

# 清洁验证技术指南

## （征求意见稿）

国家药品监督管理局食品药品审核查验中心

2024年7月

# 目 录

1 概述.....	3
1.1 目的.....	3
1.2 定义.....	3
1.3 范围.....	3
2 基本原则.....	4
2.1 全生命周期管理的原则.....	4
2.2 质量风险管理的原则.....	4
3 清洁验证风险管理.....	5
3.1 清洁验证主计划.....	6
3.2 清洁验证最差条件的选择.....	6
3.3 待清洁设备表面对清洁工艺的影响.....	10
3.4 取样点的确定.....	11
3.5 待清洁设备保留时间.....	11
3.6 已清洁设备保持时间.....	12
3.7 阶段性生产使用设备的清洁验证.....	12
4 清洁工艺设计和开发.....	13
4.1 概述.....	13
4.2 清洁工艺设计.....	14
4.3 清洁剂的选择.....	16
4.4 清洁关键质量属性和清洁关键工艺参数识别.....	17
4.5 可接受标准.....	19
4.6 清洁工艺开发实验.....	27
4.7 清洁标准操作规程及清洁记录的制定.....	27
5 清洁验证.....	29

5.1 清洁验证方案设计与执行 .....	29
5.2 清洁验证报告 .....	30
5.3 取样方法 .....	30
5.4 分析方法 .....	36
6 持续清洁确认 .....	41
6.1 日常监测 .....	41
6.2 变更控制与风险管理 .....	41
6.3 定期再验证或审核回顾 .....	42
术语 .....	44
附录：典型案例分析 .....	47
1 原料药清洁验证案例分析 .....	47
2 无菌制剂清洁验证案例分析 .....	55
3 片剂清洁验证案例分析 .....	62
参考法规、指南和文献 .....	69

# 1 概述

## 1.1 目的

为指导和规范药品上市许可持有人、药品生产企业和药品监管部门对药品生产设备及部件清洁验证的科学管理，提升清洁验证技术水平，有效降低药品生产过程中污染与交叉污染的风险，确保患者的用药安全，制定本指南。

本指南明确了清洁验证的总体原则、方法及清洁验证核心理念，旨在为行业提供技术参考。本指南仅作为药品上市许可持有人、药品生产企业及药品监管部门在开展或检查设备及部件清洁验证时参考使用。

本指南是基于目前的认知与技术水平起草的，并不限制新技术与新方法的引入。企业可以采用经过验证的替代方法，达到本指南要求。

## 1.2 定义

本指南所述清洁验证是指一个清洁工艺能够确保产品在其生命周期内可将同一设备上的其它产品（和/或本产品的降解产物）、清洁剂及微生物等污染清除至可接受水平的有效证明文件。

## 1.3 范围

适用于化学药品（包括原料药和制剂）、中药制剂和生物制品等药品生产的清洁验证/确认工作。

## 2 基本原则

### 2.1 全生命周期管理的原则

清洁验证生命周期理念，可分为清洁工艺设计和开发、清洁工艺验证、持续清洁工艺确认三个阶段。对比传统清洁验证理念，清洁验证生命周期理念的重点从执行清洁验证扩展到清洁工艺的设计开发和持续清洁确认上，同时将清洁验证融入到药品生命周期的各阶段中。

阶段 1-清洁工艺设计和开发：包括创建一个清洁验证计划或验证策略文件，分析残留物特性，确定基于健康暴露限度（HBEL）或其他毒理学数据，选择清洁剂，根据质量风险管理原则定义关键参数，审核设备设计，设备分组，定义限度和可接受标准，清洁工艺开发实验，完成回收率研究，确定并完成分析方法验证。

阶段 2-清洁工艺验证：包括确认设备，审核公用设施系统的准备情况，选择取样位置和取样方法，论证验证批次数，起草清洁验证方案，培训人员，执行清洁验证方案，输出验证报告。

阶段 3-持续清洁工艺确认：包括日常监测，变更后的评估及再验证，定期再验证或审核回顾。

在某些情况下，通过前一阶段获得知识或数据，清洁工艺可能需要回到上一阶段进行设计开发与验证。

### 2.2 质量风险管理的原则

风险评估通常基于对产品质量和对患者影响的分析，使用风险管理工具评估和控制潜在危害、降低风险和建立健全清洁工艺。应当根据科学知识及经验对清洁验证的风险因素进行评估，并定期审核。

42

### 3 清洁验证风险管理

43 风险管理贯穿于清洁验证的整个生命周期，有助于从风险的角度  
 44 确定确认和验证工作的范围和程度。清洁验证生命周期中风险管理的  
 45 应用举例见表 3-1。

46 表 3-1 清洁验证生命周期中风险管理应用举例

验证阶段	评估事项	说明
设计和开发	矩阵法或检测所有产品(多产品共线)	确定“最差条件”产品或参照物
	确定取样策略	取样方法、位置、频率等
	分析方法的选择	对目标产品的污染物进行分析，进行检测方法和回收率确定，选择合适的检测方法以检测确定其残留 HPLC 法、总有机碳及其他测定法对比，其他适宜的微生物检测技术等
	确定目标 HBEL 和实施风险以评估清洁限度	影响现有控制方案的 PDE/ADE 或临床数据的可获得性
	确定清洁工艺的参数 证明括号法和分组法合理性	确定参数的相互作用 识别清洁效果和性能最优的参数范围
清洁工艺验证	检测设备难以清洁区域，以证实清洁验证效果	通过适当的检查和取样来确保设备被充分清洁以完成清洁验证
	确定清洁验证的批次数量	清洁程序中最佳的清洁次数（连续生产最长时间和最大批数）必须执行，而且覆盖清洁验证的范围
持续清洁工艺确认	找到需要改进的地方	在生产过程中研究 CHT 或测试的策略，评估当前的风险以调整控制措施
	保证清洁限度保持在适当水平，然后定期监测满足要求	产品知识的不断更新可能改变最初的 PDE/ADE 计算，通过定期更新其毒理数据以保持清洁限度合理，并定期监测以证实污染风险被有效控制
	评估降低测试的机会，确定定期监测的频率和方法	控制水平（检测）应与现有的风险水平相适应
	评估计划性变更，以确定其潜在的影响	考虑对验证控制方案的影响 考虑变更的累积性影响

### 47 3.1 清洁验证主计划

48 清洁验证主计划应基于风险评估制定，其在清洁验证中起指导作  
49 用。清洁验证主计划可以单列，也可以纳入公司级验证总计划之中，  
50 或以其他形式的文件呈现，并经质量管理部门审批。

51 清洁验证主计划应描述进行清洁验证的总体计划、基本原理和方  
52 法。该计划对清洁验证的理念和策略进行描述，用于支持验证活动的  
53 实施，确保计划和各验证方案的所有要素都得到执行。

54 另外，对于研发阶段的药物或不经常生产的产品，可采用每批生  
55 产后清洁确认的方式替代清洁验证。

### 56 3.2 清洁验证最差条件的选择

57 在设计清洁验证方案时需考虑在最差条件下完成一定次数的验  
58 证，评价最差条件的原则应包含在验证方案或专门的评估中，如最差  
59 条件产品/设备的选择、残留标记物的选择、最差的清洗参数、最长  
60 的生产后保留时间、最长的清洁后保持时间、阶段性生产中最大批数  
61 /最长运行时间等。

#### 62 (1) 最差条件的产品/设备的选择

63 开展清洁验证时，通常会存在多个产品或多个设备使用同一清洁  
64 工艺的情况，可以采用“分组/分类法”选取组内最差条件的产品或者  
65 设备来代表整组进行验证。应选择最难清洁的产品或者设备作为代表  
66 实施清洁验证。

#### 67 a. 产品分组

68 如果尚未确定清洁工艺，则应通过对溶解度，ADE/PDE 水平和  
69 清洁能力进行风险评估，按类型对产品分组并确定最差情况的产品

70 （最差情况的产品是最难清洁的产品和产品的最低清洁限度的组合）。  
71 每个产品组采用不同的清洁工艺，并采用满足最差情况下产品残留要  
72 求的清洗方法。

73 原则上具有相似活性（毒性）、溶解性、可检测性的产品可以采用  
74 用相同的清洁程序进行清洁；对于难以清洁或者具有高安全风险通过  
75 清洁不易达到清洁验收标准的产品，应采用专用设备。

76 清洁工艺相同的产品定义为一组，选取组内最差情况的产品为代  
77 表进行验证。如果可以将最难清洁的产品清洁到所有产品最低可接受  
78 标准的水平，则所有具有相同清洁工艺的产品均被视为通过清洁验证。

79 组内最难清洁产品的评估有多种方法，活性成分、辅料和/或降  
80 解产物等的特性都会影响相对可清洁性，包括但不限于溶解度、组成  
81 占比（含量/浓度）、粘度和吸附性（根据试验结果或操作者的经验）  
82 等。当以上理论数据评估无法为可清洁性提供充分证明时，应通过实  
83 验室研究确定相对可清洁性，如采用材质试样或设备小部件表面，材  
84 质试样的表面粗糙度应该与生产设备表面相似或者更加粗糙（作为最  
85 差条件），如相关材质难以获得或面积占比很小，建议在实验阶段使  
86 用非电抛光的不锈钢试样进行实验室评估，与目标材料相比，替代材  
87 料的表面粗糙度应等同或更差。然后采用相同的清洁工艺（且所用清  
88 洗剂应与产品组清洗工艺所用清洗剂一致）进行清洁，研究每一产品  
89 的相对可清洁性，确定出最难清洁的产品。此外，产品分组亦可引入  
90 一种最差条件产品替代物，此替代物应比组内其他产品更难清洁。

91 基于中药制剂自身特点，还需考虑中药制剂原料（如全粉、全浸  
92 膏、半浸膏等）的特点（吸湿性、吸湿后粘附性）、颜色、气味、挥  
93 发性等。

94 但基于法规、质量或其他风险考虑，清洁验证完成后，必要时经  
95 评估，切换生产组内其他产品时可对组内的其他产品再进行一次清洁  
96 确认（限度标准选取此产品针对所有其他产品的最低标准）或者选取  
97 组内最低允许残留限度产品再进行验证。

#### 98 b.设备分组

99 设备分组要求组内设备相似，并且清洁工艺相同。选取组内最差  
100 条件的设备，主要从设备的大小、结构、表面类型和特性（包括材质、  
101 粗糙程度等）等多个方面综合考虑其风险确定最难清洁设备。大小不  
102 同的设备，最大和最小两个规格（两个极端）均作为最难清洁设备（除  
103 非最大和最小中有一个可以作为最差条件）。经评估，如组内设备均  
104 一致（包括大小、结构、表面类型和特性等），可选择组内任一设备  
105 进行验证，组内其他设备完成清洁确认即可。

#### 106 c.组内引入新产品或设备

107 已验证过的组内引入新产品/设备，需使用与最初确定最难清洁  
108 产品/设备时相同的风险评估过程进行评估。基于书面的风险评估，  
109 组内引入较容易清洁品种/设备，可采用现有清洁程序对新产品/设备  
110 进行清洁，并进行一个批次的清洁确认；组内引入更难清洁品种/设  
111 备则可能需要对现有清洁工艺进行调整及验证；组内引入新产品/设  
112 备导致现有产品清洁验证可接受标准变严，则应根据历史数据重新评  
113 估现有清洁程序的适用性，必要时对现有产品组的清洁程序进行调整  
114 和验证。引入新产品/设备的验证决策树参见 3.2.1-1。

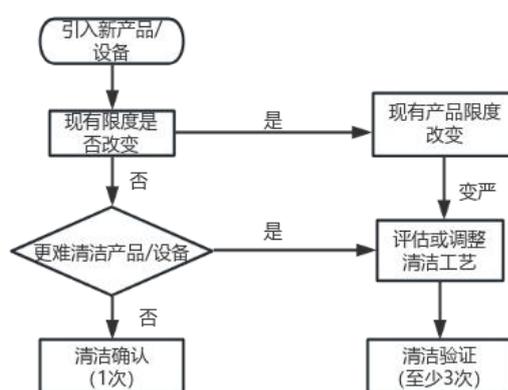


图 3.2.1-1 示意图

115 (2) 残留标记物的选择

116 残留标记物的选择是清洁验证残留检测中的关键要素，可能包括  
 117 活性成分、中药提取物、辅料、工艺中间体、副产物、工艺助剂、清  
 118 洁剂和降解产物等，应将设备清洁至残留的水平不影响其他共线产品的  
 119 的安全、鉴别、浓度、质量和纯度。当考虑采用专属性方法检测残留  
 120 时，可综合评估毒性、溶解度、组成占比（含量/浓度）、粘度和吸  
 121 附性（根据试验结果或操作者的经验）等因素，选取最差条件和/或  
 122 风险更高的成分作为残留标记物进行检测，其他成分可以采用相对简  
 123 单如目检的方式进行验证/确认。当无法直接测试某些特殊产品残留  
 124 时（如中药制剂和生物制品残留成分、检测成分发生降解等），可以  
 125 选择非专属性方法测试，如总有机碳（TOC）和/或电导率，但非专  
 126 属性方法的限度标准应合理论述。对于生产中仅使用易挥发的活性成  
 127 分或清洁剂（如乙醇）时，在对其完成挥发残留研究，证明其挥发残  
 128 留量低于允许残留限度后，可不考虑易挥发活性成分或清洁剂的残留。

129 (3) 最差清洁参数的选择

130 清洁工艺的清洁参数可能为一个范围值，验证设计时应考虑按照  
131 最差的清洁参数条件验证以达到清洁的目的，如最短的手工清洁时间  
132 /次数、最差的清洁水温（主要依据水温对残留溶解性的影响）/压力/  
133 流速、最低的清洁剂浓度/体积、最长的生产时间（批次）和最长的  
134 保留时间等。若在清洁工艺研发阶段已进行清洁参数设计空间研究，  
135 则可利用已有研究数据评估减少采用最差条件的验证次数。

### 136 3.3 待清洁设备表面对清洁工艺的影响

137 待清洁设备按照与产品的接触情况，可以分为与产品直接接触、  
138 与产品间接接触和非产品接触的设备三类，清洁验证时应评估考虑不  
139 同待清洁设备表面对清洁工艺设计和开发以及验证程度的影响，以确  
140 保风险与控制措施相适应。

#### 141 （1）与产品直接接触设备

142 与产品直接接触设备表面的清洁效果直接影响产品间的交叉污  
143 染，清洁验证时应重点关注与产品直接接触的设备表面。

144 清洁验证时，应计算不同产品间共用的所有设备表面的总表面积；  
145 计算清洁剂残留限度时，应考虑所有与清洁剂共同接触的设备总表面  
146 积，以计算残留限度的可接受标准。为便于测量和计算产品接触面积，  
147 可将复杂设备转化成基本的几何图形，必要时也可以考虑在实际的测  
148 量后适当的增加安全系数。测量的原始记录和计算过程应作为原始数  
149 据进行保存。

#### 150 （2）与产品间接接触设备

151 对于可能间接接触产品，例如通过载体或空气接触产品的表面称  
152 之为“间接产品接触表面”，如冻干机板层、托盘干燥器腔体、流化床

153 过滤器腔体、压片机和填充机的间隙等，这一类设备也应包含在清洁  
154 验证计划中，验证的程度应基于生产条件的具体情况，通过风险评估  
155 的方式确定，可分别采用目视检查、在线监测、擦拭或淋洗取样等方  
156 式进行。

### 157 (3) 非产品接触设备

158 非产品接触面可能对其他产品表面造成污染，应作为系统或设施  
159 整体清洗策略的一部分。例如，持续脏的表面可能会积累灰尘或前一  
160 批的残留物，随着时间的推移，存在对其他表面造成污染的风险。非  
161 产品接触面清洁的频率和范围取决于设备类型、使用频率和交叉污染  
162 风险评估。但这些清洁工艺通常没有那么关键，不需要进行清洁验证。

## 163 3.4 取样点的确定

164 对设备/系统所有位置进行取样应通过风险评估选取代表性的点  
165 进行确认，取样点应为理论或实际的易残留的位置，该位置应基于设  
166 备材质、粗糙度、结构、清洗原理等方面进行确定，如材质粗糙度更  
167 差（理论上更易粘附），结构复杂，难以清洗处、易残留处、产品持  
168 续接触部位等，同时兼顾取样操作的可实现性，保证清洁验证的有效  
169 性。最具代表性的取样点需要结合清洁实践不断优化。

## 170 3.5 待清洁设备保留时间

171 应经过评估确定生产工艺结束后到设备清洁的最大允许时间间  
172 隔，评估时应综合考虑产品的清洁难易程度、设备的复杂程度等因素，  
173 验证时可以选取组内最难清洁的产品和设备进行“待清洁设备保留时  
174 间”验证。

### 175 3.6 已清洁设备保持时间

176 应考虑清洁后与使用前之间的间隔时间影响，需要重点关注外部  
177 污染和微生物繁殖的可能性，对于外部污染主要考虑设备的密封以及  
178 环境情况；而对于微生物繁殖主要考虑清洁后的干燥程度及储存条件  
179 等因素，可以综合考虑以上因素选取组内最差条件的设备进行“已清  
180 洁设备保持时间”验证，验证可接受标准中应包括微生物限度、细菌  
181 内毒素（如有）等要求。

### 182 3.7 阶段性生产使用设备的清洁验证

183 阶段性生产应考虑批间的清洁程度。根据产品特性，应考虑可连  
184 续生产的批次数、可连续生产的时间。例如，有些残留会因遇热、光  
185 产生降解，且随着连续生产时间的延长，会增加设备微生物繁殖的风  
186 险。通常至少安排三个连续相同批次/时间的阶段性生产实施验证。  
187 如不易执行，可以在生产指定批次（可代表最小阶段性生产批次）后  
188 进行清洁验证，如连续生产批次超过该指定数量，则应对更长的连续  
189 生产批次进行清洁验证来延长阶段性生产批次。

190 需要指出的是，阶段性连续生产，可采用最差条件在连续生产最  
191 长时间和/或最大批次结束后清洁前取样，以确认降解产物和微生物  
192 污染的风险不影响连续生产产品的质量。

193

## 4 清洁工艺设计和开发

### 194 4.1 概述

195 清洁工艺设计和开发是清洁验证生命周期的起点与基础，决定了  
196 清洁工艺的科学性、有效性和可重现性。

197 设计始于对清洁系统关键质量属性(CQA)和关键工艺参数(CPP)  
198 的考虑。清洁工艺开发时应考虑清洁残留物的接受标准、设备特性(设  
199 备设计/结构)、产品属性以及产品工艺流程。

200 清洁程序中通常包含预处理、清洁剂洗涤、冲洗、干燥等步骤，  
201 详见表 4.1-1。

202

表 4.1-1 清洁工艺步骤

步骤	功能	注解
预处理	用适宜的工具或方法对设备表面的粉尘或粘附在设备表面的物料预先处理	去除大量可见的污物负载
清洁剂洗涤	去除目标残留物，如通过降解、加热、溶解等方式去除污物	作为污物和生物负荷除去最重要的步骤 1. 通常在较高温度下进行 2. 一般包括碱性清洁剂或碱金属氢氧化物、酸性清洁剂或酸、两者的组合，或者可以是一种溶剂或溶剂的混合物
冲洗	去除悬浮或溶解的污物，去除清洁剂（如适用）	可能包括一系列的喷淋冲洗，并可包括用比冲洗溶剂更高级别溶剂的最终冲洗（如注射用水等）
干燥	去除水和其它溶剂	可以通过压缩气体吹干或通过加热完成；在不引入新的污染的前提下，去除水分时可辅以有机溶剂的最后冲洗

203 在清洁过程中可根据每个步骤的预定功能设定四种主要的清洁  
204 参数，通常被称为 TACT（时间、作用、浓度和温度）。这四个参数  
205 是相互关联的，与清洁程序每个步骤的成功与否有直接的关系。

表 4.1-2 清洁参数

参 数	解 释
时间(T)	指清洁步骤的时间长度，通常有直接和间接两种测量方式，直接法采用计时器来测量清洁步骤所需时间，间接法采用记录冲洗体积、达到预期标准（如电导率水平）等。
作用(A)	指清洁剂发挥作用的机制，包括浸泡、洗涤、冲击或者湍流。搅拌通常会增强清洁剂的作用，并有助于提高清洁工艺的效率，如缩短所需的接触时间。如果流速是关键因素，则应规定并确认清洁剂和冲洗液的流速。
浓度(C)	清洁剂的效果与其浓度有关，过低的浓度可能会导致无法从设备中去除污物；过高的浓度可能会导致难以去除清洁剂的残留并可能需要大量的冲洗。
温度(T)	首次溶剂冲洗通常在常温下进行，以尽量减少任何变性或降解的影响，并获得最大的稀释效果；清洁剂可以被加热以增加其有效性；最后溶剂冲洗的步骤可以在高温下进行，以增加残留物的溶解度，并提高冲洗溶剂的干燥速率。

## 207 4.2 清洁工艺设计

208 清洁工艺主要有 3 种方式：自动清洁、手工清洁、半自动清洁。  
 209 根据设备清洁的位置可以分为在线清洁、离线清洁。在线清洁和离线  
 210 清洁可以是自动或手工清洁工艺。企业在设计清洁工艺时，应基于产  
 211 品工艺设备选择适宜的清洁方式。

### 212 (1) 自动化清洁工艺设计

213 自动清洁方式可实现对自动清洁程序和参数（如时间、流速、压  
 214 力、清洁剂浓度、温度）进行稳定可靠地运行、控制及监控。

215 自动清洁参数通常包括：清洁剂体积、淋洗溶液体积、清洗和淋  
 216 洗的时间与次数、清洗和淋洗溶液的流速与温度、溶液压力、操作范  
 217 围、清洁剂浓度等。自动清洗可能仍需要进行部件拆卸，以达到完全  
 218 清洁的目的，或将专用部件分开清洗。

219 自动清洁程序的控制系统是整个清洁工艺中的关键部分，应对系  
220 统操作人员培训并对系统验证，以确保清洁程序的一致性。

### 221 (2) 手工清洁工艺设计

222 手工清洁是指经培训的操作人员使用工具和清洁剂清洁设备。手  
223 工清洁参数通常包括：清洁剂体积、淋洗溶液体积、清洗和淋洗溶液  
224 的温度、浸泡/清洗/淋洗的次序和时间（接触时间）、擦洗动作、水  
225 压或流速、清洁剂的浓度等。

226 应在文件中详细规定设备的拆卸程度、清洁过程和清洁方法。清  
227 洁工艺建立后应对清洁人员进行充分的培训和考核，以确认清洁工艺  
228 执行的一致性，保证清洁效果的重现性。

### 229 (3) 半自动化清洁工艺设计

230 半自动化清洁是指需要一定程度的人工干预的自动清洁，相对于  
231 手工清洁，半自动清洁涉及不同程度的自动化控制，半自动清洁是介  
232 于自动清洁和手工清洁中间的一种清洁方式。

### 233 (4) 在线清洁

234 在线清洁指设备的清洁可以在设备安装位置进行，一般与其用于  
235 生产时的布局非常相似。在线清洁可分为 CIP 系统清洁、溶剂回流清  
236 洁、溶剂循环清洁、人工辅助清洁或其他清洁方法。

### 237 (5) 离线清洁

238 离线清洁是指对于安装后较难清洁的设备小部件或便携式工艺  
239 设备，通常拆卸后转移到一个指定清洗间进行自动或手工清洁。

240 离线清洁时要确保清洁剂能充分接触/冲洗到设备的所有部位，  
241 例如内腔和软管等。

## 242 4.3 清洁剂的选择

### 243 (1) 清洁剂选择原则

244 清洁剂应基于去除产品残留的能力、与设备的相容性、是否容易  
245 去除、是否低毒性等原则进行选择。具体要求包括：

246 广泛的有效性：清洁剂应能有效去除（如通过溶解、分散）单组  
247 分残留，或不同化学物质组成的复杂混合物残留，该混合物残留包含  
248 了产品的活性成分、辅料、降解产物和其他污染物。

249 与设备材质的相容性：清洁剂应与各种设备材质具有良好的相容  
250 性，如不锈钢、聚合物、玻璃和软金属。可参考供应商提供的使用说  
251 明或声明。

252 稳定性和有效期：为了确保运输和储存后的性能一致，应该考虑  
253 暴露条件下清洁剂的稳定性和有效期。按照清洁剂有效期使用，并考  
254 虑配制后清洁剂溶液的稳定性。

255 可分析性：药品生产企业或供应商应对清洁剂进行质量分析，并  
256 应符合已建立的可接受标准。

257 处置：清洁剂应满足排放要求。

258 安全：应采取适当的人员防护措施，尤其对于手工清洁中清洁剂  
259 的使用。

260 毒性：清洁剂的毒性不仅影响清洁人员的安全，还用于确定残留  
261 限度和清洁工艺的有效性。应要求供应商提供清洁剂处方的所有成分  
262 以及相应的 HBEL 的相关数值。

263 可冲洗性：清洁剂应易于冲洗，不建议采用起泡类清洁剂。

264 质量：应基于清洁剂的预定用途选择符合要求的清洁剂供应商，  
265 如有辅料级别或食品级清洁剂应尽量选择相应级别的清洁剂，避免引

266 入新的杂质。清洁剂供应商应建立相应的质量管理体系，具有合适的  
267 变更控制程序，并应将可能影响清洁效果的所有变更告知用户，用户  
268 需对变更开展相应的风险评估，采取必要的变更控制及措施，以确保  
269 清洁始终处于受控状态。应至少向供应商索取每批检验报告。

## 270 (2) 常用清洁剂

271 水及水溶性清洁剂：水既可以作为稀释液配制的溶剂，也可以单  
272 独作为清洁剂使用，用于最终冲洗的水质不应低于药品生产工艺用水。  
273 清洁用水的质量还应该符合适用其用途的化学、微生物和细菌内毒素  
274 限度要求。亦可采用水溶性清洁剂，如酸碱溶液。酸碱溶液的强酸碱  
275 性会促进水解，对大分子有机物进行水解破坏，使残留物结构简化易  
276 于清除。酸碱清洁剂有组分单一、价格低廉同时容易去除等优点。

277 有机溶剂：通常用于原料药小分子 API 合成工艺中的清洁。溶剂  
278 的选择基于生产中形成的污物在有机溶剂中的溶解性。清洁工艺通常  
279 包括将溶剂在反应罐中搅拌，通过管道循环，冷凝回流受热挥发的溶  
280 剂，应该考虑易燃性等安全性问题。

281 配方清洁剂等新型清洁剂：具有多种成分的清洁剂，利用不同清  
282 洁机制，具有更广泛、有效的清洁作用。除了具有市售碱的碱性作用  
283 和水解作用外，还能提供更好的润湿和污物渗透性，乳化作用，钙离  
284 子、金属氧化物或其他无机离子的螯合作用，并可能促进清洗步骤中  
285 颗粒的分散。

## 286 4.4 清洁关键质量属性和清洁关键工艺参数识别

287 清洁关键质量属性和清洁关键工艺参数的识别应在清洁工艺设  
288 计和开发时进行。

289 (1) 关键质量属性识别

290 通常清洁关键质量属性包括物理、化学、微生物性能或特征，在  
291 适当的限度、范围或分布内，能够有效防止污染与交叉污染。

292 根据产品特性和实际工艺情况，依据风险管理的原则和方法，评  
293 估出清洁工艺中可评价清洁效果的质量属性。非无菌产品关键质量属  
294 性通常包括活性成分残留、活性成份降解物（如适用）、清洁剂残留  
295 和微生物负载等，无菌产品还应包括细菌内毒素。具体包括但不限于  
296 表 4.4-1 中的项目。

297 (2) 关键工艺参数识别

298 在清洁工艺中，如果清洁工艺参数的变化直接影响清洁关键质量  
299 属性，那么该清洁工艺参数称为清洁关键工艺参数。

300 基于产品性质、设备特点、清洁剂的选择、生产工艺及所用的原  
301 辅料等因素评估出清洁工艺中直接影响清洁效果的工艺参数，通常清  
302 洁过程中控制 TACT（时间、作用、浓度和温度）四个清洁参数。清  
303 洁关键工艺参数具体包括但不限于表 4.4-1 中的项目。

304 4.4-1 清洁关键质量属性和清洁关键工艺参数参考表

清洁关键质量属性	清洁关键工艺参数
<ul style="list-style-type: none"><li>● 外观（设备表面）</li><li>● 清洁剂残留</li><li>● 产品残留</li><li>● 微生物残留</li><li>● 干燥程度</li><li>● 电导率、电阻率、pH 等</li><li>● 细菌内毒素（无菌产品）</li><li>● 可见异物（微粒等）</li><li>● 总有机碳（TOC）</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● 工艺温度</li><li>● 工艺压力</li><li>● 工艺流量</li><li>● 工艺时间</li><li>● 清洁剂浓度</li><li>● 循环次数</li><li>● 生产后待清洁保留时间</li><li>● 已清洁保持时间</li></ul>

## 305 4.5 可接受标准

306 企业应根据其生产设备和产品的实际情况，制定科学合理、能够  
307 实现且能通过适当的方法检验的限度标准。行业内普遍接受的可接受  
308 标准限度包括：以目视检查为依据的限度、活性物质残留限度、微生物  
309 物和/或细菌内毒素限度等。

### 310 (1) 目视检查

311 此项检查作为清洁验证限度的首要可接受标准，但不能作为唯一  
312 标准。

313 目视检查方法：是确认残留去除的直观方法，观察时应考虑目视  
314 检查表面特性、灯光、观测的距离、观测角度以及观测人员的视力等  
315 情况，确保目视检查效果。需要目视检查的表面应干燥，因为这代表  
316 着目视检查的最差条件，如无法干燥，应说明理由。

317 目视检查标准：无可见残留物。

### 318 (2) 残留限度计算

319 在行业发展过程中，针对活性物质残留限度计算有多种不同的方  
320 法，且有其各自的适用范围和特点，控制清洁后残留物水平对于降低  
321 对患者造成危害有直接关系，而残留物毒理学特性与患者安全又密不  
322 可分，随着制药装备水平及认识的不断提高，基于健康的暴露限度  
323 (HBEL) 等的毒性学计算方法相较于传统活性物质残留限度计算方  
324 法更加科学合理，越来越多的行业组织推荐使用基于毒理学数据建立  
325 的清洁限度标准。

326 活性物质残留的限度值应基于毒理学的评估，并形成评估报告，  
327 包含产品毒理试验数据或毒理学文献，并在产品的生命周期内定期评

328 估；而传统活性物质残留限度计算方法通常会基于药物活性成份治疗  
329 剂量和传统默认值计算。

330 毒理学的评估数据工具有多种，作为常见的毒理学数据评估工具  
331 之一，基于健康的暴露限度（HBEL）相较于传统方法（如 1/1000 最  
332 低日治疗剂量、10ppm 方法等）设定的限度，其可接受标准（如  
333 PDE/ADE 值）在评估清洁残留数据时在科学性方面更具优势，但因  
334 其数据来源不同、计算因子赋值不够明确等原因，又有一定的不确切  
335 性。一般来说，当基于毒理学计算的残留限度值低于传统限值时，应  
336 采用基于毒理学计算的残留限度值；当毒理学计算的残留限度值高于  
337 传统限值时，企业应当对此情形进行科学的风险评估，如决定仍采取  
338 毒理学计算的残留限度值，应当有充足的理由。企业应定期基于药物  
339 的毒理学等数据，重新评估基于毒理学计算限度情况以及对清洁验证  
340 验证效果的影响。

341 特别需要注意的是，在药物早期开发阶段或者毒性和活性数据有  
342 限，往往无法得到药品明确的毒理学数据，这种情况下开展清洁验证  
343 风险评估时，可以慎重考虑使用药物的毒理学关注阈值（TTC）值等  
344 来进行计算，当产生了新的毒理学数据后，应进行评估，并重新计算  
345 毒理学限度。另外，针对清洁剂、中间体及具有明确毒性的辅料等，  
346 如只具有急性毒性研究（如半数致死量）数据，可采用半数致死量数  
347 值（LD50）估算残留限度。

348 在制药行业中，一个指定产品（其残留限度已确定）生产结束后，  
349 后续生产的多个产品，计算已清洁产品残留最低限度（通常是每单位  
350 表面积的最高限度）时应考虑所有“后续产品”，评估时应综合考虑每

351 一种后续生产产品的相关因素组合。当验证结果不能满足所计算的最低  
352 限度时，可考虑在程序文件中限定后续生产品种的生产顺序。

353 a.基于毒理学健康暴露限度（HBEL）的计算

354 基于 HBEL 的可接受标准为每日允许暴露量（PDE）或每日可接  
355 受暴露量（ADE），使用单位 mg/天。PDE/ ADE 值是由有资质的毒  
356 理学家等按照体重和不同调整因子估算，由大多数相关动物研究中的  
357 无可见作用水平（NOEL）或观察到作用的最低可见作用水平（LOEL）  
358 得出，PDE/ ADE 首选用 NOEL 计算得出，如果没有 NOEL 值，可用  
359 LOEL。

$$PDE = \frac{NOEL \times \text{体重调整}}{F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5}$$

360 式中：

361 NOEL：无可见作用水平；

362 体重调整：假设任意男女成人体重为 50kg，以提供额外的安全  
363 系数；

364 F1-F5：调整因子，以计入不确定度。

$$ADE = \frac{NOEL \times \text{体重调整}}{UFc \times MF \times PK}$$

365 UFc：组分不确定因子：反映单个变量之间、不同品种差异、亚  
366 急性折算为急性外推、 LOEL 折算为 NOEL 外推、数据完整性等补  
367 偿因素的综合系数；

368 MF：修正因子：用于表达未被其它因子覆盖的不确定因素；

369 PK：药动学调整。

370 以上为计算公式仅为 PDE/ADE 的计算公式之一，也可采用行业  
371 相关指南的计算方法进行计算。

372 计算出 PDE 或者 ADE 值后，进一步计算残留限度：

$$\text{MAC} = \frac{\text{PDE (或者 ADE)} \times \text{MBS}}{\text{LDD}}$$

373 式中：

374 MAC：最大允许残留总量，单位 mg；

375 MBS：下一产品的最小批量，单位 mg 或者 ml；

376 LDD：下一产品每日最大使用剂量（注：剂量包含处方中的所有  
377 量而不仅仅是活性成分，单位和批量保持一致），单位 mg 或者 ml。

378 计算出 MAC 值后，进一步计算擦拭样品和淋洗样品中的残留限  
379 度：

380 擦拭样品残留限度计算：

$$L = \frac{\text{MAC} \times \text{擦拭面积}}{\text{共用总表面积} \times \text{拭子提取液体积}}$$

381 淋洗样品残留限度计算：

$$L = \frac{\text{MAC} \times \text{淋洗面积}}{\text{共用总表面积} \times \text{淋洗液体积}}$$

382 共用总表面积：通常需考虑到工艺设备线中多个设备的潜在累计  
383 效应。

384 b.基于药物活性成份治疗剂量计算

385 标准：药物残留限度为上批产品活性成分的最低日治疗剂量的  
386 1/1000。

387 计算方法：

$$\text{MAC} = \frac{\text{MDD} \times \text{MBS}}{\text{SF} \times \text{LDD}}$$

388 式中：

389 MAC: 最大允许残留总量, 单位 mg;

390 MDD: 上一产品活性成分最低日治疗剂量, 单位 mg;

391 MBS: 下一产品的最小批量, 单位 mg 或者 ml;

392 SF: 安全系数, SF=1000;

393 LDD: 下一产品每日最大使用剂量, 单位 mg 或者 ml。

394 计算出 MAC 值后, 进一步计算擦拭样品和淋洗样品中的残留限  
395 度:

396 擦拭样品残留限度计算:

$$L = \frac{\text{MAC} \times \text{擦拭面积}}{\text{共用总表面积} \times \text{拭子提取液体积}}$$

397 淋洗样品残留限度计算:

$$L = \frac{\text{MAC} \times \text{淋洗面积}}{\text{共用总表面积} \times \text{淋洗液体积}}$$

398 **备注:** 此计算方法应在同等用药周期基础上进行两个产品的比较,  
399 一般使用日剂量, 通常为最低日治疗剂量的 1/1000, 对于一些风险较  
400 高的化学物质也可选择更加安全的系数, 如 1/10000。

401 c. 基于残留物浓度传统默认值计算

402 标准: 一般残留物浓度限度为十万分之一 (10ppm)。

403 计算方法: 通用限度为 10ppm 时

$$\text{MAC} = 10\text{ppm} \times \text{MBS}$$

404 式中:

405 MAC: 最大允许残留总量, 单位 mg;

406 MBS: 下一产品的最小批量, 单位 mg 或者 ml。

407 计算出 MAC 值后, 进一步计算擦拭样品和淋洗样品中的残留限  
408 度:

409 擦拭样品残留限度计算:

$$L = \frac{\text{MAC} \times \text{擦拭面积}}{\text{共用总表面积} \times \text{拭子提取液体积}}$$

410 淋洗样品残留限度计算:

$$L = \frac{\text{MAC} \times \text{淋洗面积}}{\text{共用总表面积} \times \text{淋洗液体积}}$$

411 **备注:** 对于中药前处理、原料药粗品制备、生物制品上游发酵等  
412 工序限度可适当放宽, 或者基于风险确认合理的限度范围, 如在原料  
413 药生产中下一产品中残留总量更常用的默认限度是 50ppm 或  
414 100ppm。

415 d. 专用设备(组件)限度的计算

416 专用设备组(组件)交叉污染的风险很低, 但是考虑到降解产物、  
417 清洁剂和生物负载等其他残留的影响, 可能仍需进行清洁验证, 这些  
418 残留可能转移到下一批次中, 可考虑设定活性成分的残留限度代替降  
419 解产物实施清洁验证, 活性成分的残留限度相对于共用设备限度可适  
420 当放宽, 通常基于风险设定一个标准, 如限度设为前一批次产品在下一  
421 批次产品中残留浓度不超过 1/1000, 如果设备组中有一部分专用于  
422 一个产品, 那么在计算活性成分残留限度时, 应同时考虑专用面积和  
423 共用表面积。专用设备(组件)清洁剂残留限度的计算可参考共用设  
424 备清洁剂的残留限度的计算方法。

425 e. 中药制剂

426 基于中药产品成分复杂、单一指标成分低等的特殊性, 应评估确  
427 定指标成分或以整体作为验证标记成分, 相互结合进行验证。选择适  
428 宜的残留计算方法。采用整体为验证标记成分的非专属性方法时, 限

429 度数据应尽可能涵盖多批次、多基源药材的产品，以统计学数据或以  
430 合理的安全因子制定。

431 处方中含有某些毒性较大饮片的产品，其毒性成分残留基于现代  
432 科学，选择合适的残留标记物，并充分考虑安全性，确定其残留限度。

433 处方中含有矿物类或其他含重金属中药材的产品，需科学评估对  
434 后续产品影响，如检测以毒理学数据为基础，结合残留物的暴露情况  
435 和临床用药剂量，确定重金属及有害元素残留限度。

436 应基于中药的工艺特点评估确定各工序适当的限度与验证方法，  
437 通常“中药前处理及提取”过程后段工序限度与验证方法较前段工序  
438 更加严格。

#### 439 f.生物制品

440 生物制品的清洁过程通常是将产品接触的设备表面暴露于极端  
441 pH 和/或加热条件下，此时活性蛋白会发生降解和变性，并可能变得  
442 无药理活性，因此基于毒理学的评估来设定产品残留限度可能是不适  
443 用的。活性成分的降解和失活情况可以在实验研究中证实，如果研究  
444 数据表明活性成分未完全降解或失活，仍需要使用基于健康的暴露限  
445 值（HBEL）来计算活性成分的残留限度。

446 对于生物制品制剂，虽然清洁过程中活性蛋白会降解，活性成分  
447 的残留限度仍采用与化学药品清洁验证同样的传统计算方法。考虑到  
448 降解作用，这个计算结果可以进行适当修正，对于生物制品原液，后  
449 续加工步骤（如层析纯化及超滤等步骤）预期可以去除早期清洁步骤  
450 中所留下的残留物，早期加工步骤的清洁验证要求可适当放宽，可结  
451 合工艺步骤确定相应设备的残留量限值，通常选择使用限定区域的设  
452 备表面积（如最后一步纯化步骤之后的所有设备表面积）来计算或采

453 用通用的默认限度上游工艺 TOC 5-10 ppm，下游工艺 TOC 1-2 ppm  
454 （如使用理论限定区域设备表面积计算获得数值应高于默认的限度  
455 值）；对于下游工艺使用的层析介质、超滤膜包等产品专用材料，亦  
456 可设定较高的限度，但需要考虑其多次重复使用后的可清洁性。

457 对于抗体偶联药物（ADC）等偶联药物，除了关注活性蛋白的残  
458 留，还要考虑所偶联的小分子药物的残留，其限度计算方式同以上化  
459 学药品所用的方法。

### 460 （3）微生物负载及细菌内毒素限度的设定

461 对于非无菌生产，可将下一个产品的微生物限度标准作为可接受  
462 水平。基于微生物负载还有其他来源（如来自下一产品的原料）、下  
463 一产品特性对微生物的影响、清洁效期内影响微生物增殖的其他因素  
464 等，通常采用安全因子对产品标准进行调整，以降低微生物负载可接  
465 受残留水平。一般采用微生物负载限度，如擦拭表面取样法采用  
466 1-2cfu/cm<sup>2</sup>，通常取样面积 25cm<sup>2</sup>；淋洗取样法采用纯化水限度  
467 100cfu/ml。生产下一产品前对工艺设备进行灭菌，或者下一产品是采  
468 用除菌过滤工艺的，灭菌或除菌过滤前的微生物表面取样法限度为  
469 1-2cfu/cm<sup>2</sup>；采用注射用水淋洗取样时一般限度设定为 10cfu/100ml，  
470 也可采用其他经评估的限度值或者采用残留物计算方法确定微生物  
471 负载限度。

472 对于有细菌内毒素限度要求的产品，通常检测最终淋洗水，限度  
473 可采用注射用水标准（0.25 EU/mL）。如通过干热灭菌法除去设备上  
474 的热原，不需要检测已清洁设备细菌内毒素的残留。对于使用革兰氏  
475 阴性细菌（如大肠杆菌）发酵的生物制品，在发酵和收获步骤可不进  
476 行细菌内毒素限度设置，或设置更高的内毒素限度，如 5-25 EU/mL。

#### 477 4.6 清洁工艺开发实验

478 清洁工艺开发实验包括实验室测试（必要时）和清洁工艺放大测  
479 试两个阶段。

480 实验室测试包括筛选污物和相关工艺表面组合，采用代表性污物  
481 和相关表面的材质试样测试残留的可清洁程度。清洁条件可根据实际  
482 生产中的污物-表面组合选定。

483 清洁工艺放大可依据历史数据（如果有）和实验室开发结果，确  
484 定清洁剂和清洁参数后，可将清洁工艺应用到更大规模的生产设备上。  
485 在制订正式的清洁验证方案前，应先确定污物和清洁剂残留可被清洁  
486 至接受水平。根据经验和实验室开发结果，可以在清洁工艺放大时调  
487 整清洁参数。

#### 488 4.7 清洁标准操作规程及清洁记录的制定

489 生产设备清洁的操作规程应使操作者能以可重现的、有效的方式  
490 对各类设备进行清洁。清洁规程包括但不限于：清洗程序适用范围；  
491 清洁开始前对设备必要的拆卸要求和清洁完成后的装配要求（设备拆  
492 卸应使所有组件均能被有效清洁）；关键性部位或难清洁的区域，可  
493 能需要重点清洁或特定检查；清洁方法：如自动清洁、手工清洁，或  
494 者两者相结合的清洁方式；清洁剂的类型：如水/水溶性清洁剂（包  
495 括酸、碱溶液）和有机溶剂两类所用清洁剂的名称、浓度及成份；清  
496 洁剂的配制方法；充分详尽的清洁方法描述，包括所用的材料、清洁  
497 工具等；清洁工艺参数：如清洁时间、清洁剂的浓度、清洁剂的用量  
498 和清洁剂的温度等；生产结束后至开始清洁的最长存放时间即待清洁  
499 保留时间（DHT）；清洁后对清洁效果的检查方法及相应的合格标准；

500 清洁后的干燥与保存方式；已清洁设备用于下次生产前（消毒或灭菌  
501 前）的最长存放时间即清洁保持时间（CHT）；连续生产的最长时间  
502 和批次数。

503 每次清洁应填写详细的清洁记录，记录应包括关键清洁工艺参数、  
504 检查结果等内容。对于完全自动化工艺，记录的信息被收集和储存在  
505 控制系统之中或直接打印输出，对于完全手工的工艺，记录的详细程  
506 度将取决于清洁工艺的复杂性。

507 清洁规程制定后，应进行必要的人员培训，尤其是手工清洁过程  
508 操作人员的培训。

## 5 清洁验证

### 5.1 清洁验证方案设计与执行

511 清洁工艺开发之后，通过风险评估确定清洁验证关键点，结合生  
512 产清洁实际情况，编写清洁验证方案，确保清洁验证全部关键要素得  
513 到执行。

514 清洁验证方案包括但不限于以下内容：验证概述（包括目的、范  
515 围等）、验证角色和职责、清洁验证涵盖的系统（设备、设施及生产  
516 用具）、清洁标准操作规程（需列明清洁参数信息或其他要求）、清  
517 洁验证次数要求（提供合理性说明）、清洁验证前需要完成工作的确  
518 认、检测分析方法选择和验证（或确认已完成）、取样方法及回收率  
519 验证（或确认已完成）、清洁程序的执行确认、取样计划及取样点位、  
520 样品的保存条件（必要时）、清洁残留的接受标准、偏差处理、清洁  
521 验证合格的判定标准等。

522 清洁验证方案制定以后应经过质量管理人员的审核批准。在执行  
523 清洁验证前应至少确认以下工作已完成：清洁标准操作规程或清洁程  
524 序建立及人员培训、验证方案的培训、分析方法和回收率方法验证、  
525 清洁设备确认、清洁相关的仪器仪表的校准、取样（含目检）人员的  
526 培训、准备好清洁验证的物品（如工具、试剂等）、取样相关洁净区  
527 环境确认、已建立明确的偏差处理流程等。

528 清洁验证执行同时应关注以下内容：清洁验证样品的采集、保存、  
529 转移、检测活动的可追溯性；若为敏感性样品应规定采集后合适的保  
530 管方法；清洁记录应如实记录，操作内容可追溯且清晰可辨，人员及  
531 日期信息准确；应及时处理清洁验证中的偏差，尽快制定整改措施，

532 判定清洁工艺是否有效，偏差调查还应评估对后续产品的质量影响并  
533 制定相应处理措施。

## 534 **5.2 清洁验证报告**

535 清洁验证执行结束，收集清洁验证相关数据，汇总信息，完成最  
536 终清洁验证报告。

537 清洁验证报告包括但不限于以下内容：验证执行前需完成相关事  
538 项的记录、清洁程序执行确认记录、检测结果与数据分析、取样记录  
539 （方法、位置等）、验证偏差的处理、验证结论、相关原始数据、报  
540 告的批准等。也可对下一步的持续清洁工艺确认执行策略提出建议。

## 541 **5.3 取样方法**

542 取样方法的选择取决于设备、待检测残留物的性质、残留物限度  
543 以及所需的分析方法。取样方法包括目检法、擦拭法取样、淋洗取样、  
544 接触碟取样等。基于上述方法的优点与局限性，在验证方案设计时，  
545 通常考虑采用多种取样方法相结合，如目检取样加其他取样方法，如  
546 果只选目检取样，应明确理由。

### 547 **（1）擦拭取样方法**

548 选择拭子或擦拭巾前需要评估拭子性质，如析出物和脱落物。拭  
549 子头部或擦拭巾的大小、形状、材质以及把手的性质影响擦拭效果，  
550 建议选择专用的拭子进行擦拭取样。

551 擦拭取样面积一般为 5cm×5cm，如产品限度较低，也可采用  
552 10cm×10cm，除此之外也可通过增加进样量、减少擦拭提取溶液体积、  
553 对提取溶液适当浓缩等方式；常见的擦拭方法参见图示，亦可采用经  
554 验证的其他擦拭取样方法。

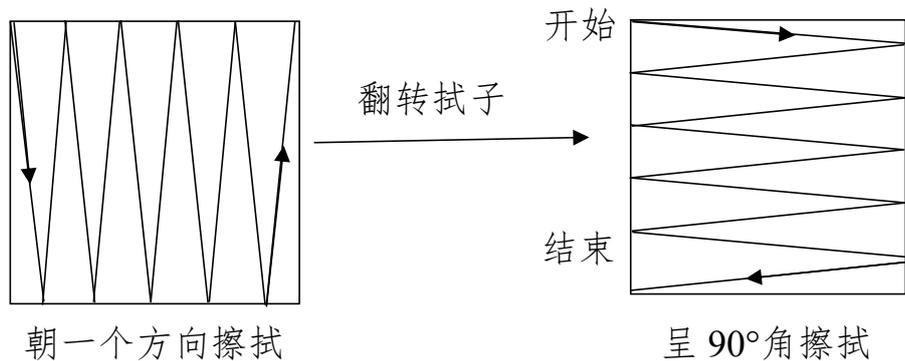


图 5.3.1-1: 擦拭方法

555 擦拭方法:

- 556 1、用溶剂湿润拭子;
- 557 2、挤出拭子多余溶剂;
- 558 3、使用足够的力量使拭子完全接触到擦拭表面;
- 559 4、使用来回的动作,用重叠的笔触擦拭;
- 560 5、把拭子翻过来;
- 561 6、在垂直方向擦拭同一区域。

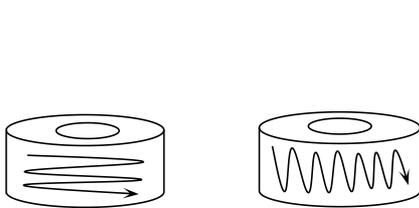


图 5.3.1-2: 擦拭不规则表面

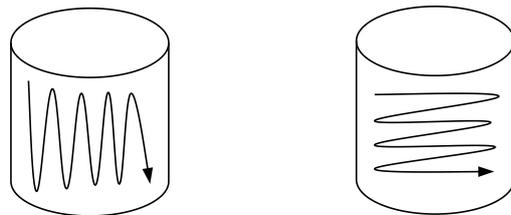


图 5.3.1-3: 擦拭工艺管路内表面

562 对于擦拭取样,有其本身的优缺点,具体参见如下。

563 5.3.1-4 擦拭取样优缺点对比表

优点	缺点
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 适用于特定表面残留物的分析;</li> <li>● 可对较难清洁区域(即最差条件)、指定区域进行取样;</li> <li>● 可溶解和物理性去除残</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 仅对部分表面取样分析来代表整个设备的状况,取样必须包括最差条件的位置;</li> <li>● 取样操作本身可能对设备带来污染(纤维或溶剂),取样后需要重新清洁;</li> <li>● 某些区域不容易进行擦拭取样(如管道系统);</li> <li>● 结果可能取决于取样方法(例如被取样的表面</li> </ul>

留物； ● 较少的提取溶剂可以获得较大的检出能力。	积）、取样位置（例如难以接触的表面）； ● 拭子材料和设计可能影响方法的回收率和专属性。
------------------------------	---

564 (2) 淋洗取样方法

565 淋洗取样是指在相关设备表面采用流动的溶剂（水，含水溶液，  
 566 有机溶剂或者水/有机溶剂混合物）去除残留物，然后再检测冲洗液  
 567 中残留量的方法。冲洗样本的采集应考虑溶解度、位置、淋洗时间以  
 568 及淋洗体积。

569 淋洗取样常见有两种方法，第一种是在最终冲洗过程中“抓取”冲  
 570 洗溶液的最后一部分作为样品；第二种是在冲洗过程结束后，单独进  
 571 行淋洗取样，单独取样包括向设备中加入一定体积的溶剂，搅拌使冲  
 572 洗液中残留物分布均匀，然后取出冲洗溶液样品进行分析，淋洗溶液  
 573 应与最后使用的溶剂相同，如采用其他溶剂，应确保不会对后续产品  
 574 造成污染，淋洗溶液的体积对于该方法很关键，应采用最少量的淋洗  
 575 溶液来避免过度稀释样品同时尽可能的将所有的残留物冲洗下来，通  
 576 常淋洗体积可为 0.5–1ml/cm<sup>2</sup>，但也应基于取样表面的复杂程度来确  
 577 定，如金属丝网表面较不锈钢灌装针需要更多的淋洗水。

578 两种淋洗方式优缺点对比参见表 5.3.2-1。

579 5.3.2-1 两种淋洗方式优缺点对比表

	最终淋洗过程“抓取”样本	独立淋洗取样
优点	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 能代表通常的清洁过程；</li> <li>● 不需要额外的冲洗溶剂；</li> <li>● 不需要额外操作，设备即可进一步使用。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 结果容易用来计算残留量；</li> <li>● 体现清洁结束后残留在表面的污染物；</li> <li>● 循环冲洗回收率更高；</li> </ul>
缺点	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 样品代表了可能转移至下批产品的残留的最差条件，能反应最终淋洗液中的残留量，但不是最终淋洗洗后的表面残留（可证明清洁工艺的耐用性）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 需要额外的步骤；</li> <li>● 需要额外的淋洗剂；</li> <li>● 额外的淋洗液可能带来污染风险</li> </ul>

580 淋洗取样方法的优缺点对比参见表 5.3.2-2。

581 5.3.2-2 淋洗法取样的优缺点对比参见表

优点	缺点
<ul style="list-style-type: none"><li>● 一个分析结果可以代表冲洗液中所有被移除的残留物的总和；</li><li>● 如果使用工艺溶剂，取样过程不会污染设备；</li><li>● 取样后无需重新清洗；</li><li>● 适用于无法采用擦拭取样的区域；</li><li>● 可对独特（如多孔的）表面，膜和树脂进行取样。</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● 只能检测到溶于冲洗溶剂的残留物；</li><li>● 必须确保冲洗液接触到所有表面以充分检测残留物；</li><li>● 无法检测从设备的某一部位优先转移到下一个产品中的残留物；</li><li>● 样品稀释，可能无法检出；</li><li>● 残留的分布位置信息有限。</li></ul>

582 (3) 注意事项

583 清洁验证方案中应当考虑既定取样对后续取样的影响，包括取样  
584 顺序，需要考虑取样方法（例如目检，淋洗法，擦拭法）以及残留物  
585 （例如活性成分，清洁剂，生物负载，细菌内毒素）的类型。擦拭取  
586 样位置不应重叠。对于设备的淋洗取样，一般选用纯化水或注射用水  
587 进行淋洗取样，必要时可与同一用水点所取空白对照进行比较。细菌  
588 内毒素取样通常采用冲洗水样，需控制清洗用水的细菌内毒素限度水  
589 平，确保清洁效果。

590 (4) 取样回收率研究

591 取样回收率研究通常需要证明采用适当的分析方法和取样程序，  
592 可充分测量或量化设备表面的残留物，在不同取样设备材质（如不锈  
593 钢、玻璃、PTFE 以及 EPDM）试样上进行研究，并在上面涂布待检  
594 测残留物。对于微生物取样不适宜采用回收率研究，可开展细菌内毒  
595 素的回收率研究，并确定是否可以实施。

596 对于擦拭以及淋洗取样，回收率研究可作为分析方法验证的一部  
597 分，或者可单独进行。对于一些可溶的残留物且限度远低于溶解度的

607 残留物（如作为清洁剂的氢氧化钠或磷酸），不会与表面发生反应或  
608 被表面吸收，在充分评估的前提下，可不进行回收率研究。

609 在擦拭及淋洗取样的回收率研究中，在材质上涂布的残留物量，  
610 应与残留限度一致或接近。

611 清洁结束后的残留物可能包含活性成分、清洁剂、辅料和/或降  
612 解产物，在做活性成分的回收率研究时，可仅加入活性成分或者经评  
613 估的替代物，做清洁剂的回收率研究时，可仅加入清洗剂。当无法单  
614 独加入活性成分时，也可考虑以最终配方或其他的形式加入活性成分。  
615 最后，材质试样的干燥以及/或者保留时间应适用于残留物的性质。

616 如果清洁过程中活性成分降解，通常通过加入活性成分本身来进  
617 行回收率研究，除非有资料表明降解产物同活性成分本身回收率水平  
618 显著不同。此外，如果降解产物有异常的安全或溶解性问题，必须考  
619 虑直接加入降解产物进行回收率研究。

620 所有被取样表面均需建立回收率值。对于擦拭和淋洗取样，可以  
621 在所有表面上进行回收率研究，也可采用分组或分类的回收率研究方  
622 法，分组或分类的依据基于研究或内部数据。对于占设备总表面面积  
623 比例很小（如低于 1%或 2%）的取样表面，可不进行回收率研究。这  
624 种表面的回收率值可采用其他已进行回收率研究的最低值，或者规定  
625 的最低回收率限度。

#### 626 a. 擦拭法回收率

627 将已知浓度的残留物溶液涂布在材质试样上，自然晾干，采用清  
628 洁验证方案中的相同的擦拭方法进行取样。回收量与材质试样上的加  
629 入量之比就是取样百分回收率。每个残留物和表面类型的组合至少需  
630 要两个人进行擦拭回收率研究，每人需要重复三次回收率研究，采用  
631

622 每人最低平均回收率为确定值。同一涂布水平的回收率结果的允许误  
623 差 RSD 通常不超过 30%。

624 如果在进行回收率研究确认取样方法时，没有对残留限度或分析  
625 结果进行修正，回收率通常要求 70%或更高。如果回收率用于修正残  
626 留物限度或分析结果，回收率一般要达到 50%或以上。

#### 627 b.淋洗法回收率

628 淋洗法回收率研究同擦拭回收率相似，将目标残留物溶液涂布在  
629 材质试样上，自然晾干。对于淋洗取样，可采用在实验室中模拟淋洗  
630 程序进行回收率研究，模拟冲洗的条件（淋洗溶剂、淋洗溶剂温度、  
631 淋洗剂量、淋洗方式、淋洗时间的选择等）尽可能同实际的设备冲洗  
632 条件相同或者基于评估的最差淋洗条件。基于实验室淋洗取样研究操  
633 作人员的影响因素较小，确定合格回收率可以是一个操作人员重复三  
634 次。合格回收率通常可以在同擦拭取样回收率研究相同的水平和条件  
635 下建立。

#### 636 (5) 取样人员的培训和资质确认

637 取样人员培训至少包括学习取样步骤以及观看培训过的取样者  
638 示范正确的取样程序。

639 取样的资质确认程序取决于取样类型。资质确认包括正确方法的  
640 示范，以及考核受训者取样测试效果（如目检时采用一系列材质试样，  
641 其中有些是被污染的，有些没有被污染；或者在已知残留物水平的材  
642 质试样上进行擦拭取样确认回收率）。应定期进行人员资质再确认。

## 643 5.4 分析方法

644 分析方法开发应依据分析质量源于设计的原则。在进行清洗验证  
645 之前，应当要验证所用的分析方法适合既定用途，即用于检测残留和  
646 污染物的分析方法应当对待测物质有选择性，并要有良好的灵敏度，  
647 能检测清洗的清洁程度。按照清洁验证生命周期管理原则，分析方法  
648 研究应该从清洁工艺的开发阶段开始，后期可以进一步完善。

### 649 (1) 分析方法的选择

650 在一个生命周期的清洁验证方法里，在清洁验证的不同的阶段可  
651 能使用不同的分析方法来评价残留物。选择方法时应主要考虑以下内  
652 容,但不限于：可用的仪器、检测的速度、检测技术的专属性、取样  
653 限制（包括取样溶剂）、检测限/定量限、响应值的线性、能否在线  
654 检测、检验成本等。

655 在早期的开发阶段，可能没有残留物的足够信息(例如活性成分  
656 是否降解)，而且一个特定的分析方法可能也没有经过验证。在清洁  
657 工艺开发时，可采用非专属性方法，因为测量具有良好的耐用性和通  
658 用属性，如电导率或者 TOC，且除反映目标残留物外，其他成分也  
659 会有响应，如活性成分、辅料、清洁剂和/或这些成分共同作用造成  
660 的响应值，有助于较准确地了解清洁工艺开发方法的综合效果，即使  
661 这种非专属性方法可能不是最终清洁验证方案中选定的分析方法。

662 分析方法的选择可能取决于清洁工艺后存在的残留物性质，应考  
663 虑在清洁过程中活性成分是否发生变化，如是否降解；如果活性成分  
664 未发生变化，首选专属性分析方法；否则，两个方法均应选择。当只  
665 采用非专属性分析方法替代专属性分析方法应经过充分评估和论证。

666 对于生物制品和中药制剂，由于成分复杂，残留物来源的多样性  
 667 等特点，通常会同时采用专属性分析方法和非专属性分析方法，或只  
 668 采用后者方法。具有生物活性的残留物如采用非专属性分析方法时，  
 669 应证明其可通过清洁过程（如热，水，碱和酸的清洗溶剂）对活性物  
 670 质降解或灭活（变性），该活性蛋白残留通过特定分析方法可能检测  
 671 不到（不能被检测），否则两种分析方法都应进行。对于有些中药制  
 672 剂残留物质含量非常低，或现有分析技术无法检测，也可采用非专属  
 673 性分析方法。

674 (2) 常用分析方法

675 常用的分析方法可以分为专属性方法和非专属性方法。前者的典  
 676 型代表为高效液相色谱法，后者的典型代表为总有机碳法。常用分析  
 677 方法见 5.4.2-1。

678 清洁验证应使用经验证的检验方法。引用药典方法，由于清洁检  
 679 测的含量水平较低，其响应值、精密度等指标可能会与药典方法不同，  
 680 也应进行适当项目的验证。

5.4.2-1 常用分析方法

方法名称	特 点
感官评价	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 包括目视和其他评价，例如嗅觉。目视检查通常在清洁验证的各个阶段都有使用，通过目测检查和嗅觉来检查去除残留物及其异味和颜色的情况。</li> </ul>
液相色谱法 (LC)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 广泛应用于小分子产品 (包括 API 和制剂) 生产中活性成分测定。</li> <li>● 如活性成分发生降解，HPLC 法/UPLC 法可能就不适用于测定活性成分的残留，除非该色谱条件可以将降解物也分离并测定。</li> </ul>
紫外/可见分光光度法 (UV/Vis)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 小分子化合物特别是 API 生产企业，因为不需要将残留物分离出来进行定量，会采用紫外/可见分光光度法。</li> <li>● 可应用于清洁验证的设计/开发、验证和持续工艺确认阶段，以及各种调查中。</li> <li>● 在小分子 API 生产中也可作为过程分析技术 (PAT) 判断清洁步骤的终点。</li> </ul>
总有机碳法 (TOC)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 一种非专属性的方法。目标残留物必须具有足够好的水溶性。</li> <li>● 用于清洁验证的 TOC 法通常是将所有检测到的残留物都假设成</li> </ul>

	<p>目标残留物。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 如果目标残留物（例如活性成分）在清洁过程中会发生降解，则 TOC 法是常用的方法。</li> <li>● 因 TOC 分析方法易于开发且在 TOC 检测中最差条件的假设始终存在，因此也可用于活性成分不发生降解的情况。</li> </ul>
电导率法	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 一种非专属性的方法，它在一定范围内与样品溶液的离子浓度线性相关。</li> <li>● 适用性强，接受过相应培训的人员可以在生产车间进行检测。该方法不会区分不同的离子，因此与 TOC 一样，所有超过水的基准电导率的结果都是由于污染造成的（例如清洁剂）。</li> <li>● 电导率是可判定冲洗终点的好方法，作为清洁工艺的日常监控，电导率是间接证明清洁效果的好方法。</li> </ul>
pH 值法	<ul style="list-style-type: none"> <li>● pH 法也可以用于定性确认清洁溶液的正确性。</li> <li>● pH 法也可以作为电导率测量的补充，然而在测量碱性或酸性清洁剂残留时，pH 法不如电导率法。</li> </ul>

681

### (3) 其他分析方法

682

基于不同的产品类型，在清洁验证中可选择不同的分析方法。除

683

选择常用的分析方法，亦可在残留物分析时采用如下表 5.4.3-1 中的

684

方法。

685

表 5.4.3-1 其他分析技术

方法名称	特 点
光谱法	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 应用于对可能存在的有机残留物。</li> </ul>
光学显微法	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 显微法的是用于评估和鉴定一个新的或旧的的设备中的未知污染物，对于在调查中评估残留物非常有用。</li> <li>● 包括传统的光学显微法及与其他分析技术联合使用，例如 X-射线衍射、质谱和核磁共振(NMR)。单独的显微技术可以鉴定残留物的物理性质，但不能鉴定其化学结构。</li> </ul>
酶联免疫分析法 (ELISA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 酶联免疫分析法使用特定的化合物测定残留物。</li> <li>● 酶联免疫分析法一般局限在生物制品生产中，可以用于设计/开发阶段以确认活性成分的降解以及任何调查中。</li> </ul>
毛细管区带电泳 (CZE)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 毛细管区带电泳又被称为毛细管电泳，是依靠电场里的电荷和摩擦力将残留物分离，通常采用荧光检测器检测。主要应用于生物技术产品中，在设计/开发及确认阶段检测活性成分及其降解物以及用于调查。</li> </ul>
原子吸收法(AA)和电感耦合等离子体	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 应用于 API 和制剂中处方含有金属和重金属（如中药制剂处方中含矿物药）或残留物未知中一部分或未知残留物(例如疑似红锈)。</li> </ul>
分子生物学技术 (PCR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 应用于生物技术工业中，在设计/开发及确认阶段检测活性成分、降解物或工艺杂质等以及用于调查。</li> </ul>

离子迁移光谱  
(IMS)

- 质谱的一种类型，只提供被分析样本的飞行时间。由于其分析时间较短(几分钟)而被提倡，可以更多地用于日常监测和放行。

686 (4) 微生物和细菌内毒素分析方法

687 微生物残留的控制也是清洁验证的一个重要部分。微生物残留包  
688 括生物负载和细菌内毒素。

689 生物负载的取样可以采用淋洗水取样、棉签擦拭取样和接触碟取  
690 样。淋洗水取样后一般采用薄膜过滤法过滤，也可采用倾注法或涂布  
691 法进行检验。检测的样品检验量需要综合考虑可接受标准和样品中生  
692 物负载量。

693 接触碟法和棉签擦拭法会与产品接触表面与培养基或棉签中的  
694 缓冲溶液相接触，因此采样后应确保培养基或缓冲溶液已清除。接触  
695 碟法仅适用于平整表面。

696 通常如果下一个产品质量标准中有细菌内毒素检查项的话，应在  
697 清洁验证中进行该项目的检测，如不进行内毒素检测需基于科学的评  
698 估，分析方法通常是药典方法。

699 (5) 清洁分析方法验证

700 通常细菌内毒素检验方法是药典方法，不需要进行方法验证，确  
701 认其适用性即可，对于成分较为复杂产品（如同时含有螯合剂和表面  
702 活性剂），需进行细菌内毒素干扰试验的研究。经批准的微生物检验  
703 方法也不需要额外的方法验证。

704 清洁验证的重点之一是确定残留限度，然后使用分析方法测定清  
705 洁后设备表面的残留，分析方法应经过适当的验证。通常方法验证应  
706 按照《中国药典》中分析方法验证指导原则、分析方法确认指导原则，  
707 验证指标（参数）有：准确度、精密度、专属性、线性、范围、定量  
708 限（LOQ）、检测限（LOD）和耐用性等。LOD/LOQ 必须低于样品

709 的可接受限度，而且最好是远低于可接受限度，以确保清洁程序的耐  
710 用性。考虑到取样样品和检测间隔有一定时间，还应评估贮存条件（时  
711 间、温度、贮存的小瓶等）对样品稳定性的影响。专属性方法还应关  
712 注清洁剂等干扰物可能带来的影响。在进行残留计算时，应确保用于  
713 清洁验证的分析方法足够灵敏，以符合可接受标准。为了获得可信的  
714 残留量，检测结果等于或大于 LOQ。在 LOQ 和 LOD 之间的检测结  
715 果，通常误差太大，一般报告为低于 LOQ。

716 如取样样品与可接受标准样品被测组分限度较低，需要对取样的  
717 样品与可接受标准样品进行处理，以满足被测组分能被检出。可采取  
718 的方法包括但不限于：对照品溶液加入法、增加取样点与取样面积法、  
719 浓缩法等。

720 对于使用定性方法来进行清洁验证时，不需进行全面的分析方法  
721 验证。准确性和精密度的验证通常只需要在残留限度水平进行，不需  
722 要进行线性和范围的验证。

723 分析方法验证方案可以只有残留物溶液的检验方法的验证，也可  
724 以包括取样回收率研究，取样回收率研究可以独立于分析方法验证而  
725 单独进行。各验证项目（例如在典型的残留物水平化学方法的准确性、  
726 精密度）结果的变动范围一般要远宽于含量测定的要求，通常相对标  
727 准偏差（RSD）要求不超过 20%。当使用药典方法检测棉签擦拭或淋  
728 洗样品时，需要考虑方法的适用性，包括验证的范围、清洁工艺可能  
729 带来的干扰、棉签的干扰和从棉签回收残留物时的回收率。

730 使用 TOC 法测定淋洗水取样时，如果结果大于 500ppb，需建立  
731 线性范围等证明 TOC 方法适用性。

732

## 6 持续清洁确认

733 清洁验证不是一次性行为。清洁验证之后，应采取措施对验证状  
734 态进行持续维护直到清洁工艺退役，这是清洁验证生命周期的一个重  
735 要部分。

### 736 6.1 日常监测

737 首次清洁验证后，每次执行清洁程序时，需要对已验证的关键工  
738 艺参数进行持续性的监测，以证明清洁工艺的持续符合要求。

739 在日常监测时，为确保实施一个科学的和基于风险的确认计划，  
740 可通过首次清洁验证结果及风险评估，制定出该清洁工艺在持续监控  
741 期间的监测水平、类型和频率。在日常监测阶段，相对于首次清洁验  
742 证，可以减少取样点或使用更简单、方便的分析方法；对于高毒高活  
743 性成分的清洁，则需在日常监测时取更多的残留样品。

744 在日常监测时，监测数据可以采用在线监测和离线监测两种方式，  
745 在线监测时，清洁相关数据可由在线设备自身提供，例如：最终冲洗  
746 液电导率、温度、时间、流速和压力等；离线监测中，可定期单独取  
747 样检测以收集数据，如采用 UV、HPLC 或 TOC 等方法进行冲洗液分  
748 析，定期取样检测的频率应基于风险决定。所有在线和离线检测的数  
749 据，关键清洁工艺参数，清洁后的目视检查，最终冲洗液电导率、pH  
750 值等数据均应进行回顾和趋势分析（如适用）。

### 751 6.2 变更控制与风险管理

752 变更管理始终贯穿于清洁工艺全生命周期，应对影响清洁效果的  
753 所有变化进行评估和监督，以确保清洁工艺处于受控状态。

754 可能影响清洁效果的变更应包括但不限于：清洁工艺变更、设备  
755 变更和生产工艺变更、引入新产品或取消现有产品、批量变更（产品  
756 组内任何产品）、清洁剂变更、检测方法变更等。

757 当发生上述变更时，应对变更的内容、影响的范围及程度进行评  
758 估，以确认变更级别及后续措施。根据变更的评估结果，如影响已验  
759 证状态，需要对清洁工艺进行必要的再开发及再验证。

760 在实施过程中应关注以下内容：如变更涉及超出原清洁验证参数  
761 范围，需首先对设备的能力能否达到变更后的参数要求进行验证；分  
762 析方法通常应与变更前保持一致，以此来保证变更后清洁工艺仍能维  
763 持已验证状态。

### 764 **6.3 定期再验证或审核回顾**

765 定期再验证或审核回顾是保证清洁工艺处于持续验证维护状态  
766 的重要工具。基于产品生命周期的验证理念，应对清洁程序验证状态  
767 进行定期再验证或审核回顾。

768 通过定期再验证或定期审核回顾的方式来确保清洁工艺始终处  
769 于受控状态。定期再验证和审核回顾的频率依据风险评估确定。

770 实施再验证的方法通常与首次清洁验证相同。

771 审核回顾内容通常包括清洁关键参数控制情况、清洁工艺报警、  
772 变更控制、日常控制监测数据、数据趋势分析、偏差/OOS、清洁工  
773 艺的建议或计划的改进等，通常还包括法规、行业或检查规范修订情  
774 况的回顾，回顾应有结论和记录。当对数据进行趋势分析时，如发现  
775 异常趋势，应立即调查评估并采取相应的措施；当出现不良趋势时，  
776 即使没有出现清洁不合格的情况，也应进行分析以确定是否需要采取

777 额外的工艺控制。

778 当一个系统存在多次变更时，应考虑回顾所有变更的累积影响。

779 在进行回顾时，应提供证据证明该系统在经过多个变更后，清洁效果

780 仍能持续符合要求。

781 若审核回顾数据不能满足验证状态维持，应进行调查并开展再验

782 证。

783 **术语**

784 清洁确认（Cleaning Verification）：指一次性取样和测试以确保  
785 所指定的设备在清洁后已得到适当清洁。

786 清洁工艺：指清除因生产而引入设备的任何产品、工艺相关的物  
787 料和环境污染物的过程。

788 关键工艺参数（Critical Process Parameters, CPP）：指一个工艺  
789 参数，他的变化会对关键质量属性产生影响并且因此应该被监控来确  
790 保这个工艺能生产出期望的质量。

791 关键质量属性（Critical Quality Attributes, CQA）：指某种物料、  
792 化学、生物学或微生物学的性质，应当有适当限度、范围或分布，  
793 保证预期的产品质量。

794 标记物：指一个产品或清洁剂的成分，作为分析物对产品或清洁  
795 剂总量进行定量。

796 残留物：指清洁后残留在设备表面的化学物或微生物等。

797 分组策略：指根据同类产品或类似设备建立类似的清洁工艺的策  
798 略，主要根据代表性的产品/设备的验证数据来验证该清洁工艺。

799 设备组：指按照产品生产或加工流程排列的一组设备。

800 专用设备：指专门用于一种制剂、原料药或中间体生产的设备。

801 可接受限度：指产品中允许的最大残留量，以分析样品中残留含  
802 量或每表面积残留数量表示。

803 污染：指在已清洁的设备表面或生产的产品中不期望的残留物  
804 或残留水平。

805 回收率研究：指结合取样方法和分析方法确定特定表面上残留物

806 定量回收率的实验室研究。

807 材质试样：指一块小的、通常是平整的特定材质（如不锈钢或  
808 PTFE）样品，经过特定表面处理，主要用于实验室清洁评估和/或用  
809 于实验室取样回收率研究。

810 空白对照：指用于分析测量建立背景值的分析样品，可将实验测  
811 试结果减去该背景值以确定“真”值。

812 降解：指在制造过程中（包括清洁过程及清洁后）物质的分解（通  
813 常是化学的）。

814 基于健康的暴露限度（Health-Based Exposure Limits, HBEL）：  
815 应该计算为每日可接受暴露量（ADE）或每日允许暴露量（PDE）。  
816 这些值之间能够有效比较，并且代表着对任何给药途径下终生摄入低  
817 于等于该剂量时不可能导致不良反应的日暴露值的估测。

818 每日可接受暴露量（Acceptable Daily Exposure, ADE）：是在对  
819 健康不产生副作用的前提下，患者在终生时长内每天可以暴露于该物  
820 质的浓度限度。

821 每日允许暴露量（Permitted Acceptable Daily Exposure, PDE）：  
822 指通过任何暴露途径，在等于或低于此剂量时一个人终身接触都不可  
823 能造成不利影响的剂量。

824 已清洁设备保持时间（Clean Holding Time, CHT）：指从清洁  
825 工艺结束至设备再次使用的时间间隔（也可以是产品生产、高压灭菌  
826 或在线蒸汽灭菌）。

827 待清洁设备保留时间（Dirty Holding Time, DHT）：指生产结束  
828 至清洁过程开始的时间。

829 无可见作用水平（No Observable Effect Level, NOEL）：指在人

830 或动物体上未见任何生物学效应的频率或严重程度显著增加的最高  
831 暴露量。

832 无可见损害作用水平（No Observable Adverse Effect Level,  
833 NOAEL）：指在特定暴露条件下，通过实验或观察发现的不会导致  
834 目标生物体的形态、功能、生长、发育或寿命发生可被观测到副作用  
835 的物质最大量或浓度。

836 半数致死量（the 50% lethal dose of the target residue in an animal,  
837 LD50）：指目标残留物在动物中的半数致死剂量。

838 **附录：典型案例分析**

839 为更好的指导企业执行本指南的有关规定，本章特选取了原料药、  
 840 无菌制剂和口服固体制剂中具有代表性的设备进行了清洁验证的案  
 841 例分析，可作为参考。

842 **1 原料药清洁验证案例分析**

843 **一、清洁验证产品选择**

844 **背景信息：**

845 某生产线进行普通类原料药 A、B、C 生产，共用 2 台相同的玻  
 846 璃反应釜（相同大小、结构、材质完全相同），清洁程序相同。

847 生产设备信息如下：

设备名称	材质	设备内表面积 cm <sup>2</sup>	设备体积 ml	生产产品
玻璃反应釜 1	玻璃	8893	30000	产品 A、产品 B、产品 C
玻璃反应釜 2	玻璃	8893	30000	产品 A、产品 B、产品 C

848 **清洁程序（手工清洁）：**

流程	参数	SOP 中要求	清洗参数选择说明
釜内 壁 清洗	水温	常温	常温，水温高会增加产品溶解度，考虑到常温纯化水易得到，选择常温纯化水清洁。
	釜体洗涤体积	20L 纯化水	20L 纯化水
	搅拌清洗时间	5-10 分钟	清洗时间短可能影响清洁效果，选择搅拌清洗最短时间 5 分钟
	釜体拆卸清洗	拆卸反应釜釜盖、搅拌、底阀，清洁用丝光毛巾在 5L 纯化水中润湿后依次擦洗釜盖、投料口、釜内壁、搅拌桨、底阀，更换 5L 纯化水清洗丝光毛巾后依次擦洗釜盖、投料口、釜内壁、搅拌桨、	按照 SOP 清洗方法清洁设备及部件

		底阀。擦洗后完成使用 3L/次纯化水淋洗釜盖、搅拌桨及底阀。3L/次纯化水淋洗釜体。	
	组装	釜盖、投料口、釜内壁、搅拌桨、底阀干燥后组装反应釜	按照 SOP 要求组装设备

849 **清洗方法：**

850 向反应釜内加入 20L 纯化水，开启搅拌，搅拌洗涤 5 分钟，然后  
851 放出洗涤水。

852 拆卸反应釜釜盖、搅拌、底阀，清洁用丝光毛巾在 5L 纯化水中  
853 润湿后依次擦洗釜盖、投料口、釜内壁、搅拌桨、底阀，更换 5L 纯  
854 化水清洗丝光毛巾后依次擦洗釜盖、投料口、釜内壁、搅拌桨、底阀。

855 擦洗完成后使用 5L/次纯化水淋洗釜体。

856 釜盖、投料口、釜内壁、搅拌桨、底阀干燥后组装反应釜。

857 **最难清洁的产品/设备的选择：**

858 产品 A/B/C 三个产品具有相似毒性、溶解性及可检测性，定义为  
859 一组，选取组内最难清洁的产品进行清洁验证，原料药的 A、B、C  
860 共用 2 台完全相同的玻璃反应釜并且清洁工艺相同，选取玻璃反应釜  
861 1 进行清洁验证，玻璃反应釜 2 进行清洁确认。

862 **最难清洁的产品选择：**

863 对于组内产品相对可清洁性，我们综合考虑产品中活性成分的溶  
864 解性（S）、吸附性（A）两方面因素。分别对 S、A 评分（S 越大评  
865 分越低，A 越大评分越高），以二者的乘积作为清洁难易程度的标  
866 准。下面的表格规定了两方面因素的评分标准。

867 **溶解性（S）标准**

溶解性能		评分
极易溶解	溶质 1g(ml)能在溶剂不到 1ml 中溶解	1
易溶	溶质 1g(ml)能在溶剂 1-不到 10ml 中溶解	2

溶解	溶质 1g(ml)能在溶剂 10-不到 30ml 中溶解	3
略溶	溶质 1g(ml)能在溶剂 30-不到 100ml 中溶解	4
微溶	溶质 1g(ml)能在溶剂 100-不到 1000ml 中溶解	5
极微溶解	溶质 1g(ml)能在溶剂 1000-不到 10000ml 中溶解	6
几乎不溶或不溶	溶质 1g(ml)能在溶剂 10000ml 中不能完全溶解	7
分级标准：2020 版中国药典		

868

### 粘度/吸附性 (A) 标准

吸附性能(粘度)		评分
极强	物料特别粘，很容易吸附到设备表面，且难以去除	4
很强	物料比较粘，大量能吸附到设备表面，可以被去除	3
比较强	物料基本不粘，只有少量吸附到设备表面，可以被去除	2
弱	物料一点也不粘，极其微量吸附到设备表面，很容易被去除	1

869

注：根据试验结果或操作者的经验获得相关信息。

870

根据溶解性 (S)、吸附性(A)的数据计算出各活性成分的综合得

871

分。综合得分=S\*A。

872

### 共线生产的产品性质

产品名称	最小批 次量(g)	对应制剂最 低日剂量 (mg)	对应制剂最 大日剂量 (mg)	PDE ( $\mu\text{g/day}$ )	洗涤用 溶剂	溶解性情况
A	2700	10	20	45	纯化水	易溶于水
B	1800	0.375	1.5	93	纯化水	在水中溶解
C	5800	20	20	27	纯化水	在水中略溶

873

### 产品清洁难易程度分析表

产品名称	溶解性 (S)		吸附性 (A)		综合得分 S*A
	溶解于溶剂性能	S 评分	吸附于设备表面强度	A 评分	
A	易溶	2	比较强	2	4
B	溶解	3	比较强	2	6
C	略溶	4	比较强	2	8

874 根据以上分析，最难清洗的产品为 C，因此选择产品 C 进行清洗  
875 验证。

876 清洁剂残留：清洁使用纯化水。不考虑残留。

## 877 二、可接受标准

878 1、目视标准：完成清洁后，设备目视无可见残留。

879 2、化学残留标准：检测结果低于计算的标准限度。

880 微生物标准：淋洗水：微生物 $\leq 100\text{cfu/ml}$

881 擦拭：微生物 $\leq 50\text{cfu}/25\text{cm}^2$

882 3、计算公式：

### 883 3.1 基于毒理学健康暴露限度的计算

884 基于每日允许暴露量(PDE 值)，计算公式如下：

$$\text{PDE} = \frac{\text{NOEL} \times \text{体重调整}}{\text{F1} \times \text{F2} \times \text{F3} \times \text{F4} \times \text{F5}}$$

885 式中：

886 NOEL：无可见作用水平；

887 体重调整：假设任意男女成人重量为 50kg，以提供额外的安全  
888 系数。

889 F1：为考虑物种之间差异的系数；

890 F1=5，从大鼠剂量推断人用剂量的系数；

891 F1=12，从小鼠剂量推断人用剂量的系数；

892 F1=2，从狗剂量推断人用剂量的系数推断人用剂量的系数；

893 F1=2.5，从兔剂量推断人用剂量的系数；

894 F1=3，从猴子剂量推断人用剂量的系数；

895 F1=10, 从其他动物剂量推断人用剂量的系数; 其他物种的 F1  
896 系数也可以通过计算相对体表面积: 物种与人类的体重比来计算。表  
897 面积的计算方法如下:  $S=kM^{0.67}$  (注: M 为体重, k 为常数 10)。

898 F1 考虑相对体表面积: 有关动物物种与人的体重比。

899 F2: 一个为 10 的系数, 来考虑个体间的差异;

900 F3: 为考虑短期接触毒性研究的可变系数;

901 F3=1, 研究时间至少为动物寿命一半 (啮齿动物或兔 1 年, 猫、  
902 狗、猴 7 年);

903 F3=1, 涵盖器官形成的整个过程的生殖研究;

904 F3=2, 对啮齿动物 6 个月研究或非啮齿动物 3.5 年的研究;

905 F3=5, 对啮齿动物 3 个月研究或非啮齿动物 2 年的研究;

906 F3=10, 更短时间的研究;

907 在所有情况下, 对研究时间介于上述时间点之间的研究, 应用较  
908 大的系数, 如对啮齿类动物 9 个月毒性研究, 其系数用 2。

909 F4: 为用于存在严重毒性情况的系数, 例如非遗传毒性致癌性、  
910 神经毒性或致畸性; 在生殖毒性研究中, 使用以下系数:

911 F4=1, 与母体毒性有关的胎儿毒性;

912 F4=5, 无母体毒性的胎儿毒性;

913 F4=5, 受母体毒性影响的致畸反应;

914 F4=10, 无母体毒性影响的致畸反应。

915 F5: 一个可变系数, 在没有建立 NOEL 时, 可应用该系数。当  
916 只有最低可见作用水平(LOEL)可用时, 根据毒性的严重程度, 可以  
917 采用最高到 10 的因子。

918 计算出 PDE 值后, 进一步计算残留限度 MAC, 最后计算擦拭/

919 淋洗样品残留限度，计算公式参照正文。

920 3.2 基于药物活性成份治疗剂量计算：

921 药物残留限度为上批产品活性成分的最低日治疗剂量的 1/1000。

922 计算公式参照正文。

923 3.3 基于残留物浓度传统默认值计算

924 一般残留物浓度限度为十万分之一（10ppm）。

925 计算公式参照正文。

926 清洁限度计算：

927 在进行残留限度计算时，擦拭面积为 25cm<sup>2</sup>时，实际取样时擦拭

928 取样的面积为 25cm<sup>2</sup>。淋洗面积为设备所有内表面，取样用淋洗液体

929 积比应与淋洗回收率方法一致，按照面积比进行淋洗液体积的折算。

前一产品	下一产品	共用面积 (cm <sup>2</sup> )	基于毒理学健康暴露限度 (PDE) 的计算 (µg/25cm <sup>2</sup> )	基于药物活性成份治疗剂量计算 (µg/25cm <sup>2</sup> )	基于残留物浓度传统默认值 (10ppm) 计算 (µg/25cm <sup>2</sup> )
产品 C	产品 A	17786	5123.41	3795.12	37.95
	产品 B	17786	45541.43	33734.4	25.3
产品 A	产品 B	17786	75902.39	16867.20	25.3
	产品 C	17786	18343.08	4076	81.52
产品 B	产品 A	17786	17647.30	71.16	37.95
	产品 C	17786	37909.03	152.86	81.52

930 从上表可以得出，组内所有产品的基于毒理学健康暴露限度值大

931 于基于残留物浓度传统默认值，经风险评估（评估详见 XX），该产

932 品 PDE 值经有经验的毒理学家评估得出并经过广泛认可，且产品毒

933 性较低，结合历史数据，采用将基于毒理学健康暴露限度值作为可接

934 受标准，基于残留物浓度传统默认值作为警戒限，最难清洁产品 C

935 清洗验证时擦拭残留限度可接受标准设为 5123.41µg/25cm<sup>2</sup>，警戒限

936 值可为 25.3 $\mu\text{g}/25\text{cm}^2$ ，如超出清洁限度警戒限的结果应当进行调查并  
937 采取必要措施。

938 设备面积 8893  $\text{cm}^2$ ，淋洗取样采用 5000ml 淋洗液淋洗整个设备  
939 表面，淋洗残留限度可接受标准可设为 364.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ，经评估后警戒限  
940 值可为 1.80 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ，如超出清洁限度警戒限的结果应当进行调查并采  
941 取必要措施。

### 942 三、分析方法选择

943 化学残留的检测方法采用 HPLC（高效液相色谱法），微生物检  
944 测采用薄膜过滤法。

### 945 四、设备取样点及取样方式选择

#### 946 1、设备取样点选点原则

##### 947 1.1 化学残留取样点选点原则：

948 取样的代表性点为理论或实际的易残留的“差点”，应通过风险评  
949 估选取代表性的点进行确认，通常可以基于设备材质、粗糙度、结构、  
950 清洗原理等方面确定，如通过研究确定同一设备中不同的材质（不锈  
951 钢、玻璃、搪瓷等）中最难清洁的材质，粗糙度更差（理论上更易粘  
952 附）的材质，结构和清洗原理上不光滑处、接头连接处、管道爬高处、  
953 管径由小变大处、拐角处、压力/流速迅速变化的部位如歧管或岔管  
954 处、清洗剂不易到达的部位、残留物易积聚处、水易残留处、难清洁  
955 处、产品持续接触部位等。根据法规文件及公司文件，在制定取样点  
956 原则时充分考虑取样点的代表性、残留较多、最难清洗、不同材质等  
957 方面要求。

##### 958 1.2 微生物取样点的选点原则

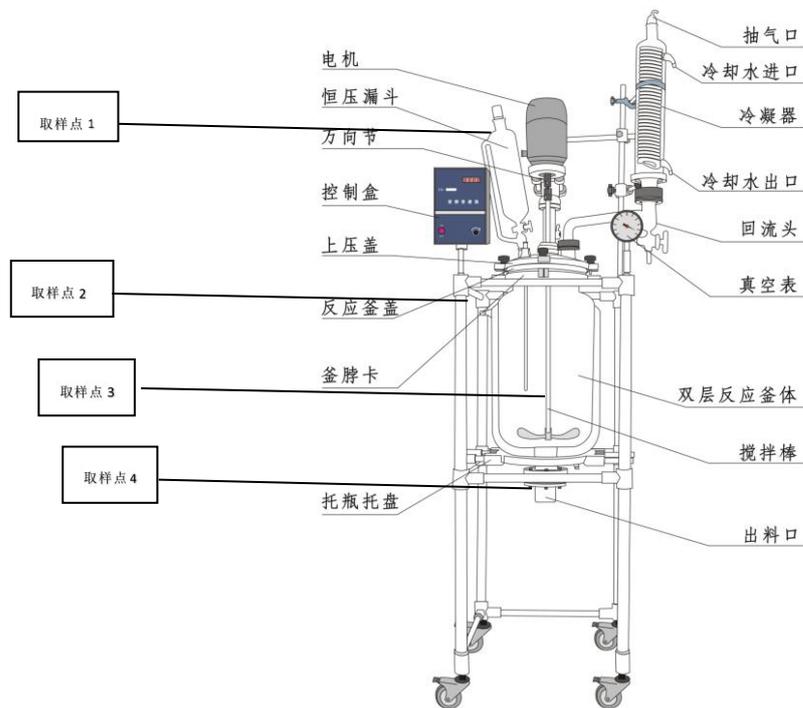
959 微生物取样点选点时主要考虑容易滋生微生物的位置，包括如下

960 几种情况: A.容易积水的设备最低点(如罐底); B.设备较难干燥的  
 961 部位(如较复杂的部件)。

962 2、设备取样点的确定

取样点	取样材质	选点说明	化学残留取样方法	微生物取样方法	
1	进料口	玻璃	产品持续接触部位	擦拭	/
2	反应釜内壁	玻璃	产品持续接触部位	擦拭/淋洗反应釜内壁	纯化水淋洗反应釜内壁
3	搅拌杆	聚四氟乙烯	残留物易积聚处、结构不易清洗	擦拭	擦拭
4	底阀	聚四氟乙烯	残留物易积聚处、结构不易清洗	擦拭	擦拭

963 反应罐取样点参见下图:



964 **2 无菌制剂清洁验证案例分析**

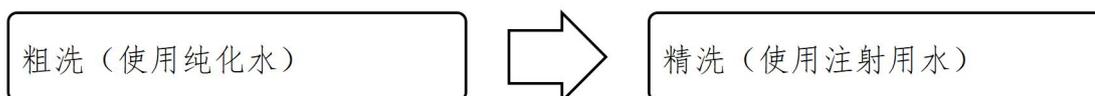
965 **一、清洁验证产品选择**

966 某生产线进行无菌制剂 A、B、C 三个品种，四个规格的生产，共  
 967 用生产设备为灌装加塞机，相关的灌装生产用具主要包括（分液器、  
 968 陶瓷泵、灌装针头等），清洁程序相同。

969 **生产设备信息**

设备名称	设备部件	材质	使用此设备的产品
灌装加塞机	分液器	玻璃	产品 A、产品 B、产品 C
	陶瓷泵	陶瓷	
	泵管（10 个）	硅胶	
	灌装针头(10 个)	Peek（聚醚醚酮）	

970 清洁程序（手工清洁）：流程如下：



971 **最难清洁的产品/设备的选择：**

流程	参数	SOP 中要求	清洗参数选择说明
粗洗	水温	约 20-30°C	考虑产品在 20°C 时更不易溶解，选择清洗水温 20°C
	阀门开度	逆时针旋转至少两圈	逆时针旋转两圈
	清洗方式	纯化水冲洗至少 1min, 搓洗至少 5 次，至目测无可见异物。再纯化水淋洗至少 30s。	纯化水冲洗 1min, 搓洗 5 次，至目测无可见异物，再纯化水淋洗 30s。
精洗	水温	约 40-55°C	考虑产品在 40°C 时更不易溶解，选择清洗水温 40°C
	阀门开度	逆时针旋转至少 180°	逆时针旋转 180°
	清洗方式	注射用水冲洗至少 1min, 搓洗至少 5 次，至目测无可见异物，再注射用水淋洗至少 30s。	注射用水冲洗 1min, 搓洗 5 次，至目测无可见异物，再注射用水淋洗 30s。

972 **最难清洁的产品/设备的选择：**

973 制剂产品 A、B、C 在配料工序中使用相同的配料罐及过滤系统，  
 974 除菌过滤之后所使用相同的灌装加塞机，同一或等同设备生产的  
 975 A/B/C 三个产品具有相似毒性、溶解性及可检测性，可定义为一组，  
 976 选取组内最难清洁的产品进行清洁验证。

977 以灌装加塞机共用产品 A、B、C 进行举例分析。

9781 最难清洁的产品选择

979 1.1 产品结构分析

980 生产线在产产品共三个品种四个规格。产品涉及的物料清单如下：

产品名称	规格	原料	辅料
A	10mg	A	a1/a2
B	3.5mg	B	b1/b2
C	0.1g	C	c1/c2
	0.2g		

981 经分析，产品涉及的所有的辅料均为无毒、易溶解的常规辅料，  
 982 清洁效果确认合格标准为目视无可见异物，在清洁验证中化学残留项  
 983 不做考虑，只针对原料的残留进行分析、验证。

984 1.2 产品清洁难易程度的评判

985 对于产品清洁的难易程度，我们综合考虑了产品中活性成分的溶  
 986 解性（S）、活性药物的浓度（C）、吸附性（A）三方面因素。分别对  
 987 S、C、A 评分（S 越大评分越低，C 越大评分越高，A 越大评分越高），  
 988 以三者的乘积作为清洁难易程度的标准。下面的表格规定了三方面因  
 989 素的评分标准。

990 **溶解性（S）标准**

溶解性能		评分
极易溶解	溶质 1g(ml)能在溶剂不到 1ml 中溶解	1
易溶	溶质 1g(ml)能在溶剂 1-不到 10ml 中溶解	2

溶解	溶质 1g(ml)能在溶剂 10-不到 30ml 中溶解	3
略溶	溶质 1g(ml)能在溶剂 30-不到 100ml 中溶解	4
微溶	溶质 1g(ml)能在溶剂 100-不到 1000ml 中溶解	5
极微溶解	溶质 1g(ml)能在溶剂 1000-不到 10000ml 中溶解	6
几乎不溶或不溶	溶质 1g(ml)能在溶剂 10000ml 中不能完全溶解	7
分级标准：2020 版中国药典		

991

### 浓度 (C) 标准

浓度 (mg/ml)	评分
$0 < C < 20$	1
$20 \leq C < 40$	2
$C \geq 40$	3

备注：等级评分的划分可以按照产品组浓度范围进行分组划分。

992

### 粘度/吸附性 (A) 标准

吸附性能(粘度)		评分
极强	物料特别粘，很容易吸附到设备表面，且难以去除	4
很强	物料比较粘，大量能吸附到设备表面，可以被去除	3
比较强	物料基本不粘，只有少量吸附到设备表面，可以被去除	2
弱	物料一点也不粘，极其微量吸附到设备表面，很容易被去除	1

993 注：根据试验结果或操作者的经验获得相关信息。

994 根据溶解性 (S)、浓度 (C)、吸附性 (A) 的数据计算出各活性成

995 分的综合得分。综合得分=S\*C\*A。

996

### 共线生产的产品性质

产品名称	规格	最小批次数 (g)	每日最低剂量 (mg)	每日最高剂量 (mg)	PDE ( $\mu\text{g/day}$ )	洗涤用溶剂	溶解性情况
产品 A	10mg	600	10	30	15	PW/WFI	略溶
产品 B	20mg	400	20	60	20	PW/WFI	溶解
产品 C	50mg	250	50	300	80	PW/WFI	易溶
	25mg	500	50	300	80	PW/WFI	易溶

各活性成分清洗难易程度分析表

产品的名称	规格	溶解性 (S)		浓度 (C)		吸附性 (A)		综合得分 S*C*A
		溶解于溶剂性能	S 评分	浓度 (mg/ml)	C 评分	吸附于设备表面的强度	A 评分	
A	10mg	略溶	4	1.11	1	比较强	2	8
B	20mg	溶解	3	1	1	比较强	2	6
C	50mg	易溶	2	50	3	弱	1	6
	25mg	易溶	2	50	3	弱	1	6

998 对于生产线产品中包含多组分活性物质的药品，我们选择最难清  
999 洗的活性成分的得分作为该产品清洗难易程度的得分。

1000 按照上述标准分析，最难清洗的产品为 A，选择产品 A 进行清洗  
1001 验证。

1002 清洁剂残留：清洁使用纯化水、注射用水。不考虑残留。

## 1003 二、可接受标准

1004 1、目视标准：目视无可见残留物。

1005 2、微生物标准：淋洗水：微生物 $\leq 10\text{cfu}/100\text{ml}$ 。

1006 3、细菌内毒素标准：等同于注射用水： $< 0.25\text{EU}/\text{ml}$ 。

1007 4、化学残留标准：本次车间生产的产品为 A，本次清洁确认选用 A  
1008 作为分析成分，检测结果应低于计算的标准限度。

## 1009 5、计算公式

1010 三种方法计算公式同案例一，参照正文。

## 1011 6、清洁限度计算

1012 在进行残留限度计算时，擦拭面积为  $25\text{cm}^2$  时，实际取样时擦拭  
1013 取样的面积为  $25\text{cm}^2$ 。淋洗面积为设备所有内表面，取样用淋洗液体  
1014 积比应该与淋洗回收率方法一致，按照面积比进行淋洗液体积的折算。

1015 计算出生产前一产品时，允许后一产品的所有擦拭残留限度结果，

1016 如下:

1017 **清洁残留限度计算**

前一产品	后一产品	共用总面积 (cm <sup>2</sup> )	基于毒理学健康暴露限度 (PDE) 的计算 (μg/25cm <sup>2</sup> )	基于药物活性成份治疗剂量计算 (μg/25cm <sup>2</sup> )	基于残留物浓度传统默认值 (10ppm) 计算 (μg/25cm <sup>2</sup> )
A	B	25740	97.13	64.75	3.89
	C1	25740	12.14	8.09	2.43
	C2	25740	24.28	16.19	4.86
B	A	25740	388.50	388.50	5.83
	C1	25740	16.19	16.19	2.43
	C2	25740	32.38	32.38	4.86
C1	A	25740	1554.00	971.25	5.83
	B	25740	518.00	323.75	3.89
C2	A	25740	1554.00	971.25	5.83
	B	25740	518.00	323.75	3.89

1018 从上表可以得出, 组内所有产品的基于毒理学健康暴露限度值大  
1019 于基于残留物浓度传统默认值, 经风险评估 (评估详见 XX), 基于  
1020 毒理学健康暴露限度 (PDE) 的计算与基于残留物浓度传统默认值  
1021 (10ppm) 计算数值相近, 且产品 PDE 值均较低, 考虑产品存在一  
1022 定的毒性, 故采用传统默认值作为可接受标准, 最难清洁产品 A 清  
1023 洗验证时擦拭残留限度可接受标准设为 2.43μg/25cm<sup>2</sup>。

1024 对于淋洗部件灌装针头, 采用 10 个针头均淋洗的方式, 总淋洗  
1025 面积为 90cm<sup>2</sup>, 淋洗体积为 90ml, 故淋洗残留限度为为 0.097ug/ml。

1026 **三、分析方法选择**

1027 根据产品性质, 化学残留检测选择高效液相色谱法, 微生物检测  
1028 采用薄膜过滤法。

1029 四、设备取样点及取样方式选择

1030 1 标准的制定:

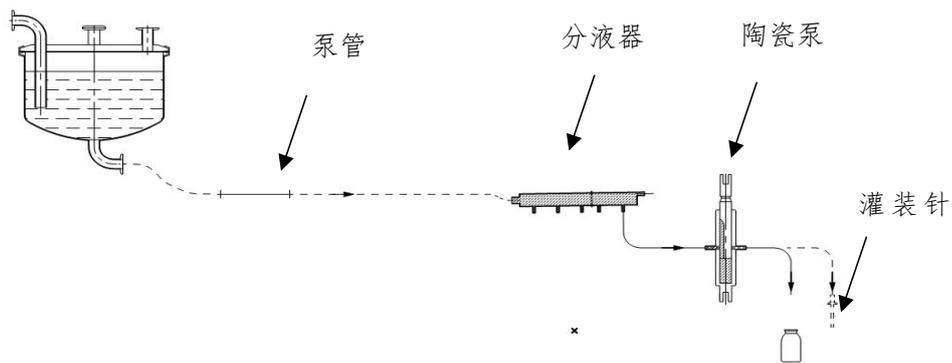
1031 1.1 化学残留取样点选点原则

1032 同案例一。

1033 1.2 微生物取样点的选点原则

1034 微生物取样点选点时主要考虑容易滋生微生物的位置, 包括以下  
 1035 几种情况: A.容易积水的设备最低点(如罐底); B.设备较难干燥的  
 1036 部位(如较复杂的部件)。

1037 2 设备/部件取样点选择举例分析

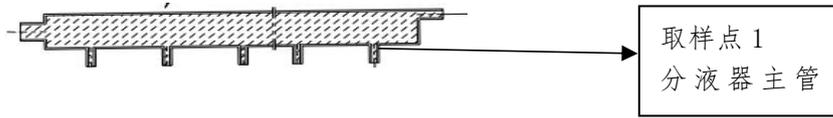


1038 2.1 灌装生产用具的选点

取样点	取样材质	化学残留		微生物/细菌内毒素	
		选点说明	取样方法	选点说明	取样方法
1	分液器	玻璃	拐角处、水易残留处	擦拭	A.容易积水的设备最低点(如罐底) B.设备较难干燥的部位
2	陶瓷泵	陶瓷	拐角处、水易残留处	擦拭	
3	灌装针头	Peek	拐角处、水易残留处	淋洗	
说明: 1.对于设备涉及到的每个原则均应进行取样。 2.每种材质均应取样。 3.对于一个原则对应多个点的情况,我们选择最差条件的点作为该原则下的取样点。 4.三个点位分别清洗临近结束抓取取样。					

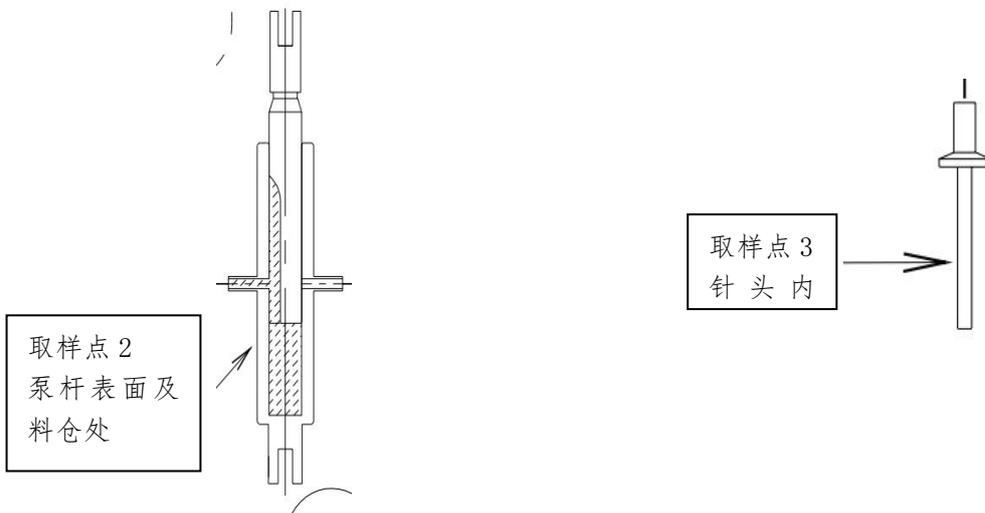
1039 2.2 灌装生产用具各部件示意图

1040 分液器：



1041 陶瓷泵：

灌装针头：



1042 **3 片剂清洁验证案例分析**

1043 **一、清洁验证产品选择**

1044 某生产线进行口服固体制剂 A、B、C、D 共 4 个产品的生产，  
1045 共用一台湿法制粒机，清洁程序相同。

1046 生产设备信息：

设备名称	材质	设备面积 cm <sup>2</sup>	使用此设备的产品
湿法制粒机	不锈钢	58300	产品 A、产品 B、产品 C、产品 D

1047 清洁程序（在线清洗+人工清洗）：

1048 **1、在线清洗**

1049 清洗介质：饮用水、纯化水（水温为常温）；饮用水（水温为  
1050 40-60℃）；95%乙醇；清洗介质的水压在 0.35-0.8Mpa。

1051 按照设备的清洗处方进行清洗

阶段	参数	清洁工艺要求	清洗参数选择说明
预洗	水温	水温为常温	清洗方法确认时使用水温为常温
	阀门开度	开启到最大	开启到最大
	清洗介质的水压	0.35-0.8Mpa	0.35Mpa
	清洗方式	设备按照自动清洗处方对设备每个区域使用饮用水各清洗 2min	清洗方法确认时对设备每个区域使用饮用水各清洗 2min
主洗	水温	热饮用水：约 40-60℃ 纯化水：常温	考虑水温增高会增加产品的溶解度，选择热饮用水水温为 40℃。
	阀门开度	开启到最大	开启到最大
	清洗介质的水压	0.35-0.8Mpa	0.35 Mpa
	清洗方式	设备按照自动清洗处方对设备每个区域使用热饮用水各清洗 4min，使用压缩空气吹干后再使用纯化水对各区域清洗 3 分钟，然后用蘸有纯化水的红色无尘布将流化床锅内全部擦拭一遍，再用纯化水冲洗 1 分钟，最后进行干燥。	清洗方法确认时对设备每个区域使用热饮用水各清洗 4min，使用压缩空气吹干后再使用纯化水对各区域清洗 3 分钟，然后用蘸有纯化水的红色无尘布将流化床锅内全部擦拭一遍，再用纯化水冲洗 1 分钟，最后进行干燥。

1052

## 2、人工清洗

参数	SOP 中要求	清洗参数选择说明
水温	冷饮用水：常温 热饮用水：约 40-60℃ 纯化水：常温	考虑水温增高会增加产品的溶解度，选择热饮用水水温为 40℃。
阀门开度	开启到最大	开启到最大
清洗介质的水压	0.35-0.8Mpa	0.35 Mpa
清洗方式	先用冷饮用水冲洗 1 分钟，再用蘸有冷饮用水的红色无尘布擦拭一遍，再使用热饮用水冲洗，至少反复的擦拭、冲洗两遍（每遍 1 分钟）至目视无可见残留物，最后用纯化水淋洗 1 分钟。	清洗方法确认时对各部件先用冷饮用水冲洗 1 分钟，再用蘸有冷饮用水的红色无尘布擦拭一遍，再使用热饮用水冲洗，至少反复的擦拭、冲洗两遍（每遍 1 分钟）至目视无可见残留物，最后用纯化水淋洗 1 分钟。

## 1053 3、最难清洁的产品/设备的选择

1054 片剂产品 A、B、C、D 共用一台湿法制粒机设备，清洁工艺相  
1055 同，同一或等同设备生产的 A/B/C/D 四个产品具有相似毒性、溶解性  
1056 及可检测性，可定义为一组，选取组内最难清洁的产品进行清洁验证。

1057 湿法制粒机共用产品 A、B、C、D 进行分析。

1058 最难清洁的产品选择：

1059 对于产品清洁的难易程度，我们综合考虑了产品中活性成分的溶  
1060 解性（S）、活性药物的含量（C）、粘度/吸附性（A）三方面因素。  
1061 分别对 S、C、A 评分（S 越大评分越低，C 越大评分越高，A 越大  
1062 评分越高），以三者的乘积作为清洁难易程度的标准。下面的表格规  
1063 定了三方面因素的评分标准。

1064

### 溶解性（S）标准

溶解性能		评分
极易溶解	溶质 1g(ml)能在溶剂不到 1ml 中溶解	1
易溶	溶质 1g(ml)能在溶剂 1-不到 10ml 中溶解	2
溶解	溶质 1g(ml)能在溶剂 10-不到 30ml 中溶解	3

略溶	溶质 1g(ml)能在溶剂 30-不到 100ml 中溶解	4
微溶	溶质 1g(ml)能在溶剂 100-不到 1000ml 中溶解	5
极微溶解	溶质 1g(ml)能在溶剂 1000-不到 10000ml 中溶解	6
几乎不溶或不溶	溶质 1g(ml)在溶剂 10000ml 中不能完全溶解	7
分级标准：2020 版中国药典		

1065

## 含量 (C) 标准

活性成分含量 (%)	评分
$0 < C \leq 20$	1
$20 < C \leq 40$	2
$40 < C \leq 60$	3
$60 < C \leq 80$	4
$80 < C \leq 100$	5

1066

## 粘度/吸附性 (A) 标准

吸附性能(粘度)		评分
极强	物料特别粘，很容易吸附到设备表面，且难以去除	4
很强	物料比较粘，大量能吸附到设备表面，可以被去除	3
比较强	物料基本不粘，只有少量吸附到设备表面，可以被去除	2
弱	物料一点也不粘，极其微量吸附到设备表面，很容易被去除	1

1067

注：根据试验结果或操作者的经验获得相关信息。

1068

## 共线生产的产品性质

产品名称	PDE ( $\mu\text{g}/\text{day}$ )	最小 批次 量(g)	药理活 性最低 剂量 (mg)	每日最 高剂量 (mg)	溶 解 性	吸附性	洗涤用溶剂
A	50	40000	200	1600	微 溶	物料基本不 粘，只有少量 吸附到设备表 面，可以被去 除	饮用水(冷、 热) 纯化水 95%乙醇
B	5	48000	30	720	略 溶	物料比较粘， 大量能吸附到 设备表面，可 以被去除	饮用水(冷、 热) 纯化水 95%乙醇

C	17	26040	40	372	易溶	物料一点也不粘，极其微量吸附到设备表面，很容易被去除	饮用水（冷、热） 纯化水 95%乙醇
D	10	58800	25	2100	几乎不溶	物料一点也不粘，极其微量吸附到设备表面，很容易被去除	饮用水（冷、热） 纯化水 95%乙醇

1069

产品清洁难易程度分析表

产品名称	溶解性 (S)		含量 (C)		吸附性 (A)		综合得分 S*C*A
	溶解于溶剂性能	S评分	含量 (%)	C评分	吸附于设备表面的强度	A评分	
A	微溶	5	24.5	2	比较强	2	20
B	略溶	4	0.88	1	很强	3	12
C	易溶	2	3.33	1	弱	1	2
D	几乎不溶	7	38.55	2	弱	1	14

1070

按照上述标准分析，最难清洗的产品为 A，选择产品 A 进行清

1071

洗验证。

1072

清洁剂残留：清洁使用冷饮用水、热饮用水、纯化水，乙醇低毒

1073

性且残留容易去除,不考虑残留。

1074

二、可接受标准

1075

1、目视标准：目视无可见残留物。

1076

2、微生物标准：设备微生物 $\leq 50\text{cfu}/25\text{cm}^2$ 。

1077

3、化学残留标准：本次车间生产的产品为 A，本次清洁验证选用 A

1078

作为分析成分，检测结果应低于计算的标准限度。

1079

4、计算公式

1080

三种方法计算公式同案例一。

1081

5、清洁限度计算

1082

在计算残留限度时，擦拭面积为  $25\text{cm}^2$ 时，实际取样时擦拭取样

1083 的面积为 25cm<sup>2</sup>。淋洗面积为设备所有内表面，取样用淋洗液体积比  
 1084 应该与淋洗回收率方法一致，可以按照面积比进行淋洗液体积的折算。

1085 各产品基于残留物浓度传统默认值（10ppm）的计算

产品	规格	共用面积	产品 A	产品 B	产品 C	产品 D
产品 A	200mg	58300	N/A	205.83	111.66	252.14
产品 B	30mg	58300	171.53	N/A	111.66	252.14
产品 C	40mg	58300	171.53	205.83	N/A	252.14
产品 D	25mg	58300	171.53	205.83	111.66	N/A

1086 各产品基于药物活性成份治疗剂量计算

产品	规格	共用面积	产品 A	产品 B	产品 C	产品 D
产品 A	200mg	58300	N/A	5717.55	6003.43	2401.37
产品 B	30mg	58300	321.61	N/A	900.51	360.21
产品 C	40mg	58300	428.82	1143.51	N/A	480.27
产品 D	25mg	58300	268.01	714.69	750.42	N/A

1087 各产品基于毒理学健康暴露限度（PDE）计算

产品	规格	共用面积	产品 A	产品 B	产品 C	产品 D
产品 A	200mg	58300	N/A	1429.39	1500.86	600.34
产品 B	30mg	58300	53.60	N/A	150.09	60.03
产品 C	40mg	58300	182.25	485.99	N/A	204.12
产品 D	25mg	58300	107.20	285.88	300.17	N/A

1088 从上表可以得出，组内所有产品三种限度计算方法得出的擦拭样  
 1089 品残留限度，基于健康的暴露限度（HBEL）计算的限度低于传统方  
 1090 法计算限度，故选择基于健康的暴露限度（HBEL）的可接受标准，  
 1091 最难清洁产品 A 的擦拭残留限度为 53.60µg/25cm<sup>2</sup>。

1092 对于淋洗部件，淋洗面积为 550cm<sup>2</sup>，淋洗体积为 550ml，故淋洗  
 1093 残留限度为 2.144ug/ml。

1094 三、分析方法选择

1095 根据产品性质，化学残留的检测方法采用 HPLC（高效液相色谱  
1096 法），微生物检测采用薄膜过滤法。

#### 1097 四、设备取样点及取样方式选择

##### 1098 1、设备取样点选点原则

##### 1099 1.标准的制定

##### 1100 1.1 化学残留取样点选点原则

1101 同案例一。

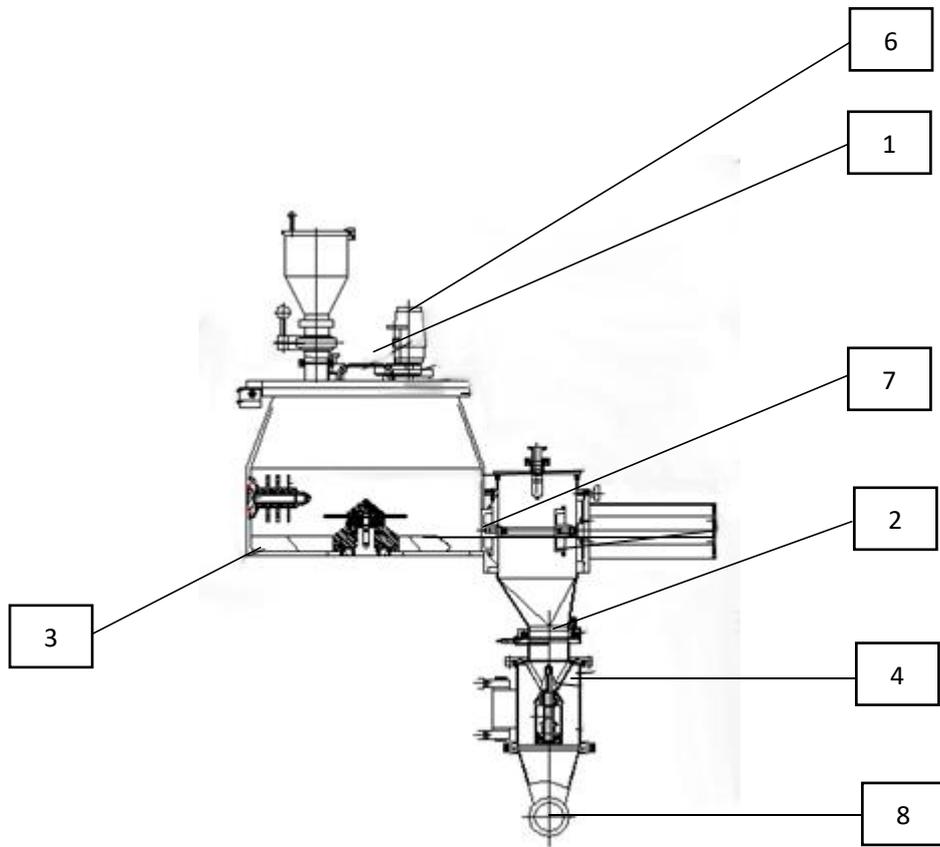
##### 1102 1.2 微生物取样点的选点原则

1103 微生物取样点选点时主要考虑容易滋生微生物的位置，包括以下  
1104 几种情况：A.容易积水的设备最低点（如罐底）；B.设备较难干燥的  
1105 部位（如较复杂的部件）。

##### 1106 2.设备/部件取样点选择举例分析

##### 1107 设备取样点的确定

		取样点	取样材质	选点说明	取样方法
化学 残 留	1	射灯视镜	玻璃	清洁剂不易到达处	擦拭法
	2	密封气囊	硅胶	不同材质交接处、清洁剂不易到达处	擦拭法
	3	锅底与锅壁交接处	不锈钢	拐角处	擦拭法
	4	湿整粒筛网	不锈钢	表面不光滑处	擦拭法
	5	切刀	不锈钢	与物料间的摩擦力较大处	擦拭法
	6	滤袋	滤布	不同材质交接处	淋洗法
微 生 物	7	锅底靠近出料口	不锈钢	容易积水的设备最低点(如罐底)	擦拭法
	8	湿整粒下料口	不锈钢	设备较难干燥的部位	擦拭法
说明： 1.对于设备涉及到的每个原则均应进行取样。 2.每种材质均应取样。 3.对于一个原则对应多个点的情况，我们选择最差条件的点作为该原则下的取样点。					



1108 **参考法规、指南和文献**

- 1109 [1]国家药品监督管理局.《中华人民共和国药品管理法》  
1110 [EB/OL].(2019-08-27)[2022-08-08].[https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/](https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/flxzhfg/20190827083801685.html)  
1111 [flxzhfg/20190827083801685.html](https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/flxzhfg/20190827083801685.html)
- 1112 [2]国家药品监督管理局.药品生产质量管理规范(2010年修订)  
1113 (卫生部令第79号)[EB/OL].(2011-01-17)[2022-08-08].  
1114 [https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/bmgzh/20110117120001434.ht](https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/bmgzh/20110117120001434.html)  
1115 [ml](https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/bmgzh/20110117120001434.html)
- 1116 [3]国家药品监督管理局.GMP附录确认与验证(2015年第54号)  
1117 [EB/OL].(2015-05-26)[2015-12-01].  
1118 [https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqgtg/20150526120](https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqgtg/20150526120001509.html)  
1119 [001509.html](https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqgtg/20150526120001509.html)
- 1120 [4]国家药典委员会.中华人民共和国药典[M].北京:中国医药科  
1121 技出版社,2020.
- 1122 [5]国家药品监督管理局食品药品审核查验中心.药品共线生产质  
1123 量风险管理指南[EB/OL].[2023-03-06].  
1124 <https://www.cfdi.org.cn/resource/news/15186.html>
- 1125 [6]EU GMP Annex 15 Qualification and Validation.[EB/OL].  
1126 (2015-05-30)[2015-10-01].
- 1127 [7]PDA Technical Report No. 29: Points to Consider for Cleaning  
1128 Validation,September 2013.

1129 [8]PDA Technical Report No. 49 : Points to Consider for  
1130 Biotechnology Cleaning Validation,2010.

1131 [9]]International Society for Pharmaceutical Engineering(ISPE).ISPE  
1132 Guide: Cleaning Validation Lifecycle-Applications, Methods, & Controls,  
1133 September 2020. www.ispe.org.

1134 [10]International Council for Harmonisation (ICH). Quality Risk  
1135 Management-Q9[EB/OL].(2023-01-18)[2023-01-26].

1136 [11]International Council for Harmonisation (ICH). Analytical  
1137 Validation-Q2[EB/OL].(2022-03-24)[2023-11-01].

1138 [12]International Council for Harmonisation(ICH).Guideline for  
1139 Residual Solvents-Q3C(R8).[EB/OL].(2021-04-22)[2022-08-08].

1140 [13]Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme(PIC/S).Aide  
1141 Memoire:Inspection of Health Based Exposure Limit (HBEL)  
1142 Assessments and Use in Quality Risk Management(PI  
1143 052-1).[EB/OL].(2020-05-30)[2022-08-08].

1144 [14]Pharmaceutical Inspection Co-operation  
1145 Scheme(PIC/S).Questions and Answers on Implementation of Risk-Based  
1146 Prevention of Cross-Contamination in Production and ‘Guideline on  
1147 Setting Health-Based Exposure Limits for Use in Risk Identification in  
1148 the Manufacture of Different Medicinal Products in Shared Facilities(PI  
1149 053-1). [EB/OL].(2020-05-30)[2022-08-08].

1150 [15]World Health Organization(WHO).Appendix 3 Cleaning

1151 validation.WHO Technical Report Series, No. 1019 ,  
1152 [EB/OL].(2019-06-30)[2019-08-08].

1153 [16]ASTM E3219-20 Standard Guide for Derivation of Health-Based  
1154 Exposure Limits,HBEL2020.ASTM International West Conshohocken  
1155 PANVN. <https://www.astm.org/>.

1156 [17]European Medicines Agency (EMA).Guideline on Setting Health  
1157 Based Exposure Limits for Use in Risk Identification in the Manufacture  
1158 of Different Medicinal Products in Shared  
1159 Facilities.[EB/OL].(2014-11-24)[2022-08-08].

1160 [18]APIC Guidance on Aspects of Cleaning Validation in Active  
1161 Pharmaceutical Ingredient Plants, Active Pharmaceutical Ingredients  
1162 Committee(APIC),Revision April 2019,apic.cefic. Org|publ APIC  
1163 Cleaning Validation Guide-update in February 2021-final.

1164 [19]US Food and Drug Administration (FDA)Guidance for Industry.  
1165 Non-Penicillin Beta-Lactam Drugs: A CGMP Framework for Preventing  
1166 Cross-Contamination. [EB/OL]. (2013-04-17) [2022-08-08].

1167 <https://www.fda.gov/media/79971/download>