大程度上取决于采样表面的复杂程度（例如，丝网所需的体积比不锈钢材质的灌注针高得多）。

在确定要使用的设备冲洗量时，应考虑以下因素：

- 冲洗溶剂（或输送方法）的量应足以确保溶剂与所有产品接触接触面。
- 溶剂应与产品接触表面接触足够长的时间，以溶解所有残留物质。
- 高冲洗量可能会将样品稀释到低于分析方法的最低定量限。

在计算所用冲洗溶剂的量时，应记住，由于蒸发损失和残留在样品表面的溶剂，冲洗中使用的溶剂量不能100%回收。

应计算清洗设备每表面积使用的清洗溶剂体积比，并将其用于清洗样品回收研究，如图7.7所示。

### 7.2.5 冲洗溶剂

最终漂洗液和任何清洁后的漂洗溶剂通常是水。但是，可以使用任何溶剂。不需要后清洁漂洗液与最终清洁漂洗液使用相同的溶剂。当然，如果要执行TOC测试，则冲洗溶剂必须是水。

使用的冲洗溶剂应：

- 对要去除的产品具有高溶解度。如果使用清洁后漂洗，则溶剂的溶解度应与目标残留物的最终清洁漂洗的溶解度相同或更高。
- 不降解产品
- 与设备兼容
- 不会造成环境危害
- 不干扰或影响后续残留分析
- 模拟后续批次，或者至少不是后续批次的污染物

不应选择有害溶剂（苯，二氯乙烷等）作为清洁剂或在清洁后清洗溶液。

### 7.3 安慰剂采样

尽管不推荐，但另一种可能的方法是安慰剂采样。它是一种很少使用的方法，通过在清洁过程之后处理安慰剂批次来检测设备的残留污染。

在FDA清洁程序验证检查的第六部分[17]中，FDA表示担心使用安慰剂产品来验证清洁程序：

- “不能确保污染物会在整个系统中均匀分布”，并且污染物残留物可能不会均匀分散在安慰剂中。
- 不能假设残留污染物会均匀地从设备表面磨损。
- “稀释污染物大大降低分析能力。”因此，FDA指南[17]指出：“冲洗和/或拭子样本应与安慰剂方法一起使用。”

WHO [91]和Canada [13]等机构还声明，应将批次安慰剂方法与冲洗和/或表面采样方法结合使用。

由于存在技术挑战，困难的论据以及该技术可能引起机构挑战的风险，因此不鼓励使用安慰剂采样。

#### 7.4生物负荷和内毒素采样

对于诸如微生物和内毒素之类的表面污染物，至关重要的是要结合所选的测试方法来验证采样方法（直接和间接表面），以免将微生物引入制造过程。拭子技术通常包括用经过验证的提取液润湿拭子，以系统的方式对测量区域进行采样。然而，接触板的使用涉及接触设备表面上的生长培养基。

有商业上可买到的清洁验证试剂盒，专门用于擦拭表面的内毒素和生物负载；然而，表面接触板仅在回收微生物方面有效。冲洗液和表面样品的内毒素和生物负荷应设定限值。在评估清洁过程的效率之前，需要完成对内毒素和微生物的回收研究。在没有此类验证研究的情况下，制造商可能会基于负面结果而错误地认为设备是干净的。

在制定清洁验证研究的采样计划时，重要的是要了解采样方法相对于待采样表面的灵敏度的局限性。采样和测试方法的选择必须是科学合理的程序，并且可以针对其预期用途进行验证。例如，棉签表面采样对于较小和不规则的表面（填充针，垫圈等）要好得多，而接触板表面采样对于平坦和较大的表面（工艺槽，容器等）要好得多。

##### 7.4.1生物污染物清洁风险评估

在执行任何清洁工艺步骤（实验室回收研究、开发和清洁验证）之前，应进行风险评估。其基本原理是基于对过程的理解以及将风险与产品质量和患者安全联系起来的科学知识来确定产品的风险。本节仅介绍与生物负荷和内毒素有关的污染物。

风险等级应基于以下几点：

- 清洁过程的有效性如何？以科学知识为基础建立的CPP是否有效？
- 清洁过程有哪些危害？工艺残留物、夹带物、污染物等。
- 检测方法是否有效地确定了可能影响最终产品质量的残留限值？
- 能否有效地目视检查所有设备表面？
- 能否准确地对设备表面进行污染物取样，如内毒素和生物负荷？
- 是否有一种有效的取样方法可以确定污染物的准确残留限值？
- 脏保持期间产品接触表面的微生物/内毒素影响是什么？
- 洁净保持期间生物负荷和内毒素水平有何影响？
- 干燥时间对减少残余水分的效果如何？

在进行清洁验证之前要考虑的一个重要因素是：是否有必要进行生物负载和内毒素采样和监测？

微生物取样和监测的关键方面有以下不同类型：

“微生物本身（直接危害）和可能提供微生物生长源的残留物的存在，如果存在污染或污染发生在保持期（间

接危害)。“[92]

其他需要考虑的因素包括：

- 工艺或产品类型
- 上游和下游流程
- 肮脏和清洁的设备存放时间
- 液体和粉末产品
- 无菌和非无菌产品
- 生物制药与传统制药：例如，非无菌产品的生物负荷限值通常远高于无菌产品。同样，建立非无菌产品的内毒素限量也不是问题，而对于无菌产品则极为重要。

为了评估这些微生物风险，在制定预防措施时应采用逻辑和合理的方法。

微生物采样计划。在化学评估中，设备可能会被残留物弄脏，对其进行采样和测试以评估清洁效果。但是，不能引入微生物污染物，因此微生物采样过程至关重要[92]。

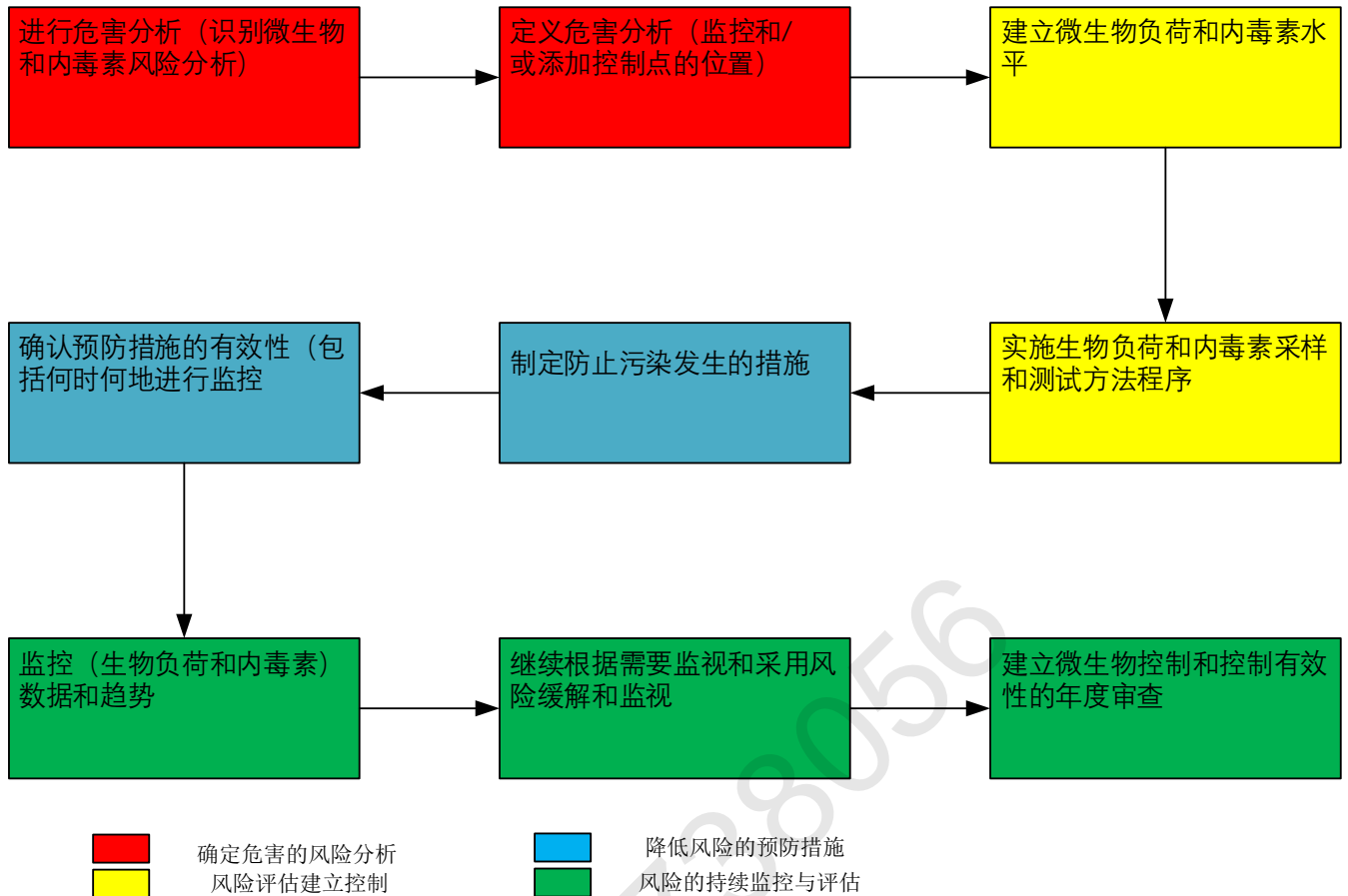
用于微生物评估的清洁验证应使用风险评估策略，该策略应以危害的严重性和危害发生的可能性为中心，识别危害的类型和评估的风险。通常，如果微生物暴露于直接的产品接触表面，则会构成危害。过程故障模式影响分析（FEMA）和HACCP是非常有用的工具，可以识别和纠正与潜在微生物污染物相关的危害。但是，HACCP最适合微生物风险分析。

要考虑的微生物危害是：

- CHT，如果担心微生物风险
- DHT，因为微生物繁殖的潜力可能会影响清洁过程的效率（在与革兰氏阴性生物的微生物增殖和内毒素释放的关系
- 在使用前或在进行消毒或灭菌步骤后，清洁后将设备存放
- 设备产品接触表面材料的类型（某些类型的微生物由于抗微生物特性而无法在某些材料表面上存活）
- 原材料和产品的类型（某些类型的微生物由于抗菌特性而无法在原材料和产品中生存）
- 储存环境和设备中的微生物扩散（设备老化可能导致微生物扩散）
- 人员和环境暴露于设备产品接触表面
- 使用后（和预清洁）设备上直接接触的微生物污染
- 清除微生物和内毒素的清洁过程（清洁剂等）的功效此外，风险评估应考虑：
- 出现一定程度的微生物时的严重程度
- 清洁和储存步骤后仍然存在微生物污染的可能性，这受设备设计，环境，人员互动和清洁难易程度的影响

图7.8定义了清洁验证过程中微生物污染危害的HACCP风险评估过程流程图

图7.8: 利用HACCP建立危险分析与风险评估策略



此外，在确定生物负荷和/或内毒素的限度时，需要评估清洁过程中的风险因素。表7.5描述了几个例子。

表7.5：清洁风险因素

清洁风险因素	基本原理
清洗前后	应该通过比较清洁前（生产脏表面后的预清洁，初始漂洗周期）和清洁后（最终WFI / PW漂洗周期后的清洁后）的内毒素和生物负荷水平来评估工艺能力
拭子法接触和冲洗样品	使用棉签和接触板直接取样更有效回收方法比漂洗取样。但是，冲洗取样对于无法使用直接法取样的表面很重要，即工艺管道，无法使用直接方法获得代表性样品
上下游流程	应该对下游和上游的清洁工艺能力进行评估。通常，下游过程的内毒素和生物负荷水平的接受标准不如上游过程严格。
测试样品的抑制和增强	应进行评估以确定清洁剂，产品或中间体是否会导致样品测试结果的抑制（生物负荷/内毒素）或增强（内毒素）
产品或清洁剂的抗菌性能	应进行评估以确定清洁剂是否干扰采样方法回收内毒素和生物负荷的能力
表面材料类型（不锈钢与橡胶垫片	不同的表面材料对回收方法有直接影响。在生物负载/内毒素回收研究中，应使用不同的材料来挑战采样方法的有效性。一些材料将直接影响低回收率。基于低回收率的结果，不同表面材料的采样方法可能有所不同。
最差情况下的采样位置	在清洁开发和过程分析研究期间，应确定最差情况的采样位置。这些位置应在清洁验证研究期间进行采样
流程图	应绘制流程图，以确定所有需要手动、半自动和自动清洁的位置。在此阶段，应确定每个清洁过程步骤
脏保持时间（DHT）和洁净保持时间（CHT）	在工艺制图过程中，应开发DHT和CHT，并已验证。通常，由于担心微生物生长，DHT不应超过24小时。CHT应该在最坏的情况下进行验证
测试和样品方法选择	风险评估应确定微生物和内毒素污染物的最佳采样和测试方法

需要评估所有这些风险因素，以确保产品质量和患者安全不受损害。

#### 7.4.2 生物负载采样方法的考虑

文献中描述了表面微生物负荷监测方法。<sup>16</sup>研究<sup>17</sup>还表明：

“接触板法适用于平坦、坚硬的表面（考虑回收率和可重复性），而擦拭法更适用于柔性和不平坦表面以及严重污染的表面。”[95]

然而，使用接触载玻片对不规则表面进行取样已证明是回收低水平生物负荷的一种非常有效的取样方法。

有各种各样的取样技术用于确认微生物的清洁度和描述产品的生物负荷。从表面样品和冲洗样品中提取的无菌拭子和/或接触板可作为一种样品方法，用于微生物检测。微生物分离和鉴定的方法可以与微生物实验室常规使用的方法相同。应检查清洁剂，以确定其生物负荷水平（如有）。无论选择何种方法进行生物负载回收，都必须经过验证[17]。

此外，分析测试方法需要与FDA清洁指导文件[17]一致。

“公司应质疑分析方法和取样方法，以证明污染物可以从设备表面回收，以及回收率为50%和90%等。在根据样品结果得出任何结论之前，这是必要的。阴性测试也可能是取样技术差的结果。”

##### 7.4.2.1 清洁验证研究考虑生物负载和内毒素

ICHQ7（21）中强调的一些清洁验证主题包括：

- 对于污染或材料夹带对产品质量构成最大风险的工艺步骤，应进行清洁验证。
- 清洁验证应反映设备使用的实际模式。
- 取样应包括擦拭、接触板、冲洗或其他适当的方法。
- 公司应使用经验证的方法，该方法应具有检测残留物和污染物的灵敏度。
- 设备清洁/消毒研究应酌情处理微生物和内毒素污染。
- 清洁验证应包括以适当的时间间隔监测设备，以确保清洁程序在日常生产中有效。

选择最佳残留检测方法是设备清洗验证的主要步骤之一。有两种主要的取样技术广泛应用于清洁验证研究和制药设备和表面的常规监测。

---

<sup>16</sup>见Dyer等人。[93]，如[95]所引用。

<sup>17</sup>来自Niskanen和Pohja的信息[94]，如[95]所引用。



每种取样方法，直接表面取样（擦拭或接触板）和间接取样（冲洗稀释剂或安慰剂）各有优缺点，见表7.6

表7.6：生物负载和内毒素表面采样的优缺点

试验方法	优势	劣势
拭子	对于小型、难以触及的表面，可使用各种选择性介质进行取样	需要更多的样品处理（增加潜在的污染可能性） 灵敏度不高，回收率低，灵敏度低于接触板 测试方法验证范围很广
接触板	可购买无菌预包装且易于使用的培养基（无需转移，如拭子） 生长直接发生上介质上 可含有中和剂，帮助回收暴露在清洁剂中的微生物	样品处理非常有限 对于不规则表面不太灵活 取样后需要从表面去除介质
接触片	可购买无菌预包装且易于使用的培养基（无需转移，如拭子） 生长直接发生上介质上 可含有中和剂，帮助回收暴露在清洁剂中的微生物	比接触板更灵活 采样后需要从表面去除介质
冲洗取样	非常适合在封闭系统中采样，漂洗水覆盖所有表面，包括过程管道，阀门，泵，软管和储罐表面	可能遗漏微生物（无物理去除） 冲洗液必须在生长培养基上过滤（增加处理） 通常，FDA <sup>18</sup> 不鼓励使用，除非有正当理由，即封闭系统[17]
生物发光	快速、可靠的方法	验证广泛 仅对 $>10^4$ 的计数适可靠（通常用于食品工业）

#### 7.4.3 生物负载和内毒素与表面材料的相互作用

设备产品接触表面材料的评价是表面取样微生物和内毒素回收研究发展的第一步。在大多数生命科学行业中，材料最大的产品接触表面积是316L不锈钢。在大多数情况下，它约占整个设备序列表面面积的97%或更多。因此，不锈钢表面材料是棉签回收研究的理想候选材料。此外，如果进行了详细的风险评估，则可以证明所有其他表面MOC的数量都很低，因此产品污染的风险非常低。

如[95]：<sup>19</sup>所述

“[根据表面评估，产品接触]表面可分为几个组，例如多孔和无孔、惰性或活性、粗糙或光滑、疏水或亲水。玻璃和不锈钢是无孔惰性表面的例子，而镀锌钢、黄铜和铜是无孔活性表面的例子。不锈钢被广泛研究，部分原因是它是良好生产规范（GMP）设备所用设备的主要结构材料。从显微镜下看，不锈钢可能会出现可以捕获细菌的凹槽和裂缝，但玻璃不会。在适当的条件下（即足够的温度和湿度），一些细菌可以在短间接接触后粘附在不锈钢表面上。”

<sup>18</sup>食品和药物管理局（FDA）（17）：“冲洗样品的一个缺点是残留物或污染物可能不溶，或者可能被物理地堵塞在设备中。”

<sup>19</sup>资料来自Tandon, Chhibber和Reed（96），Williams等人（97），Neely和Maley（98），Mafu等人[99]，Rose等人（100），Absolom等人（95）中引用的Ejwari和Taiwo（102），Rijnaarts等人[103]，Lynch（104），Xie等人[105]，Chudzik（106）。

表面的孔隙是影响细菌粘附的主要因素。高度多孔的表面有助于细菌的粘附。然而，细菌的粘附取决于细胞的数量-细胞数量越多，这些细胞在漂洗后仍附着在表面的概率就越高。结果表明，在塑料、聚四氟乙烯、涤纶等多孔材料上添加有机硅可降低革兰氏阴性菌的粘附力。此外，据报道，橡胶和塑料试片的细菌生长量明显大于玻璃试片，从其表面回收的大量细菌可以看出这一点。多孔材料，如塑料、特氟龙、涤纶及其混合物，在GMP设备中用作建筑材料的频率较低。回收研究报告显示，在聚四氟乙烯上的细菌沉积比在玻璃上的回收率更高。

硅橡胶广泛应用于医疗、航空航天、电气、建筑和工业应用。硅橡胶是一种由硅原子和氧原子交替构成的合成聚合物。硅树脂表面的无孔特性不允许细菌粘附。然而，对细菌与实验室细菌菌株（即类型培养收集菌株）粘附的研究首先表明，表面非常光滑，其中许多细菌已经转移了数千次，失去了粘附能力可能会逃过细菌的定植。随后对“野生”和完全粘附细菌菌株的研究表明，光滑表面和粗糙表面一样容易定植，表面的物理特性对细菌粘附的影响很小。在选择适合性试验的试验微生物时，必须记住这一点表7.7显示了不同的互动效果。

表7.7: 微生物-基质相互作用对微生物粘附和存活的影响

根据Pharmaceutical Technology [ 95]的许可改编和使用

材料	表面性质	与微生物的相互作用
不锈钢	无孔惰性	干燥的环境会导致死亡。在适当的条件下（即足够的温度和湿度），一些细菌可以在短接触后粘附在不锈钢表面
硼硅酸盐玻璃	多孔的	细菌和内毒素被吸附到多孔结构中，使回收变得困难
玻璃	无孔惰性	干燥的环境会导致死亡。细菌的生存能力不如 SS
黄铜、铜、镀锌钢、铝、铝合金和其他金属合金	无孔活性	释放的金属离子对细菌有毒
硅橡胶	无孔惰性	比塑料更不适合粘附
丁基橡胶	多孔的	细菌被吸附到多孔结构中，使回收变得困难
多氟碳化合物	多孔惰性	细菌附着比玻璃多，但比塑料少
聚乙烯、聚氨酯	多孔惰性	比聚丙烯和聚苯乙烯硅橡胶、特氟隆 1M、涤纶 TM、钢、黄铜、铜、塑料、橡胶铝和金属合金更适合细菌粘附和存活 内毒素（LPS）会粘附并吸收到表面，使回收困难。清洁后的低内毒素结果表明，内毒素已与表面结合。需要加标和回收率研究验证

#### 7.4.4 生物负荷采样方法概述

对于清洁验证研究中的生物负荷回收，重点是中温需氧微生物的回收。为此，在30°C-35°C温度下培养含卵磷脂和吐温®80培养基的胰蛋白酶大豆琼脂（TSA）是合适的。但是，如果需要检测特定微生物物种，则可能需要其他培养基和培养条件（或D/E中和培养基）。通常使用细菌内毒素测试（BET）方法从拭子和冲洗样品中检测出细菌内毒素。如果使用棉签，则必须在处理样品之前制定提取方法。内毒素取样和试验方法验证见第7.4节。

对于生物负荷回收，使用直接表面法（拭子法）；在拭干完成后（按操作步骤），可将拭子划线到琼脂培养

基上或转移到中和稀释剂中，液体稀释剂旋转约30 s，并通过倾注板或膜过滤法测试液体样品制备。

回收介质的培养条件因公司协议或程序而异。然而，一般情况下，将拭子制剂与卵磷脂和吐温®80一起接种在TSA上，然后在30°C-35°C下培养3至5天。结果报告为每个拭子或取样区域的CFU数。如果要将拭子运送到检测实验室，则需要以保存采集的样本以及防止污染的方式储存。

但是，在某些情况下，可能需要两个温育温度，具体取决于生物负荷回收研究的结果。

#### 7.4.5 微生物直接和间接取样方法目标

以下章节的目的是描述影响清洁验证拭子回收率研究的参数。其中包括：

- 测试生物峰值水平
- 拭子回收测试生物
- 拭子人员技术
- 拭子提取
- MOC试样片
- 试验方法

我们将详细审查每个拭子回收参数，以确定最佳做法并显示常见错误，以确保使用基于风险的方法进行成功的回收研究。

##### 7.4.5.1 直接取样-拭子法

USP<1072>消毒和杀菌方法[46]概述了有效表面的考虑因素

挑战测试。除了表面和测试物种，设计有效测试时要考虑的一个关键因素是从工作表面回收测试物质的方法。USP建议：“通过使用拭子、表面冲洗或接触板法对受试生物进行计数”。

不幸的是，使用拭子从表面回收微生物有一定的局限性，主要是由于拭子材料、拭子方式和取样过程中施加在拭子上的压力缺乏标准化。通常，表面取样过程中技术人员之间的变化可能对取样表面的回收和计数产生重大影响。这可能会影响表面的初始清洁度或所用清洁程序的有效性。使用拭子的生物负荷回收方法也会受到拭子尖端MOC的影响[95]。可能对低生物负荷回收率产生潜在直接影响的其他关键变量是所使用的萃取液类型、取样的表面材料、生物负载测试方法以及实验室技术人员处理样品的多个步骤。

设备擦拭应由训练有素的人员进行，并且使用不干扰所用测试方法的材料制成的无菌拭子。

先前的拭子回收研究表明，与表面微生物污染量和回收研究中提取的数量相关性较差[95]。

“许多因素可能导致这种相关性较差，包括所用材料的差异（如棉花，聚酯、人造丝、海藻酸钙），培养目标生物，表面变化和差异

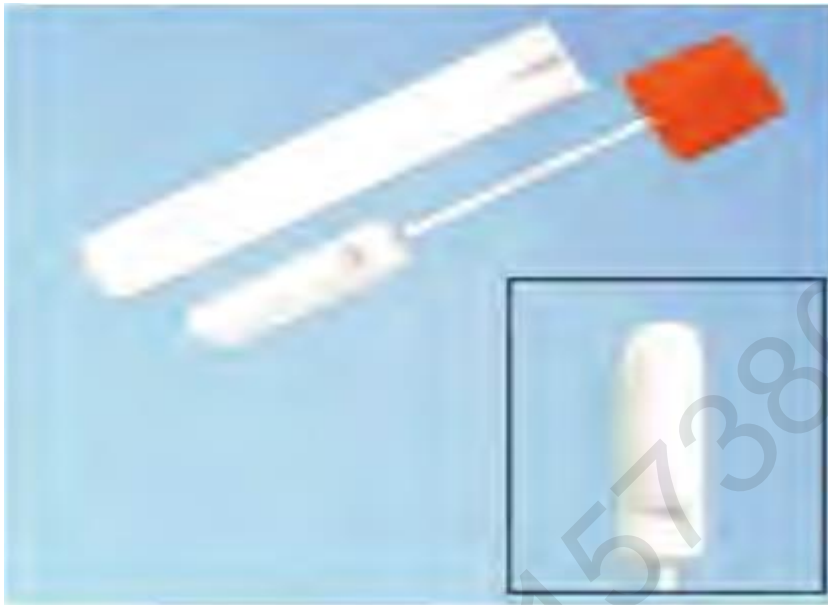
在采集和处理样品的人员中。其他错误来源是微生物的非均匀表面沉积，导致不均匀或不完全清除

测试表面的微生物。基于这些研究，人们普遍认为阳性拭子样本表明微生物表面浓度较高，而阴性拭子样本不能保证样本表面没有微生物。”

另一个导致回收率低的因素是表面材料对某些微生物的抗菌作用。此外，在开始时和洁净保持时间结束时快速进行样品采样和测试非常重要。然而，从合格供应商处选择市售拭子套件有助于拭子方法的标准化。图 7.9 显示了一个商业拭子工具包的例子。大多数商用拭子试剂盒含有中和剂或稀释液，可有效中和大多数清洁剂，并有助于恢复应激微生物。在大多数商业化的生物负载研究中，可用的带有中和稀释的拭子试剂盒已被科学证明具有更高的回收率。

图 7.9: 商用棉签套件

经 Harmony Lab&Safety Supplies 许可使用, <https://harmony.com>



有几种类型的拭子用于对不规则难以触及的表面进行取样（例如，叶轮叶片、垫圈、存水弯、工艺管道、输送管线和 U 形弯管）。据了解，拭子取样应使用无菌技术进行，如佩戴无菌手套、口罩和实验室外套，以尽量减少样品交叉污染的可能性。

#### 间接取样-冲洗样品

间接表面取样的生物负荷回收<sup>20</sup>如下（最终冲洗方法）：收集冲洗样品后，通过膜过滤技术进行处理，用卵磷脂和 Tween®80 或 Reasoner 的 2A 琼脂（R2A）将过滤器接种到到 TSA 上，然后将琼脂板在 30°C-35°C 下培养 3 至 5 天。如果没有正确验证，设备表面使用的水最终冲洗循环可能会干扰微生物回收。残留的清洁剂或产品可能导致微生物细胞溶解或抑制其恢复。

此外，冲洗和擦拭（在一定程度上）只是部分有效地从多层生物膜中去除细胞。公司在分析设备清洁数据时必须考虑到这一点，因为微生物回收方法只能提供设备表面微生物污染的半定量指示。在确定清洗过程中是否发生微生物抑制时，进行回收研究至关重要。取样方法（拭子或冲洗液）、挑战性试验菌、中和溶液和其他关键因素的验证对于确定制造设备可接受的生物负荷限值至关重要。

<sup>20</sup> 这通常用于工艺管道，因为样品表面积小且难以对封闭系统进行取样，因此直接法取样难以进行。

## 8.分析和生物分析方法

清洁验证样品的测试对于在清洁后（API或配方；必要时考虑清洁剂和生物负荷）和使用前（生物负荷）提供准确的设备清洁度水平至关重要。API残留通常要进行测试，因为它可能是配方中的高风险成分。所用的任何试验方法必须针对所取样品进行验证[21]。试验方法的主要考虑因素是其对低于相关分析物清洁限值的水平敏感。如果测试方法不够灵敏，无法测试低于清洁极限的残留物水平，则必须提高方法灵敏度，必须采用不同的测试方法，或者必须专用制造设备（17）。

监管机构首选专属性方法（例如，高效液相色谱法）[17]。但非专属性方法（如TOC）是可以接受的。生物负荷测试通常依据药典方法进行！方法作为一般试验，必要时对个别物种进行鉴定。

分析性能特征或验证参数应符合ICH Q2[107]的规定：准确度、精密度、专属性、检出限、定量限、线性、范围、稳健性和回收率（见第8.1节）。参数定义见表8.1.

### 8.1 分析方法

#### 8.1.1 验证参数

验证参数见表 8.1.

表 8.1: ICH Q2 验证参数定义[107]

因素	释义
准确度	“表示被接受为常规真实价值或公认参考价值的价值与发现的价值之间的接近程度”
精密度	“表示在规定条件下从同一均质样品的多次取样中获得的一系列测量值之间的一致性（分散度）” <ul style="list-style-type: none"> <li>•重复性-在相同操作条件下短时间间隔内的精度。重复性也称为批内精密度。</li> <li>•中间精密度-实验室内变化：不同的天数、不同的分析员、不同的设备等。</li> <li>•重现性-表示实验室之间的精密度（协作研究，通常用于方法的标准化）</li> </ul>
专属性	“专属性是在可能存在预期成分的情况下明确评估分析物的能力。”
检测限	“样品中可检测到但不必作为精确值定量的最低分析物量”
定量限	“样品中能以适当精度和准确度定量测定的最低分析物量”
线性	“获得与样品中分析物浓度（数量）成正比的试验结果的能力（在给定范围内）”
范围	“样品（包括这些浓度）中被分析物的上下浓度（量）之间的间隔，在此期间已证明分析程序具有适当的精密度、准确度和线性”
稳健性	“衡量其保持不受方法参数微小但有意变化影响的能力的指标，并提供了其在正常使用期间的可靠性的指示”
耐用性	在不同的实验室、分析员、仪器、试剂批或天数等各种正常试验条件下，通过分析相同样品而获得的试验结果的再现性程度

##### 8.1.1.1 准确度

准确度决定了测试结果在整个范围（107）内与真实值的接近程度。

对提取到溶液中的样品进行测量，并与可比较浓度的标准溶液进行比较以确定准确度。对于清洁验证样品，通过从设备表面回收样品并将回收样品提取到测试溶液中来测量准确度。应使用足够数量的数据点来确定准确度。一个例子是三个回收水平，一式三份，总共九个回收（见第7章）。准确度报告为回收样品中分析物量的%回收率，与样品回收表面上加标的分析物量进行比较。

准确度应围绕ARL确定，ARL是准确数据最重要的点。然而，对于相对安全的产品，ARL可能会相对较高。

例如：

- ARL的75%、100%和125%时的典型精度
- 如果ARL>100ug/25 cm<sup>2</sup>拭子，则在100 ug/25 cm<sup>2</sup>左右进行回收
- 建议将线性延伸至ARL，以了解可能的方法局限性
- 建议将准确度扩展到方法定量限，并在两者之间增加一到三个水平，这是大多数数据应该存放的地方

#### 8.1.1.2精密度

精密度决定了从均匀样品（107）中重复应用于多个样品的单个试验结果之间的一致程度。它是对样品回收、样品提取和样品测量的综合可变性的测量。精密度可分为三个等级：重复性、中间精密度（IP）和重现性。回收过程的所有参数（见第7章）都会影响样品的回收率。关键是尽可能地控制样本参数的变异性。

在拭子样本方法验证过程中，应运行足够数量的回收样本，使其具有某种变量试验的统计显著性RF。用于准确度测定的样品也用于精密度。

对于清洁样品的精度，没有监管验收标准。对于拭子样本，通常使用以百分比RSD测量的变异性，其限值小于15%。

#### 8.1.1.3专属性

专属性决定了在样品基质中预期存在成分的情况下评估分析物的能力[107]。对于清洁样品，预期成分是配方的其他成分、潜在降解剂和清洁剂。

专属性是指一种方法能够分离在产品开发过程中识别的已知降解物和先前开发的选择性产品分析。应审查分析物在碱性或酸性溶液中的稳定性，以确定清洗过程中降解的风险。虽然检测降解物的能力是必要的，但其存在的风险应该很低。降解物在结构上与分析物有关，并在与分析物相同的程度上被去除。因为它们是一个低水平开始，它们存在于清洁后样品中的风险应该是最小的。

这种方法的一个例外是已知分析物在清洗溶液中降解。该方法可用于消除残留物中的所有分析物，然后应监测主要降解物，测定其药理活性，并根据需要确定适当的清洁限度。

一种专属性的方法（例如，高效液相色谱法）应该能够将特定的目标分析物与其他基质成分区分开来。非专属性方法（如TOC）无法区分目标分析物和其他样品基质成分。因此，当使用TOC时，必须假设所有测量的残留物都是目标分析物。高效液相色谱法和总有机碳通常具有相当的灵敏度，因此任何一种方法都是可以接受的，如果它可以测量到低于ARL的水平。运行时间也具有可比性，但每种技术都可以缩短分析时间。

表8.2列出了每种方法的优缺点

表8.2：专属性和非专属性方法的优缺点

试验方法	优势	劣势
专属性（例如，高效液相色谱法）	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 从中分离出感兴趣的分析物</li> <li>• 更长的方法开发时间</li> <li>• 基质成分</li> <li>• 单个进样可能会很长</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 更长的方法开发时间表</li> <li>• 单独进样可能会很长</li> <li>• 假定所有仪器响应均为目标分析物</li> </ul>
非专属（如 TOC）	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 缩短方法开发时间</li> <li>• 新的仪器运行时间更短</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常需要更大的稀释倍数，这可能会限制灵敏度</li> <li>• 响应可变，尤其是在低水平（ppb 范围）下</li> <li>• 拭子溶剂仅限于水性</li> </ul>

#### 8.1.1.4 LOQ/LOD

LOQ（也称定量限）是在规定的实验条件下，可以可接受的准确度和精密度测定的最低分析物量，而LOD（也称检测限）是在规定实验条件下可检测到的最低分析物量[107]。

#### 8.1.1.5 线性

线性是分析方法对分析物浓度变化产生直接和成比例响应的能力[107]。

#### 8.1.1.6 范围

范围是被证明以适当的准确度、精密度和线性水平确定的分析物的上下浓度水平之间的间隔（107）。

#### 8.1.1.7 稳健性

稳健性是指程序参数的微小但故意变化不受影响的能力的度量，例如，对[107]的更改：

- 流动相
- 柱温度
- 波长
- 注入量
- 样品溶剂

#### 8.1.1.8 中间精密度（IP）/重复性/重现性

重复性是通过分析同一样品获得的试验结果的可重复性的程度

在各种正常试验条件下，如不同仪器、分析人员（称为IP）、实验室（称为重现性）、试剂批次或天数[107]。

#### 8.1.1.9 溶液稳定性（样品/标准）

溶液稳定性是标准液和样品可以保留多长时间的指标，并继续证明检测器的响应一致。

- 标准溶液
- 萃取后的样品溶液
- 提取前的样品（拭子）
- 试样片上的干燥样品

#### 8.1.2 方法

有多种方法可用于测试清洁验证样品。有专属性和非专属性方法。一种专属性方法可以区分目标分析物和样

本基质的其他成分。一种非专属性方法可测量目标分析物以及基质中其他引起测试方法响应的成分。选择方法是基于最适合特定情况的方法，首先考虑专属性方法，然后再考虑非专属性方法。所有测试方法都需要验证。

#### 8.1.2.1 专属性试验方法

HPLC是用于清洁验证的最常用特定测试方法。高效液相色谱法用于测试清洁验证样品的用途已经建立，可以解决所有验证参数。HPLC是一种色谱方法，使样品通过填充柱，并将目标分析物与样品的其他组分分离。

HPLC方法可以将目标残留物与制剂的成分以及去污剂分离。精心设计的HPLC回收率研究可在一次运行中证明准确性，精密度，线性，范围，LOD和LOQ

通常，HPLC分析方法的设计是将API的含量定量至0.1%，使灵敏度远低于大多数计算的ARL。然而，高效液相色谱的灵敏度取决于目标残留物的化学结构和检测器，它可以定量分析残留。

HPLC测定方法可能很长，每次注射30-40分钟，这可能是快速处理样品的问题。

使用其他专属性测试方法，如GC、MS或IR，可在某些情况下使用，并且受相同的验证参数的约束。

#### 8.1.2.2 非专属性试验方法

TOC是最常用的非专属性检测方法，用于清洗验证。TOC分析涉及碳的氧化和产生的二氧化碳的检测。灵敏度降至ppm或ppb水平。一个精心设计的TOC回收研究还可以在在一次运行中证明准确度、精密度、线性、范围、LOD和LOQ。

在TOC分析中，检测到所有有机碳；因此，所检测到的任何残留物都必须视为目标残留物。TOC分析的残留物必须溶解在水中。这可能限制残留分析的有效线性范围。

在某些情况下，可使用其他非专属性试验方法，如pH或电导率，只需仪器校准。

如果提供了强有力的科学理由，以确保其适当，并为有效的清洁过程提供必要的控制，则在某些情况下，可使用其他非专属性方法（例如pH、电导率）。

### 8.2 生物负荷和内毒素的试验方法评估

#### 8.2.1 拭子回收方法评估

使用不干扰回收的溶剂进行设备冲洗。擦拭技术虽然比冲洗取样法有着特殊的优势，但其主要缺点是收集的生物负荷回收率低。回收率低的原因与拭子纤维基质有关，而棉签纤维基质阻碍了微生物细胞的释放。

QC实验室在审查清洁验证和常规微生物数据时应评估回收研究结果。如果回收率较低，则应将RCF应用于最终测试结果，以补偿采样方法的局限性并确定是否满足接受标准。

附录4描述了基于“使用拭子技术的新型改良生物负荷回收方法”（108）的标准拭子测试方法评估，对于标准生物负荷回收，拭子完成后通常将拭子划线至琼脂培养基上或转移至液体中介质，涡旋振荡约30 s，然后通过倾板或膜过滤法测试液体样品的制备（37）。

附录4和5描述了从拭子材料中收集和提取微生物的方法。建议使用商用拭子套件进行此项研究。可以使用许



多不同的市售拭子，尤其是用于表面采样的拭子。大多数棉签润湿溶液均包含乳化和中和缓冲液，以中和可能抑制微生物生长的清洁剂。乳化液提取拭子材料中的微生物并将其分散到溶液中。这样可以回收暴露于特定清洁剂的任何微生物。

应当指出，适用于化学清洁验证的典型回收规范不适用于微生物回收。对于生物负荷极限，50%回收非常突出；通常，获得的回收率约为5%-20%，有些公司仅将“增长”作为回收要求。某些材料（多孔）的生物负荷回收结果甚至可能更少。但是，本指南中描述的方法应有助于使回收率大于50%。

考虑到有一个因素会影响这些回收率，这在化学清洗验证中通常不是一个问题：微生物的存活率。

需要以下数据来计算限制：

- 最坏情况下的产品/设备组合
- 产品污染的最低标准（ $10^3$  CFU / g好氧细菌， $10^2$  CFU / g霉菌和酵母菌）固体）[46，109]
- 设备占总计数的10%（90%来自未知来源的污染）
- 0.1安全系数

根据USP<sup>21</sup> [46]和欧洲药典[109]，非无菌药物DP的微生物要求是：

- 控制总生物负荷
- 消除USP指示剂和有害微生物

通常在培养前需要将培养物充分稀释。否则，不会获得可以计数的单个菌落，而是形成所谓的“草坪”：成千上万个菌落彼此重叠。另外，接种是最慢的方法。大多数微生物至少需要24小时才能形成可见的菌落。通过使用菌落计数器，可以大大促进琼脂平板上菌落的计数。

为了定量培养物中的微生物数量，将微生物接种在具有生长培养基的培养皿中。如果将微生物细胞有效地分布（不铺展）在平板上，通常假定每个微生物细胞将产生单个菌落或CFU。然后对菌落计数，并根据铺在平板上的已知培养物体积计算细胞浓度。

计数菌落的主要技术是对每个菌落点计数一次。一种方法是将培养皿设置在网格背景上，并对每个网格单元中的菌落进行计数，以有条不紊的方式遍历所有单元。在培养皿背面标记计数的菌落也是一种有用的方法。

通常，您将需要至少计算三个板块；仅使用包含30到300个菌落的平板进行可靠的推断。菌落数量太多或菌落太少的平板需要重新稀释。另一种方法是使用菌落计数器来检查所有板，以确保一致的计数背景。

### 8.2.2内毒素表面采样

通常使用LAL方法从拭子和冲洗样品中检测出细菌内毒素。如果使用药签，则应在处理样品之前开发提取方法。

<sup>21</sup> USP <61>非无菌产品的微生物学检验：微生物计数试验。 USP <1111>非无菌药品的微生物学属性（46）；欧洲药典5.1.4“非无菌药物制剂和药用物质的微生物质量109”。

设备擦拭需要由合格的人员进行，使用由不会干扰测试的材料制成的无菌拭子进行。有几种类型的拭子可用于监测平坦或难以触及的表面，例如储罐的底部，O形圈，疏水阀，输送管线和U型弯头，尽管冲洗样品更容易采集。

“细菌内毒素测试可以通过动力学浊度法，动力学显色法或凝胶凝结法进行。但是，该动力学试验方法比凝胶凝结法具有明显的优势。”

“BET包括使用鲎试剂（LAL）分析液体样品或样品提取物。LAL是一种由鲎血液制成的试剂。在细菌内毒素的存在下，裂解物会根据技术反应形成凝块或引起颜色变化。将测试样品与由已知内毒素浓度制成的标准曲线进行比较。所有测试均至少进行两次。每次试验均包括阳性产物对照和阴性对照。”

“需要证明测试样品不会干扰检测内毒素的能力。这可以通过动力学测试方法的阳性产物对照（也称为加标回收率）和凝胶凝块法的单独抑制和增强试验来实现的法。” [110]

附录5介绍了开发内毒素拭子和冲洗回收方法的推荐分步方法。

### 8.3 支持清洁要求的微生物（病毒、支原体和TSE）研究

生物制药和生物工艺中清洁验证的挑战与传统的小分子化学残留物验证有所不同。在生物制药工业中，主要的问题是微生物污染，包括病毒、支原体、细菌、真菌和其他生物残留物，几乎所有这些都可以通过在清洗过程中使用氢氧化钠和其他碱性溶液来克服。

由于固有的挑战和可能的设施和/或实验室污染风险，大多数生产设施将涉及致病性或非植物性有机体的清洁方法/循环开发活动外包出去。这些研究产生的数据支持清洁周期的开发和验证，包括使用的清洁剂类型、取样方法和其他相关工艺要求。据了解，在处理所述生物体时，应实施特殊的生物处理、预防措施和控制措施。

上游过程的工艺开发和优化包括以下几个部分：

- 细胞系开发和工程
- 细胞克隆选择
- 媒体和饲料开发
- 生物工艺开发和规模扩大

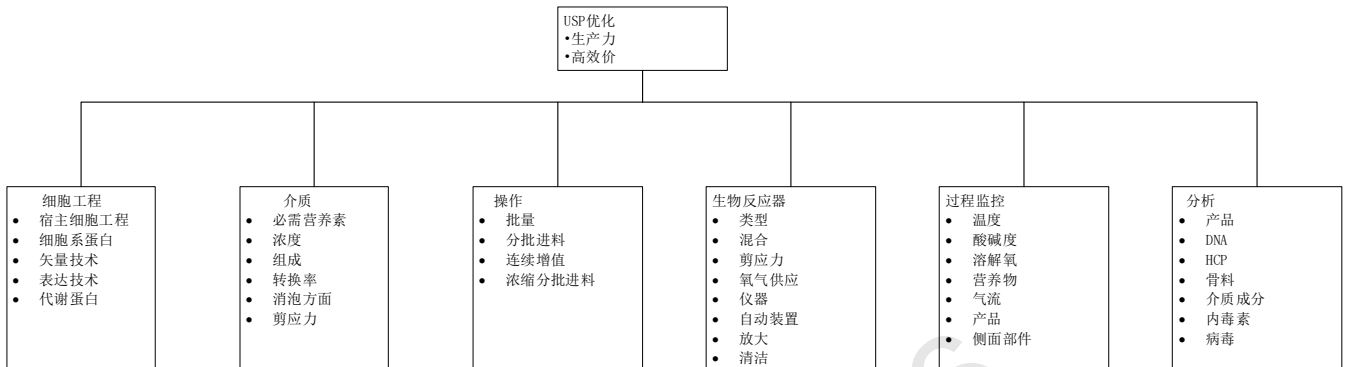
“反应器设计、细胞收集、过程控制和相应的分析也可以成为优化过程的一部分。。。这些领域被单独优化，并专注于高产品效价、高生产率和明确质量的强劲一代。。。[图8.1]示意性地显示了不同的优化区域，并列出了最重要的参数。”[111]

在实验室规模研究期间，该阶段的标准是执行必要的挑战，以验证从工艺流设备中清除特定生物制剂（分析）残留物至可接受水平。清洁剂的使用应与所有清洁生产计划一样受到控制，并且应可扩展到商业数量。在工艺开发、工艺特性描述、工艺转移和设置之后，GMP生产与清洁验证相结合。实验室规模研究的技术数据应移交给工艺开发小组。从实验室规模的研究（病毒去除等）到过程开发优化的清洁过程，保持对特定清

洗参数（如清洗溶液浓度、清洗方法和其他因素）的某种程度的控制是很重要的[111]。

图8.1：上游处理的优化区域和参数

经生物工程许可使用[111]



更多信息可以在BioReliance（112）的“清洁验证研究计划指南”中找到。

“用于清洁验证研究的模型微生物的选择和评估是制定去除/灭活方案的关键部分。选择过程应考虑生产过程中使用的设备和原材料的类型，模型微生物应为已知污染物或适当的污染物。相关模型，例如，所选择的细菌和真菌物种应代表环境，人类和材料来源的微生物菌群，并且应包括已知的抗微生物性物种。在标准微生物和细胞培养基中均能以高滴度的形式生长，并且易于在灵敏可靠的检测方法中检测到，对于清洁验证研究而言可能很重要的典型残留污染物包括：

- 宿主细胞蛋白质
- 脂类
- DNA/宿主细胞核酸
- 内毒素
- 碳水化合物
- 膜/色谱基质浸出物
- 洗涤剂
- 病毒
- TSE
- 支原体、细菌、真菌”

## 9. 设备问题与挑战

### 9.1 清洁工艺设备的设计方面

用于制药生产的工艺设备的设计应允许清洁所有产品接触表面区域。通常，过程清洁操作是COP和CIP的混合体。也就是说，为COP拆除了一些设备组件，其余部分则在线清洗。

以下概述了CIP与工艺设备集成的操作、完整性和安全性所需的设备和工艺的设计和制造方面。。

结构材料（MOC）-对于清洁性而言，正确选择结构材料是至关重要的，因此在清洁过程中不会损害设备的完整性。所有与清洁溶液接触的设备均应使用经不锈钢，玻璃或CIP可清洗弹性体等材料制成，具有相同耐腐蚀结构，并经验证适用于预期用途。

产品接触表面光洁度-与产品接触或可能成为外部工艺污染源的工艺设备表面，如飞溅或排水，被视为产品接触表面。这些表面应制造成适合工艺环境的适当规定光洁度（可接受的Ra值）。

溶液限制-出于操作和人员安全的考虑，控制溶液是CIP的基本要求。设备的设计必须限制用于冲洗、冲洗和冲洗的溶液。

设备和管道支架-出于操作和人员安全的考虑，设备和管道支架的需求是CIP的基本要求。设备和管道必须配备必要的刚性结构，以支撑重量、对准，并在工艺和CIP荷载条件下承受适当的间距。

自动焊接-高质量的自动轨道焊接接头最适合用于CIP服务的不锈钢输送系统中的所有永久性连接。

手工焊接-符合以下标准的高质量手工焊接适用于CIP服务：焊缝应完好（完全熔透，无泄漏、无裂缝、无凹坑或突出金属）、光滑/易于清洁，焊接接头和相关管道可排水。

接头连接-首选卫生夹具或活接头。如果满足以下条件，则可接受半永久性连接的其他法兰类型：

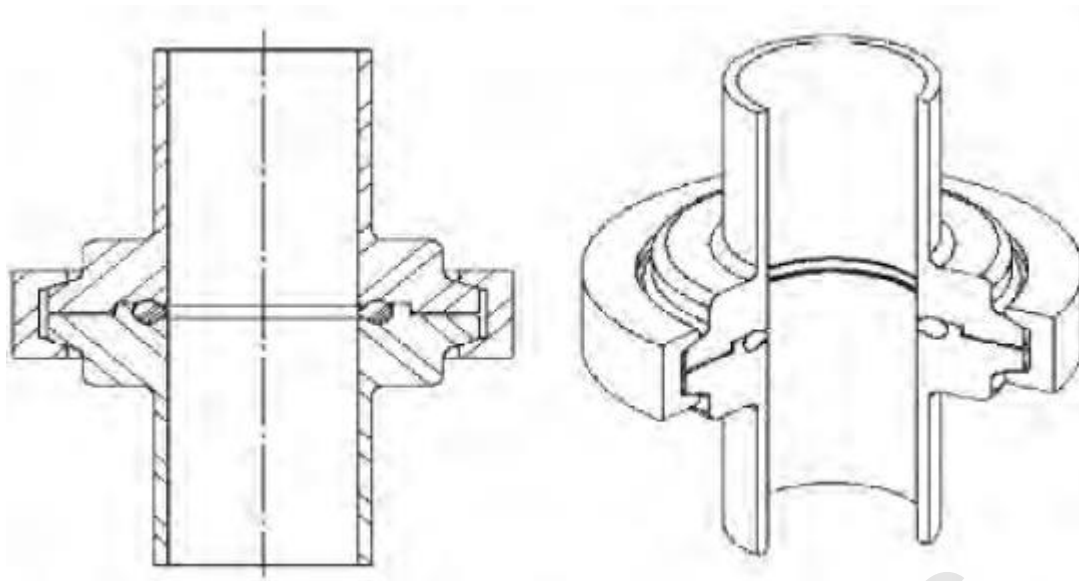
- 保持互连配件对准的接头和垫圈组件
- 垫片的位置应确保内表面光滑/齐平
- 保证垫圈内表面各侧的压力，以避免产品积聚在可能接头中的缝隙中，否则缝隙可能会“水密”

国家螺纹连接不适用于CIP服务，因为污垢会渗透到沟槽中，并且CIP溶液无法到达这些区域。压缩带软管卡箍不适用于CIP服务，因为会产生凹槽。

图9.1：带有凹形O形密封圈或密封的密封接头，或一部分为O形密封圈或密封表面的密封件接触清洁液

©2018. 3-A Sanitary Standards, Inc.经通用的3-A Sanitary Standard许可使用/改编。

要求，标准00-01。 (<https://www.techstreet.com/3a/pages/home>)。



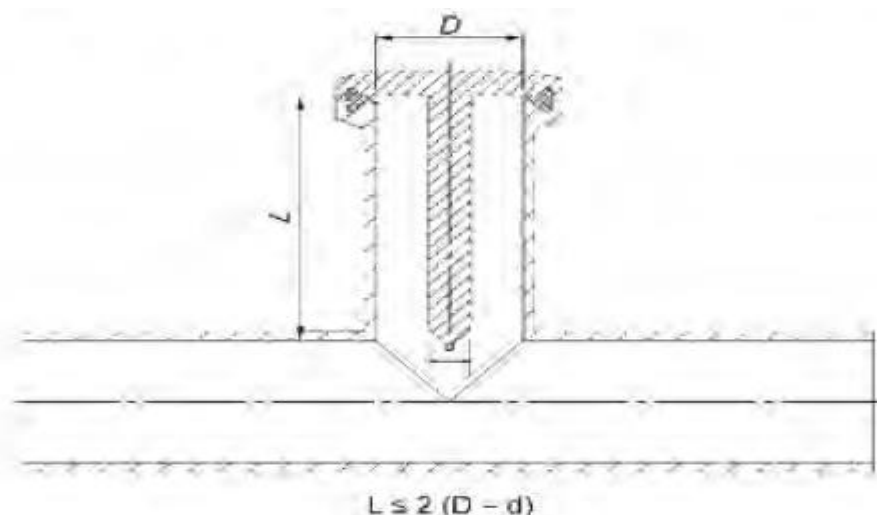
CIP可清洗阀门-卫生隔膜或立管压缩阀是CIP服务可接受的阀门示例。带有阀杆、阀座、空腔、螺纹和填料的阀门不适用于CIP，例如蝶阀和球阀。

拐角半径-所有拐角处的最小半径应为25 mm，无论是垂直还是水平。

机械密封-在封闭的加工系统中，机械密封在旋转设备的产品接触区域和外部环境之间提供屏障。对于CIP和SIP应用，密封件能够在密封件就位的情况下清洁（和消毒）产品浸湿的工艺区域。机械密封可防止微生物污染，并提供防尘的蒸汽密封、在工艺过程中实现压力和/或真空隔离的压力密封或无菌密封装置。密封材料必须能够承受工艺条件、清洁化学品和温度以及灭菌条件（如适用）。密封件可以是单机械结构或双机械结构。它们既可以是空运行的，也可以提供隔离消毒介质（如干净的蒸汽或无菌水）和液体或气体润滑剂。机械密封通常用于泵、搅拌器、混合器和其他类型的旋转设备。

死角-应消除超出湍流CIP流接触边界的管道分支（称为“死角”或“死管段”）。建议将支管或三通放在水平位置并且长度直径比（L/D）不超过2。垂直向上的分支在流体处理中不太受欢迎，因为它们可能夹带空气，阻止清洁溶液到达配件的上部。垂直向下的分支可能截留颗粒物。应考虑到阀门在管道长度内的位置，以及在清洁操作过程中阀门的关闭是否会造成难以清洁的死角，而当打开阀门时，死角是不存在的。

图9.2：工艺管线中三通支管的长径比（UD）© 2018. 3-A Sanitary Standards, Inc. 经 3-A Sanitary Standard for General许可使用，要求，标准 00-01. (<https://www.techstreet.com/3a/pages/home>).



维护-随着时间的推移，设备会发生老化，这可能会对清洁度产生不利影响。常见的老化区域有表面光洁度、旋转设备的机械密封、阀门部件、垫圈和O型环。纠正故障的纠正性维护和预防性维护确保工艺设备继续保持CIP清洁性的设计方面。

一些专业组织已经建立卫生清洁设计的标准、指南和实践，以解决卫生加工的清洁性问题。例如3-A SSI[30]、EHEDG[34]和ASME BPE[32]。

附录7介绍了CIP清洗工艺开发案例研究。

## 9.2 固体制剂处理

批量配制的固体原料药加工成成品剂型，如胶囊和片剂。单元操作包括干燥、研磨、挤出、制粒、压缩和包衣。

在固体制剂处理后的清理开始时，有一些残留区域需要拆分设备进行清洁，例如磨机、压辊和压缩机。

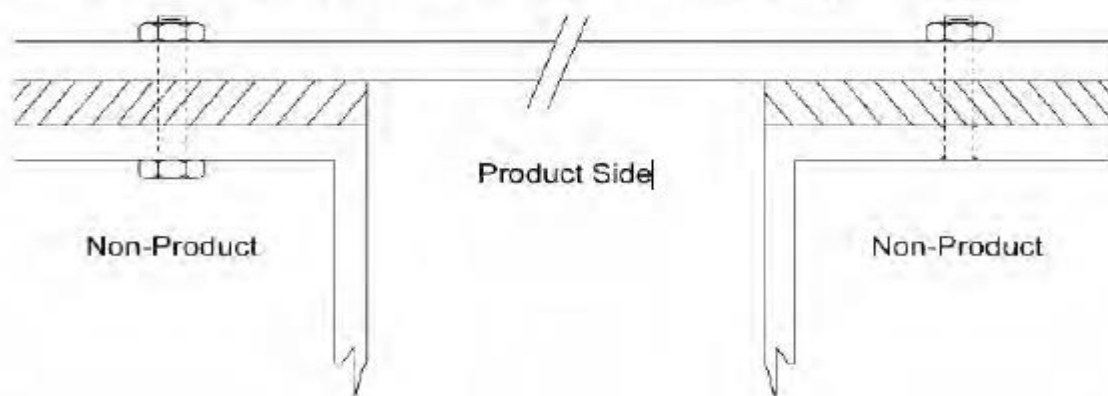
在批次之间使用真空系统进行手动清洁，以清除总残留物，适用于某些固体制剂加工设备，如压片机和胶囊填充机。这些类型的设备也可用于CIP可清洁结构中，这样加工区域完全隔离，因此粉末和清洁介质都不能进入机械区域。

CIP适用于较大的散装处理设备，如搅拌机和制粒机。在这种情况下，设备配有CIP喷淋装置，CIP回路的配置类似于容器清洗。可以使用泵以1.5 m/s的加压流量对直径达100 mm的互连产品管道进行CIP清洁，这是卫生设计行业标准（30，32，34）所采用的推荐速度。直径超过100 mm时，确保足够的流动压力和冲洗所需的流速可能会变得非常大。直径较大的管道可安装喷雾装置，以提供内部管道服务的周向湿润。通过这种方式，大直径管道所需的CIP流速大大降低。收集喷淋清洗管道的CIP回流并在低点排放。

法兰式配件和其他可供选择的半永久性连接件通常用于大直径固体加工系统。对于CIP，重要的是确保这些接头连接的完整性（光滑的表面，既不会产生缝隙也不会产生凸起），以确保清洁。

图9.3：产品接触接点处无半径的平坦密封面

要求，标准 00-01. (<https://www.techstreet.com/3a/pages/home>).



图译：Product Side（产品面）Non-Product（无产品）

对于多个操作连接的过程，可以通过阀门排序来建立CIP供应区。一个例子是喷雾干燥器、旋风分离器、布袋除尘器，以及与互连管道系统一起排放粉末的鼓式排放装置。同时向喷雾干燥机组的所有区域提供溶液覆盖的CIP流速可能会过高。因此，可以将不同的功能区域划分在一起，以便连续供应CIP，覆盖整个喷雾干燥机组。重叠区用于确保所有区域都符合CIP。顺序也是一个重要的考虑因素。

颜料、染料和色淀添加到彩色药片中可能很难去除。就其性质而言，着色剂是水不溶性盐和氧化物。常用的CIP去污剂有时无法单独发挥作用。可通过结合特殊配方的洗涤剂化学成分来改进着色剂的去除，以抵消工艺设备表面的电荷吸引，以及清洗液的高流速。

强大的化合物处理又增加了一层复杂性。由于需要隔离整个制造流程，高水平的控制要求不仅需要考虑生产过程的封闭操作，还需要考虑产品进料、排放和取样的清洁操作。包含的分体式阀体阀门允许隔离传输材料。这些阀门具有允许去污、CIP和SIP功能。见附录7-案例研究：建立就地清洁工艺的工艺参数。

### 9.3 无菌处理

无菌产品通常使用各种尺寸和类型的设备以液体形式制造，如混合容器、贮存容器、无菌过滤、填料和互连管道。也可提供无菌固体剂型，并使用冻干机、流化床干燥器、磨粉机、筛子和干燥器等设备。

用于无菌生产的设备不仅必须设计为有效清洁，而且还必须设计为有效的清洁后灭菌，因为微生物污染和化学污染一样令人担忧。

在大多数情况下，清洗大型设备（如容器和管道）使用CIP技术。在这些情况下，与固体配料设备一样，它们配有CIP喷淋装置，CIP回路的配置类似于容器清洗。互连管道通常较小（75 mm或更小），可以使用泵送加压流进行CIP清洗。

大型系统可以单独作为单独的区域进行清洁，但最常见的方法是进行清洁流体以规定的重复顺序穿过每个区域。

对于CIP系统，重要的是，设备的设计应允许清洗后的系统完全排水，因为任何残留的液体都可能成为微生物污染增长的蓄水池。应注意没有不要有可能妨碍整个系统排水的不利管道坡度。用于无菌生产的设备通常在

CIP循环的最后一部分使用0.22 um过滤干燥压缩空气吹干。

较小的设备，例如缓冲容器，通常被拆除，或者用手清洁，或者使用COP系统，如零件清洗机。非常小的物品，如灌装嘴，通常是在干燥柜中手工清洗和干燥。但是，一些灌装机喷嘴头可以通过CIP清洗到灌装机缓冲罐。如果填充喷嘴内部设计为可进行CIP清洗，则可将其作为CIP回路的一部分；但是，可能需要单独手动清洁填充喷嘴的外表面。

设备内表面的光滑度对于辅助清洁和防止微生物污染的粘附和保留非常重要。应规定适当的表面粗糙度（s级；20微英寸Ra即美国标准0.5um中国新标准Ra=0.4um）。无菌系统的设计应考虑到清洗后发生的系统灭菌。灭菌方法可以是干热（170°C持续1小时）或蒸汽（1.06 barG/121°C持续20分钟）。灭菌后，设备可保持在正压力下，以保持系统的完整性。

为了节省效率和成本，CIP供应和SIP供应和回流可以与SIP和冷凝路径共享尽可能多的管道。也可以将冷凝液滴管和疏水阀作为CIP流动路径的一部分，以确保这些区域清除可能对灭菌热传递产生不利影响的潜在工艺残留物（污垢）。

过滤器是无菌系统的一个重要组成部分，在CIP之前必须除去过滤介质。空过滤器外壳可设计为CIP或COP。构成系统无菌完整性一部分的过滤器应在拆卸进行清洁之前进行测试，以确保在测试之前清洗过程不会对过滤器的完整性产生不利影响

设备和管道的连接经常使用卫生的法兰型接头，例如Tri-Clamps®或DIN接头。它们由两个密封垫圈夹在一起的垫圈组成，密封垫圈之间夹有垫圈，可提供光滑，易于清洁的内部表面而无缝隙。

无菌系统中需要使用不会截留液体的阀门类型（产品或清洗后的清洗溶液）；因此，隔膜阀是最常用的类型。安装过程中正确的阀门方向可优化排水能力。

泵很难清洗和消毒。首选隔膜泵或蠕动泵等易于清洗和消毒的泵。在可能的情况下，无菌系统应使用重力进料或压力输送系统。

虽然容器中通常使用顶部或底部安装的混合器，但建议使用磁力耦合混合器，以避免使用密封件，因为密封件很难有效清洁，并且可能是微生物滞留区。磁耦合混合器的一个剩余缺点是很难从混合器背面取拭子样本或将其从容器支架上拆下进行清洁。

设备的设计应具有零或最小死角，并在可能的情况下使用低矮或无法兰/齐平安装的配件（例如齐平安装的观察孔）。提供特殊设计的薄型无菌端口密封垫圈。从容器侧壁的表面到无菌端口套圈的表面的偏移距离最佳为25 mm，这样CIP喷流可以向下覆盖容器侧壁并覆盖无菌端口套圈而不会留下阴影区域

仪器端口应尽可能用可消毒的隔膜保护。

人工清洗的验证困难，以及随后的灭菌（通常在高压灭菌器中使用蒸汽灭菌）是该行业采用一次性技术（SUT）的一些驱动因素，例如软管、胶囊过滤器和一次性填充针。这些设备为每批或每批产品提供新的，通常作为伽玛射线辐照无菌装置提供。一旦使用，它们就被丢弃，不需要使用后清洁。



另一个需要考虑的常见清洁设计挑战是用于制造多种产品的冻干架。尽管冻干机架被认为是产品的间接接触区域，但对于这些表面的清洁要求，业内一直存在相当大的争议。

CIP的有效性在系统确认期间通过向试验箱喷洒可检测标记材料（如荧光素）并在适当的再确认期内通过紫外线灯的检测确认去除效果。由于冻干架表面不与产品直接接触，因此通常不需要进行常规特定或非特定测试。应制定基于风险的方法，以确定是否需要额外的控制措施，特别是当设备被分配用于高危害活性物质时。

#### 9.4液体、乳霜和软膏

用于液体、乳膏和软膏的加工设备的特点是形成、混合和泵送由API上添加剂（如油、水、蜡、润滑剂、乳化剂、稳定剂、增稠剂和着色剂）组成的粘性乳液。单元操作包括粉末/液体分散器、均质器、转子-定子混合器、双行星混合容器、高剪切混合器和容积泵。再循环和输送管道也需要清洁。

在这些操作中使用的容器应按照与类似制药操作中使用的相同的卫生清洁设计标准来制造。例如，易受微生物污染的产品需要具有与制造无菌产品相似的设计特征的设备。

搅拌轴、叶轮和挡板需要倒圆角和边缘，以防止污垢滞留，并允许清洗液流过表面。最好尽可能采用焊接结构。暴露的螺纹不应用作部件连接的方法，以避免清洗液无法接触到污垢。当使用螺纹时，隔离O型环位于螺纹和产品接触区域之间。盖形螺母（如果使用）应具有圆头，而不是方形边缘，并用隔离O型环密封。

卫生机械密封在容器入口处隔离搅拌机轴。如果容器底部需要一个稳定的轴承来支撑搅拌轴，其设计和公差应允许清洗液流过表面。

带有圆形叶片边缘的斜叶片“海洋推进器”型混合器可通过在上述喷淋装置提供的CIP覆盖范围内缓慢旋转进行清洁。具有平板和轴向叶片的混合器，例如Rushton涡轮机，需要从平板表面的上方和下方都覆盖喷雾装置。

#### 9.5API处理

用于清洁生物污垢的典型酸、碱和表面活性剂化学成分可能不适用于API工艺残留物。这些洗涤剂通过水解和降解作用于蛋白质、脂类和碳水化合物。然而，API加工中使用的化合物的溶解性和降解性取决于残留物材料的特定化学性质。在某些情况下，需要挥发性溶剂。根据所采用的清洗化学方法，也可以先循环溶剂，然后再用酸碱洗涤剂进行生物负荷和表面矿物堆积的清除。

根据产品性质，API材料的化学合成和加工可能需要专门的防腐设备。如果不锈钢或其他耐腐蚀合金适用于工艺环境，则应按照卫生清洁设计标准和规范[30、32、34]制造设备。在某些情况下，加工设备的产品接触面内衬和/或涂有耐腐蚀材料，如硼硅酸盐玻璃和聚四氟乙烯（PTFE）。采用耐腐蚀衬里和涂层需要增加距离和半径尺寸，超出卫生可清洁设计的通常可接受的距离和半径尺寸。

API工艺中典型的高压法兰式配件适用于CIP清洗，前提是垫圈居中与内径齐平，且不会产生缝隙或凸起。

大直径管道，如产品添加斜槽、输送斜槽和直径达100 mm的塔顶冷凝器管道，可使用泵送加压流进行CIP清洗。直径大于等于100 mm时，管道可配备喷雾装置，以提供内表面的周向湿润。这样可以大大降低必要的CIP

流速。

API反应器排气冷凝器的传统清洗是通过溶剂蒸发和回流完成的。这种方法使用大量溶剂并延长时间，结果可能无法完全清洁。在通风冷凝器换热器的设计中可能需要特殊调节，通过再循环和/或喷淋装置覆盖来实现有效的CIP清洗。

有时有必要对主要设备（如容器）使用CIP清洗，并对可拆卸非CIP阀门和其他部件采用COP。

### 9.6生物技术设备

生物技术产品可以定义为使用发酵或生物反应器类型工艺生产的重组蛋白或治疗性肽。生物技术设备可视为三个不同的过程：

- 由生物反应器链组成的上游过程
- 下游/纯化系统，通常包括纯化过程每个部分的独立单元操作
- 填充和完成操作

生物技术设备与无菌产品类似，但有以下区别：

- 由于病原微生物特性或后处理后的生存风险，或需要在处置前处理废物残留物，因此在清洁之前可能会进行灭菌处理。
- 如果没有使用之前的灭菌过程，废物清洗液可能含有活生物体；因此，在释放到主废物系统之前，使用过的清洗液先被送到“杀死”系统。
- 如果可以证明清洁过程导致活性蛋白质变性或失活，并且这些失活或变性片段不会产生药理作用，或者如果可以证明在随后的纯化阶段可以去除残留物，则可以简化上游系统的清洁验证[21 J]。

上游工艺通常包括生物反应器、培养基制备容器和后生物反应器设备，如离心机、过滤系统和均质器。这些可以使用传统的CIP系统进行清洁。

与无菌产品系统一样，容器和三通管中的死角应尽量减少，并垂直或向下倾斜安装，以确保完全排水。所有管道和互连应完全可排水，并朝排水点向下倾斜。由于加工设备的复杂性，CIP通常被划分为清洗区和顺序操作的CIP路径。使用单次冲洗和循环清洗的混合液。

CIP供应管道和SIP供应管道通常共享尽可能多的管道，同样，CIP和蒸汽冷凝管道也是如此。由于CIP和冷凝水管线通常共用同一个低点排水点，因此通常将其结合起来。冷凝水疏水阀应包括过程过滤，以防止工艺残渣堵塞疏水阀。

下游操作包括单一单元操作，如色谱和超滤系统。在清洗色谱树脂柱和超滤膜方面有许多考虑因素。在设计色谱树脂和膜的加工步骤时，工艺开发团队可根据使用目的和供应商建议制定清洁工艺。清洁效果的专门评估用于色谱树脂的清洁验证。如果使用固定容器，则通常安装有喷雾球，并使用固定或移动CIP系统清洗站进行清洁。移动式容器通常通过移动到固定位置的CIP系统清洗站进行清洁。填充/完成操作与用于无菌溶液的操作非常相似，通常相同，并且以相同的方式进行清洁。

与无菌产品系统一样，SUT正在更换缓冲和培养基容器、互连管道、过滤器，以及尺寸达2000 L的完整生物反应器，以及完整的SUT最终填充系统

#### 9.7临床和研究用药品（IMP）

对于临床或IMP，可接受清洁验证。在这种情况下，验证过程中应有足够的数据来支持设备是清洁得并可供进一步使用的结论。清洁后使用的设备设计、检查、试验方法和验收限值应反映交叉污染风险的性质[113、114]。然而，当对临床和IMP设备进行清洁验证时，本ISPE指南中提出的原则和建议适用。

清洁程序的开发可以在开发阶段进行，以便当产品准备好投入商业生产时，为验证活动制定清洁程序。

#### 9.8包装设备

包装设备可能直接影响产品的质量属性，或者可能具有与产品直接接触的表面。例如片剂填充物、液体填充物和泡罩机。一些产品的接触面，如片剂泡罩线上的进料刷，不容易清洁和验证，因此要求它们专用于每种产品。

主包装设备的清洁注意事项与产品与表面接触的其他设备没有区别。产品接触面应采用适用于其他产品接触面或关键面的相同原则进行清洁和验证。清洁设备的程序可能包括需要定义和验证的手动步骤。通过风险评估来评估清洁程度或设备中专用部件的使用，以确定交叉污染的风险。专用线（单个产品设备）可能需要验证清洁步骤，并在事件发生后移除最初制造的产品。

#### 9.9专用设备

为降低其他产品交叉污染的风险，设备可专用于单个产品或类似产品组。清洁验证应包括目视清洁度、清洁剂去除、潜在微生物污染、制造活动时间和保持时间（DHT、CHT）。去除API也是一致的。因此，可能需要API清理数据。清洁程序应避免因产品堆积或降解而造成污染的风险。参见第6.1.6节。

一旦清洁过程得到验证，清洁效果将以适当的间隔进行监控[20]。所有专用设备需要明确标识，并通过变更控制评估专用状态的任何变化。

#### 9.10一次性技术设备

SUT设备的应用提高了上市速度并推动了创新。SUT的使用代表了行业的一个趋势，当市场需要一个小批量的快速设置用于临床和上市目的时。原则上，考虑到一次性使用的用途，用作SUT一部分的一次性元件可能不需要清洁。但是，在这种情况下，供应商规范应说明收到的设备的确切清洁要求。

当前用于一次性系统的供应商产品包括制造过程所需的大多数设备（例如，容器，混合器，生物反应器，离心机，色谱柱，过滤器，泵，隔离器和填料）。一次性连接器，传感器，采样系统和管焊机可满足运营需求。大规模过程可能包含一些SUT组件以及在CIP或COP使用之间清理的组件的混合方法。

## 10. 制造操作方法及其对清洁规范和要求的影响

当我们考虑到不同类型的技术、设计和方法可用于制造监管产品时，其经营前景非常广阔：

- 设施布局（例如，不同操作，物料和设备流程之间的隔离程度，以及环境条件）
- 制造工艺和平台（例如批处理，连续操作，活动，保留时间和控制）
- 经营理念（例如，单产品与多产品，生产线许可方式，产品转换和及时操作）

所有这些选项都可能影响清洁策略。本章回顾了一些最常见的情况，并提供了确定清洁要求时要考虑的要点。

### 10.1 设施布局和隔离

设备布局通常设计为适合工艺和操作要求。但是，设施可能会被扩展或重新调整用于制造不同的产品，通常会根据现有设施调整工艺和系统。设施布局影响物品进出操作区域（流程）的方式。

设施流动影响物料，产品，样品，人员，设备和废物的移动。将隔离概念应用于这些流程，以避免对产品质量或人员安全产生任何负面影响。例如，

在整个设施内通常避免产品流和废物流交叉，以确保在操作过程中产品不会发生交叉污染。

控制措施用于减轻交叉污染的风险。产品接触面的基本清洁要求不会改变；但是环境中的生物负荷水平，设施表面污染水平以及操作区域之间的距离可能会影响清洁程序某些方面的方法（例如，洁净服水平，微生物监测程序，消毒和消毒方法，样品存储位置，表面清除尘土，以及控制需求）。

可以使用其他物理隔离措施来控制交叉污染的风险。例如，使用中央盥洗室来清洁设备而不是在同一处理室中进行清洁，可以减轻清洁后的设备暴露于某些环境污染物的风险。中央盥洗间应考虑将干净的设备/脏设备存储起来，以及将最初漂洗过的设备与最终漂洗过的/干燥的设备隔离开。<sup>22</sup>在容易受到外来因素和病毒污染的过程中，物理屏障旨在将病毒前的过滤物流与病毒后的过滤流隔离。另一个隔离方案是时间隔离，即在执行其他操作时不执行某些操作。

<sup>22</sup>从交叉污染的角度来看，最好在室内尽可能多地清洗设备。如果设计或操作不当，中央盥洗间可能会增加交叉污染的风险。应该考虑进行风险评估，以确定实现适当隔离的最佳控制措施。

### 10.2 制造工艺和平台

#### 10.2.1 制造平台

制造技术一直在不断发展，以确保质量，增加灵活性并提高成本。平台模型提供了一组固定的设备和单元操作，以在制造类似工艺（例如小分子制剂，压片操作和单克隆抗体）时最大程度地提高灵活性。平台流程还可以促进制造地点之间的技术转让，并提供提高执行效率的机会。

在为平台过程设计清洁程序时，可以为平台定义工艺保持量，工艺持续时间和其他工艺参数。这种标准化可以使简化的清洁程序合理化，这些参数不随产品的变化而改变（例如，取样位置、取样频率和目视检查程序）。污物的类型或最坏情况下的产品特性决定了剩余的清洁参数。

### 10.2.2连续制造

连续制造提供了另一个机会，可以提高批处理过程的质量，生产率和效率。该技术增加了传感器和在线分析的使用，以测量和监视CPP。要考虑的其他方面包括：

- 引入清洁周期作为连续处理的一部分
- 取样方法的合理性（例如，取样类型，频率，位置）
- 当工艺流特性改变时，对最坏情况下的污垢剂进行论证
- 部件和传感器清洁与一次性使用的理由
- 解决生物膜和结垢的方法
- 拆卸设备进行清洁的影响
- CHT和DHT的定义
- 清洁频率的合理性

### 10.3 设备选型

设备的选择可能会影响清洁方法。支持强大的清洁过程的常见要求包括：

- MOC-与清洁剂兼容
- 表面光洁度-防止难以清洁的表面
- 防止死角
- 排水能力-防止清洁后积水
- 处理速度和体积-促进湍流和清洁剂覆盖
- 阀门的选择-确保它们具有正确的MOC，兼容的产品接触垫片，可清洗并正确排放，有关其他设备设计的注意事项，请参阅第9章。

### 10.4非产品和间接产品接触面

保持清洁设备的主要原因是防止交叉污染，从而防止产品掺杂。非产品接触表面可能会对其他产品接触表面造成污染的风险，因此应作为系统或设施整体清洁策略的一部分加以解决。例如，肮脏的表面可能积聚先前批次的灰尘或残留物，并随着时间的流逝，存在对其他表面污染的风险。非产品接触表面应为VC。清洁非产品接触表面的频率和程度取决于设备类型，使用频率以及对交叉污染风险的评估。

非产品接触表面的示例是处加工间内的地板，墙壁，桌子和天花板。

另一个可能影响降低污染携带风险的总体控制策略的表面积是间接产品接触面。这些区域被视为设备的一部分，在多个产品之间共享，但并非有意经过API处理路径。

间接产品接触面的示例为：

- 压片机和封装机内的间隙空间
- 流化床干燥机过滤器外壳

- 托盘干燥箱内腔
- 冻干架

这两个表面区域（非产品接触表面和间接产品接触表面）具有基于风险的程序清洁和监视方案；但是，这些不在清洁验证范围内。

清洁验证的范围应集中在其基础和分析数据收集上，以围绕产品接触表面进行过程控制。

#### 10.5 操作原理

实施清洁程序时应考虑操作原理。例如，工厂可能希望尽量减少对难以清洁的产品使用共用设备，以提高运营效率。

这些类型的产品可以使用专用的设备或专用的零配件。该决定简化了清洁要求并提高了生产效率。

可替代地，相同的设施可以通过不将设备专用于特定产品而偏好最大的灵活性。在这种情况下，清洁程序需要适当的严格性以确保使用清洁设备，而与产品类型无关。

#### 制造活动

通常采用活动作为一种手段，通过最小化转换和清洁事件来提高操作的生产率。在证明活动操作的合理性时，考虑确定一个基线流程（例如，每个活动一个批次），然后评估以逐步方式将活动扩展到其他批次。这种方法允许收集必要的的数据，以证明处理时间更长。最坏情况考虑到残留物属性、活动持续时间、活动频率、定期清洁事件之间的时间以及批次之间的中断时间。产品质量和进入后续批次的残留物应被视为清洁验证方法的一部分。

### 11. 变更控制

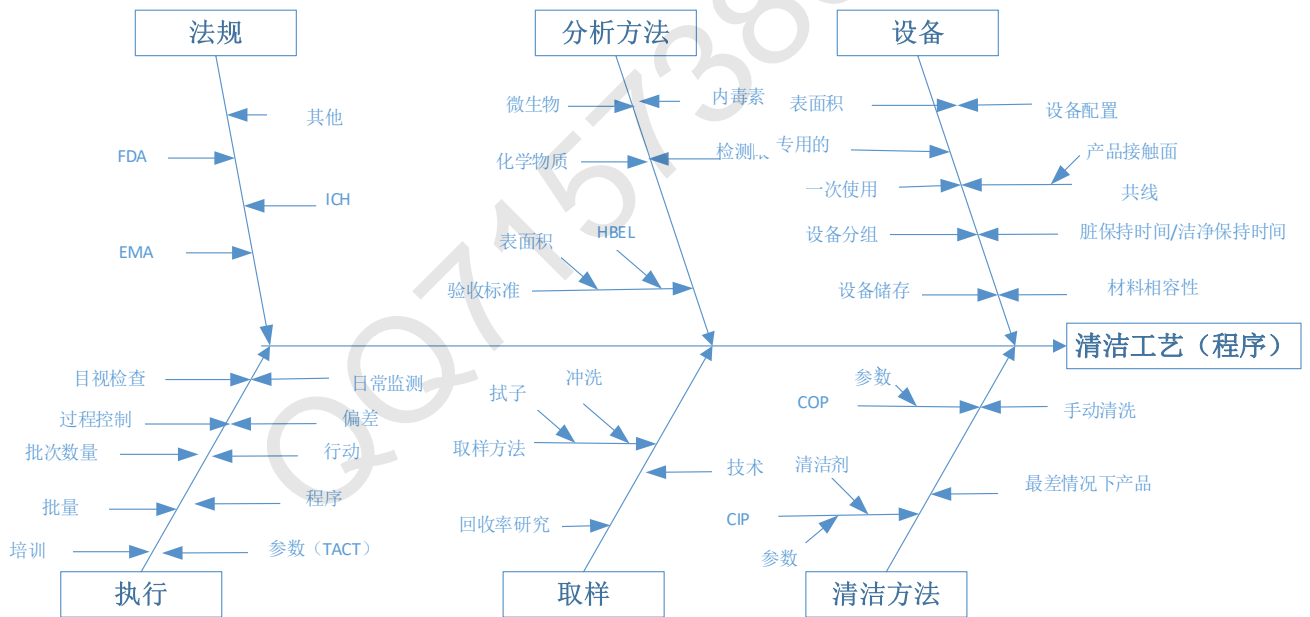
一旦建立了经过验证的清洁程序，就需要对更改进行管理，以确保清洁过程保持受控状态。变更管理是评估，批准和实施变更的系统方法。它包括对在整个清洁过程生命周期中可能影响CPP和/或清洁效果的所有更改的监督。

公司的质量体系应有必要的程序来定义和建立变更管理体系。使用QRM原则，变更管理系统根据经过验证的清洁过程的风险对变更进行分类。这些风险范围从对清洁过程的高影响到低影响或无影响。本节提供有关在更改经过验证的清洁过程时应采取的措施的原则和指导。鉴于行业，产品和制造工艺的多样性，已建立公司的质量体系优先于本节中提供的原则。

#### 11.1 经过验证的清洁工艺的要害

经过验证的清洁过程取决于多个方面，以确保一致性和可重复性，并监控最关键的方面。这些要素的更改通过更改管理来控制。图11.1中的鱼骨图说明了经过验证的清洁过程的控制要素。

图11 .1：经过验证的清洁过程的要素



清洁过程的修改需要进行影响评估，并可能启动变更管理。清洁方法的更改，新产品的引入，制造工艺的更改（例如参数，批量），关键参数，设备配置或表面积或分析方法的更改可能会触发变更管理，而这些更改可能具有很高的影响力。SME和清洁人员将评估所有清洁更改是否受到影响。

以下各节提供了执行某些更改时可能采取的措施的示例。表11.1至11.5所示的变化表明，变化的影响（低，中，高）与保持清洁过程处于控制状态所需的措施之间存在某种关系。通常，更改对清洁过程的影响越大，将其恢复为已验证状态所需的动作就越多。下表未涵盖所有可能的示例或条件

变更管理系统确保检查和评估每个相关变更对清洁验证状态的影响。因此，可以确定是否需要重新验证或进一步的动作。

## 11.2相应动作的变化示例

表11.1至11.5仅包含示例，仅用于说明。这些表未列出所有可能的更改；但是，它们根据变更对清洁能力的相对风险和影响提供了变更管理操作的方案。无法针对所有情况定义适当的措施，因为这取决于每个设施的风险状况，清洁过程的知识程度以及提交给产品的监管文件的详细信息。

## 11.2.1技术系统和设备设计

技术系统包括用于执行清洁过程的所有设备，设施，公用设施和机组操作。系统具有设计特征（MOC，垫圈，容纳容积等），仪器（温度，流量，压力，电导率等）以及使它们独特的程序。技术系统的变更需要评估影响。请参阅表11.1。

评估设备和技术系统变更时要考虑的其他方面是：

- 设备和管道中清洁剂的覆盖范围（核黄素测试，驱油周期）
- 喷淋球的使用（压力，操作角度，流量）
- 系统容纳量（管道，储罐，阀门）
- 清洁周期后的干燥度（干燥，存放，排水，无停滞液体）
- 维护程序（维护后的清洁周期，如更换，垫圈和其他产品接触组件）

表11.1：变更评估评估示例

清洁区域	变更	可能有影响	对验证状态的影响			可能的行动 1=文档更新；2=确认 3=验证；4=监管提交			
			L	M	H	1	2	3	4
技术系统 (设施、设备、系统)	构造物新材料	兼容性 清洁性			×	×	×		×
	随频率变化的膨胀弹性体	清洁效果		×		×		×	
	最大清洁面积	清洁效果		×		×		×	
	设计空间内的清洁参数	清洁效果	×			×	×		
	超出设计空间的清洁参数	清洁效果			×	×		×	×
	提高自动化水平	清洁效果		×		×		×	
	手动清洗到自动清洗	清洁效果		×		×		×	
对验证状态的影响：L=低影响，M=中等影响，H=高影响									
可能的行动 1文件更新是指修改现有文件、计划或程序，以添加新的信息或条件。 2确认是指在不执行完全清洗重新验证的情况下确认清洗过程的各个方面或扩展参数。 3.验证意味着执行完全清洁验证。 4监管提交是指将变更提交给监管机构进行审查和/或批准。									

## 11.2.2清洁方法

清洁方法影响待清洁表面的作用程度。清洗方法的改变（手动刷、擦拭、化学清洗、自动清洗等）会对清洁效果和条件产生影响。在评估清洁方法变更时，了解最坏情况的构成以及提议的变更是否仍能在这些条件下运行是很有用的。如果变更引入了已知设计空间之外的参数，则需要影响评估，以评估对清洁过程的潜



在影响。在记录新参数的更改到完全重新验证之间，将清洗过程保持在验证状态范围内的操作。见表11.2。

表11.2：清洁方法评估示例

清洁区域	变更	可能有影响	对验证状态的影响			可能的行动 1=文档更新；2=确认 3=验证；4=监管提交			
			L	M	H	1	2	3	4
清洁方法	关键清洗参数	清洁效果			×	×		×	×
	非关键参数	清洁粘稠度	×			×	×		
	清洁溶液	清洁效果		×		×		×	×
	清洁程序	清洁效果		×		×	×		
	最差情况下的产品	清洁限度			×	×		×	×
	脏保持时间更改	清洁效果			×	×		×	×
	洁净保持时间更改	产品质量			×	×		×	×
	延长活动时间	最差情况			×	×		×	×
对验证状态的影响：L=低影响，M=中等影响，H=高影响									
可能的行动									
1文件更新是指修改现有文件、计划或程序，以添加新的信息或条件。									
2确认是指在不执行完全清洗重新验证的情况下确认清洗过程的各个方面或扩展参数。									
3.验证意味着执行完全清洁验证。									
4监管提交是指将变更提交给监管机构进行审查和/或批准。									

### 11.2.3取样

评估采样方法的变化（拭子，抹布，仪器扫描，冲洗样品）对回收率研究和清洁过程的影响。验证之前应确定采样位置；因此，评估采样位置的变化对清洁过程的影响。参见表11.3。

表11.3：示例抽样变更评估

清洁区域	变更	可能有影响	对验证状态的影响			可能的行动 1=文档更新；2=确认 3=验证；4=监管提交			
			L	M	H	1	2	3	4
取样	取样位置	最坏情况的假设		×		×			
	样品回收技术（冲洗与拭子等）	%回收		×		×	×		
	储存	样品稳定性			×	×			
	拭子面积	%回收，位置		×		×	×		
	试样片材料	%回收		×		×	×		
	残留峰值水平	%回收		×		×			
	峰值水平和重复次数	%回收；清洁程序			×	×	×		
	回收系数测定	%回收；清洁程序			×	×	×		
	拭子类型	%回收；清洁程序			×	×	×		
	拭子数量	%回收；清洁程序			×	×			
	拭子溶剂	%回收；清洁程序			×	×	×		
	样品容器	%回收；分析方法		×		×			
	萃取溶剂	%回收			×	×	×		
	萃取技术	%回收			×	×	×		

	萃取时间	%回收			×	×	×		
	测试方法	数据		×		×		×*	
	取样方法	%回收			×	×	×		
对验证状态的影响：L=低影响，M=中等影响，H=高影响									
可能的行动									
1文件更新是指修改现有文件、计划或程序，以添加新的信息或条件。									
2确认是指在不执行完全清洗重新验证的情况下确认清洗过程的各个方面或扩展参数。									
3.验证意味着执行完全清洁验证。									
4监管提交是指将变更提交给监管机构进行审查和/或批准。									
*评估清洁过程影响的方法验证和等效性确定									

#### 11.2.4分析方法和测试

对分析方法进行验证，以确保准确度、精密度、专属性（如适用）、稳健性和线性。对已验证分析方法的更改需要对分析控制的影响进行适当的评估。见表11.4。

表11.4：示例方法变更评估

清洁区域	变更	可能有影响	对验证状态的影响			可能的行动			
			L	M	H	1	2	3	4
分析方法	化学物质分析方法	检测限或定量限			×	×			
	最坏情况下需要新分析方法的产品	检测限；验收标准			×	×		×	
	从滴定法或薄层色谱法到高效液相色谱法的化学分析	检测限或定量限			×	×		×	×
	微生物方法从传统微生物学到快速微生物方法	微生物检测结果			×	×		×	×
	目视检查方法和培训人员（使用加标的试样片）	检测残留物的能力			×	×		×	
对验证状态的影响：L=低影响，M=中等影响，H=高影响									
可能的行动									
1文件更新是指修改现有文件、计划或程序，以添加新的信息或条件。									
2确认是指在不执行完全清洗重新验证的情况下确认清洗过程的各个方面或扩展参数。									
3.验证意味着执行完全清洁验证。									
4监管提交是指将变更提交给监管机构进行审查和/或批准。									

#### 11.2.5残留物限值、验收标准和规范

残留限量是为了确保先前产品的残留物或污染物不会影响下一个产品的质量属性。作为最低要求，清洁过程应使表面得到视觉清洁。为活性成分和清洁剂制定了附加标准。对这些限值的更改需要评估对清洁验证的影响。见表11.5。另请参阅附录8，了解将新产品引入多产品设施的案例研究。

表11.5：残留限量评估示例

清洁区域	变更	可能有影响	对验证状态的影响			可能的行动 1=文档更新；2=确认 3=验证；4=监管提交			
			L	M	H	1	2	3	4
可接受标准	新产品的引入不能作为最差的清洁情况	最差情况计算	×			×	×		
	新产品的引入作为最差的清洁情况	清洁效果， 清洁限值			×	×		×	×
	新法规要求超出当前清洁程序	清洁效果			×	×		×	
对验证状态的影响：L=低影响，M=中等影响，H=高影响									
可能的行动 1文件更新是指修改现有文件、计划或程序，以添加新的信息或条件。 2确认是指在不执行完全清洗重新验证的情况下确认清洗过程的各个方面或扩展参数。 3.验证意味着执行完全清洁验证。 4监管提交是指将变更提交给监管机构进行审查和/或批准。									

## 12. 附录1-示例：拭子回收执行研究

本附录提供了拭子RF测定示例（如表12.1和12.2所示），其RF测定的可接受范围为加标量的70%-110%，相对标准偏差为15%。详细讨论见第7.1节。其他信息载于第6章。

表12.1：回收执行示例

经著作权人许可使用。信息最初出现在Pharmaceutical Technology [87]

示例1				示例2			
残留	API (ARL=100µg/25 cm <sup>2</sup> 样品)			残留	API (ARL=100µg/25 cm <sup>2</sup> 样品)		
峰值水平 (100ug/样品)	分析 (ug/样品)	%回收率	%RSD	峰值水平 (100ug/样品)	分析 (ug/样品)	%回收率	%RSD
试样片1	114	91		试样片1	114.3	91	
试样片2	113.4	91		试样片2	113.4	91	
试样片3	112.3	90		试样片3	112.3	90	
3个试样片平均值	113.2	91	0.5	3个试样片平均值	113.2	91	0.6
峰值水平 (125ug/样品)	分析 (ug/样品)	%回收率	%RSD	峰值水平 (125ug/样品)	分析 (ug/样品)	%回收率	%RSD
试样片1	90.3	90		试样片1	90.3	90	
试样片2	92.5	93		试样片2	92.5	93	
试样片3	87.6	88		试样片3	87.6	88	
3个试样片平均值	90.1	90	2.0	3个试样片平均值	90.1	90	2.8
峰值水平 (50ug/样品)	分析 (ug/样品)	%回收率	%RSD	峰值水平 (50ug/样品)	分析 (ug/样品)	%回收率	%RSD
试样片1	46.4	93		试样片1	46.4	93	
试样片2	44.8	90		试样片2	44.8	90	
试样片3	44.5	89		试样片3	44.5	89	
3个试样片平均值	45.2	90	1.7	3个试样片平均值	45.2	90	2.3
峰值水平 (5ug/样品)	分析 (ug/样品)	%回收率	%RSD	峰值水平 (5ug/样品)	分析 (ug/样品)	%回收率	%RSD
试样片1	4.0	80		试样片1	3.0	60	
试样片2	4.2	84		试样片2	3.2	64	
试样片3	4.1	82		试样片3	3.1	62	
3个试样片平均值	4.1	82	1.7	3个试样片平均值	3.1	62	2.3
		%回收率	%RSD			%回收率	%RSD
平均回收率 (n=12)		89	4.5	平均回收率 (n=12)		89	1.5
在例1中，所有回收率高于>70%，总体%RSD<15%。RF是所有回收数据的平均值				在例2中，5µg/样品的回收率低于70%回收水平和调查不能改善回收（见下文）			

在实施例2中，回收仅使用9个样本，取其平均值。可尝试在50µg/样品和5µg/样品之间的水平进行回收，以确定准确回收的极限。这可能不是附加值，因为低峰值水平比ARL低20倍，精度在ARL附近更关键。很好理解5µg/样品周围的数据不那么准确；但是，这种有限的准确度不会影响样品是否通过或达到ARL清洁极限。

如果%RSD超过15%，将使用相同的策略。

例2也是一个很好的例子，说明了为什么不使用单一最低回收率作为RF。在本例中，最低RF为60%。如果使用该方法对人员进行擦拭，则人员可能会以90%的回收率回收材料，因此不合格，因为他们的RF比确定的60%的RF高30%。

表12.2：其他回收率执行示例

残留	API (ARL=100µg/25 cm <sup>2</sup> 样品)			残留	API (ARL=100µg/25 cm <sup>2</sup> 样品)		
试样片类型	不锈钢			试样片类型	阳极氧化铝		
峰值水平 (100ug/样品)	分析 (ug/样品)	%回收率	%RSD	峰值水平 (100ug/样品)	分析 (ug/样品)	%回收率	%RSD
试样片1	137.0	110		试样片1	75.0	60	
试样片2	135.5	108		试样片2	93.8	75	
试样片3	139.3	111		试样片3	62.5	50	
3个试样片平均值	139.6	110	0.7	3个试样片平均值	77.1	62	16.7
峰值水平 (125ug/样品)	分析 (ug/样品)	%回收率	%RSD	峰值水平 (125ug/样品)	分析 (ug/样品)	%回收率	%RSD
试样片1	90.3	90		试样片1	65.1	60	
试样片2	92.5	93		试样片2	50.0	75	
试样片3	87.6	88		试样片3	44.9	50	
3个试样片平均值	90.1	90	2.8	3个试样片平均值	53.3	62	16.7
峰值水平 (50ug/样品)	分析 (ug/样品)	%回收率	%RSD	峰值水平 (50ug/样品)	分析 (ug/样品)	%回收率	%RSD
试样片1	46.4	93		试样片1	32.5	65	
试样片2	44.8	90		试样片2	27.6	55	
试样片3	44.5	89		试样片3	28.9	58	
3个试样片平均值	45.2	90	2.3	3个试样片平均值	29.7	59	7.1
峰值水平 (5ug/样品)	分析 (ug/样品)	%回收率	%RSD	峰值水平 (5ug/样品)	分析 (ug/样品)	%回收率	%RSD
试样片1	4.0	80		试样片1	1.5	30	
试样片2	4.2	84		试样片2	1.0	20	
试样片3	4.1	82		试样片3	1.3	26	
3个试样片平均值	4.1	82	2.3	3个试样片平均值	1.3	25	16.2
		%回收率	%RSD			%回收率	%RSD
平均回收率 (n=12)		5.0	4.5	平均回收率 (n=12)		?	
在实施例3中，125µg/样品的回收率高于<110%的回收率水平，调查无法提高回收率（见下文）				在例4中，回收率和%RSD都失败了，很可能是因为阳极氧化铝有一个多孔表面			

在示例3中，回收率仅使用9个样本，取其平均值。高回收率令人着迷。根据其他回收率，应该可以提高高回收率。但是，在此调查上花费太多时间可能不会带来附加值，因为高水位大于ARL，并且在证明精度接近ARL时将无法清洁。

在示例4中，有三个选项：

- 专用一台设备，设备上制造的每个产品都有一个
- 用表面光滑的MOC制成的设备替换设备中的铝件，然后重复进行回收研究。

•接受低回收率，认识到数据的准确性会降低，并准备证明在后续制造过程中材料不会浸出的原因

在ARL计算中应用RF

建立RF后，将其应用于每个样本。使用示例1（表12.1），可以将RF用作ARL测定的一部分，也可以在测试后将其应用于每个样品。

•如果RF < 100%，请按原样使用RF。

•如果RF大于100%，则使用RF 1。

•对于TOC分析，包括目标分析物的%碳的校正因子。

应用于ARL

$$\text{ARL} (\mu\text{g}/\text{拭子样品}) = \frac{\text{PDE} (\mu\text{g}/\text{day}) \times \text{MBS} (\text{mg}) \times \text{拭子面积} (\text{cm}^2/\text{拭子样本}) \times \text{RF} (0.89)}{\text{MOD} (\text{mg}/\text{day}) \times \text{SA} (\text{cm}^2)}$$

PDE = 允许清洁的每日暴露产品

RF = 待清洁产品的回收率

ARL = 待清洁的残留限量（SL）产品

MOD = 下一个产品的最大每日剂量

MBS = 下一个产品的最小批量

SA = 正在清洗的设备序列的表面积

### 13. 附录2-示例：共享配制罐（产品A / B）的清洁残留限量计算

本附录提供了使用配方混合容器进行MACO计算的示例，在该混合容器中，在同一罐中一个接一个地制备两种不同的液体产品，并且在两次批量混合操作之间进行了清洁（参见第6章和第7章）。

该容器用于配制液体产品，混合基于液体的API，赋形剂和稀释剂。仅API具有药理作用。

该罐是带有螺旋桨式混合器的1000升圆柱形，碟形（对角线）底的不锈钢罐（请参见图13.1）。罐的直径与高度之比为1: 1。储罐参数请参见表13.1。

这些储罐通常配有各种配件，例如pH探头，人孔和喷嘴，这些配件可能具有固有的死角或难以清洁的区域。

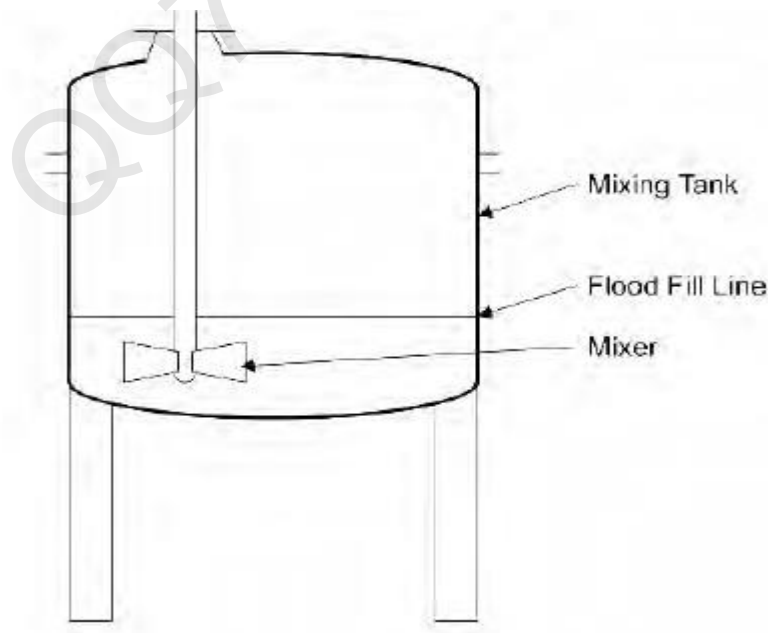
在此示例中，未执行严格的表面积/体积计算以考虑这些配件，因为此示例的目的是说明后面的概念共享储罐中MACO值的计算。

最大工作容积为罐总容积（典型规格）的90%（因此等于900 L）。确保搅拌器叶片完全覆盖的罐内物品最小容积为100升。

还给出了单个拭子清洁极限的计算示例。如第7章所述，储罐的使用者可以实施多种擦拭策略，例如根据清洁极限评估每个拭子值，取所有拭子读数的平均值，或与产品接触最坏情况的位置。在进行验证研究之前，必须确定要使用的策略并记录在VMP中。

在此示例中，已经计算了混合产品A之后，可以引入产品B之前清洗过程的MACO值，并考虑了容器的总产品接触面积。

图13.1：混合容器示例



图译：Mixing Tank（混合罐） Flood Fill Line（完全覆盖线） Mixer（搅拌桨）

参数	测量
总体积	1000L
工作容积（90%总体积）	900L

直径	1m
总高	1m
壁厚	2mm
双曲面碟形底座的体积	99.2L
双曲面碟形底座的表面积	0.99 m <sup>2</sup>
搅拌器表面积（叶片）	0.2 m <sup>2</sup>

在这个例子中，碟形底座的特性是用DIN中规定的公式计算的28105:2002[1 15]：

体积=0.1 (Do-2Tw) <sup>2</sup>；表面积=0.99 Do<sup>2</sup>

式中：Do=罐外径；Tw=壁厚

注：这些值通常由储罐制造商提供。

产品A：

数量：900 kg

PDE值：0.0005 mg/天（0.5μg）

产品B：

数量：700 kg

标准治疗日剂量：100毫克/天

MACO是从产品A转移到产品B中时，从数学上计算出的残渣量；表示对患者的潜在危害，并基于产品A的PDE值。

计算MACO值时使用以下公式：

$$\text{MACO (mg)} = \frac{\text{PDE or ADE} \times \text{MBS}}{\text{MDD or STDD}}$$

MACO（最大允许结转）=产品A的最大可接受结转数值进入产品B（毫克）

PDE =允许的每日暴露量（毫克/天）

ADE =允许的每日暴露量（毫克/天）

MBS =产品B的最小批量大小（mg）

MDD =最大每日剂量（毫克/天）

STDD =产品B的标准治疗性每日剂量（毫克/天）

但是，监管机构期望，由HBEL证明的清洁残留物SL不能在清洁过程合格后用作常规清洁极限（7，27]。清洁控制极限在清洁过程合格后应基于用户-定义的计算MACO值的分数（例如，与清洁过程的性能和功能一致的操作限制和警报级别）。

在此示例中，MACO值计算为

$$\text{MACO} = \frac{0.0005 \text{ mg/day} \times 700 \text{ kg}}{100 \text{ mg/day}} = \frac{0.35 \text{ kg}}{100} = 3.5 \text{ g}$$

可以选择最坏的情况来代替计算每个潜在的产品变更情况。然后，选择具有最活跃API（最低PDE）的案例，



以最小的批量大小除以STDD的比率结束在下面的API中(MBS:STDD比率)。

### 分组

在某些情况下，如果有大量不同的产品（液体，软膏，乳膏，凝胶等）或正在生产使用不同给药途径的产品（例如口服，局部，肠胃外），可以将它们分组在一起。这样可以更具有代表性地确定每组的最坏情况产品，

避免使局部产品受到适用于非肠道药物的更严格的接受标准（安全系数明显更高）的情况。

注意：一组内的所有产品均应根据同一SOP进行相同的清洁。

分组将在5.6节中详细讨论。

### 矩阵法

如果使用该容器生产有时具有不同批次大小的几种不同产品，则根据情况确定接受标准（以表13.2所示的矩阵形式）可能会很有用，以避免不必要的严格验收标准。

表13.2: MACO值 (g)

			产品A	产品B	产品C	产品D	产品E
		批量大小	900	700	500	600	300
	PDE值 (mg/day)	STDD <sup>1</sup> (mg)	40	100	800	200	3000
产品A	0.5			3.5	0.3125	1.5	0.05
产品B	1.0		22.5		0.625	3.0	0.1
产品C	25.0		562.5	175		75	2.5
产品D	10.0		225	70	6.25		1.0
产品E	50.0		1125	350	31.25	150	

注：1. 标准治疗日剂量

### 拭子结果

根据拭子值，使用容器的总表面积。

例如，如果棉签的面积为25 cm<sup>2</sup> (=0.0025 m<sup>2</sup>)，MAC为3.5 g (3500 mg)，容器的总表面积约为5.4 m<sup>2</sup>（容器加上搅拌器表面的余量等），则每个棉签的最大残留量为：

$$\text{棉签} = \frac{3500 \text{ mg} \times 0.0025 \text{ m}^2}{5.4 \text{ m}^2} = 1.6 \text{ mg} (\text{假设} 100\% \text{ 拭子取样回收率})$$

第7.1节详细描述了swab样品的解释以及回收值的测定。

### 最终清洁建议

在本例中，产品A到产品B的MACO值为3.5 g。最大swab值（假设100%回收率）为1.6 mg/25 cm<sup>2</sup>

•注意：如果科学地证明了这一点并有据可查，可以使用基于风险的策略来进一步优化这些计算得出的限值。

例如，对于接触良好的容器中的小批量产品，可以进一步完善产品接触表面积的计算，从而避免设置非常保守的低清洁极限。遵循法规指导和公司政策，逐案应用这些策略

## 14. 附录3-示例：制定和建立可见残留限量（VRL）的方案

本附录说明了本指南中介绍的清洁原则的应用。它并不意味着是一个规范或一步一步的过程；相反，它被视为一个例子，说明如何将清洁原则应用于清洁过程。

本附录说明了清洁验证协议的示例，并描述了建立VRL的方法。

### 目录

1. 目的.....	X
2. 范围.....	X
3. 职责.....	X
4. 定义.....	X
5. 验收标准.....	X
6. 材料.....	X
7. 要求.....	X
8. 文献资料.....	X
9. 程序.....	X
10. 参考文献.....	X

#### 1. 目的

本协议的目的是为工艺残留物制定和建立可见残留物限值（VRL），并使人员有资格对清洁设备进行目视检查。这项研究将包括检测不锈钢试件上不断减少的残留物量，并让训练有素的人员确定他们是否能够目视检测到残留物。建议尽可能多地安排观察员，以尽量减少观察员之间的差异。还建议使用经常参与清洁设备目视检查的观察员

#### 2. 范围

本协议将接触现场目前使用的均匀分散在表面上的工艺残留物。

VRL的确定和人员资格的确定将优先由各现场的验证部门确定。

#### 3. 职责

##### 验证

- 编写本协议，确保其在技术上准确无误，验收标准有效。
- 本协议的执行。

- 汇编文件和测试结果。
- 评估方案结果并编写完成报告。

#### 质量控制

- 提供试样片和残留物。
- 提供残留物的溶液/悬浮液。
- 本协议的执行。

#### 质量管理

- 审查和批准协议和VRL数据。
- 审查和批准完工报告。

#### 操作

- 审查和批准本方案。
- 审查和批准竣工报告。
- 合格人员执行VI。

#### 4. 定义

试样-制造设备产品接触面样品。

可见残留物极限（VRL）-经过培训的人员在定义的条件可以可靠地看到的最低干燥残留物浓度。

#### 5. 验收标准

应根据可用的分析物和成品确定VRL。

#### 6. 材料

- 成品（如有）
- API实验室标准
- 洗涤剂
- 不锈钢试件
- 校准光度计
- 卷尺或直尺
- 量角器
- 进入区域顶灯控制
- 分析天平
- 实验室溶剂
- 实验室通风柜
- 1.0毫升移液管

## 7. 要求

7.1 VRL测定确定了工作人员能够可靠地看到残留物的水平，以此作为设备清洁度的衡量标准。将VRL与清洁ARL进行比较，以确定VRL是否低于ARL，并可用于清洁监测。VRLs还将用于确定进行目视检查的人员资格的查看参数。

7.2 VRL通过检查不锈钢试样（至少5 cm x 5 cm）和分析物进行测定。

每次VRL测定将包括至少6个试样，加入减少量的目标分析物和一个加入溶剂的空白试样。

7.3分析物将制备成单独的溶液或悬浮液，并加在单独的试样上。

7.4应为每个目标分析物或成品建立一次VRL测定。该VRL可用于生产目标分析物或成品的所有制造场所。

7.5观察者将从60 cm的距离查看试样，以设置VRL。（手动清洁的设备通常从大约60厘米处进行目测检查。）观察者应接受彻底培训，以执行试件检查。

7.6根据制造现场的远距离观察要求，也可从不超过4.5 m的距离观察残留物。这也将确定人员资格的VRL查看参数的限制。（根据设备设计和安装的要求，对较大的固定设备在不超过4.5米的距离内进行目视检查。）

7.7中间视距可用于确定VRL观察参数的限制。

## 8. 文件

8.1 VRL测定结果将由独立观察员使用附录A-可见残留物限量测定表进行记录。

8.2在完成VRL测定活动时，完成附录A-可见残留物限值

确定表、附录B-可见残留物限值文件表和位置键将由合格的培训师或QA审查和批准。

## 9. 程序

9.1准备分析物（产品、API、赋形剂或洗涤剂）溶液/悬浮液。使用的溶剂和溶液制备将记录在实验室笔记本上。

9.2将天平、移液管和照度计ID号、校准到期日、溶剂批号和有效期记录在实验室笔记本中（如适用）。

9.3目标分析物（产品、原料药、赋形剂或洗涤剂）的溶液或悬浮液按800µg/ml、400µg/ml、200µg/ml、对于100µI的加标量 根据为产品/溶剂组合确定的最佳加料量，调整溶液浓度。例如，加标体积为200µI 洗涤剂；因此，加标溶液的浓度将是表14.1的一半。

对于稀释，将5 ml溶液A移入10 ml容量瓶中，并用溶剂定容。溶液或悬浮液的制备将记录在实验室笔记本中。在实验室笔记本中记录用于分析物制备的溶剂。

表14.1：基于100µI峰加标量的加标制备和目标浓度示例

加标溶液制备	加标溶液浓度	加标残留物
溶液A-800ug/ml	800ug/ml	80ug
溶液B-5mlA加入到10ml	400ug/ml	40ug
溶液C-5mlB加入到10ml	200ug/ml	20ug
溶液D-5mlC加入到10ml	100ug/ml	80ug
溶液E-5mlD加入到10ml	50ug/ml	5ug
溶液F-2mlE加入到10m	10ug/ml	1ug
溶剂	0ug/ml	0ug

#### 9.4 不锈钢试样

使用前，将检查所有试样的外观。它们的外观应该与新的试样片相当。必要时，将清洗试样片并让其风干。

试样片必须干净无划痕。如果试样片仍有划痕，则更换试样片。

在实验室笔记本上记录试样片的数量和状况。

加入溶剂的干净试样将用作空白试样。

#### 9.5 加标试样制备

9.5.1 在试样背面贴上分析物名称和浓度。

9.5.2 每种制备的溶液或悬浮液将用于添加清洁试样。使用校准的移液管将适当体积（例如100 $\mu$ l）的加标溶液涂在干净干燥的不锈钢试样片上。必要时使用移液管尖端，将溶液分散成直径约5 cm的圆圈。

或者，使用一个已知尺寸的试样，其边缘保留溶液。加入一定量，覆盖整个工作表面并均匀蒸发，以在已知区域获得均匀的已知浓度薄膜。

9.5.3 如果清洁极限最终报告中的ARL未包含在制备样品中，则在产品的ARL处准备一个单独的试样。

9.5.4 让试样风干至少1h。在干燥过程中保护试样免受灰尘的影响。

9.5.5 试样干燥后，测量每个干燥环残留物的面积，计算残留物的浓度（ $\mu$ g/cm<sup>2</sup>），并记录在实验室笔记本上。如果残留物干燥成均匀的薄膜，则将加标量除以试样的已知面积。

#### 9.6 加标试样片确认资格

9.6.1 为保持一致性，VRL测定和目视鉴定应在60 cm的距离处进行。对于VRL测定，按照降低实验室工作台平面上浓度的顺序排列试样。<sup>23</sup>如果可能，试样的背景应为不锈钢，但所有试样的背景必须一致。视角是用量角器测量的，但在这个距离上，舒适的视角约为30°。试样表面的光照水平应大于200勒克斯。

9.6.1.1 合格培训师使用附录A的试样片ID表部分记录位置键，以确定试样片的位置，以评估观察者的结果。

9.6.1.2 可同时测定多个分析物的VRL，并记录在附录A中。

9.6.2 观察站可用于将试样保持在45°的位置，以便从更远的距离测定VRL。最大视距应与制造区域内设备的最大视距相匹配。可以使用其他适当的方法来定位试样片。这个需要控制和测量视角和亮度。

9.6.3 可测量多个视距、光照水平和视角，以确定单个VRL的观察参数限值。

<sup>23</sup>当由培训人员进行检查时，试样的呈现顺序似乎对确定VRL没有影响观察员。从高浓度到低浓度的顺序呈现和随机呈现都会导致坚固的VLR测定（116）。

9.6.4为VRL报告拍摄试样片展示阵列的照片。应该注意的是，通常情况下，图像不会像观察者的判断那样敏感。

## 9.7 VRL测定

97.1 VRL由至少四名观察者目视检查加标试样片确定。如果可行，包括来自操作区域的合格人员。每个检查设备清洁度的操作员应根据视觉阈值确定进行资格鉴定，或根据需要修改阈值。

9.7.2每个观察员将结果记录在附录A中。

## 9.8 VRL文件

9.8.1每个观察者看到的最低残留浓度记录在附录B中。

9.8.2所有观察员看到的最低残留浓度水平被指定为VRL。最低残留量

所有观察者看到的浓度水平用于确定VRL。需要一个安全因素

应用范围超出了可以看到的范围，以充分考虑到生产中更具挑战性的环境。这个安全系数应与阈值相称，以确保安全边际。

9.8.3如果所有观察者都能看到测试的最低残留浓度，则在较低的位置准备额外的试样直到分析物不可见为止的浓度。

9.8.4 VRL测定活动结束后，完成的可见残留物限量测定表（附录A）和可见残留物限量文件表（附录B）将由执行者或QA审查和批准。待审查和批准的信息还将包括将VRL方法转换为用于定期监测目的的操作所需的参数（光强度、观察角度和观察距离）。

### 附录A-制造残留物的可见残留物限量测定

Page \_\_\_ of \_\_\_

本页可根据需要复制。

观察者姓名：\_\_\_\_\_ 员工ID：\_\_\_\_\_

光度计：仪器编号：\_\_\_\_\_ 校准到期日：\_\_\_\_\_

观察条件		
位置		距离（m）
试样片		角度（度）
照度（Lx）		

记录Y为可见残留物，N为不可见残留物。

残留	1	2	3	4	5	6	7
A							
B							
C							
D							

观察员

姓名	签名	日期

执行人

姓名	签名	日期

随附录B-可见残留物限值文件和位置标号。

附录B-制造残留物的可见残留物限值文件

Page \_\_\_ of \_\_\_

本页可根据需要复制。

执行者姓名：\_\_\_\_\_ 员工ID：\_\_\_\_\_

观察条件		
位置		距离 (m)
试样片		角度 (度)
照度 (Lx)		

记录每个观察者看到的附录A中每个残留物的最低浓度。

残留	观察员1	观察员2	观察员3	观察员4	VRL *

\*VRL是所有观察者看到的最低浓度。

执行人

姓名	签名	日期

审核人

姓名	签名	日期

附上附录A可见残留物限量测定和位置标记。

修订历史

修订号	日期	说明	NO
0	N/A	原版	

## 15. 附录4-示例：生物负荷拭子和冲洗回收方法

本附录描述了为生物负荷开发拭子和冲洗回收方法的推荐逐步方法。更多说明见第6章。

### 15.1 拭子回收方法

#### 15.1.1 试验方法评估

需要灭菌试片（代表待取样设备的小块材料，例如不锈钢、玻璃、橡胶、塑料和有机玻璃）。通常为5 cm x 5 cm（25 cm<sup>2</sup>）的试样代表较小不规则表面和较大平坦表面的标准样品尺寸。然而，请注意，较小的样品表面积对生物符合回收不太敏感。

为提高回收率，应考虑以下因素：

- 评估拭子或接触法（直接法）的最佳回收率
- 确保拭子材料不会抑制试验微生物的提取
- 评估接触板生长培养基（直接法），以获得每个试验微生物的最佳回收率
- 评估每个受挑战微生物的接种溶液或方法
- 对实验室技术人员进行取样方法和提取方法的培训
- 正确清洁并消毒试样
- 验证试样上没有可能干扰回收研究试验结果和方法的化学残留物
- 使用回收溶液（接种），如PBST或其他有效溶液，以分散、稳定和防止试样上接种（加标）微生物的干燥（干燥）
- 采样培养基的促生长效果可接受
- 对每个试验微生物采用适当的系列稀释法
- 考虑阴性和阳性对照
- 验证试验微生物没有受到污染
- 清洁并消毒所有试验设备、材料和取样工具
- 编写实验室回收研究方案
- 选择合适的培养温度和时间
- 验证实验室条件不会影响回收率，即在研究准备期间，使用表面消毒气雾剂不会意外污染试样
- 在干净的环境中进行研究，如在生物安全柜内
- 试样上的添加（接种）微生物不允许干燥太长时间（经验证的干燥时间）或考虑使用湿法

#### 15.1.2 工作培养基的制备

在开始生物负荷回收研究之前，重要的是验证生物负荷的生长促进特性

使用表15.1[117]中列出的挑战性微生物的预期培养基。试验方法研究的挑战性微生物应包括革兰氏阴性杆菌、革兰氏阳性球菌、酵母菌、霉菌、芽孢形成物以及最常见和最具毒性（抗性）的环境分离株。然而，从清洁



风险和过程控制的角度来看，如果使用环境分离株，则该研究更具代表性。如果一家公司还没有开发出其环境分离株的广泛目录，那么在建立环境数据库之前，应考虑表15.1中的代表性微生物。

表15.1：代表性挑战生物

挑战微生物	ATCC® (118)	有机体类型
金黄色葡萄球菌	ATCC®6538™	革兰氏阳性球菌
铜绿假单胞菌	ATCC®9027™	非发酵革兰氏阴性杆菌
枯草芽孢杆菌	ATCC®6633™	革兰氏阳性孢子形成杆菌
白色念珠菌	ATCC® 10231 TM	酵母
大肠杆菌	ATCC® 8739™	发酵，革兰氏阴性杆菌
环境分离菌种	EM分离	革兰氏阴性杆菌、革兰氏阳性球菌或酵母菌、真菌等。
巴西曲霉	ATCC® 16404™	丝状真菌

ATCC® = 美国典型菌种保藏中心

根据供应商的说明或内部实验室程序重组ATCC®[118]培养物。在准备好挑战微生物后，

".转移到胰蛋白胍大豆培养基（琼脂或肉汤）上，在30-35°C下培养至少48小时。将酵母培养物接种到Sabouraud的葡萄糖琼脂（SDA）培养基（琼脂或肉汤）上，在20-25°C下培养2-3天。将丝状真菌（霉菌）培养物接种到SDA上，并在20-25°C下培养5-7天或直到获得良好的孢子形成。”（108）

表15.2包含微生物培养温度和时间。

表15.2：挑战性微生物生长要求

挑战微生物	ATCC® [118]	空气	培养时间	培养温度
金黄色葡萄球菌	ATCC®6538™	需养增长	2-3天	30°C- 35°C
铜绿假单胞菌	ATCC®9027™	需养增长	2-3天	30°C- 35°C
枯草芽孢杆菌	ATCC®6633™	需养增长	2-3天	30°C- 35°C
白色念珠菌	ATCC®10231™	需养增长	2-3天	30°C- 35°C
大肠杆菌	ATCC®8739™	需养增长	2-3天	30°C- 35°C
环境分离菌种	EM分离	需养增长	TBD	TBD
巴西曲霉	ATCC® 16404™	需养增长	5-7天	20°C- 25°C

ATCC® = 美国典型菌种保藏中心

“在规定的培养期后，用大约2毫升无菌USP生理盐水试液（TS）、pH值为7.0的氯化钠缓冲液或pH值为7.2的磷酸盐缓冲液冲每个培养皿，以收获细菌和酵母培养物。小心地离心培养液培养基，直到试管底部形成微生物沉淀，去除上清液并将微生物沉淀重新悬浮在无菌USP盐水溶液中。

使用分光光度计，使用缓冲稀释剂将细菌悬浮液在550 nm波长下的光密度调整为0.1-0.3；使用缓冲稀释剂将酵母悬浮液调节至5.0麦克法兰浊度标准。”[119, 117]

使用标准系列稀释法，制备1 ml 10<sup>5</sup>或10<sup>6</sup>稀释液等分试样用于标准化细菌悬浮液，1 ml 10<sup>4</sup>稀释液等分试样用于标准化酵母悬浮液。该稀释系数应产生10-100 CFU[108]范围内的计数。

“如果没有及时（在2小时内）使用细菌和酵母的标准化接种物，则悬浮液应冷藏保存。如果保持在冷藏条件下，在USP生理盐水TS中制备的营养生物悬浮液或缓冲液在7-10天之内仍可存活且稳定。”[108]

### 15.1.3孢子悬液制备

用无菌USP生理盐水TS或含有0.05%聚山梨酯80的缓冲液冲洗琼脂表面，以收获霉菌孢子（巴西曲霉）。使用无菌接种环或无菌玻璃珠释放孢子，并在无菌容器中混合洗涤液。通过用无菌水制备接种琼脂板并在65°C-70°C下加热悬浮液15分钟来收获细菌孢子悬浮液（例如枯草芽孢杆菌）。当温度达到65°C时开始计时[108, 119]。在冰浴（0°C-4°C）中快速冷却悬浮液，并冷藏保存直至需要。

#### 15.1.4 拭子取样程序

以下试验方法步骤基于Eissa和Mahmoud[108]进行的研究，对试验方法进行了一些修改。

技术说明：

“琼脂划线技术：取样后，将拭子在固体琼脂培养基上划线。”[108]

长时间涡旋：旋转30秒，然后旋转2分钟

“向外冲洗技术：涡旋后的拭子通过将稀释剂从拭子空心棒内部冲洗到外部进行洗涤。”[108]（从棉签向外冲洗中清除生物负荷-通过无菌泵装置在棉签内侧进行加压冲洗，并在棉签内侧使用pH 7缓冲液-所有被测表面和所有微生物的标准。）

“使用湿法和干拭子法进行回收研究：对营养细胞（细菌和真菌）进行此程序，以防止因干燥而丧失活力。”

吸取1.0毫升的TS到样品容器中，并适量用回收溶液制成40毫升样品。将该样品标记为湿阳性对照，并确保为每个样品识别出回收溶液和对照样品中的测试微生物。对每个TS和每个回收溶液重复上述步骤。确定采样过程的RF的计算基于该样本的结果。

•pH值为7.0的氯化钠缓冲溶液或pH值为7.2的磷酸盐缓冲液

•无菌USP生理盐水TS或含有0.05%聚山梨酯80的缓冲溶液（大多数情况下微生物的回收率更高）

根据拭子回收溶液、挑战微生物和湿拭子或干拭子方法，对每个样品瓶进行标记。

按照以下步骤对每个试样片进行取样

- 1、处理拭子、小瓶和试样片时，始终戴上无菌无粉手套。
- 2、使用无菌工具和组件在层流装置下进行研究。
- 3、获得足够数量的含有稀释液的市售无菌小瓶和一个未打开的无菌拭子袋。获得一对无菌的剪子（剪刀）。将剪子放入无菌稀释液的烧杯中。
- 4、在擦拭试样前，小心地从塑料袋中取出棉签，确保拭子尖端不接触任何表面或异物，以免污染样品。握住棉签的手柄末端。
- 5、将拭子小瓶放在平坦的表面上，小心地取下盖子。小心地处理样品瓶和瓶盖，使任何东西（包括戴手套的手）接触容器或瓶盖的内部。
- 6、将拭子尖端完全浸入装有无菌稀释液的小瓶中。稀释液为：0.05%聚山梨酯80的缓冲液（稀释液）。
- 7、将拭子尖端压在小瓶的一个内壁上，以消除拭子中多余的溶液。
- 8、小心地将拭子尖端从小瓶中取出。棉签尖端应完全浸透，但不能滴落液体。

9、按以下方式将棉签涂在待取样表面：

- a、 来回移动，在取样区域上摩擦湿棉签的一个平面。继续摩擦取样区域上的棉签，直到整个区域都被覆盖。
- b、 将拭子翻转过来，用另一侧的平面，来回摩擦采样区域，使其垂直于上一次采样扫描。继续摩擦取样区域上的棉签，直到整个取样区域再次被覆盖。

如果由于设备配置限制而无法提供方形的拭子区域，请在矩形或等效图案上拭拭相同大小的区域，如图15.1和15.2所示。

图15.1：擦拭不规则表面

Figure 15.1: Swabbing Irregular Surfaces

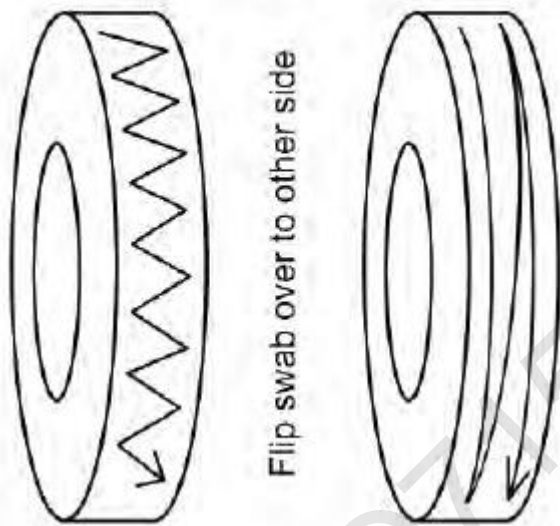
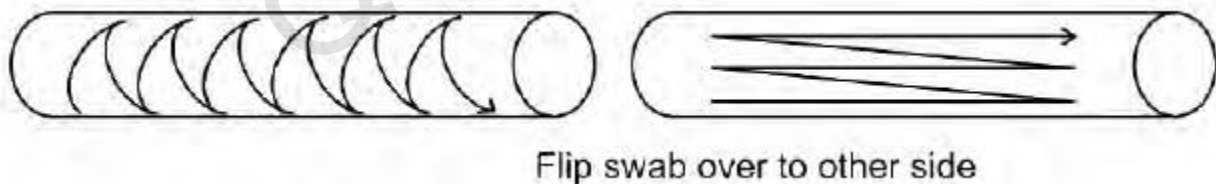


图 15.2: 擦拭内表面-工艺管道



图译：Flip swab over to other side（把棉签翻到另一面）

#### 15.1.4.1 干拭子法回收率研究

用微量移液管将25-100 CFU<sup>24</sup>接种在无菌盐水溶液中制备的接种物悬浮液接种于每种类型的试样表面。使用一次性无菌塑料弯曲棒（曲棍球棒形状），将悬浮液均匀地涂在试样上，接触时间不超过1分钟（见图15.3）。按照第15.1.4节所述的擦拭表面的方法，使用干拭子方法从试样的液体接种物表面回收每个试验生物。

<sup>24</sup>通常使用100个CFU微生物；CFU越高，回收率越好。

1、确保样品完全鉴定后，在每个样品瓶上贴上标签并在日期上注明日期。提交所有样品进行生物负荷测试。

2、将拭子放入装有50毫升拭子稀释液溶液的每个小瓶中。更换样品瓶上的盖子并密封。按照第3项中的方法进行处理。

3、将拭子+稀释剂溶液涡旋振荡30秒，然后再向外冲洗2分钟

技术方法：以无菌方式去除拭子并使用膜过滤法处理拭子稀释溶液样品，细菌接种卵磷脂和聚山梨酯80，真菌接种SDA，培养条件为30°C-35°C培养2-3天，真菌接种20°C-25°C培养5-7天。

4、结果应报告为每个拭子的CFU数和每个试验生物体的%回收率计算。对每种挑战性生物体采用拭子取样法，一式三份。

5、准备拭子阴性对照品。对于干拭子法空白，将拭子放入拭子小瓶中，然后用稀释液定容至50 ml，并标记为干拭子空白。为每个拭子法（干和湿）准备2个阴性对照品。

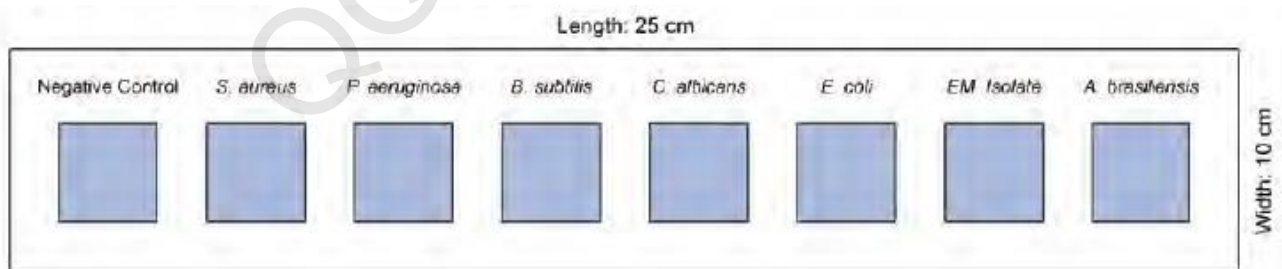
6、准备拭子阳性对照品。对于干拭子法空白品，将未使用的无菌拭子放入无菌小瓶中，将1 ml（含7种挑战性微生物的100 CFU）转移到含有稀释液的7个小瓶中，然后用稀释液定量至50 ml，并在每个拭子阳性对照物上贴上微生物类型的标签。按上述第3项处理样品。

7、对于稀释剂溶液，使用试样空白。用湿拭子擦拭未经处理的试样，以获取本试验中使用的稀释剂溶液。对使用的每种试件材料都要这样做（表面材料的阴性对照）。遵循上述第3项所述的擦拭程序。

8、通过对未接种试管进行上述步骤，对每个拭子进行阴性测试，以验证无菌操作。微生物类型阳性对照的接种液水平计数应为 $\geq 100\text{cfu}$ ，微生物生长应表明阴性对照样品没有生长。

图15.3是所有材料类型的接种方法，使用5 cm x 5 cm（无菌长度25 cm x宽度10 cm的25 cm<sup>2</sup>样品面积）示例：

图15.3：所有材料类型的接种方法



图译：Negative Control（阴性对照）、S. aureus（金黄色葡萄球菌）、P. aeruginosa（铜绿假单胞菌）

B. subtilis（枯草芽孢杆菌）、C. albicans（白色念珠菌）、E. coli（大肠杆菌）、EM. Isolate（环境分离菌株）A. brasiliensis（巴西曲霉）

注：上述方法可用于减少每种挑战微生物的试样数量。但是，对于每个挑战性微生物，有8个相同材料的试样是可以接受的。

#### 15.1.4.2使用湿拭子法进行回收研究

对于不同材料类型的试样表面，重复第15.1.4.1节中的研究。

在使用拭子技术的干湿法回收研究中，用于本研究的无菌拭子表面接种物的体积应不小于100ul。从试片表面回收生物负荷验收标准应不低于接种物对照的50%。

重要的是要记住，干燥的表面积更符合典型的清洁过程；因此，取样前干燥试样很重要。此外，研究表明，当使用两次拭子法时-湿拭子-干拭子法具有更高的回收率。使用上述方法将两个棉签放入取样稀释溶液过程中。

如果特定类型微生物（芽孢形成菌或葡萄球菌）的回收率较低，可考虑在盐水溶液中添加0.5%无菌吐温80。这将提高回收率。

## 15.2接触板回收方法

### 15.2.1不同接触板类型概述

接触板和滑板有两种类型。当从平坦的不透水表面寻求定量数据时，建议采用接触板法。接触板被填满，使介质形成一个圆顶。接触板中使用的营养培养基也可含有中和剂。将介质表面压在被测表面上。50 mm板的取样面积约为25 cm<sup>2</sup>。将培养皿培养到所需的时间，然后计数菌落（如果有）。

接触板（图15.4）可用于除小型不规则表面外的所有类型表面的微生物监测。例如，大平面是不锈钢容器或其他最终产品，以及对生物反应器、推车、容器的控制等。

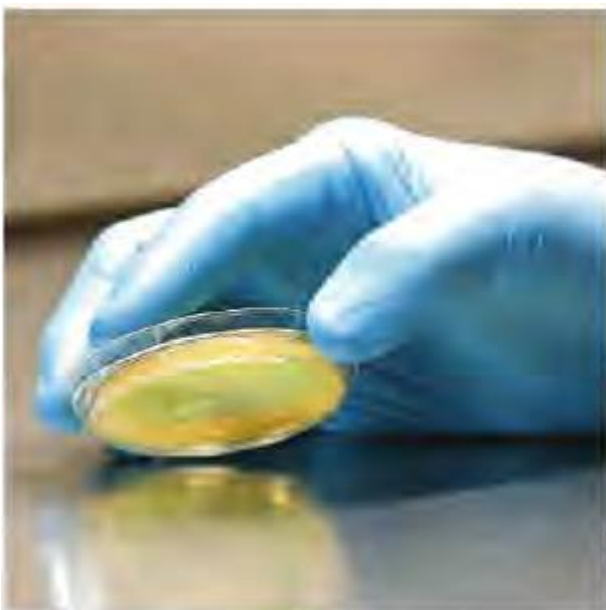
接触板的优点是它们非常适合用于工业清洁领域。对这些表面的微生物污染状况有一个简便、快速的检测方法。

接触板法的缺点是，这种方法不适用于不规则表面的取样，可能会发生微生物的汇合生长，并且必须将介质残留物从取样点清除。

菌落过度生长使得在严重污染的表面上难以计数。

图15.4：接触板

经Bio-Med QC, LLC许可使用，<https://www.biomedqc.com/>。



接触式载玻片（接触式滑片）使用方便，可对脏表面和干净表面进行灵活的微生物监测。其独特的设计使其成为曲面（如大型工艺管道等）的通用工具。接触载玻片介质可以是总计数介质，也可以是酵母菌和霉菌以及大肠菌群的选择性培养基。

#### 15.2.2接触法回收率研究

对于接触板，使用干湿法进行研究。湿法允许接种溶液接触试样表面不到1分钟。对于干法，应遵循上述干湿法的回收方法。见第15.1.4.1节和第15.1.4.2节。

##### 15.2.2.1湿法接触板

在25 cm x 10 cm无菌试片材料上，画一个25 cm<sup>2</sup>圆形，与接触板介质表面积的直径相同。用微量移液管在无菌盐水溶液中制备25-100 CFU的接种物悬浮液，在每种类型的试片表面接种。使用一次性无菌塑料弯曲棒（曲棍球棒形状），将悬浮液均匀地涂在试样上，接触时间不超过1分钟。

拆下盖子并翻转主板。将平板介质的方向与试样片上的圆圈对齐。降低平板，使琼脂表面与试片表面接触（用加标的微生物圈起来）。

用你的指尖轻轻但均匀地按在主板背面，然后小心地将主板提离试样片。装回板上的盖子。试样取样后，在30°C-35°C下培养平板2至3天，用于需氧微生物，20°C-25°C下培养5至7天。以CFU/25 cm<sup>2</sup>的形式读取接触板结果。

重复这项研究一式三份。图15.5，所有材料类型的接种方法，显示了5 cm x 5 cm（无菌长度25 cm x宽度10 cm上25 cm<sup>2</sup>样品面积）。

##### 15.2.2.2干法接触板

使用上述样品试样设置，进行干法接触板回收率研究。分别接种

使用微量移液管在无菌盐水溶液中制备25-100 CFU接种物悬浮液的试样表面类型。使用一次性无菌塑料弯曲棒（曲棍球棒形状），将悬浮液均匀地涂在试样上，使接种物在层流条件下蒸发至干燥。

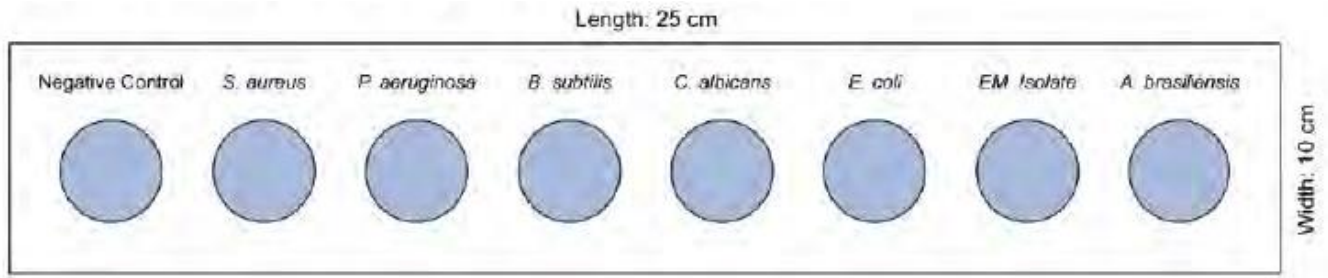
拆下盖子并翻转主板。将平板培养基的方向与试片上的圆圈对齐。降低平板，使琼脂表面与试片表面接触（圈出带有挑战微生物的圆圈）。

用你的指尖轻轻但均匀地按在主板背面，然后小心地将主板提离试样片。装回板上的盖子。

取样后，在30°C-35°C条件下培养2至3天（需氧微生物），20°C-25°C培养5至7天。以CFU/25 cm<sup>2</sup>的形式读取接触板结果。

图15.5，所有材料类型的接种方法，显示了5 cm x 5 cm（无菌长度25 cm x宽度10 cm上25 cm<sup>2</sup>样品面积）。

图15.5：加入挑战性生物体的接触板图



图译：Negative Control（阴性对照）、*S. aureus*（金黄色葡萄球菌）、*P. aeruginosa*（铜绿假单胞菌）

*B. subtilis*（枯草芽孢杆菌）、*C. albicans*（白色念珠菌）、*E. coli*（大肠杆菌）、EM Isolate（环境分离菌株）*A. brasiliensis*（巴西曲霉）

### 15.3 冲洗水

#### 15.3.1 使用冲洗法进行的回收研究

冲洗法的制备程序与拭子法相似，但不是使用一个大的试片，而是接种八个无菌试片（25 cm<sup>2</sup>），每个挑战微生物一个。

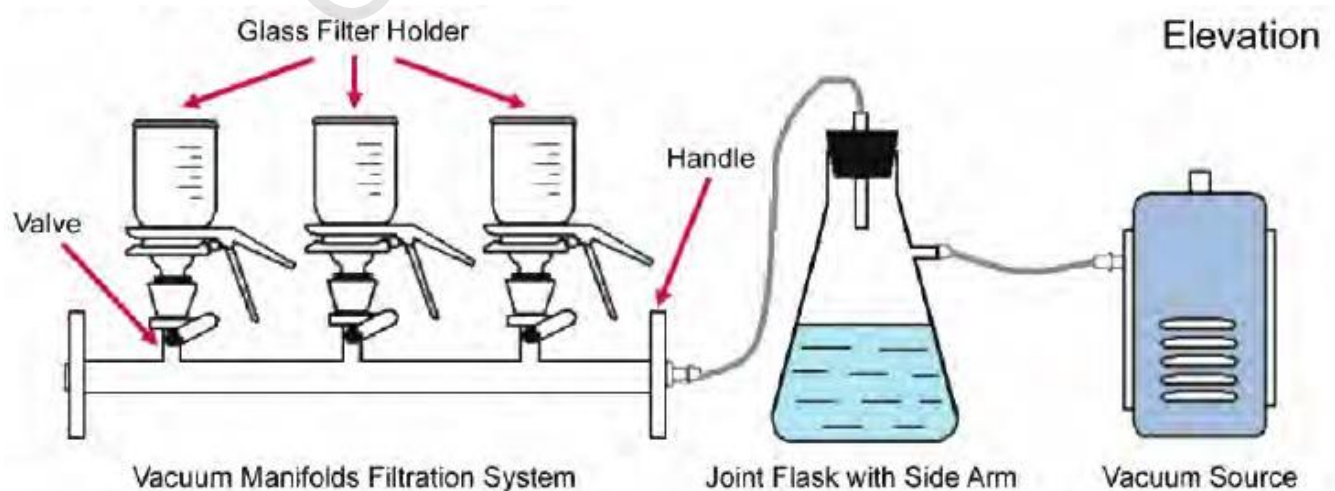
按照第15.1.4.1节或第15.4.1.2节（湿/干法）中的程序接种试样。

注：有些微生物在水中接种时可能会溶解，因此应选择适当的试验用于本研究的微生物。

使用无菌镊子，将试片以无菌方式转移到250 ml无菌烧瓶中的100 ml或200 ml无菌稀释剂（例如纯化水或注射用水）的等分试样中，该烧瓶通常用于冲洗给定设备。准备八个250毫升的无菌烧瓶，每个挑战微生物加上阴性对照（未加标样）。

将烧瓶放在摇床上5分钟，然后无菌取出试样。无菌地将稀释剂倒入0.45 μm的膜滤器中。无菌地取出过滤器，放在TSA琼脂或R2A培养基板上。见图15.6。

图15.6：膜过滤法设置



Glass Filter Holder（玻璃过滤漏斗）Elevation（正面图）Valve(阀门)

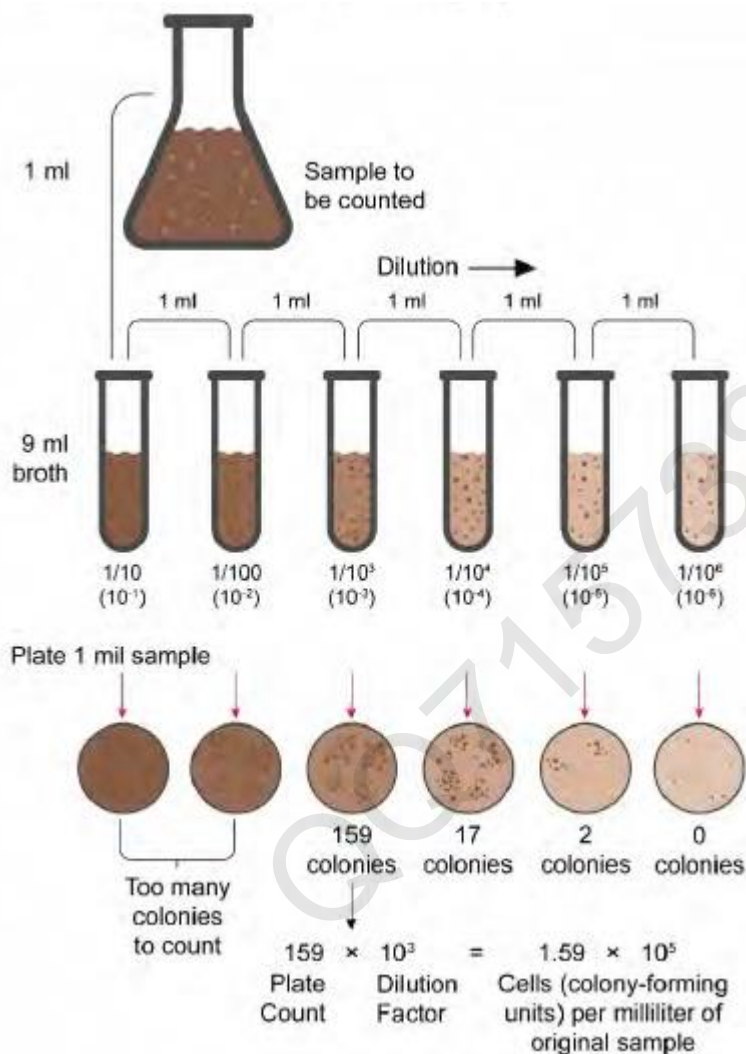
Vacuum Manifolds Filtration System（真空多支管过滤系统）Joint Flask with Side Arm（带侧壁的连接烧瓶）

## Vacuum Source (真空源)

此过程重复六次或更多次，以获得CFU的准确读数。最后稀释液摊铺在琼脂平板上，在两种温度（霉菌和酵母为20°C-25°C，细菌为32°C-35°C）下培养3-7天，然后计数菌落数（见图15.7）。

连续稀释法的目的是通过计算样本连续稀释培养的菌落数来估计未知样本的浓度（菌落数、有机体数、细菌数或病毒数），然后将测得的计数回溯到未知浓度。

图15.7：挑战生物体的系列稀释技术



Sample to be counted (待计数样品) Dilution (稀释)、Plate 1 ml sample (平板1ml样品) Too many colonies to count (菌落太多无法计数) Cells (colony-forming units) per milliliter of original sample (每毫升原始样品的细胞数 (菌落形成单位))



## 16附录5-示例：内毒素拭子和冲洗回收方法

本附录描述了开发内毒素拭子和冲洗回收方法的推荐分步方法。见第5章和第8章的解释。

### 16.1内毒素拭子回收法

试验方法试剂

试剂：

- USP内毒素参考标准（RS）-如有需要。按照制造商的指示重组和储存标准内毒素。
- LAL试剂水（LRW）（细菌内毒素检查用水）-如果需要稀释样本或标准内毒素

内毒素储备液制备

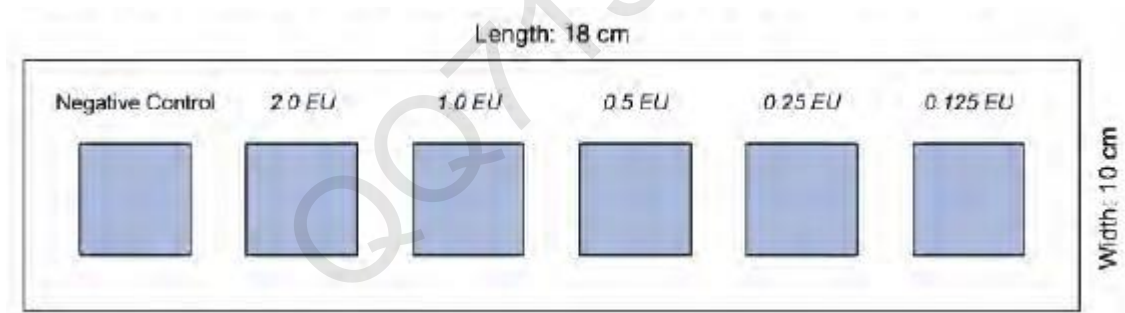
用美国药典（USP）内毒素RS制备内毒素标准储备液

从USP内毒素RS制备标准内毒素原液。剧烈混合标准内毒素溶液后，使用BET水准备适当的系列稀释液（2 EU，1 EU，0.5 EU，0.25 EU和0.125 EU）。尽快使用稀释液，以免因吸附而失去活性。

试样制备

使用不含可检测内毒素的水进行试样提取。提取过程包括用不同浓度的内毒素对试样材料进行加标。擦拭法与微生物挑战法类似。

如图16.1所示，在试样上加入内毒素浓度，图16.1显示5 cm x 5 cm（无菌长度25 cm x宽度10 cm上的25 cm<sup>2</sup>样品面积）



按照以下步骤取样：

处理棉签、小瓶和试样片时，始终戴上无菌无粉手套。

获取足够数量的商用无菌瓶，其中含有稀释液和一袋未开封的无菌拭子。获得一把无菌剪自（剪刀）。将剪子放入无菌稀释液的烧杯中。

- 1、在擦拭试样前，小心地从塑料袋中取出棉签，确保拭子尖端不接触任何表面或异物，以免污染样品。握住棉签的手柄末端。
- 2、将拭子小瓶放在平坦的表面上，小心地取下盖子。小心地处理样品瓶和瓶盖，使任何东西（包括戴手套的手）接触容器或瓶盖的内部。
- 3、将拭子尖端完全浸入装有无菌LRW（无菌无内毒素水）的小瓶中。

- 4、来回移动，在采样区域上擦拭沾湿棉签的平坦侧面之一。继续在取样区域上擦拭拭子，直到覆盖整个区域。
- 5、将拭子翻转过来，用另一侧的平面，来回擦拭采样区域，使其垂直于上一次采样扫描。继续擦拭取样区域上的棉签，直到整个取样区域再次被覆盖。用干棉签重复擦拭方法。
- 6、将两个拭子尖端插入40毫升稀释液瓶中。在棉签尖端上方切割每个棉签的轴。
- 7、在擦拭每个试样后，用40 ml拭子稀释液溶液填充每个小瓶。盖上样品瓶上的盖子并密封。
- 8、准备拭子阴性对照品。对于湿拭子法空白，将剪下的拭子放入拭子小瓶中，然后用稀释液定容至40 ml，并标记湿拭子空白。
- 9、对于稀释液溶液，需要试样空白。用湿拭子擦拭未经处理的试样，以获取本试验中使用的稀释剂溶液。对使用的每个试件材料进行此操作（表面材料为阴性对照）遵循上述擦拭程序。
- 10、准备拭子阳性对照品。对于拭子法空白品，将剪下的拭子放入拭子小瓶中，然后用稀释液定容至40 ml，并标记每种EU浓度的阳性对照品。
- 11、确保样品得到充分确认后，在每个样品瓶上贴上标签的日期并在其上注明日期。提交所有样品进行内毒素检查。
- 12、旋涡拭子和稀释溶液30秒，然后再进行2分钟，并根据LAL凝胶电泳或LAL动态浊度法进行测试。

#### 16.2内毒素冲洗回收方法<sup>25</sup>

在进行清洁验证中，重要的是对初始和最终冲洗液进行取样和检测，以确定内毒素含量。理想情况下，从初始漂洗样品到最终漂洗水样品的内毒素水平应降低。重要的是要注意，监管机构不接受仅以药典方法进行冲洗水取样而未测定特定残留物的方法[17, 13]。与表面采样相比，冲洗水采样与其他采样技术相结合可以提供更完整的清洁效果评估。通常，漂洗水与所有产品表面直接接触。因此，它被认为是可接受的采样方法。

冲洗法的制备程序与拭子法相似，但不是使用一个大的试片，而是接种六个无菌试片（25 cm<sup>2</sup>），一个用于内毒素浓度，一个用于阴性对照。

按照上述程序（湿/干法）接种试片，并使用无菌镊子，无菌地将试片转移到250 ml无菌烧瓶中的100 ml无菌稀释剂（例如纯化水或WFI水）中，该稀释液通常用于冲洗给定设备。准备六个250毫升的无菌烧瓶，每种浓度的内毒素各一个，包括阴性对照品（未接种标样）。

将烧瓶放在摇床上5分钟，用无菌镊子无菌地取出试样。确保样品完全识别后，在每个样品瓶上贴上标签的初始标签和日期。提交所有样品进行内毒素测试。将结果报告为每毫升EU数。

<sup>25</sup>漂洗回收研究需要复制生产漂洗技术。本例中使用的变量仅用于说明目的。每项研究应根据其生产方法采用适当的参数。

## 17. 附录6-案例研究：为手动清洁过程建立过程参数

本附录加强了第3章“清洁中的风险管理”，第5章“清洁方法”和第9章“设备问题与挑战”中提供的信息。

本案例研究并非要成为规范或分步过程；取而代之的是，应考虑如何将清洁原理应用于清洁过程。

### 17.1简介

本案例研究的目的是为手动清洁整个制药生产过程中常规使用的各种设备零件，器具和工具定义合适的参数。生产运动模式下该设备专用于制造两种不同的产品。生产运动之间使用产品转换过程。

本文所述的辅助设备，设备零件，器具和工具不是一次性使用的，也不是一次性的，也不是专门用于制造单个产品的。清洗它们以便在以后的产品A或产品B中重复使用。

生产区域的盥洗间设计为单向流动：“脏入”移至“清污”，并且配备：

- 饮用水管线
- 加压热饮用水喷淋管线
- 带有计时器的中型可调设置超声波仪（声波浴）
- 纯化水，USP [46]喷淋管线
- 清洁干燥的压缩空气管线
- 加热干燥架区域
- 计时器

此外，还有一个区域，在将干净的干燥零件移至清洁设备的存储区域之前，可以将其包裹或装袋并贴上标签。

对于此案例研究，制造区域没有零件清洗机，必须执行手动清洁。

### 17.2待清洗零件和工具的描述

- 勺子用于分配以测量干粉原料。它们是不锈钢，有三种尺寸：小，中和大。
- 刮刀用于搅拌或除去干粉或湿粉或颗粒混合物。MOC是特氟龙™或不锈钢，并且有各种尺寸。
- 25 L不锈钢带盖容器，用于制备包衣溶液
- 便携式螺旋桨式搅拌机。叶轮叶片和轴的MOC是不锈钢，电机外壳和电插头固定在带有锁紧轮的支架上。
- 旋转式压片机零件，包括：
  - \* 冲头和模具（见图17.1）
  - \* 粉末混合料斗和盖子
  - \* 由给料器系统外壳（齿轮箱）和给料器拨片（齿轮）组成的给料器系统（见图17.2）

冲头和模具的MOC是带有硅波纹管的不锈钢。进纸器系统的外壳和进纸器拨片是不锈钢，铝和黄铜，粉斗和盖子是不锈钢。

总之，要清洗的零件和工具的库存因MOC（不锈钢，特氟龙™，黄铜和硅），尺寸和用途的不同而不同。

图17.1：压片机零件-脏和干净的打孔器（此处显示结构=不锈钢）

由Grabauer Str. 的Fette Compacting GmbH提供。 24, 21493 Schwarzenbek, www.fette-compacting.com。 图像版权归Fette Compacting GmbH所有。



图17.2：带有齿轮箱和进纸器拨片的平板压缩机的进纸器系统（此处显示的结构材料=铝和黄铜）

由Grabauer Str. 的Fette Compacting GmbH提供。 24, 21493 Schwarzenbek, www.fette-compacting.com。 图像版权归Fette Compacting GmbH所有。



### 17.3需考虑的设备设计要点

勺子、铲、不锈钢锅、锅盖的设计并不复杂，根据它们的基本形状和轮廓，可以方便地进行清洁。所有产品表面区域都可以用手接触。他们的设计也使目视检查变得容易，因为没有隐藏的表面或盲点，也不需要拆

卸。需要注意锅和盖的边缘和底面。

便携式螺旋桨搅拌机的电机外壳和带电缆的插头不是产品接触部件，但应使用湿布擦拭干净。叶轮叶片和轴需要彻底清洁，但在轮式支架上可能会确定可以执行手动清洁的位置。例如，不可能把这个设备放在一个小水槽里。必须在有适当排水的区域内，以垂直位置喷水进行清洁。

压片机的MOC不同，有不同的更换部件，如进料器叶片或硅胶上冲头波纹管，因此必须测试这些MOC与清洗剂的相容性，以防止损坏或变质。在清洗过程中，可能有一些部件不能浸入水中，例如进料系统外壳（齿轮箱-见图17.2）。在清洁方法开发的初始阶段，必须仔细阅读设备制造商的操作手册，以确定需要清洁的替代部件。

清洁程序中包括描述如何执行特定清洁步骤的照片、图纸或图表，以尽量减少性能变化（参见图17.3）。设备和零件的拆卸也用照片或图表清楚地描述和描述。具体的预防措施，如识别不应浸没在水中的零件，必须在清洁说明中详细说明。

图17.3：压的预清洁

由Grabauer Str. 的Fette Compacting GmbH提供。 24, 21493 Schwarzenbek, [www.fette-compacting.com](http://www.fette-compacting.com)。图像版权归Fette Compacting GmbH所有



## 17.4 制造工艺及产品描述

### 17.4.1 制造工艺注意事项

产品A为蓝色包衣片（包衣液为蓝色，芯片为白色）。产品A的原料药是一种白色的自由流动的干粉。产品为白糖包衣片（包衣液为白色，芯片为黄色）。产品B的原料药是黄色的自由流动的干粉。

两种产品使用相同的湿法制粒工艺和器具。在分配过程中，使用不锈钢勺。使用小型或中型刮刀从流化床干燥器侧面去除颗粒混合物。产品颗粒被输送到旋转压片机的料斗中压制核心片剂，核心片转移到包衣机进行肠溶包衣。包衣溶液在一个25L的不锈钢罐和盖子中使用便携式混合器制备，然后将包衣溶液泵入包衣机，在包衣机上喷洒在核心片剂上。

### 17.4.2 残留物特性

进行了实验室研究（烧杯试验和试样研究），研究了PDE值，并评估了其他相关信息。结果如图17.1所示。

表17.1： 产品属性

属性	产品A	产品B
物理特性： API	白色自由流动干粉 堆积密度=850 kg/m <sup>3</sup>	黄色自由流动干粉 堆积密度=925 kg/m <sup>3</sup>
物理特性：包衣溶液	蓝色溶液，在任何温度下都易溶于水 低粘度	白色溶液，在任何温度下都极易溶于水 高粘性
API在水中的溶解度	室温下在水中的溶解度低 极易溶于热水（40°C）	在任何温度下都极易溶于水
对碱性溶液的反应	在任何温度下都极易溶解 商业配方 最小接触时间=5分钟	在任何温度下都极易溶解 商业配方 最小接触时间=3分钟
对声波的反应	对松散压实API具有良好响应 超声频率=中 最小持续时间= 6分钟	对松散压实API具有良好响应 超声频率=中或低 最小持续时间= 7分钟
擦洗时间	瓢= 1分钟 铲子= 1分钟 搅拌叶片= 2分钟 机器零件= 2分钟 将零件预浸8分钟可将擦洗时间减少一半	瓢= 1分钟 铲子= 1分钟 搅拌叶片= 2分钟 机器零件= 2分钟 将零件预浸8分钟可将擦洗时间减少一半
PDE值	95 ug/天	80 ug/天

已经证实，需要超声处理来去除表面上的所有颗粒，并使它们在清洗步骤中迅速溶解。超声波处理前的浸泡步骤减少了擦洗时间。

从溶解度的角度来看，产品A是最难去除的。高温是溶解所有产品原料药残留物和包衣溶液的最佳条件；然而，高温下的水用于手动清洁时存在安全问题。为了确保污垢的溶解性，一种温和的碱性溶液（10%商业级）是首选的作用方式。使用碱性溶液后需要进行冲洗步骤。

这些产品的PDE值很高，这使得手动清洁成为一种可行的方法。拭子样本试样研究的残留结果始终显著低于基于PDE值的安全清洁限值。

不锈钢25L容器和盖子太重，无法移入和移出超声仪系统，因此从本次清洁程序中移除，在另一个程序中进行处理。根据残留物特性，在任何温度下用水清洗容器和盖子，足以去除和溶解残留的包衣溶液。将对清洗容器和盖子的附加清洁程序进行验证。

安全去除最难清洁的产品的最佳条件包括初始冲洗、超声波处理，然后在室温下用碱性溶液清洗，然后进行清洗后冲洗循环和干燥步骤。

### 17.5工具和小零件的推荐清洁工艺

最初建议的清洁步骤顺序为：

- 1、通过机械力（刮擦、擦拭、刷洗和真空吸尘）清除总残留物
- 2、超声波处理步骤，使附着在难以触及的表面上小颗粒松散
- 3、清洗液清洗（碱性）

- 4、饮用水冲洗（去除清洗液）
- 5、纯化水最终冲洗
- 6、干燥
- 7、目视检查
- 8、储存清洁物品

这些步骤通过使用特定参数进一步定义，以便清洁操作员遵循（见表17.2）。

表17.2：参数设置

循环步骤	行动	参数设置
预清洗	机械力（擦、刮、刷、真空）清除总残渣	请用不脱落的纤维的湿巾擦拭所有表面 对于压片机表面-通过吸尘和刷洗去除粉末残留物，然后按照书面程序进行拆卸
超声	在最佳频率下，通过超声空化力松动难以触及表面上的压实残留物	超声频率=中 在超声仪中用水淹没所有零件 室温下的饮用水 持续时间=最少10分钟 超声处理后，将每个部分至少擦洗2分钟以疏松所有残留的压实土壤。
碱洗	将所有产品溶解在洗涤液中	用碱性洗涤剂代替超声波系统中的饮用水。 接触时间=至少7分钟
饮用水冲洗	饮用水冲洗力	用10 psig压力的饮用水通过标准清洗喷嘴冲洗零件。 手动旋转零件，确保所有侧面都受到冲洗力的影响。 持续时间=至少2分钟
最后冲洗	符合USP的纯化水冲击和倾注力	用水冲洗所有部件： •流速（速度）=1.5 m/s, 10 psig •水温=室温 •时间=30秒
干燥	去除或蒸发零件表面的水分	使用干净干燥的压缩空气干燥 使用干净、不脱落的一次性湿巾擦干 将干燥的物品放在架子上
目视检查	确认符合目视清洁标准	在适当的照明条件下，检查每个部件，以确认视觉清洁度 不要使用不符合标准的零件 将目视检查不合格的零件送回脏设备区域进行调查和清洁
准备储存	清洁、干燥的零件得到保护并贴上标签	将勺子和刮刀分别放在塑料袋中并密封，或用塑料包装覆盖，并贴上标签 将压片机零件放入带盖和标签的塑料存储容器中

#### 17.5.1 风险评估考虑因素

使用鱼骨图作为评估工具（参考图3.2），通过讨论清洁过程中可能出现的问题来评估清洁失败的风险，结果如下：

- 环境危害-未发现来自环境的其他风险。温度、室内空气变化和湿度在生产车间内进行控制，在清洁过程中这些参数不会出现意外变化。
- 方法的危害-擦洗表面的动作可能会在要清洁的零件的表面上产生划痕，并且随着时间的流逝，可能会演变成



不良的表面状况。制造后留在设备上的时间过长的污垢会变硬，并且变得难以始终如一地清除。擦拭残留物的水平是由合格的质量人员执行的完善程序

- 人力危害-如果一次要清洁的物品太多，人员可能会感到疲劳。操作员之间在清洁技术以及如何清洁表面上进行连续的冲洗和擦洗方面存在差异。长时间的清洁过程可能会降低对擦洗细节的关注或检查表面的能力。
- 材料危害-使用市售10%碱性溶液进行清洁。水质得到控制和监测。
- 测量危险-最后要对清洁表面进行目视检查，这需要明确说明如何进行检查以及在哪些参数下进行操作。诸如持续时间之类的其他测量值通过位于清洁室中的数字时钟进行跟踪和记录。
- 机械危害-超声波仪已通过确认，用于手动冲洗的水压是预防性维护计划的一部分。不使用热水，也没有暴露在外的活动部件，这可能是清洁过程中的安全问题。

基于此评估，确定了以下风险。提出了相应的降低措施。看到表17.3。

表17.3：风险和降低措施

风险	可能原因	风险降低措施
由于缺乏明确的程序，设备清洁不一致	清洁程序不清晰 清洁表面检查不规范 不同的工具可能需要不同的清洁技术	<ul style="list-style-type: none"> <li>•审查清洁程序步骤，并确认每个部件的操作顺序、参数和任何特殊清洁技术。</li> <li>•修改SOP、培训计划和文件记录，以确保过程得到明确说明、遵循和记录。</li> </ul>
在要清洁的表面上逐渐形成划痕，从而使清洁过程更难或更有效	擦洗时用力太大 意外或未发现的划痕和凹痕 影响清洁效果	<ul style="list-style-type: none"> <li>•定期对清洁物品进行检查，以查找表面状况的变化。</li> <li>•制定程序，以确定定期检查后更换或维修项目的标准。</li> <li>•在擦洗和刮擦表面时定义适当的力，并将此信息包括在培训计划中</li> </ul>
DHT后无法始终清除残留在设备上的产品	产品可以在DHT期间硬化，从而使去除总残留物更加困难或不一致	<ul style="list-style-type: none"> <li>•在制造过程中的最后一步引入“预清洁”步骤，以减少DHT期间设备上的产品数量，从而降低了DHT后无法清洁设备的风险。</li> </ul>
目视检查不一致	手动清洁期间的照明水平不受控制 检验技术没有明确规定	<ul style="list-style-type: none"> <li>•测量和控制清洁零件目视检查期间使用的灯光类型和强度。</li> <li>•在进行检查之前，培训操作员验证目视检查的参数是否正确。</li> </ul>
手动清洁持续时间可能会分散注意力或阻碍清洁的一致性	在手动清洁活动中，操作员可能会筋疲力尽	<ul style="list-style-type: none"> <li>•确定可分配给操作员进行手动清洁活动的最长时间，并轮换人员，以确保在清洁过程中尽可能减少分心或防止人员疲劳。</li> <li>•通过采用浸泡步骤，将擦洗时间缩短50%，从而将擦洗时间减至最少</li> </ul>
人工清洗不一致	操作员之间手动清洁技术的变化会影响清洁过程的一致	<ul style="list-style-type: none"> <li>•评估操作员之间清洁结果的可变性，并确定提高清洁过程稳健性的措施（培训、有效性检查、清洁技术）。</li> <li>•验证清洁所有产品的最佳工艺，以确保有效和一致的清洁效果。</li> </ul>
关键清洁参数的执行不一致	所有清洗参数中的关键参数尚未确定	<ul style="list-style-type: none"> <li>•确定清洁过程中需要控制的最重要参数，并在程序和培训计划中予以强调。要求将这些参数记录在清洁记录中</li> </ul>

### 17.5.2 清洁过程的最终建议

在完成了最初的清洁开发活动和风险评估之后，将其他技术和程序控制措施纳入了推荐的清洁程序。相应地修改了初始过程：

- 修改程序，包括清洁每个工具和小零件的具体说明。

- 更新了维护程序，包括检查工具和零件，以确认表面没有损坏或受损。创建了零件维修/更换程序。
- 更新了培训计划，以最大程度地减少操作员之间的差异，包括有关适当施加擦洗力的说明，并实施目视检查方法，其中包括验证是否有适当的光源可供检查。将要求操作员演示清洁过程的成功执行，并有资格进行目视检查。
- 改进了生产计划，以跟踪分配给手动清洁过程的操作员并定期轮换他们以防止人员枯竭。另外，在清洗过程中引入了浸泡步骤，以减少50%的擦洗时间。
- 将产品表面的总产品去除从清洁过程转移到制造过程的最后一步，以防止DHT过程中产品硬化。

推荐的最终步骤顺序和相关参数在表17.4中列出

表17.4：清洁顺序的参数

步骤	目的	参数
浸泡	将附着在设备上的产品弄湿，减少擦洗时间	*浸泡时间=至少10分钟
超声	从表面松散颗粒和压实产品	*超声时间=至少10分钟 声波频率=中等
擦洗	从表面去除产品的机械作用	*擦洗时间=至少1分钟
碱洗	清洗-溶解设备表面的任何残留产品	溶液浓度=10% *清洗时间=至少10分钟
饮用水洗	冲洗去除碱性溶液	*冲洗时间=至少2分钟 冲洗压力=10 psig
纯化水最终冲洗	使用纯净水（USP）进行最终冲洗	*冲洗时间= 30秒 冲洗压力=10 psig
干燥	清除工具和零件表面的水 减少微生物的增殖	干燥时间=至少30分钟  用干抹布完成
目视检查	验证表面是否符合VC	*光流明=>200勒克斯（检验水平）
储藏	对工具和零件进行标识和保护，使其在使用前保持清洁	无
*关键参数-每个设施需要确定如何获得最佳的关键参数，无论是单独的还是作为一个组（例如，一个或一组工件的总清洁时间）。需要明确定义所采用的策略，以实现一致的合规性。。		

根据GMP要求，所有清洁后的物品将在零件重新组装前和使用前进行检查。如果对清洁后的设备进行目视检查，发现未正确执行手动清洁程序，则将启动调查并采取适当的纠正措施（例如，可能要求负责人员接受额外培训和/或（重新）资格鉴定）。目视检查失败将触发调查以确定根本原因。

## 18. 附录7-案例研究：案例研究：为在线清洁CIP工艺建立工艺参数

本附录说明了本指南中CIP原则的应用。本案例研究并不意味着是一个规范或一步一步的过程；相反，它应该被视为一个说明性的例子，说明如何将清洁原则适用于假设的清洁过程或需要。

### 18.1简介

本案例研究的目的是为清洗1000L的CIP系统定义合适的参数

生产各种产品后的配方容器。该配方罐并非专用于生产单一产品，而是多产品设施中使用的共用设备。

本附录加强了第5章“清洁方法”和第9章“设备问题和挑战”中提供的信息，并提供了这些信息的实际应用示例。

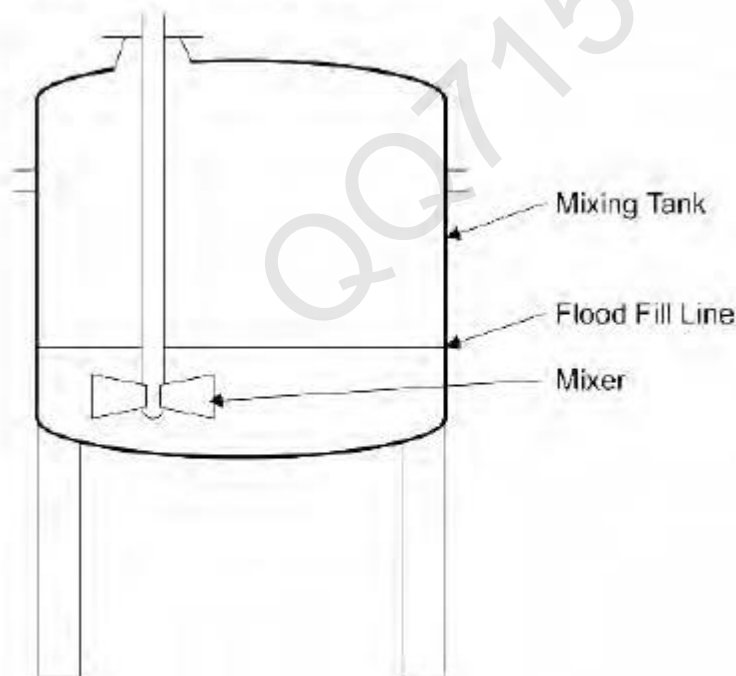
本案例研究假设CIP系统可用，并且经过适当设计、建设、调试和确认。

### 18.2系统描述

该罐用于配制液体产品、混合液体基或干粉API、赋形剂和稀释剂。这是一个1000L圆柱形，碟形（底盘性）底316L不锈钢罐，镜面抛光的外观（见图18.1）。该容器带有夹层，能够加热和冷却，并配有单叶片不锈钢螺旋桨式混合器、pH探针、底座安装排水阀、360°旋转CIP喷淋球和铰链盖。

最大工作容积取罐总容积（典型规格）的90%（因此=900L）。确保混合机叶片完全覆盖的罐内物品的最小体积为100 L。容器的最小有效工作容积为500 L（总罐容积的50%）。

图18.1：混合容器示例



该容器连接到一个2罐CIP系统（一个罐用于碱性清洗液，另一个用于酸性清洗液），该系统具有自动输入和出口阀（2泵系统、供给泵和回流泵，允许以与供应量相同的速度从容器中连续清除冲洗和冲洗溶液）。它还具有用于测量pH，体积和流速，温度，时间和压力的在线仪器。该集成系统对执行一致的清洁过程所需的TACT因素（即时间，作用（冲击力），化学溶液/浓度和温度）提供了出色的控制。

## 18.3方案1-产品A

## 18.3.1制造工艺注意事项

产品A由液体API、赋形剂和USP纯化水（工艺稀释剂）组成。原料药在最终配方中的浓度为50%，ADE值为5毫克/天。产品A可以批量生产500升、750升或900升。

在环境温度（无需容器加热）下，缓慢搅拌（10 rpm）溶解原料药和赋形剂。产品A的制造过程包括最终pH调整步骤，以达到成品的规定pH值（8.0-10.0）。在最终pH值下，产品为透明液体，但pH值高于10.0时，液体为红色。

产品A储存在该配方容器中，然后在灌装操作期间直接从该容器转移到灌装线料斗中。产品A在该配方容器中的最大散装保存时间为15天。

## 18.3.2残留物特性

对API和产品A进行了实验室研究（烧杯试验和试样研究），观察结果如下：

- 液态原料药易溶于水，易溶于环境温度（25°C）的水中。
- 产品A最终配方是一种透明、自由流动的液体，在任何温度下（冷、环境或热）都容易溶解在水中，粘度低，非常容易清洁。

对于产品A，由于API和最终配方都非常易溶于常温水，因此不必使用常温水以外的清洗剂。饮用水可用于初始冲洗和冲洗循环，但最终冲洗循环中必须使用USP纯化水。

流速为1.5 m/s可提供足够的湍流洗涤作用，因为API和产品A都是非常可溶的；因此，在清洗循环期间，不必通过打开混合器来施加额外的搅拌（即，水的冲击和湍流是足够的，如CIP系统确认覆盖范围研究所示）。由于在清洗阶段不使用任何清洗液（只有水），因此无需进行中间冲洗。

## 18.3.3产品A的建议清洁周期

表18.1给出了在制造产品A后清洁容器的建议循环（参考第5.2.7节）。

表18.1产品A清洁周期

周期	行动	参数设置
预CIP	清除残留产品	排出罐内所有产品液体
初步冲洗	饮用水冲洗，无再循环，直接排放	流速（速度）设置为1.5 m/s 水温=环境温度 时间设置为30秒
系统排水		3分钟
重复进行总共3个冲洗-排水连续步骤。		
洗涤	使用的饮用水可循环使用	流速（速度）设置为1.5 m/s 水温=环境温度 时间设置为10分钟 流量设置为工作流量
系统排水		
中间清洗	不需要（因为没有使用清洁剂）	不适用

系统排水	不需要（因为没有使用清洁剂）	不适用
最终冲洗	纯化水（USP）	流速（速度）设置为1.5 m/s 水温=环境温度 时间设置为30秒
系统排水		3分钟
执行一次冲洗-排水联合*		
干燥	使用干净、干燥的工艺空气或容器夹套中的热量进行干燥	排气15分钟或加热容器夹套10分钟
*在清洁周期发展过程中，纯水的TOC，电导率和pH值由CIP系统仪器监控，以确认满足最终清洁标准所需的最终漂洗周期数。		

## 18.4 实例 2-产品 B

### 18.4.1 生产工艺考虑因素

产品 B 包括 API，辅料和 USP 纯化水（作为工艺稀释剂）。API 在处方中的浓度为 20%，ADE 为 10 $\mu$ g/天。产品 B 可以生产几种不同的批量，如 500L，750L，900L。

溶解 API 和辅料时，进行常温(无需加热工序)搅拌(50 转/min)。产品 B 的生产过程包括最终的 pH 值调节步骤，以达到成品的指定 pH 值(7.0-8.0)。

产品 B 储存在配液罐中，然后在灌装操作期间直接从配液罐转移到灌装生产线上。在配液罐中，产品 B 的最大保存时间为 7 天。

### 18.4.2 残留物特性

对 API 和产品 B 进行了残留特性的实验室研究(烧杯试验和试样研究)，观察到:API 粉末易溶于/溶于常温水中。粉末在配液罐的为空时加入。产品 B 的最终成品是一种略微粘稠的透明液体，淡橙色，在室温水溶解，易溶于热水 (40 $^{\circ}$ C以上)。由于产品 B 的粘稠度(略微粘稠)，当仅用水清洁时，清洗起来比产品 A 更困难。使用碱性清洗溶液使制剂残留物更容易清洗。就产品 B 而言，虽然 API 容易溶于常温水中，但制成的处方较不易溶于常温水，更易用热水清洗(40 $^{\circ}$ C以上)。使用碱性清洗液比单独在室温或高温下用水清洗效果显著，因此选用碱性清洗液作为清洗剂。在饮用水中可用于初次冲洗和中间冲洗，但最后冲洗必须用 USP 纯化水。

流速为 1.5 m/s 提供了足够的湍流洗涤作用，但是，处方的粘性对搅拌桨的某些区域来说仍是一个挑战。在清洗周期中打开搅拌桨，让容器积累足够的水覆盖搅拌桨(水位线)来进行的冲洗。经证实，喷淋球覆盖、冲洗出的水流足以覆盖配液罐的所有内部表面，并须小心处理配液罐在配液过程中可能附着的所有表面。当在清洗阶段使用碱性清洗液时，有必要进行中间漂洗(室温的饮用水)。

### 18.4.3 产品 B 的建议清洁周期

表 18.2 列出生产产品 B 的容器建议清洁周期（参阅第 5.2.7 节）。

表 18.2：产品 B 的清洁周期

周期	行动	参数设置
预CIP	清除残留产品	排出罐内所有产品液体
初步冲洗	饮用水冲洗，无再循环，直接排放	流速（速度）设置为1.5 m/s 水温=环境温度 时间设置为30秒
系统排水		3分钟
重复进行总共3个冲洗-排水连续步骤。		
洗涤	循环碱性清洗液	流速（速度）设置为1.5 m/s 水温=环境温度 时间设置为10分钟 容积等于搅拌器叶片上方的水流线
系统排水		5min
中间清洗	饮用水冲洗，再循环	流速（速度）设置为1.5 m/s 水温=环境温度 时间设置为10分钟 容积等于搅拌器叶片上方的水流线
系统排水		5min
重复进行总共3个冲洗-排水连续步骤。		
最终冲洗	USP纯化水	流速（速度）设置为1.5 m/s 水温=环境温度 时间设置为30秒
系统排水		3分钟
执行一次冲洗-排水联合*		
干燥	使用干净、干燥的工艺空气或容器夹套中的热量进行干燥	排气15分钟或加热容器夹套10分钟
*在清洁周期发展过程中，纯水的TOC，电导率和pH值由CIP系统仪器监控，以确认满足最终清洁标准所需的最终漂洗循环数。		

### 18.5 实例 3-产品 C

#### 18.5.1 生产工艺考虑

产品 C 由干粉 API，辅料和 USP 纯化水（作为工艺稀释剂）。API 在最终成品中的浓度是 10%，ADE 为 250 $\mu$ g/天。产品 C 可制成不同批量的产品，如 500L，750L，900L。

原料药和辅料在 40°C+ 5°C 下溶解，搅拌速度为 70 转/min。产品 C 的生产过程包括最终 pH 调节步骤，以达到成品的指定 pH 值(7.0-8.0)。

最终产品是一种粘性乳化剂，在连续加热和混合的过程中，产品 C 直接填充到容器封闭系统中(使产品保持同质，不凝固或硬化，在填充过程中容易流动)。产品 C 不得在本配液罐中储存超过 24 小时，并在灌装过程中直接从本容器转移到灌装线。

#### 18.5.2 残留物特性

实验室研究(烧杯试验和试样研究)对 API 和产品 C 进行了研究，并得出以下结论：

- API 粉末是溶于水的。

- 产品 C 的最终成品是一种粘性乳剂，在设备表面留下油性脂肪残留物。热水(40°C以上)比室温水有效得多。仅有水不能去除油性残留物，因此需要碱性清洗液。使用碱性溶液后的酸性清洗液改进了清洗过程。
- 产品 C 是配液罐中最难清洗的一类产品。

对于产品 C 来说，虽然原料药可溶于水，但由于处方的稠度(粘性、半固体/乳剂)，需要用热水(> 40°C)初次漂洗，并使用碱性清洗液。使用酸性清洗液比单独使用碱性清洗剂清洗效果显著。在饮用水中，可用于初次冲洗和中间冲洗，但最后冲洗必须用 USP 纯化水。

流速为 1.5 m/s 提供了足够的湍流洗涤作用，但在清洗周期中通过打开搅拌器进行额外的搅拌改善了清洗过程。清洗周期中包括让容器积聚足够的水以覆盖叶片(水位线)，以确保叶片底部表面与清洗液充分接触。

### 18.5.3 建议的产品清洗周期

表 18.3，列出推荐的清洗周期(见第 5.2.7 节)用于生产后的容器清洗。

周期	行动	参数设置
预CIP	清除残留产品	在批生产记录中的说明，从罐中排出所有产品液体，以立即启动热水清除残留产品后进行初次冲洗。
初步冲洗	饮用水冲洗，无再循环，直接排放	搅拌机转速= 70 rpm 流速（速度）设置为1.5 m / s 水温= 40°C 时间设置为30秒
系统排水		3分钟
重复进行总共3个冲洗-排水连续步骤。		
碱洗阶段	循环碱性清洗液	流速（速度）设置为1.5 m/s 水温=环境温度 时间设置为10分钟 容积等于搅拌器叶片上方的水流线
系统排水		5min
中间清洗	饮用水冲洗，直接排放	流速（速度）设置为1.5 m/s 水温=环境温度 时间设置为10分钟 容积等于搅拌器叶片上方的水流线
系统排水		5min
重复进行总共2个冲洗-排水连续步骤。		
酸性洗涤阶段	循环酸性清洗液	流速（速度）设置为1.5 m/s 水温=环境温度 时间设置为5分钟 容积等于搅拌器叶片上方的水流线
系统排水		5min
中间清洗	饮用水冲洗，再循环	流速（速度）设置为1.5 m/s 水温=环境温度 时间设置为10分钟 容积等于搅拌器叶片上方的水流线
系统排水		5min
重复进行总共2个冲洗-排水连续步骤。		

最终冲洗	USP纯化水	流速（速度）设置为1.5 m/s 水温=环境温度 时间设置为30秒
系统排水		3分钟
执行一次冲洗-排水联合*		
干燥	使用干净、干燥的工艺空气或容器夹套中的热量进行干燥	排气15分钟或加热容器夹套10分钟
*在清洁周期发展过程中，纯水的TOC，电导率和pH值由CIP系统仪器监控，以确认满足最终清洁标准所需的最终漂洗循环数。		

### 18.6 过程监测和目检

在清洗过程中，可透过检查孔(在检查孔灯的协助下透过玻璃观察)观察容器内部。在完成整个清理过程后，必须使用手电筒和打开铰链盖子对容器内部进行彻底的视觉检查。此外，从投料槽的几个合理位置抽取棉签样本，以确认残余物含量不超过为每种产品制定的清洗标准。一旦清洗过程的开发完成，系统就可以照合格的清洗程序运行。

### 18.7 考虑点

考虑到残余物的特性极大地影响清洗过程，以及在一致的基础上成功清洗设备所需的循环次数。正如产品A、B和C所示，对于某一设备上生产的所有产品，使用单一的 CIP“参数”是不可能的。然而，对所有产品使用最严格的清洁参数有几个优点：它最大限度地减少了使用错误清洁处方的风险；它降低了清洁失败的风险，因为大多数产品将被“过度清洁”；它最大限度地减少了清洁验证工作，并使程序更容易向监管机构解释。并非所有产品都可以只用水有效地清洗，也并非所有产品都需要在清洗阶段使用两种清洗剂(即先碱洗后酸洗)。为了尽量减少清洁不成功的潜在风险，有必要有效地确定适用于清洁程序（配方）的适当“分组”(参见第5.6.1节)。使用使用此类分组还可以提高生产效率并最大限度地减少浪费（即，对于实际需要的产品，只需使用热水、清洁剂、额外的冲洗液等，即可降低清洁成本）。



## 19、附录 8-案例分析：质量风险管理工具的应用-多产品设施中引入新产品

基准指南：第7卷- *Risk-Based Manufacture of Pharmaceutical Products [Risk-MaPP](Second Edition)* [3]提供了几个例子来说明 ISPE的*Risk-MaPP*工具的应用，并展示如何使用一个良好的质量风险管理计划(QRMP)。实例4适用于重点关注清洁问题，并包括在本附录中；参考 ISPE基准指南：*Risk-MaPP* (第二版)[3]第四种情况，以获得更多信息和例子。

### 19.1背景信息

一家工厂目前正在使用9种不同的API生产多种产品。一种新产品(即抗高血压药物2)需要引入该设施。通过产品表征研究，对新产品的性能进行了评价，并对其中的ADE进行了研究，确定为400 $\mu$ g/天。为所有产品创建了一个包含相关信息的表，以评估清洁验证的最坏情况条件。产品和APIs如表19.1所示。

表19.1: 所有在该设备上生产的产品

产品代码	API	API/剂量 (mg)	API/最大日剂量 (mg/天)	ADE (ug/天)	批量	批次/年	产品接触面积 (cm <sup>2</sup> )	过程	检测极限 (ug/cm <sup>2</sup> )
A101	维生素B3	500	2000	4200	450	6	464781	2	10.0
A102	维生素B3	750	2000	4200	240	6	464781	2	10.0
A103	维生素B3	1000	2000	4200	450	6	464781	2	10.0
B101	抗高血压1	2.5	10	25	4	18	1050646	3	3.0
B102	抗高血压1	5	10	25	7	18	1050646	3	3.0
C101	抗精神病药1	300	1800	830	240	10	392913	1	10.0
D101	类阿片	50	400	50	115	79	1178732	2	7.0
E101	抗癫痫	200	1600	250	160	19	519818	2	10.0
F101	其他代理	150	600	9750	180	3	476619	2	25.0
F102	其他代理	300	600	9750	300	14	479607	2	25.0
G101	抗癌	50	150	170	8	6	320760	2	5.0
G102	抗癌	150	150	170	18	3	333311	2	5.0
G103	抗癌	50	150	170	65	4	459836	2	5.0
H101	抗精神病药2	50	800	280	75	8	418021	2	5.0
H102	抗精神病药2	100	800	280	160	21	492981	2	5.0
H103	抗精神病药2	200	800	280	300	8	492981	2	5.0
H104	抗精神病药2	300	800	280	300	11	492981	2	5.0
H105	抗精神病药2	400	800	280	300	9	492981	2	50
M101	抗精神病3	150	450	1000	102	8	574846	3	15.0
M102	抗精神病3	300	450	1000	102	8	607991	3	15.0
M103	抗精神病3	150	450	1000	225	3	694867	3	15.0
M104	抗精神病3	75	450	1000	30	3	653047	3	15.0
M105	抗精神病3	100	450	1000	30	3	653047	3	15.0
J101	抗高血压2	50	1700	400	54	22	1050646	3	5.0

J102	抗高血压2	100	1700	400	54	4	1050646	3	5.0
J103	抗高血压2	50	1700	400	54	2	1083791	3	5.0
J104	抗高血压2	50	1700	400	9	18	1050646	3	5.0
J105	抗高血压2	25	1700	400	27	18	1105046	3	5.0
J106	抗高血压2	100	1700	400	150	51	203912	3	5.0
J107	抗高血压2	25	1700	400	100	32	570289	3	5.0
J108	抗高血压2	50	1700	400	149	46	177075	3	5.0

生产有关产品的工序如下:

- 过程 1: 取样、称重、碾磨、制粒、碾磨、干燥、碾磨、混合、压缩和包装(共 10 步)
- 过程 2: 取样, 称重, 碾磨, 制粒, 碾磨, 干燥, 碾磨, 混合, 压缩, 包衣, 包装(共 11 步)
- 过程 3: 取样, 称重, 碾磨, 制粒, 碾磨, 干燥, 碾磨, 混合, 碾磨, 混合, 碾磨, 压缩, 包衣, 包装(共 16 步)

所有过程都是开放的(也就是说, 没有使用密封装置或工程控制)。

我们已完成有关引入新产品的清洁研究, 并会考虑哪些产品最难清洁。新的抗高血压产品将使用过程 3 的工序, 从生产步骤的角度来看, 这是确保最坏情况的最长过程。清洁性研究的结论是, 新产品不是最难清洁的产品, 因此, 现有的清洁程序可用于这个产品的生产后的清洁。变更控制评估是为了确认最难清洗和最低清洗限制产品。根据所提供的信息, 变更控制评估并没有确定是否需要重新验证清洁程序, 但要求进行验证, 并纳入新产品引进实施计划。此外, 用于测量清洁表面残留物含量的分析方法仍需确认是否适用于整个清洁范围。

清洁范围见表 19.2。

表 19.2: 生产产品的清洁限度

产品A (按API)	产品B (按API)	清洁限度 (ug/cm <sup>2</sup> )	产品A (按API)	产品B (按API)	清洁限度 (ug/cm <sup>2</sup> )
抗精神病1	维生素B3	253.5	抗精神病2	维生素B3	72
抗精神病1	抗高血压1	845.0	抗精神病2	抗高血压1	227
抗精神病1	类阿片	607.3	抗精神病2	抗精神病1	95.0
抗精神病1	抗癫痫	211.2	抗精神病2	类阿片	163.0
抗精神病1	其他代理	633.7	抗精神病2	抗癫痫	57.0
抗精神病1	抗癌药	138.0	抗精神病2	其他代理	176.0
抗精神病1	抗精神病2	198.0	抗精神病2	抗癌药	47.0
抗精神病1	抗精神病3	140.9	抗精神病2	抗精神病3	38.0
抗精神病1	抗高血压2	11.0	抗精神病2	抗高血压2	3.0
类阿片	维生素B3	6000000	抗精神病3	维生素B3	258.2
类阿片	抗高血压1	20000000	抗精神病3	抗高血压1	575.6
类阿片	抗精神病1	6666666.7	抗精神病3	抗精神病1	339.3
类阿片	抗癫痫	5000000	抗精神病3	类阿片	413.7

类阿片	其他代理	15000000	抗精神病3	抗癫痫	192.4
类阿片	抗癌药	2666666.668	抗精神病3	其他代理	629.4
类阿片	抗精神病2	4687500	抗精神病3	抗癌药	166.3
类阿片	抗精神病3	3333333.3	抗精神病3	抗精神病2	224.3
类阿片	抗高血压2	264705.9	抗精神病3	抗高血压2	7.6
抗癫痫	维生素B3	64.5	抗高血压2	维生素B3	103.3
抗癫痫	抗高血压1	192.4	抗高血压2	抗高血压1	152.3
抗癫痫	抗精神病1	84.8	抗高血压2	抗精神病1	135.7
抗癫痫	类阿片	138.3	抗高血压2	类阿片	106.0
抗癫痫	其他代理	157.4	抗高血压2	抗癫痫	77
抗癫痫	抗癌药	41.6	抗高血压2	其他代理	251.8
抗癫痫	抗精神病2	56.1	抗高血压2	抗癌药	66.5
抗癫痫	抗精神病3	32.1	抗高血压2	抗精神病2	89.7
抗癫痫	抗高血压2	2.6	抗高血压2	抗精神病3	40.8

最新的清洁矩阵显示，满足所有产品生产组合的最低限度，相当于生产抗高血压药物 1 之后，生产抗高血压药物 2 之前的清洁剂量  $0.1 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 。这是所有产品组合中最低的清洗限值，并要求设施在没有额外的工程或工艺控制的情况下，将其作为能够覆盖所有产品的清洗限值。清洗限值为  $0.1 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  将作为验证的验收标准，以及作为常规化/监测程序的验收标准。

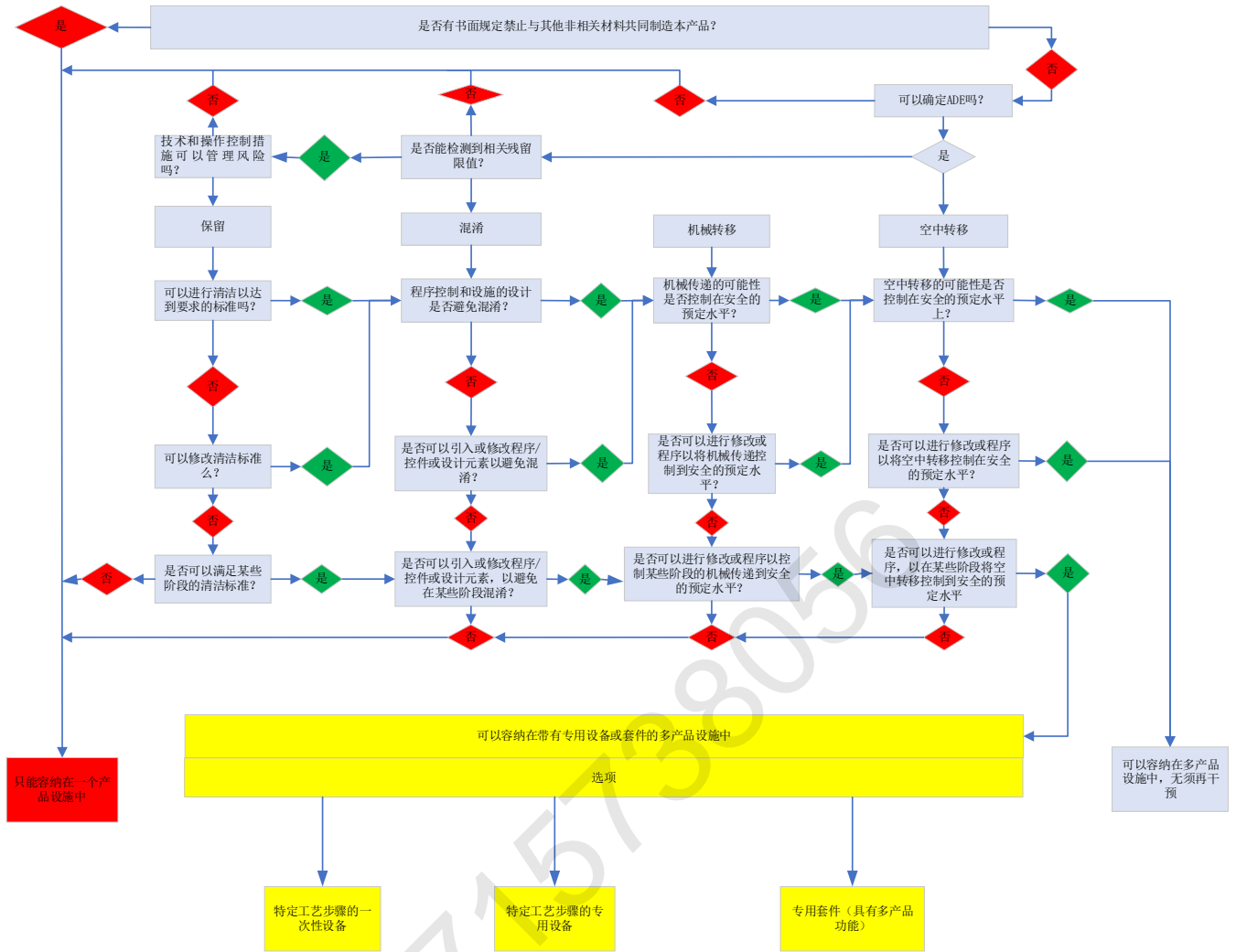
清洗程序全部由人工完成，只有操作人员和监督人员进行目视检查，以确保设备清洗到极限( $0.1 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ )。

## 19.2 风险评估

ISPE 基准指南中的逻辑图: Risk-MaPP (第二版)第14.6[3]部分用于逐步完成风险评估步骤。逻辑图提出了一系列问题，引导用户在评估设施中有交叉污染风险时选择以下方案之一：使用专用设施，使用带有专用套件和/或设备的产品设施，或者无限制地使用多产品设施。图19.1逻辑图的一部分。参考 ISPE 基准指南: Risk-MaPP (第二版) [3]对图表的详细描述及其适用性。

<sup>26</sup>对所有产品应用最低限值是一种非常保守的方法，因为矩阵中的其他产品允许使用更高的限值。该设施只有一个清洁产品矩阵，没有为清洁目的实施分组策略。产品分组选择可能是一种可行的策略，可以减轻清洁工作和降低潜在故障的风险，提示对所有产品应用最低清洁限度，而不是针对选定的产品组。考虑在专用设施或专用设备上制造新产品抗高血压2的另一个优化策略。这将使所有其他产品的最低总体清洁限度提高到  $2.6 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ ，使清洁过程确认更容易成功完成。

图19.1GMP/监管因素



风险分析

对内部质量体系文件和法规文件的审查并未确定在专用设施内制造此类产品的要求。该团队完成了四种交叉污染模式的风险分析：混合、残留物、机械转移和空中转移，以便能够回答ISPE Baseline®指南：Risk-MaPP（第二版）第14.6（3）节中逻辑图上的剩余问题。在四种交叉污染模式中，清洁与残留物最为相关。通过图19.1评估交叉污染的问题（参见图19.1）：

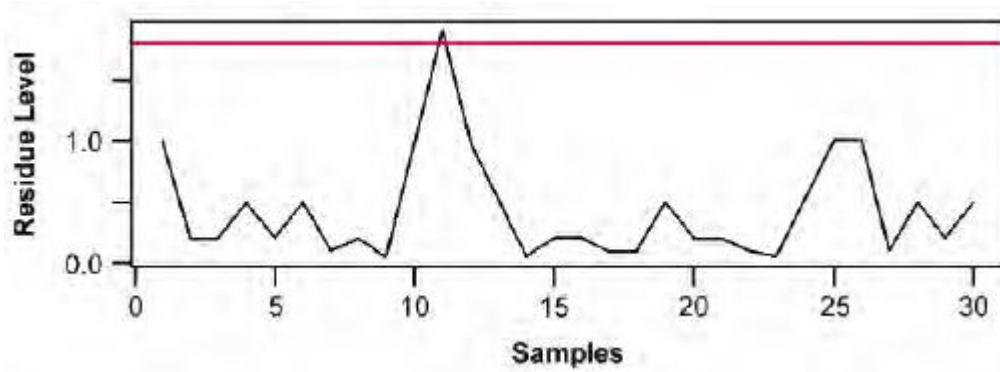
- 是否可以清洁以满足所需的标准？
- 是否可以修改清洁标准？
- 某些阶段是否符合清洁标准？

对所有这些问题的否定回答将导致建议在专用设施中生产产品。

清洁数据分析

历史清洗结果表明，超过30次清洗事件（见图19.2），有一次清洗事件未达到验收标准。根据调查结果，失败的根本原因确定为未遵循程序。采取了纠正措施（额外培训）。自采取纠正措施以来，未发现其他故障。

图19.2：过程控制测试



图译文：Residue Level（残留量）：Samples（样品）

确定最坏情况进行总体交叉污染风险评估（最高风险化合物）

最坏情况的方法用于确定在风险评估中将使用哪种产品组合。要确定高风险产品，请结合API的危害特性

（ADE，API百分比，制造的数量和制造频率）和工艺特性（工艺，使用的设备，设备的开放程度）

基于以上所述，对API的排名如表19.3所示。

表19.3：制造的API的风险等级

API	最大日剂量 (mg/天)	ADE (ug/天)	最大批量 (Kg)	批次/年	过程	风险排序
维生素B3	2000	4200	450	18	2	6
抗高血压1	10	25	7	36	3	10
抗精神病药1	1800	830	240	10	1	4
类阿片	400	50	115	79	2	1
抗癫痫	1600	250	160	19	2	3
其他代理	600	9750	300	17	2	8
抗癌	150	170	65	13	2	9
抗精神病药2	800	280	300	57	2	2
抗精神病药3	450	1000	225	25	3	7
抗高血压2	1700	400	150	193	32	5

促使类阿片成为高风险产品的因素有：

- 1、与其他化合物相比，ADE相当低
- 2、这个产品的生产相当规律
- 3、产品的最大日剂量处于中等范围
- 4、由于大多数产品使用相同的工艺，并且使用更多处理步骤的产品具有更大的批量、ADE和最大日剂量，因此该过程不会产生巨大的影响

根据上述风险等级，风险分析将阿片类物质用作评估交叉污染风险的最坏情况产品（不要与清洁验证的最差情况产品混淆）

注意：所有的生产步骤都包含在阿片类药物的过程中，因此不需要分析额外的产品。

鱼骨分析图

研究小组想出了四种模式的发生方式。结果载于图19.3。如表19.4所示，进行了FMEA。

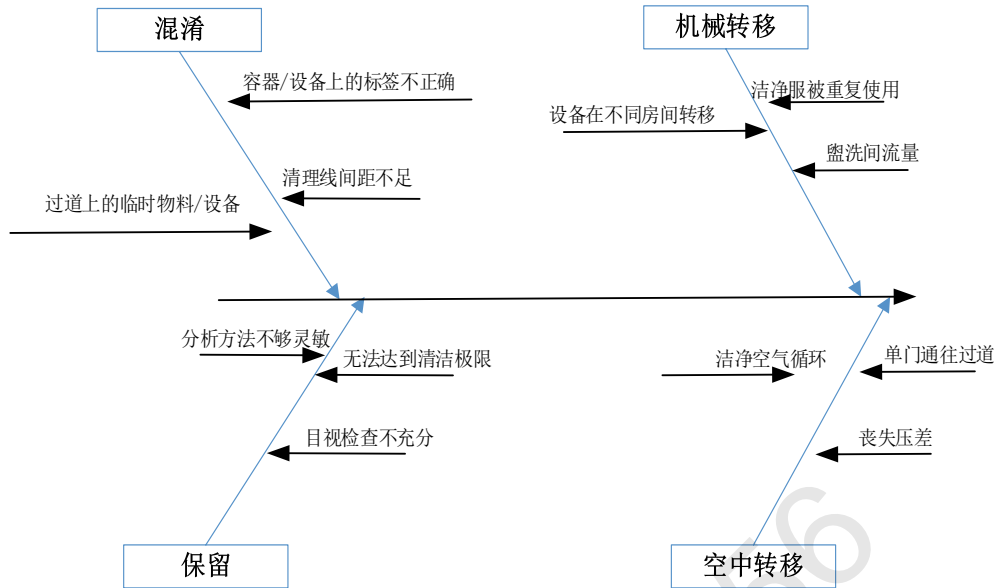


表19.4:FMEA分析

设施	工艺步骤	潜在失败	失效的潜在影响	严重程度	潜在原因	发生	现行的控制	可检测性	风险优先数值 (PRN)
OSD	接收	错误标签	混淆	10	人为错误	3	两人复核	7	210
OSD	配制	错误的物料带进房间	混淆	10	人为错误-设备出现在过道上	5	两人复核	7	350
OSD	配制	错误的物料带进房间	混淆	10	人为错误-错误的标签	3	两人复核	7	210
OSD	配制	设备未清洁	保留	10	目视不合格	7	两人复核	10	700
OSD	配制	设备未清洁	保留	10	人为错误-未遵守程序	3	两人复核	7	210
OSD	配制	API转移至另API 洁净服未更换	机械转移	5	程序不充分	7	程序	10	210
OSD	配制	设备和物料的上 的残留物被带进 房间	机械转移	3	程序不充分	7	程序	10	210
OSD	配制	压差损失	空中转移	5	单门到过道-单门打 开	5	开始换班时手 动检查电磁阀	7	175
OSD	配制	空中残留物	空中转移	5	残渣输送过滤/再循 环空气供应不足	10	设计设施	1	50
OSD	压缩	外来片	混淆	10	人为错误-线路缝隙	3	2人复核	7	210
OSD	压缩	设备未清洁	保留时间	10	目测不干净	7	2人复核	10	700
OSD	压缩	设备未清洁	保留时间	10	人为 错误-未遵循清 洁程序	3	2人复核	7	210
OSD	压缩	带进房间的材料 和设备上的残留 物	设备转移	7	程序不充分	10	程序	7	490
OSD	压缩	从API转移到另	设备转移	7	程序不充分	10	程序	10	700

		API时，洁净服未更换							
OSD	压缩	压差损失	空中转移	7	单门到过道-单门打开	5	开始换班时手动检查电磁阀	7	245
OSD	压缩	空中残留	空中转移	7	过滤/再循环空气供应不足	10	设计设施	1	70

### 风险评估

《公司风险管理指南》对RPN范围规定了以下措施：

- 1、可接受风险：RPN小于125
- 2、风险降低：应适用于RPN 125至343
- 3、不可接受的风险：在风险降低到27以上时停止

### 风险控制

在对以下项目实施风险降低之前，必须停止活动：

- 1.混淆：存放在过道里
- 2.保留：视觉不足以达到验收标准
- 3.机械传输：更改API时，洁净服未更换
- 4.机械转移：运入/运出处理室的材料和设备上的残留物可以继续活动，但应降低以下各项的风险：

- 1.混淆：容器上的标签错误
- 2.保留：设备不干净/未遵循程序
- 3.空中转移：压差损失

### 风险沟通

立即向高级管理层通报了不可接受的风险领域。每周将向高级管理层和运营部提供进度更新，直到风险降低，以便继续正常生产。变更控制将用于警告可能改变设施评估、结论和风险状况的变更。

CAPA将用于管理所有风险降低活动。

将向参与产品制造和/或包装的所有员工提供如何管理交叉污染风险的培训。

### 风险评审

将审查风险评估：

- 1、当产品从设施组合中添加或删除时
- 2、当设施、设备和/或工艺发生变化或增加时
- 3、当产品属性（MOD、ADE等）发生变化时
- 4、至少每年

27 FMEA工具的核心要素是使用风险评分。评分是任意的，因此，当评分用作风险缓解的决策过程时，应格外谨慎。设置风险评分（如RPN）的方法应由合格人员定义，并由健全、一致和完整记录的过程支持。

### 风险总结

为了恢复生产，有几个项目必须进行补救。这些是郭道忠的的材料堆放，根据验收标准，对清洁设备的目视检测并不总是充分的，更换API时更换衣服，以及材料和设备上的残留物逸出室。

该小组正在制定补救计划，并将每周更新高级管理层和运营情况，直到降低风险，恢复生产。

QQ715738056



## 20 附录9-参考

1. Maurya, S., Goyal, D., and Verma, C., "Cleaning Validation in Pharmaceutical Industry-An Overview," Pharma Tutor, 2016; Vol. 4 Issue 9, pp. 14-20.
2. ASTM F3127 - 16, Standard Guide for Validating Cleaning Processes Used During the Manufacture of Medical Devices, ASTM International, West Conshohocken, PA, [www.astm.org](http://www.astm.org).
3. ISPE Baseline® Pharmaceutical Engineering Guide, Volume 7 - Risk-Based Manufacture of Pharmaceutical Products, International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE), Second Edition, July 2017, [www.ispe.org](http://www.ispe.org).
4. EudraLex Volume 4 - Guidelines for Good Manufacturing Practices for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex 15: Qualification and Validation, March 2015, [http://ec.europa.eu/health/documents/eudralexvol-4/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralexvol-4/index_en.htm).
5. FDA Guidance for Industry: Process Validation - General Principles and Practices, January 2011, US Food and Drug Administration (FDA), [www.fda.gov](http://www.fda.gov).
6. EMA Guideline on process validation for finished products - information and data to be provided in regulatory submissions, November 2016, European Medicines Agency (EMA), EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/70278/2012-Rev1.Corr.1 , [www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-process-validation-finishedproducts-information-data-be-provided-regulatory-submissions\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-process-validation-finishedproducts-information-data-be-provided-regulatory-submissions_en.pdf).
7. EMA Questions and answers on implementation of risk-based prevention of cross-contamination in production and 'Guideline on setting health-based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities ,' European Medicines Agency (EMA), April 2018, [www.ema.europa.eu/en/documents/other/questions-answers-implementation-risk-based-prevention-cross-contamination-productionguideline\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/other/questions-answers-implementation-risk-based-prevention-cross-contamination-productionguideline_en.pdf).
8. Augustin, Mona, Ali-Vehmas, Terhi, and Atroshi, Faik, "Assessment of enzymatic cleaning agents and disinfectants against bacterial biofilms," Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences, Societe Canadienne des sciences pharmaceutiques, 2004, Vol. 7, pp. 55-64, [https://helda.helsinki.fi/bitstream/handle/197515471/augustin2004-assessment\\_of\\_enzymatic.pdf?sequence=1](https://helda.helsinki.fi/bitstream/handle/197515471/augustin2004-assessment_of_enzymatic.pdf?sequence=1) .
9. PIC/S Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products, Annex 15: Qualification and Validation, July 2018, Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S), [www.picscheme.org](http://www.picscheme.org).
10. EMA Guideline on Setting Health Based Exposure Limits for Use in Risk Identification in the Manufacture of Different Medicinal Products in Shared Facilities, November 2014, European Medicines Agency (EMA), EMA/CHMP/CVMP/SWP/169430/2012, [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/11/WC500177735.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/11/WC500177735.pdf).
11. ISO 14698-1 , Annex-B: Cleanrooms and Associated Controlled Environments -- Biocontamination Control, International Organization for Standardization (ISO), [www.iso.org](http://www.iso.org).
12. ASTM E3219-20 Standard Guide for Derivation of Health-Based Exposure Limits (HBELs), 2020, ASTM International, West Conshohocken, PA, [www.astm.org](http://www.astm.org).
13. Canada Health Products and Food Branch Inspectorate Guidance Document: Cleaning Validation Guidelines GUIDE-0028, January 2008, <https://www.canada.ca/en/health-canadalservices/drugs-health-products/complianceenforcemenUgood-manufacturing-practices/validation/cleaning-validation-guidelines-guide-0028.html>.
14. China GMP Annex 1: Sterile Medicinal Products, National Medical Products Administration (NMPA), 2010.15. EudraLex Volume 4 - Guidelines for Good Manufacturing Practices for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Chapter 5: Production (Revision), March 2015, [http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm).
16. 21 CFR Part 211 - Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals, Code of Federal Regulations, US Food and Drug Administration (FDA), [www.fda.gov](http://www.fda.gov).
17. FDA "Validation of Cleaning Processes," Guide to Inspections Validation of Cleaning Processes, 1993, US Food

and Drug Administration (FDA), [www.fda.gov](http://www.fda.gov).

18. Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century - A Risk-Based Approach: Final Report, September 2004, US Food and Drug Administration (FDA), [www.fda.gov](http://www.fda.gov).

19. FDA Guidance for Industry: Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing - Current Good Manufacturing Practice, September 2004, US Food and Drug Administration (FDA), [www.fda.gov](http://www.fda.gov).

20. FDA Guidance for Industry: Q7 Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients, Questions and Answers, April 2018, US Food and Drug Administration (FDA), [www.fda.gov](http://www.fda.gov).

21. International Council for Harmonisation (ICH), ICH Harmonised Tripartite Guideline, *Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients - Q7/Q7A*, Step 4, November 2000, [www.ich.org](http://www.ich.org).

22. International Council for Harmonisation (ICH), ICH Harmonised Tripartite Guideline, *Quality Risk Management - Q9*, Step 4, November 2005, [www.ich.org](http://www.ich.org).

23. PIC/S Validation Master Plan Installation and Operational Qualification Non-Sterile Process Validation Cleaning Validation, PI 006-3, September 2007, Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S), [www.picscheme.org](http://www.picscheme.org).

24. PIC/S Aide Memoire: Cross Contamination in Shared Facilities, PI 043-1, July 2018, Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S), [www.picscheme.org](http://www.picscheme.org).

25. PIC/S Guideline on Setting Health Based Exposure Limits for Use in Risk Identification in the Manufacture of Different Medicinal Products in Shared Facilities, PI 046-1, July 2018, Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S), [www.picscheme.org](http://www.picscheme.org).

26. PIC/S Aide Memoire: Inspection of Health Based Exposure Limit (HBEL) Assessments and Use in Quality Risk Management, PI 052-1, June 2020, Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S), [www.picscheme.org](http://www.picscheme.org).

27. PIC/S Questions and Answers on Implementation of Risk-Based Prevention of Cross-Contamination in Production and 'Guideline on Setting Health-Based Exposure Limits for Use in Risk Identification in the Manufacture of Different Medicinal Products in Shared Facilities', PI 053-1, June 2020, Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S), [www.picscheme.org](http://www.picscheme.org).

28. WHO Technical Report Series, No. 957, Annex 2 WHO good manufacturing practices for active pharmaceutical ingredients, World Health Organization (WHO),

2010, [www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/GMPActivePharmaceuticalIngredientsTRS957Annex2.pdf](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/GMPActivePharmaceuticalIngredientsTRS957Annex2.pdf).

29. WHO, Draft Working document QAS/20.849, Points to consider on the different approaches - including HBEL- to establish carryover limits in cleaning validation for identification of contamination risks when manufacturing in shared facilities, World Health Organization (WHO), May 2020, [www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/QAS20\\_849\\_points\\_to\\_consider\\_on\\_cleaning\\_validation.pdf](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/QAS20_849_points_to_consider_on_cleaning_validation.pdf).

30. 3-A Sanitary Standards, Inc. (3-A SSI), [www.3-a.org](http://www.3-a.org).

31. APIC Guidance on Aspects of Cleaning Validation in Active Pharmaceutical Ingredient Plants, Active Pharmaceutical Ingredients Committee (APIC), September 2016, [apic.cefic.org/publ/API\\_CleaningValidationGuide-updateSeptember2016-final.pdf](http://apic.cefic.org/publ/API_CleaningValidationGuide-updateSeptember2016-final.pdf).

32. ASME BPE-2019: Bioprocessing Equipment, American Society of Mechanical Engineers (ASME), [www.asme.org](http://www.asme.org).

33. ASTM E3106-18e1 Standard Guide for Science-Based and Risk-Based Cleaning Process Development and Validation, 2018, ASTM International, West Conshohocken, PA, [www.astm.org](http://www.astm.org).

34. European Hygienic Engineering & Design Group (EHEDG), [www.ehedg.org](http://www.ehedg.org).

35. ISO 13408-4:2005 Aseptic processing of health care products - Part 4: Clean-in-place technologies, 2005, International Organization for Standardization (ISO), [www.iso.org](http://www.iso.org).

36. PDA Technical Report No. 14, Validation of Column-Based Chromatography Processes for the Purification of Proteins, 2008, Parenteral Drug Association (PDA), [www.pda.org](http://www.pda.org).

37. PDA Technical Report No. 29, Points to Consider for Cleaning Validation, 2012, Parenteral Drug Association

(PDA), [www.pda.org](http://www.pda.org).

38. PDA Technical Report No. 49, Points to Consider for Biotechnology Cleaning Validation, 2010, Parenteral Drug Association (PDA), [www.pda.org](http://www.pda.org).

39. PDA Technical Report No. 54, Implementation of Quality Risk Management for Pharmaceutical and Biotechnology Manufacturing Operations, 2012, Parenteral Drug Association (PDA), [www.pda.org](http://www.pda.org).

40. ISPE Cleaning Validation Principles (T17) Training Slides, International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE), June 2003, [www.ispe.org](http://www.ispe.org).

41. Madsen, Russell E., and Moldenhauer, Jeanne, Editors, *Contamination Control in Healthcare Product Manufacturing*, Volume 3, PDA, DIH Publishing 2013, ISBN: 1-933722-81 -9.

42. McNally, Grace E., "Process Validation, A Lifecycle Approach," Slide Presentation, May 6, 2011, <https://variation.com/lwp-content/uploads/guidancelPresentation-Process-Validation-A-Lifecycle-Approach-Grace-McNally-2011.pdf>.

43. *ISPE Good Practice Guide: Practical Application of the Lifecycle Approach to Process Validation*, International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE), First Edition, March 2019, [www.ispe.org](http://www.ispe.org).

44. WHO Technical Report Series No. 992, Annex 3 Guidelines on good manufacturing practices: validation, Appendix

7: non-sterile process validation, Forty-ninth report, 2015, [apps.who.int/medicinedocs/len/lmlabstracUJs21894enl](http://apps.who.int/medicinedocs/len/lmlabstracUJs21894enl).

45. EMA/CHMP/ICH/1670681/2004, ICH guideline Q8 (R2) on pharmaceutical development, European Medicines Agency (EMA), May 2006, [www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000789.jsp&mid=WCOB01ac0580028eb2](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000789.jsp&mid=WCOB01ac0580028eb2).

46. United States Pharmacopeia- National Formulary (USP-NF), [www.usp.org](http://www.usp.org) USP-NF.

47. PICIS Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products Annexes, PI 009-14 (Annexes), July 2018, Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PICIS), [www.picscheme.org](http://www.picscheme.org).

48. Fourman, Gary L. and Mullen, Michael V., "Determining Cleaning Validation Acceptance Limits for Pharmaceutical Manufacturing Operations," *Pharmaceutical Technology*, Vol. 17, Issue 4, pp. 54-60, 1993.

49. Reynolds, O., "An Experimental Investigation of the Circumstances Which Determine Whether the Motion of Water Shall Be Direct or Sinuous, and of the Law of Resistance in Parallel Channels," *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, 1883, pp. 935-982, London: The Royal Society.

50. ASTM Standard A380, "Standard Practice for Cleaning, Descaling, and Passivation of Stainless Steel Parts, Equipment, and Systems," 2017, ASTM International, West Conshohocken, PA, [www.astm.org](http://www.astm.org).

51. LeBlanc, D., *Validated Cleaning Technologies for Pharmaceutical Manufacturing*, Boca Raton, CRC Press LLC, 2000.

52. Van Houtte, O., Lopolito, P., and Dion, M., "Automated Washing Principles and Common Mistakes" *Pharmaceutical Engineering*, 2015, Vol. 35, No. 5, pp. 109-117, [www.ispe.org](http://www.ispe.org).

53. Sharnez, R., "Strategies for Setting Rational MAC-based Limits - Part I: Reassessing the Carryover Criterion," *Journal of Validation Technology*, 2010, Vol. 16, No. 1, pp. 71-74, [www.ivtnetwork.com/journal-validation-technology](http://www.ivtnetwork.com/journal-validation-technology).

54. Sharnez, R., To, A., and Klewer, L., "Strategies for Setting Rational MAC-based Limits - Part II: Application to Rinse Samples," *Journal of Validation Technology*, 2011, Vol. 17, No. 2, pp. 43-46, [www.ivtnetwork.com/journal-validation-technology](http://www.ivtnetwork.com/journal-validation-technology).

55. Sharnez, R. and To, A., "Strategies for Setting Rational MAC-based Limits - Part III: Leveraging Toxicology and Cleanability Data," *Journal of Validation Technology*, 2011, Vol. 17, No. 3, pp. 24-28, [www.ivtnetwork.com/journal-validation-technology](http://www.ivtnetwork.com/journal-validation-technology).

56. Sharnez, R. and To, A., "Cleaning Validation of Multiproduct Equipment: Acceptance Limits for Inactivated Product, Part I - The Comparable Quality Approach," *Journal of Validation Technology*, Autumn 2011, pp. 32-36, [www.ivtnetwork.com/journal-validation-technology](http://www.ivtnetwork.com/journal-validation-technology).

57. Sharnez, R., Aisenbrey, E., Bercu, J., Binkley, D., and Tholudur, A., "Cleaning Validation of Multiproduct

- Equipment: Acceptance Limits for Inactivated Product, Part II- Application of the Comparable Quality Approach to Intrasite Assessments," *Journal of Validation Technology*, Spring 2012, pp. 17-25, [www.ivtnetwork.com/journalvalidation-technology](http://www.ivtnetwork.com/journalvalidation-technology).
58. Sharnez, R., Horner, M., Spencer, A., and Tholudur, A., "Leveraging Acceptable Exposure of Host Cell Protein to Set Acceptance Limits for Inactivated Product," *Journal of Validation Technology*, 2012, pp. 38-44, [www.ivtnetwork.com/journal-validation-technology](http://www.ivtnetwork.com/journal-validation-technology).
59. Kendrick, K., Canhoto, A., and Kreuze, M., "Analysis of Degradation Properties of Biopharmaceutical Active Ingredients as Caused by Various Process Cleaning Agents and Temperature," *Journal of Validation Technology*, 2009, Vol. 15, No. 3, p. 69, [www.ivtnetwork.com/journal-validation-technology](http://www.ivtnetwork.com/journal-validation-technology).
60. Rathore, N., Qi, W., Chen, C., and Ji, W., "Bench-scale characterization of cleaning process design space for biopharmaceuticals," *BioPharm International*, 2009, Vol. 22, No. 3, [www.biopharminternational.com/view/benchscale-characterization-cleaning-process-design-space-biopharmaceuticals](http://www.biopharminternational.com/view/benchscale-characterization-cleaning-process-design-space-biopharmaceuticals).
61. Sharnez, R., "Don't Bet on Quality-by-Chance: Part II - Leveraging Small-Scale Models to Streamline Validation," *Journal of Validation Technology*, 2008, Vol. 14, No. 4, <https://www.ivtnetwork.com/journal-validation-technology>.
62. Sharnez, R. and Klewer, L., "Strategies for Developing a Robust Cleaning Process - Part II: Demonstrating Cycle Effectiveness," *American Pharmaceutical Review- Digital Edition*, 2012, Vol. 15, Issue 3, [www.researchgate.net/publication/288216512\\_Strategies\\_for\\_developing\\_a\\_robust\\_cleaning\\_process\\_Part\\_I\\_Application\\_of\\_quality\\_by\\_design\\_to\\_cleaning](http://www.researchgate.net/publication/288216512_Strategies_for_developing_a_robust_cleaning_process_Part_I_Application_of_quality_by_design_to_cleaning).
63. Dolan, David G., Naumann, Bruce G., Sargent, Edward V., Maier, Andrew, and Dourson, Michael, "Application of the threshold of toxicological concern concept to pharmaceutical manufacturing operations" [published correction appears in *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2006 March; Vol. 44, Issue 2 p. 189] *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2005, Vol. 43, Issue 1, pp. 1-9, <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2005.06.010>.
64. Bercu, Joel P. and Dolan, David G., "Application of the threshold of toxicological concern concept when applied to pharmaceutical manufacturing operations intended for short-term clinical trials," *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2013, Vol. 65, Issue 1, pp. 162-167, ISSN 0273-2300, <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2012.06.012>.
65. Kroes, R., et al., "Structure-based thresholds of toxicological concern (TTC): guidance for application to substances present at low levels in the diet," *Food and Chemical Toxicology*, 2004, Vol. 42, pp. 65-83.
66. Munro, I.C., Renwick, A.G., and Danielewska-Nikiel, B., "The threshold of toxicological concern (TTC) in risk assessment," *Toxicology Letters*, 2008, Vol. 180, pp. 151-156.
67. Sharnez, R., Bussiere, J., Mytych, D., Spencer, A., To, A., and Tholudur, A., "Acceptance Limits for Inactivated Product based on Gelatin as a Reference Impurity," *Journal of Validation Technology*, March 2013, Vol. 19, No. 1, [www.researchgate.net/publication/256498251\\_Biopharmaceutical\\_Cleaning\\_validation\\_acceptance\\_limits\\_for\\_inactivated\\_product\\_based\\_on\\_gelatin\\_as\\_a\\_reference\\_impurity](http://www.researchgate.net/publication/256498251_Biopharmaceutical_Cleaning_validation_acceptance_limits_for_inactivated_product_based_on_gelatin_as_a_reference_impurity).
68. R. Sharnez, unpublished results.
69. Sharnez, R. and To, A., "Multiproduct Cleaning Validation: Acceptance Limits for the Carryover of Inactivated API, Part I-The Comparable Quality Approach," *Journal of Validation Technology*, Vol. 17, Issue 4, pp. 32-36.
70. Sharnez, R., Horner, M., Spencer, A., and Tholudur, A., "Leveraging Acceptable Exposure of Host Cell Protein to Set Acceptance Limits for Inactivated Product," *Journal of Validation Technology*, 2012, Vol. 18, Issue 3, pp. 38-44.
71. Kindt, T.J., Osborne, B.B., and Goldsby, R.A., *Kuby Immunobiology*, Chapter 4: Antigens and Antibodies, 6th Ed., 2007, pp. 78-79.
72. Murphy, K., *Janeway's Immunobiology*, 8th Ed., 2012, pp. 719-720.
73. Hanly, W.C., Bennett, T.B., and Artwohl, J.E., *Overview of Adjuvants*, *Biologic Resources Laboratory, College of Medicine*, University of Illinois, Chicago, IL, 1995.
74. Lodish, H., Berk, A., and Zipursky, S., "Collagen: The Fibrous Proteins of the Matrix," *Molecular Cell Biology*, Section 22.3, 4th Edition, New York, W.H. Freeman, 2000.

75. *Gelatin Handbook*, Gelatin Manufacturers of America, January 2012, pp. 5-6, [http://nitta-gelatin.com/lwp-content/uploads/2018/02/GM\\_IA\\_Gelatin-Handbook.pdf](http://nitta-gelatin.com/lwp-content/uploads/2018/02/GM_IA_Gelatin-Handbook.pdf).
76. Sharnez, R., et al., "Methodology for Assessing Product Inactivation during Cleaning - Part I: Experimental Approach and Analytical Methods," *Journal of Validation Technology*, 2012, Vol. 18, No. 4, pp. 42-45, [www.ivtnetwork.com/journal-validation-technology](http://www.ivtnetwork.com/journal-validation-technology).
77. 21 CFR Part 211.67 - Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals, Equipment Cleaning and Maintenance, Code of Federal Regulations, US Food and Drug Administration (FDA), [www.fda.gov](http://www.fda.gov).
78. Forsyth, Richard J., "Qualifying Personnel to Visually Inspect Cleaned Equipment," *Pharmaceutical Technology*, January 2014, Vol. 38 Issue 1, [www.pharmtech.com](http://www.pharmtech.com).
79. McKilligan, Graeme, "Cross-contamination control and Health Based Exposure Limits (HBEL) Q&As," MHRA Inspectorate Blog, 22 October 2018, Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), <https://mhra-inspectorate.blog.gov.uk/2018/11/01/cross-contamination-control-and-health-based-exposure-limits-hbel-q-a-sl>.
80. Forsyth, R.J., "Rethinking Limits for Cleaning Validation," *Pharmaceutical Technology*, October 2015, Vol. 38, Issue 10, pp. 52-60, [www.pharmtech.com/rethinking-limits-cleaning-validation](http://www.pharmtech.com/rethinking-limits-cleaning-validation).
81. Jordan, K., Forsyth, R.J., Bader, K., "Ruggedness of Visible Residue Limits for Cleaning Validation Part III: Visible Residue Limits for Different Materials of Construction," *Pharmaceutical Technology*, October 2013, Vol. 37, Issue 10, pp. 50-57, [www.pharmtech.com/ruggedness-visible-residue-limits-cleaning-part-iii-visible-residue-limits-different-materials-const](http://www.pharmtech.com/ruggedness-visible-residue-limits-cleaning-part-iii-visible-residue-limits-different-materials-const).
82. Pyzdek, Thomas, *The Sig Sigma Handbook - A Complete Guide for Green Belts, Black Belts, and Managers at All Levels*, McGraw Hill NY, 2003, pp. 467-478.
83. 21 CFR Part 211.113 - Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals, Control of Microbiological Contamination, Code of Federal Regulations, US Food and Drug Administration (FDA), [www.fda.gov](http://www.fda.gov).
84. EudraLex Volume 4 - Guidelines for Good Manufacturing Practices for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex 1: Manufacture of Sterile Medicinal Products, November 2008, <http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index-en.htm>.
85. ISO 14644-1 Cleanrooms and Associated Controlled Environments - Part 1: Classification of Air Cleanliness, International Organization for Standardization (ISO), [www.iso.org](http://www.iso.org).
86. FDA Guidance for Industry: Pyrogen and Endotoxins Testing: Questions and Answers, June 2012 US Food and Drug Administration (FDA), [www.fda.gov](http://www.fda.gov).
87. Forsyth, Richard J., "Best Practices for Cleaning Validation Swab Recovery Studies," *Pharmaceutical Technology*, 2016, Vol. 40, Issue 9, pp. 40-53, [www.pharmtech.com](http://www.pharmtech.com).
88. Forsyth, R.J., O'Neill, J.C., and Hartman, J.L., "Materials of Construction Based on Recovery Data for Cleaning Validation," *Pharmaceutical Technology*, 2007, Vol. 31, Issue 10, pp. 102-116, [www.pharmtech.com](http://www.pharmtech.com).
89. FDA Human Drug CGMP Notes, "A Memo on Current Good Manufacturing Practice Issues on Human Use Pharmaceuticals," Volume 6, Number 4, December 1998, US Food and Drug Administration (FDA), [http://pharmanet.com.br/pharmanet/cnotesd8.htm#ls\\_testing](http://pharmanet.com.br/pharmanet/cnotesd8.htm#ls_testing).
90. Forsyth, Richard J., "Rethinking Limits in Cleaning Validation. An integrated approach can improve the efficiency of cleaning validation studies," *Pharmaceutical Technology*, October 2015, Vol. 38, Issue 10, pp. 52-60, [www.pharmtech.com](http://www.pharmtech.com).
91. WHO Technical Report Series, No. 937, World Health Organization (WHO), 2006, <http://www.who.int/medicines/publications/pharmprep/en/>.
92. Sandie, Tim, "Microbiological Aspects of Cleaning Validation," *Institute of Validation Technology*, 26 September 2017, [www.ivtnetwork.com](http://www.ivtnetwork.com).
93. Dyer, R.L. et al., "Microbiological Tests for Equipment, Containers, Water and Air," *Standard Methods for the Examination of Dairy Products*, R.T. Marshall, Ed., 17th Ed., American Public Health Association, Washington, USA, 2004, pp. 328.

94. Niskanen, A. and Pohja, M.S., *Journal of Applied Bacteriology*, 1997, Vol. 42, pp. 53-63.
95. Salaman-Byron, Angel L., "Bioburden Method Suitability for Cleaning and Sanitation Monitoring: How Far we do have to go?" *Pharmaceutical Technology*, August 2010, Pharmaceutical Technology Editors, Vol. 34, Issue 8, [www.pharmtech.com](http://www.pharmtech.com).
96. Tandon, P., Chhibber, S., and Reed, R.H., *Journal of General and Applied Microbiology*, 2005, Vol. 88, Issue 1, pp. 35-48.
97. Williams, A.P., et al., *Journal of General and Applied Microbiology*, 2005, Vol. 98 Issue 5, pp. 1075-1083.
98. Neely, A.N. and Maley, M.P., "Survival of Enterococci and Staphylococci on Hospital Fabrics and Plastic," *Journal of Clinical Microbiology*, 2000, Vol. 38, Issue 2, pp. 724-726.
99. Mafu, A.A., et al., "Attachment of *Listeria monocytogenes* to Stainless Steel, Glass, Polypropylene, and Rubber Surfaces After Short Contact Times," *Journal of Food Protection*, 1990, Vol. 53, Issue 9, pp. 742-746.
100. Rose, B., et al., "Swab Materials and *Bacillus anthracis* Spore Recovery from Nonporous Surfaces," *Emerging Infection Diseases*, 2004, Vol. 10 Issue 6, pp. 1023-1029.
101. Absolom, D.R., et al., "Surface thermodynamics of bacterial adhesion," *Applied and Environmental Microbiology*, 1983, Vol. 46 Issue 1, pp. 90-97.
102. Egwari, L.O. and Taiwo, M.A., *West Indian Medical Journal*, 2004, Vol. 53, Issue 3, pp. 164-169.
103. Rijnaarts, H.H.M., et al., "Bacterial Deposition in Porous Media: Effects of Cell-Coating, Substratum Hydrophobicity, and Electrolyte Concentration," *Environmental Science and Technology*, 1996, Vol. 30, Issue 10, pp. 2877-2883.
104. Lynch, W., *Handbook of Silicone Rubber Fabrication*, 1978, Van Nostrand Reinhold, New York.
105. Xie, X., et al., "Bacterial survival in evaporating deposited droplets on a teflon-coated surface," *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2006, Vol. 73, Issue 3, pp. 703-712, [link.springer.com/article/10.1007/s00253-006-0492-5](http://link.springer.com/article/10.1007/s00253-006-0492-5).
106. Chudzik, G.M., "General guide to recovery studies using swab sampling methods for cleaning validation," *Journal of Validation Technology*, 1998, Vol. 5, Issue 1, pp. 77-81.
107. International Council for Harmonisation (ICH), ICH Harmonised Tripartite Guideline, *Validation of Analytical Procedures: Methodology - Q2(R1)*, November 2005, [www.ich.org](http://www.ich.org).
108. Eissa, Mostafa E.A. and Mahmoud, Ahmed M., "A Novel Improved Bioburden Recovery Method Using Swabbing Technique," *International Journal of Microbiological Research*, 2012, Vol. 3, Issue 3, pp. 208-215, ISSN 2079- 2093, DOI: 10.5829/idosi.ijmr.2012.3.3.64231.
109. European Pharmacopoeia (EP), EDQM Council of Europe, [www.edqm.eu/en/news/european-pharmacopoeia](http://www.edqm.eu/en/news/european-pharmacopoeia).
110. Nelson Labs, [www.nelsonlabs.com/testing/bacterial-endotoxin-test](http://www.nelsonlabs.com/testing/bacterial-endotoxin-test).
111. Gronemeyer, Petra, Ditz, Reinhard, and Strube, Jochen, "Trends in Upstream and Downstream Process Development for Antibody Manufacturing," *Bioengineering*, 2014, Vol. 1, pp. 188-212, doi: 10.33901/bioengineering 1040188.
112. Bio Reliance Corp., "A guide to planning your Cleaning Validation Study," <http://assets.sial.com/deepweb/assets/bioreliance/content/pdf/cleaningvalidation/cleaningvalidation.pdf>.
113. EudraLex Volume 4 - Guidelines for Good Manufacturing Practices for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products, November 2017, [http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm).
114. EudraLex Volume 4 - Guidelines for Good Manufacturing Practices for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex 13, Investigational Medicinal Products, February 2010, <http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index-en.htm>.
115. DIN 28105:2002, Chemical equipment - Process equipment and vessels with two domed ends - Definitions, nominal capacity, nominal diameters, main dimension, German Institute for Standardisation (Deutsches Institut für Normung), April 2002, <https://standards.globalspec.com/std/372370/DIN%2028105>.
116. Forsyth, R.J., "Ruggedness of Visible-Residue Limits for Cleaning, Part II: Effects of Coupon Presentation on

- Visible-Residue Limit Detection," *Pharmaceutical Technology*, March 2011 , Vol. 35, Issue 3, www.pharmtech.com.
117. NCCLS {the National Committee on Clinical Laboratory Standards}, Quality Control for Commercially Prepared Microbiological Culture Media, Approved Standard, 3rd Edition, 2004, M22-A3, Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly the National Committee on Clinical Laboratory Standards), Wayne, PA.
118. American Type Culture Collection (ATCC®), www.atcc.org/.
119. Cundell, A., "Comparison of Microbiological Testing Practices in. Clinical, Food, Water, and Pharmaceutical Microbiology in Relation to the Microbiological Attributes of Nutritional and Dietary Supplements, *Pharmaceutical Forum*, 2002, Vol. 28, Issue 3, pp. 964-985.
120. EudraLex Volume 4 - Guidelines for Good Manufacturing Practices for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Chapter 3: Premises and Equipment (Revision), March 2015, <http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index-en.htm>.
121. ISO 17665-1 :2006 Sterilization of health care products - Moist heat - Part 1: Requirements for the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices, International Organization for Standardization {ISO}, www.iso.org.
122. International Council for Harmonisation {ICH}, ICH Harmonised Tripartite Guideline, *Pharmaceutical Development - QB(R2)*, Step 5, August 2009, www.ich.org.
123. Dyrness, Albert D., "Process and Product Contact Surfaces in Bioprocessing," *Pharmaceutical Engineerin*

## 21 附录10-术语表

## 21.1 缩略语

ADE	可接受的每日暴露量	API	活性药物成分
APIC	活性药物成分委员会	ARL	可接受的残留限量
ASME	美国机械工程师协会	ASTM	美国材料试验协会
ATCC	美国典型菌种保管中心	BET	细菌内毒素检查
BPE	生物加工设备（ASME国家标准）	CAD	计算机辅助设计软件
CAPA	纠正和预防措施		
CCV	持续清洁确认		
CDA	洁净干燥空气	CE	毛细管电泳
CFU	菌落形成单位	CGMP	现行药品生产质量管理规范
CHMP	人类医药产品委员会（联合王国）	CHT	洁净保持时间
CIP	在线清洗	COP	离线清洗
CPP	关键工艺参数	CPV	持续过程（或工艺）确认
CQA	关键质量属性	CV	清洁验证
CVP	清洁验证计划	CVMP	清洁验证主计划
D/E	Dey/Engley	DHT	脏保持时间
DIN	德国标准化研究所	DL	检测限度
DOE	试验设计	DP	药物产品
DS	药物物质	DV	稀释体积
EDTA	乙二胺四乙酸	EHEDG	欧洲卫生工程设计机构
EIA	酶免疫分析	ELISA	酶联免疫吸附试验
EMA	欧洲药品管理局	EPA	美国环境保护局
EQ	设备	EU	内毒素单位或欧盟
FDA	美国食品药品监督管理局	FMEA	失败模式与效果分析
GC	气相色谱法	GMP	良好制造规范
GXP	良好的X实践	HACCP	危害分析及关键控制点
HBEL	基于健康的接触限值	HMI	人机交互界面
HTP	人类治疗蛋白	HVAC	供暖、通风和空调
IFA	产品A的非活性碎片	IMP	临床研究产品
IP	中间精密度	IPA	异丙醇
IR	红外线	ISO	国际标准化组织
IV	静脉滴注	LAL	鲎试剂
LPS	脂多糖	LOD	检出限
LOQ	定量限	LRW	LAL试剂水
MACO（MAC）	最大允许转移量	MBS	最小批量
MDD	最大日剂量	MHRA	药品和保健品管理局（英国）
MOC	结构（制成品）材料	MRA	互认协议
MS	质谱法	MSC	最大安全转移量
MW	分子量	NMT	不超过
NOAEL	未观察到不良反应水平	NPSH	净正吸压头
OSD	口服固体制剂	PBST	磷酸盐缓冲盐水，0.04%吐温@80
PCO	产品转换程序	PDA	注射用药物协会或肠外药物协会
PDE	容许每日暴露量	pFMEA	过程失效模式影响分析
PIC/S	国际药品认证合作组织	PPQ	工艺性能确认
PQ	性能确认	PR	定期审核



PSIA 产品特异性免疫分析	PTFE 聚四氟乙烯
PV 工艺验证（或过程验证）	PW 纯化水
QA 质量保证	QC 质量控制
QL 定量限度	QRM 质量风险管理
QRMP 质量风险管理计划	q.s 适量
RCF（生物负荷）回收率校正因子	RF 回收率
RPN 风险优先级数值	RS 参考标准
RSD 相对标准偏差	SCADA 监控与数据采集
SDS+PAGE 十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳	
SE-HPLC 尺寸排阻高压液相色谱法	SIP 在线灭菌
SL 安全极限	SME 领域专家
SOP 标准操作规范	SPC 统计过程控制
SS 不锈钢	SSA 样品表面积
STDD 标准治疗日剂量	SUT 一次性使用技术
TACT 时间，动作，化学物质和温度	TBD 待定
TLC 薄层色谱法	TOC 总有机碳
TRC 测试结果校正	TS 试液
TSA 胰蛋白酶大豆琼脂	TSE 传染性海绵状脑病
TTC 毒理学关注阈值	UPLC 超高效液相色谱法
USP 美国药典	VC 外观清洁
VMP 验证主计划	VRL 可见残留限量
WFI 注射用水	WHO 世界卫生组织

## 21.2 定义

**Acceptable Daily Exposure (ADE):** 每日可接受暴露（ADE）（ISPE 基准®指南：风险MaPP（第二版）[3]）

一种剂量，如果一个人一生中每天以该剂量或低于该剂量的任何途径接触，则不太可能造成不良影响。根据定义，ADE旨在保护所有亚群和所有给药途径。确定ADE值是风险评估的重要第一步，固有假设应与给定设施中产品组合中的应用方式一致。

注：在计算清洁阈值时，术语PDE、ADE和HBEL在本指南中可以互换使用。

**Acceptance Limit:** 可接受限度

允许携带并认为安全的最大可接受残留物。

**Active Ingredient:** 活性成分

药物产品中的任何成分，用于在疾病的诊断、治疗、缓解、治疗或预防中提供药理活性或其他直接作用，或影响人类或其他动物身体的结构或任何功能。活性成分包括在药品生产过程中可能发生化学变化的产品成分，并以改性形式存在于药品中，以提供规定的活性或效果。

**Active Pharmaceutical Ingredient (API) (:**活性药物成分（API）（FDA[20]）

任何拟用于制造药物（药物）产品的物质或物质混合物，当用于药物生产时，成为药物产品的活性成分。这些物质旨在在疾病的诊断、治疗、缓解、治疗或预防中提供药理活性或其他直接作用，或影响生化需氧量的

**Accuracy:** 结构或功能的准确性（ICH Q2[107]）

分析方法的准确度表示被接受为常规真实值或可接受参考值的值与发现的值之间的接近程度。

这有时被称为真实。

作用极限（也称为作用水平）（ISO 14698[1 OJ]）

用户设置的一种参数，当超过该参数时，需要立即干预，包括调查原因和纠正措施。

搅动浸没

一种清洗系统，其中制造设备被放置在清洗液中，清洗液被搅拌，通常使用该设备中现有的搅拌设备。

搅动

清洗液在设备中的混合或移动。搅拌可能是由于清洗液的流动，也可能是由于混合器或叶轮引起的。

警戒级别（也称为警戒极限）（ISO 14698[101]）

由用户设置的一种参数，当超过该参数时，可发出偏离正常运行的早期警告并应引起更多的注意或纠正措施。

生物负荷（ISO 17665[1211]）

产品和/或无菌屏障系统上和/或内的活菌群。

空白

测试样品的背景值可从实验值中减去，以确定“真”值

Campaign:运动

一段时间内在同一设备上连续生产的同一产品的多个批次或批次。

清洁保持时间（CHT）

从清洗过程结束到设备再次使用的时间。

就地清洗（CIP）

内部清洁设备而不需要重新定位或拆卸。通常使用溶剂、化学品或洗涤剂或其组合，用纯化水冲洗。

Cleanability:清洁性

将产品的残留物减少到可接受水平的能力

Cleaning Agent:清洗剂

用于清洁的化学剂或溶液。可能是水性或溶剂型。

Cleaning Development:清洁开发

在验证方案前完成的工作，以建立清洁SOP。可能涉及实验室，中试规模，以及全过程测试。

Cleaning Limit - see Safety Limit:清洁限值-见安全限值

Cleaning Procedure:清洁程序

经批准的书面程序，其详细程度足以使设备达到可接受的清洁度。

Cleaning Process:清洗工艺

用于清除作为制造或包装流程一部分引入设备的材料的清洁活动。这些材料可能包括：配方成分-原料药和赋形剂。

**Cleaning Process Performance Qualification:**清洁工艺性能鉴定

具有高度确定性的文件证据，表明清洁过程将始终符合预定验收限值。

**Cleaning Validation:** 清洁验证（欧盟[41]）

清洁验证是一个文件化的证据，证明经批准的清洁程序将在低于科学设定的最大允许携带量水平的情况下，重复地清除设备中使用的先前产品或清洁剂。

**Cleaning Verification:** 清洁确认（欧盟[41]）

在每一批/每项活动后，通过化学分析收集证据，以证明先前产品或清洁剂的残留物已减少到科学设定的最大允许携带量水平以下

**Clean Out of Place:** 离线清洗（COP）

一种自动化或半自动化的程序，在该过程中，工艺设备被拆卸并将其部件放入搅拌的清洗液槽中。吊篮可用于固定和清洗较小的零件，如垫圈、夹具、阀体、PD泵转子等。清洗通常使用专用的酸性或腐蚀性清洁剂，或两者结合使用，并附有药典！用水冲洗。

**Contaminant:** 污染物

原料药、赋形剂、降解剂、加工助剂、清洁剂或异物，在清洁后残留足够高的水平，可能污染设备表面或下一产品。

**Continued Process Verification (CPV):** 持续过程确认（CPV）（FDA[51]）

确保在日常生产过程中工艺保持在受控状态。

**Control Strategy:** 控制策略（欧盟[41]）

从当前产品和过程理解中获得的一套计划的控制措施，确保过程性能和产品质量。控制可包括与原料药和制剂材料及成分、设施和设备操作条件、过程控制、成品规格以及相关的监测和控制方法和频率相关的参数和属性。

**Coupon:** 试样片

用于实验室清洁性能测试或拭子或冲洗回收研究的小型模型表面。

**Critical Cleaning Parameters:** 关键清洗参数

测量的清洁过程属性在其常用范围内的变化可能导致不可接受的CQA（例如，清洁时间）时至关重要。

**Critical Quality Attribute (CQA):** 关键质量属性（CQA）（ICH Q8[122]）

一种物理、化学、生物或微生物特性或特性，应在适当的限度、范围或分布范围内，以确保所需的产品质量。

**Dedicated Equipment:** 专用设备

仅用于制造一种产品或一条相关生产线的设备。

**Detection Limit (DL) (： 检出限 (DL) (ICH Q2[107])**

单个分析程序的检测限是样品中可检测到但不必作为精确值定量的最低分析物量。（另见检测限值。）

**Detergent: 洗涤剂**

一种清洁剂，通常是水性的，使用表面活性剂。

**Direct Product Contact Surfaces: 直接产品接触面**

在正常流通过程中，与产品直接接触的制造或包装设备的一部分。

**Dirty Hold Time: 脏保持时间 (DHT)**

从产品制造或包装结束到清洁过程开始的时间

**Drug Product (DP): 药品 (DP) (FDA[20])**

一种成品剂型，例如含有活性药物成分的片剂、胶囊或溶液，通常但不一定与非活性成分有关。

**Drug Substance (DS): 药物 (DS) -见活性药物成分**

**Endotoxin (内毒素)**

某些革兰氏阴性菌的热原。通常是细胞壁的高毒性脂多糖蛋白质复合物（脂肪、连接糖和蛋白质）。这些细菌的一种标记物，因其易于附着在表面而享有持久污染的著称。

**Equipment Train (设备序列)**

为特定工艺连接在一起的一系列设备。可单独清洁或作为一个工艺序列进行清洁。

**Finish (surface): 表面处理 (表面)**

表面的粗糙度或光滑度。

**Grouping Strategy (分组策略)**

多产品设备的验证策略，其中性能确认 (PQ) 运行在一组指定的设备上（由设备相似性和相同的清洁程序证明的分组标准），使用具有代表性的产品（通常最难清洁），该性能被认为是该组内所有产品和设备清洁的代表。

**Highly Hazardous Compounds : 高度危险化合物 (ISPE 基准指南: Risk-MaPP (第2版) (3))**

ADE/PDE值较低的化合物，例如 $\leq 10$ 微克/天

**Health-Based Exposure Limits<sup>28</sup> (HBEL) (EMA (11)):** 基于健康的接触限值

一种日剂量或一种物质，如果低于该剂量，预计通过任何途径都不会产生不良影响，即使是终生接触。源于对相关数据的结构化科学评估。

**Impingement (冲击)**

清洁溶液撞击表面的过程。撞击通常发生在喷涂过程中，有助于将污垢从表面清除。

**Indirect Product Contact Surfaces (间接产品接触表面)**

在多个产品之间共享的设备表面尚无意经过处理路径，例如压片机和封装机的机械空间，流化床干燥机过滤器外壳，托盘干燥炉腔和冻干腔。

干扰。

**Interference (干扰)**

被分析样品中的某物导致目标分析物的分析结果精度降低，准确性降低或适用性降低。

**Intermediate Precision (IP) (ICH Q2 (107)):** 中间精密度

中间精密度表示在实验室内的变化：不同的日子，不同的分析员，不同的设备，等等。

**Limit of Detection (LOD):** 检测限

可检测但不一定定量的最低分析物水平。（另请参见检测限值。）

**Limit of Quantitation (LOQ):** 定量限

能够以可接受的准确度和精密度可靠测量的最低分析物水平。（另请参见定量限。）

**Linearity (ICH Q2 (107)):** 线性度

分析程序的线性是指其（在给定范围内）获得与样品中分析物浓度（量）成正比的试验结果的能力。

**Margin of Safety (ASTM E3106 (33)):** 安全裕度

清洁验收限值（基于ADE）和工艺残留物数据之间的差异。

2•建立HBEL包括识别危险条件（毒性），评估治疗或不良反应，确定NOAEL（mg/kg/天），建立PDE或ADE，并计算MACO[11]。

**Maximum Allowable Carryover (MACO) (also known as MAC) (ASTM E3219 [12]):** 最大允许携带量

前一种产品带入另一种可能对患者造成潜在伤害的残留物的计算量。随着基于HBELs的安全清洁限值的引入，MACO术语应被视为最大安全携带量（MSC），即残留工艺残留物（API、清洁剂、降解剂等）带入下一生产产品而不会对患者造成明显健康风险的最大量。

**Multi-Use Equipment (多用途设备)**

用于生产多种产品的设备

**Neutralization (中和)**

将用过的水性清洁溶液的pH值更改为大约6-10的“中性”范围的过程，以便可以将其排放到废物处理系统中。

**Nonhazardous Compounds:** 无害化合物

例如，PDE值高达100 $\mu$ /天的化合物。

**Non-Product Contact Surface:** 非产品接触面

与工艺或产品流动路径不接触的表面。非产品接触面可能代表其他工艺表面的污染风险，应作为系统或设施整体交叉污染策略的一部分加以解决。

**Permitted Daily Exposure (PDE) (EMA [11]):** 允许的每日暴露量（接触限值）

PDE代表的是一种特定于物质的剂量，如果一个人一生中每天暴露（或接触）在该剂量或以下，则不太可能造成不良影响。

Note（注）：在计算清洁阈值时，术语PDE、ADE和HBEL在本指南中可以互换使用。

**Precision (ICH Q2 [107]):** 精密度

分析程序的精度表示在规定条件下从同一均质样品的多次取样中获得的一系列测量值之间的接近程度（分散度）。精密度可以从三个层面考虑：重复性、中间精密度和再现性。

**Process Capability:** 过程能力

清洁过程能够持续去除残留物的水平。

**Process Contact Surface (ISPE [123]):** 工艺接触面

在设计操作条件下，可能与原材料，过程中的材料， APIs， 清洁公用事业（例如WFI， CIP， 纯蒸汽， 过程气体）或组件（例如塞子）接触或可能接触的表面），以及表面有可能影响产品安全性，质量，特性，强度或纯度的地方。

**Process Qualification:** 过程确认

验证的一部分，用于记录SOP的清洁性能。

**Product Contact Surface {ISPE [123]):** 产品接触面

处理与产品接触的接触面，其中产品由所有者/用户定义。产品接触表面的实例可包括生物反应器、转移管、色谱柱、容器和CIP系统的再循环段的内表面。

**Purified Water (USP [46]):** 纯化水

通过使用包括去离子、蒸馏、离子交换、反渗透、过滤或其他合适的净化程序的装置操作，使之适合用于制药目的的水。它符合严格的化学纯度规范，联邦环境保护局（EPA）对饮用水的要求，并且不含任何添加物质。不能用作注射用原料。常用的用途有：冲洗设备、小瓶和安瓿，以及化妆品、散装化学品和口服产品的化妆品。为获得FDA的认可，纯化水的TOC（总有机碳）含量必须小于0.5 mg/L，且小于100 CFU。

**Purified Water {Ph. Eur. [109]):** 纯化水

除需要使用无菌和/或无热原水的药品外，用于制备药品的水。满足内毒素检查要求的纯化水可用于生产透析液。纯化水是通过蒸馏、离子交换或其他符合主管当局对人类生活用水的规定的适当方法制备的。

**Quantitation Limit (ICH Q2 [107]):** 定量限

单个分析方法的定量限是样品中可定量测定的最低分析物量（也称为定量限）。

**Range (ICH Q2 [107]):** 范围

分析程序的范围是样品中被分析物的上下浓度（包括这些浓度）之间的间隔，在此期间，已经证明分析程序具有适当的精密度、准确度和线性度。

**Recirculation:** 再循环

CIP清洗过程，或CIP或COP清洗过程的一部分，在该过程中，清洗溶液或冲洗水多次通过控制单元、喷淋装置和设备。通常用于CIP工艺的清洗周期。

**Recovery:** 回收率

在拭子或冲洗样品过程中被去除和分析的分析物的百分比。通过测量加标样的回收率在实验室中确定。

**Repeatability {ICH Q2 [107]}:** 重复性

重复性表示在相同操作条件下短时间间隔内的精度。重复性也称为测定内精度。

**Reproducibility (ICH Q2 [107]):** 重现性

重现性表示实验室之间的精度（协作研究，通常用于方法的标准化）。

**Residue:** 残留

清洁后残留在设备表面的材料。

**Revalidation:** 再验证

验证已更改或修改的先前验证的系统。再验证可以作为系统更改或基于时间的评估的结果来执行。Riboflavin

**Testing:** 核黄素测试

测试喷雾装置喷雾覆盖范围的程序。用核黄素稀溶液覆盖内表面，用水进行CIP循环，并用紫外线灯检查表面。

**Rinse Sampling:** 冲洗取样

用冲洗液冲洗表面以有效去除目标残留物的取样程序。然后分析冲洗液中的目标残留物。

**Risk {ICH Q9 [22]}:** 风险

害发生概率和危害严重程度的组合（ISO/IEC指南51）

**Robustness (ICH Q2 [107]):** 稳健性

分析程序的稳健性是衡量其不受方法参数微小但故意变化影响的能力，并在正常使用期间提供其可靠性的指示。

**Ruggedness - see Intermediate Precision:** 坚固性-见中间精密度

**Safety Limit {SL: 安全限值} - may be called Acceptable Residue Limit (ARL: 可接受残留限值), also known as**

**Cleaning Safety Limit**（清洁安全极限）

代表基于HBEL的可接受的清洁极限，该极限对应于下一个产品剂量（即DP）或批次（即DS）中安全残留量。

**Shadow Area**（阴影区）

由于工艺容器内有障碍物（搅拌轴、挡板等）而无法从喷淋装置获得足够清洗液的任何区域。

**Soil**（污垢）

设备表面的材料将通过清洁过程去除。

**Specificity (ICH Q2 [107]):** 特性性亦称为专属性

特异性是指在可能存在的成分存在的情况下明确评估分析物的能力。

**Swab (拭子或棉签)**

一种取样工具，在一个适度灵活的把手末端有一个织物、纤维或泡沫。例如聚丙烯手柄上的针织聚酯纤维。

**Swab Sampling (拭子取样)**

表面取样程序，包括用棉签擦拭表面，通常用水或其他取样溶剂饱和，以去除表面残留物。然后将棉签解吸，并对解吸的物质进行化学分析。

**Total Organic Carbon (TOC):** 总有机碳

一种非特定的分析方法，包括将残留物氧化成二氧化碳，然后测量产生的二氧化碳。

**Worst Case:** 最差情况

在正常参数范围内的情况下最有可能发生故障。出于处理目的，“最坏情况”是指最有可能导致工艺故障的正常操作参数值。对于取样地点，“最坏情况”是指清洗后最有可能有较高残留量的设备位置。对于取样回收率，“最差情况”是指在正常取样参数范围内，最有可能给出较差回收率的程序。对于分组策略，“最坏的情况”是指选择最有可能产生失败结果的产品或可接受极限。