

# 清洁验证技术指南

国家药品监督管理局食品药品审核查验中心

2025年1月

# 目 录

1 概述.....	1
1.1 目的.....	1
1.2 定义.....	1
1.3 范围.....	2
2 基本原则.....	3
2.1 全生命周期管理的原则 .....	3
2.2 质量风险管理的原则 .....	4
3 清洁验证风险管理 .....	5
3.1 清洁验证总计划 .....	6
3.2 清洁验证最差条件的评估 .....	6
3.3 待清洁设备表面对清洁工艺的影响 .....	11
3.4 取样点的确定 .....	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 .....	15
4.4 清洁工艺关键质量属性和清洁关键工艺参数的识别 .....	17
4.5 可接受标准 .....	18
4.6 清洁工艺开发实验 .....	28
4.7 清洁标准操作规程及清洁记录的制定 .....	28
5 清洁验证.....	30

5.1 清洁验证方案设计与执行 .....	30
5.2 清洁验证报告 .....	31
5.3 取样方法 .....	31
5.4 分析方法 .....	37
6 持续清洁工艺确认 .....	42
6.1 日常监测 .....	42
6.2 变更控制与风险管理 .....	42
6.3 定期回顾审核 .....	43
术语.....	45
附录：典型案例分析 .....	47
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（含原料药登记人）等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（含原料药登记人）等单位，以及药品监管部门在开展或检查生产设备及部件清洁验证时参考使用，不具有强制性。

本指南基于目前的认知与科技水平起草，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，达到药品生产质量管理规范的相应要求。

## 1.2 定义

我国《药品生产质量管理规范（2010年修订）》附录《确认与验证》中规定了清洁验证的含义，即：有文件和记录证明所批准的清洁规程能有效清洁设备，使之符合药品生产的要求。

本指南所述清洁验证旨在证明产品生命周期内某个清洁工艺能够将生产设备中的残留物，例如残留的产品（降解产物）、清洁剂及微生物等，清除至可接受水平，使之符合药品生产要求，并形成有效证明文件。

### **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,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至清洁工艺的设计开发和持续清洁工艺确认,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:创建清洁验证计划或验证策略文件并据此开展工作,内容包括:分析残留物特性,确定基于健康的暴露限度(Health-Based Exposure Limits, HBEL),选择清洁剂,开发清洁工艺,根据质量风险管理原则定义清洁关键工艺参数,审核设备设计,产品分组,设备分组,定义可接受标准,开展取样回收率与分析方法研究。

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、取样方法和取样策略,完成回收率研究,确定并完成分析方法验证,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,定期回顾审核,变更后的评估及再验证。

通常,在药品研发阶段就需要收集用于清洁验证的药理、毒理等研究数据,为开发清洁工艺提供科学数据;在药品技术转移阶段可进行清洁确认;在药品生产及上市后阶段开展清洁验证和持续清洁工艺确认。在某些情况下,通过后一阶段获取的知识或数据的积累,清洁工艺可能需要回到上一阶段进行设计开发或验证。

## 2.2 质量风险管理的原则

质量风险管理适用于本指南的全部内容，在清洁验证过程中，应当遵循以下基本原则：

（1）应当根据科学知识及经验对清洁验证的风险进行评估，风险评估通常基于对产品质量和对患者影响的分析，最大程度降低药品的污染和交叉污染，保证药品质量；

（2）需要使用风险管理工具评估和控制潜在危害、降低风险、建立或完善清洁工艺。质量风险管理过程所采用的方法、措施、形式及形成的文件应当与存在的风险级别相适应；

（3）风险管理流程是动态的、持续改进的。风险管理结果应当作为改进质量管理的一部分，应当定期审核风险管理输出内容，以确保其适用性。

药品上市许可持有人和药品生产企业应当基于法律、法规、规章和国家标准要求，充分理解并遵守相关要求。科学地应用风险管理有助于达到控制措施与收益整体平衡，促进药品上市许可持有人或药品生产企业的合规性，但是不能免除药品上市许可持有人或药品生产企业遵守法律法规及相关规范的责任。不能通过质量风险评估来规避法规的要求。

### 3 清洁验证风险管理

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确定确认与验证的范围及程度。清洁验证生命周期中风险管理的应用举例见表 3-1。

表 3-1 清洁验证生命周期中风险管理应用举例

阶段	风险评估相关行动	说明
清洁工艺设计和开发	检测所有产品或采取矩阵法（多产品共线）	确定并论证“最差情况”产品或采用产品矩阵方法时最难清洁的产品
	确定目标 HBEL，应用风险管理工具初步评估清洁限度	影响现有控制方案的毒理学数据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（如适用）	确定具有最佳清洁效果和性能的清洁参数范围
清洁工艺验证	检测难以清洁的区域，以证实清洁效果	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
	确定取样策略	取样方法、位置、频率等
	确定清洁验证的批次数	执行清洁程序中最佳的清洁验证次数（连续生产最长时间和/或最大批次数）
	分析方法的选择	分析目标产品残留物，确定检测方法和回收率，选择适当的检测方法检测和确定其残留情况； 选择适当的检测残留标记物的分析方法，可通过高效液相色谱法、总有机碳及其他测定法对比，以及选择其他适宜的微生物检测技术等
持续清洁工艺确认	持续改进	在生产过程中研究待清洁保留时间或减少取样点等策略，评估当前的风险以调整控制措施
	确保清洁限度保持在适当水平，定期监测满足要求	产品知识的不断更新可能改变最初的毒理学数据，通过对其定期更新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
	通过评估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	考虑对验证方案的影响，考虑变更的累积性影响



### 3.1 清洁验证总计划

应当基于风险评估制定清洁验证总计划，以指导清洁验证的开展。清洁验证总计划可以单列，也可以纳入验证总计划之中，或以其他形式的文件呈现，并经质量管理部门审批。

清洁验证总计划应当描述开展清洁验证的总体计划、基本原理和方法。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实施，确保计划和各验证方案的所有要素都得到执行。

另外，对于处于研发阶段的药物或不经常生产的产品，可采用每批生产后确认清洁效果的方式替代清洁验证。

### 3.2 清洁验证最差条件的评估

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证。最差条件的评估应在验证方案或单独文件中描述，最差条件的评估包括最差条件的产品/设备、残留标记物、最差的清洁参数、最长的生产后待清洁保留时间、最长的已清洁保持时间、阶段性生产中最大批次数和/或连续生产最长时间等。

#### (1) 最差条件的产品/设备

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工艺的情况，可以对所有产品或所有设备全部进行清洁验证，也可以采用“分组/分类法”选取组内最差条件的产品或者设备来代表整组进行验证。使用“分组/分类法”时，应当选择最难清洁的产品或者设备作为代表实施清洁验证。

#### a. 产品分组

使用“分组/分类法”对产品分组开展清洁验证时，应当对残留标记物溶解度、毒理学数据和清洁难易程度等进行风险评估，并确定最差条件的产品（最差条件的产品是最难清洁产品的残留物和产品的最低清洁限度的组合）。原则上，具有相似活性（或毒性）、溶解性、可检测性的产品可以采用相同的清洁工艺，确定的清洁工艺应当满足最差条件的产品的残留要求。

组内产品使用相同清洁工艺，选取组内最难清洁的产品为代表进行验证。如果可以将最难清洁的产品清洁到所有产品最低可接受标准的水平，则所有采用相同清洁工艺的产品均被视为通过清洁验证。

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、组成占比（含量/浓度）、黏度和吸附性（根据试验结果或操作者的经验）等。当以上理论数据评估无法为可清洁性提供充分证明时，应通过实验研究确定相对可清洁性，例如，可以使用材质试样或设备小部件表面，材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（作为最差条件）。如果相关材质难以获得或面积占比很小，可以在实验阶段使用非电抛光不锈钢试样等替代材料进行实验评估，此时，替代材料的表面粗糙度应与目标材料等同或更差。然后采用相同的清洁工艺（且所用清洁剂应与产品组清洁工艺所用清洁剂一致）进行清洁，研究每一产品的相对可清洁性，确定出最难清洁的产品。此外，产品分组亦可引入一种最差条件产品替代物，此替代物应当比组内其他产品更难清洁。

对于难以清洁的或者通过清洁不易达到清洁可接受标准的具有高风险产品，应当采用专用设备。

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

基于法规、质量或其他风险考虑，清洁验证完成后，经评估，必要时可在组内选取最低允许残留限度产品进行额外验证，或者切换组内其他产品生产时对组内的其他产品再进行一次清洁确认（限度标准选取此产品针对组内所有其他产品的最低标准）。

#### b.设备分组

设备分组要求组内设备相似（设计和功能相同），并且清洁工艺相同。选取组内最差条件的设备，主要从设备的大小、结构、表面类型和特性（包括材质、粗糙程度等）以及设备确认等多个方面综合考虑其风险。如组内设备结构、表面类型和特性等一致，仅大小不同，则至少应当选择最大和最小两个型号（两个极端）作为最难清洁设备；如组内设备大小、结构、表面类型和特性等有足够证据证明均一致，经评估，基于风险可选择组内一个或者多个设备进行验证，组内其他设备后续均应当纳入持续清洁工艺确认。

#### c.组内引入新产品或设备

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，组内引入较容易清洁产品/设备，且新限度不严于原有限度，可采用现有清洁程序对新产品/设备进行清洁，通常需进行一个批次的清洁确认；组内引入更难清洁产品/设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估现有清洁工艺的适用性，必要时对现有产

品组的清洁工艺进行调整和验证。需要注意的是，引入新产品/设备残留限度计算方法所基于的原理与原组内其他产品应当保持一致。引入新产品/设备验证决策树参见图 3.2.1-1。

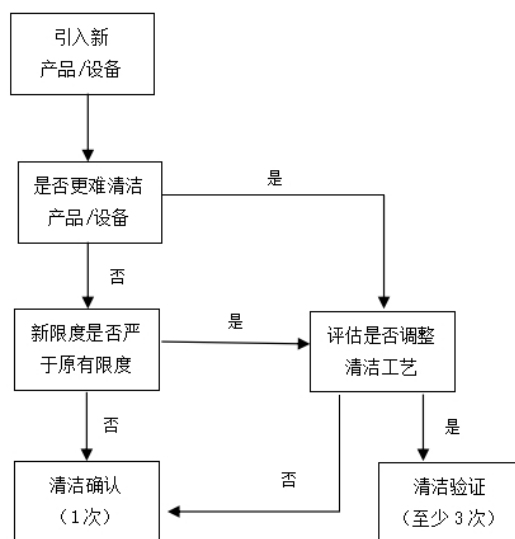


图 3.2.1-1 引入新产品/设备验证决策树

## (2) 残留标记物

残留标记物的选择是清洁验证的关键要素之一，可能包括活性成分、中药提取物、辅料、工艺中间体、副产物、工艺助剂、清洁剂和降解产物等。当考虑采用专属性方法检测残留时，可综合评估溶解度、组成占比（含量/浓度）、黏度和吸附性（根据试验结果或操作者的经验）等因素，选取最差条件和/或风险更高的成分作为残留标记物进行检测。当无法直接检测某些特殊产品残留时（如中药制剂和生物制品残留成分、检测成分发生降解等），可以选择非专属性方法检测，如总有机碳（Total Organic Carbon, TOC）和/或电导率，但非专属性方法的限度标准的设定应当科学合理。对于生产中仅使用易挥发的活性成分或清洁剂时，通过评估或对其进行挥发残留研究证明其挥发残留量低于允许残留限度后，可不进行残留检测。

### (3) 最差清洁参数

清洁工艺的清洁参数可能为定值，也可能是一个范围值，验证设计时应当考虑按照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/最少的次数、最差的清洁温度（主要依据温度对残留溶解性的影响）/最小的压力/最低的流速、最低的清洁剂浓度/体积、最长的生产时间（批次数）和最长的待清洁保留时间等。若在清洁工艺研发阶段已进行清洁参数设计空间研究，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或提供无需采用最差条件验证的理由。

### (4) 待清洁保留时间（Dirty Holding Time, DHT）

应当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隔，评估时应当综合考虑产品的清洁难易程度、设备的复杂程度等因素。可选取组内最难清洁的产品和设备或者综合评估其他因素（如产品是否降解、微生物是否易滋生等）进行“待清洁保留时间”验证。

### (5) 已清洁保持时间（Clean Holding Time, CHT）

应当考虑清洁后至使用前的一段时间间隔影响，需要重点关注外部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“已清洁保持时间”验证，验证可接受标准中应包括微生物限度（如有）、细菌内毒素（如有）等要求。对原料药与中药等其生产工序在非洁净区的设备，可不对已清洁保持时间进行验证，但应当采取相应措施确保后续产品免受外部污染及微生物污染。

### (6) 阶段性生产

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

需要指出的是，阶段性生产可采用最差条件对在连续生产最长时间和/或最大批次数结束后清洁前的残留产品取样，以确认降解产物和微生物污染的风险不影响连续生产产品的质量。

### **3.3 待清洁设备表面对清洁工艺的影响**

待清洁设备表面按照与产品的接触情况，可以分为与产品直接接触设备表面、与产品间接接触设备表面和非产品接触设备表面三类，清洁验证时应评估不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，确定相应的清洁策略，以确保风险与控制措施相适应。

#### **（1）与产品直接接触设备表面**

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染，清洁验证时应当重点关注与产品直接接触的设备表面。

清洁验证时，应当计算不同产品间共用的所有设备的总表面积；计算清洁剂残留限度时，应当考虑所有与清洁剂共同接触的设备总表面积，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，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

的测量后适当的增加安全系数。测算的原始记录或者经确认的供应商提供的设备表面积资料应当作为原始数据进行保存。

### (2) 与产品间接接触设备表面

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之为“与产品间接接触设备表面”，如冻干机板层、托盘干燥器腔体、流化床进风过滤器腔体、压片机和胶囊填充机的间隙等，这一类设备也应当包含在清洁验证计划中，验证的程度应当基于生产条件的具体情况，通过风险评估的方式确定，可分别采用目视、在线监测、擦拭或淋洗取样等方式进行。

### (3) 非产品接触设备表面

非产品接触设备表面(例如设备外表面)也可能对产品造成污染，通常不需要清洁验证，但应当作为清洁策略的一部分。例如，未清洁的表面可能会积累灰尘或前一批的残留物，随着时间的推移，存在对其他表面造成污染的风险。非产品接触设备表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风险评估。

## 3.4 取样点的确定

应当对设备/系统所有位置进行风险评估，选取代表性的点进行确认。取样点应当为理论或实际的易残留和/或难清洁的位置，该位置应当基于设备材质、粗糙度、结构、清洁原理等方面进行确定，如材质粗糙度差的位置(理论上更不易清洁)、结构复杂处、难以清洗处、易残留处、产品持续接触部位等，同时还应当兼顾取样操作的可实现性，保证清洁验证的有效性。最具代表性的取样点需要结合清洁实践不断优化。

## 4 清洁工艺设计和开发

### 4.1 概述

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

清洁工艺设计始于对清洁工艺关键质量属性（Critical Quality Attribute, CQA）和关键工艺参数（Critical Process Parameters, CPP）的考虑。清洁工艺开发时应当考虑清洁残留物的特性、设备特性（设备设计/结构）、产品属性以及产品工艺流程。

清洁工艺中通常包含预处理、清洁剂洗涤、冲洗、干燥等步骤，详见表 4.1-1。

表 4.1-1 清洁工艺步骤示例

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黏附在设备表面的物料预先处理	去除大量可见的污染物
清洁剂洗涤	去除残留标记物，如通过降解、加热、溶解等方式去除污染物	除去污染物和生物负荷重要步骤
冲洗	去除悬浮或溶解的污染物，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	去除溶剂，例如水等	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（如需要）

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工艺参数，即时间、作用、浓度和温度，详见表 4.1-2，它们相互关联，与清洁工艺每个步骤的成功与否有直接的关系。



表 4.1-2 清洁工艺参数

参 数	注 解
时间	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	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，缩短所需的接触时间。如果流速是关键因素，则应当规定并确认清洁剂和冲洗液的流速或者压力。
浓度	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染物；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	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。

## 4.2 清洁工艺设计

清洁工艺主要有 3 种方式：自动化清洁、手工清洁、半自动化清洁。根据设备清洁的位置可以分为在线清洁、离线清洁。在线清洁和离线清洁可以是自动化、手工或者半自动化清洁工艺。在线清洁指设备的清洁可以在设备安装位置进行，一般与其用于生产时的布局非常相似，在线清洁（Clean In Place, CIP）可分为在线系统清洁、溶剂回流清洁、溶剂循环清洁、人工辅助清洁或其他清洁方法；离线清洁是指对于安装后较难清洁的设备部件或便携式工艺设备，通常拆卸后转移到一个指定区域进行清洁，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，例如部件内腔和软管内部等。企业在设计清洁工艺时，应当基于产品工艺设备选择适宜的清洁方式。

### （1）自动化清洁

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

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

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

## （2）手工清洁

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。手工清洁参数通常包括：清洁剂体积、淋洗液体积、清洗和淋洗液的温度、浸泡/清洗/淋洗的次序和时间（接触时间）、擦洗动作、水压或流速、清洁剂的浓度等。通常情况下，手工清洁使用清洁剂或淋洗液的体积可通过控制阀门开度和时间等方式进行控制。

应当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，以确认清洁工艺执行的一致性，保证清洁效果的重现性。

## （3）半自动化清洁

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

# 4.3 清洁剂的选择

## （1）清洁剂选择原则

清洁剂应当基于去除产品残留与微生物等能力、与设备的相容性、是否容易去除、是否低毒性等原则进行选择。具体要求包括：

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

**与设备材质的相容性：**清洁剂需要与各种设备材质具有良好的相容性，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明或声明。

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

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

**处置：**清洁剂应当满足排放要求。

**安全：**应当采取适当的人员防护措施，特别是采用手工清洁方式使用清洁剂时更应当注意。

**毒性：**清洁剂的毒性不仅影响清洁人员的安全，还用于确定残留限度和清洁工艺的有效性。应当了解清洁剂的安全性，以及清洁剂与产品间的相互作用。

**可冲洗性：**清洁剂应当易于冲洗，尽量减少起泡类清洁剂的使用。

**质量：**应当基于清洁剂的预定用途选择符合要求的清洁剂供应商，如有辅料级别或食品级清洁剂应当尽量选择相应级别的清洁剂，避免引入新的杂质。清洁剂供应商应当建立相应的质量管理体系，具有合适的变更控制程序，并应当将可能影响清洁效果的所有变更告知用户，

用户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，以确保清洁始终处于受控状态。

## (2) 常用的清洁剂

水及水溶性清洁剂：水既可以作为稀释液配制的溶剂，也可以单独作为清洁剂使用，用于最终冲洗的水质不应低于相应药品生产用水。清洁用水的质量还应当符合适用其用途的化学、微生物和细菌内毒素限度要求。可以采用水溶性清洁剂，如酸/碱溶液。酸/碱溶液会促进水解，对大分子有机物进行水解破坏，使残留物结构简化易于清除。酸/碱清洁剂往往还具备组分单一、容易去除等优点。

有机溶剂：通常用于化学原料药合成工艺中的清洁。溶剂的选择基于生产中形成的污染物在有机溶剂中的溶解性。清洁工艺通常包括将有机溶剂在反应罐中加热搅拌，通过管道循环，冷凝回流溶剂。选择使用时应当考虑易燃易爆等安全性问题。

配方清洁剂等新型清洁剂：具有多种成分的清洁剂，利用不同清洁机制，具有更广泛、有效的清洁作用。除具有市售酸/碱溶液的酸碱性作用和水解作用外，还能提供更好的润湿和污染物渗透性，乳化作用，钙离子、金属氧化物或其他无机离子的螯合作用，有时还能促进清洗步骤中颗粒的分散。

## 4.4 清洁工艺关键质量属性和清洁关键工艺参数的识别

清洁工艺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计和开发时进行。

### (1) 清洁工艺关键质量属性识别

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

应当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，评估出清洁工艺中可评价清洁效果的质量属性。关键质量属性通常包括活性成分、活性成分降解物（如适用）、辅料（如适用）、清洁剂残留和微生物残留（如适用）等，有细菌内毒素要求的无菌产品还应包括细菌内毒素。具体包括但不限于表 4.4-1 中的项目。

## (2) 清洁关键工艺参数识别

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属性，那么该清洁工艺参数称为清洁关键工艺参数。

应当基于产品性质、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，清洁过程中控制时间、作用、浓度和温度四个清洁工艺参数。清洁关键工艺参数包括但不限于表 4.4-1 中的项目。

表 4.4-1 清洁工艺关键质量属性和清洁关键工艺参数

清洁工艺关键质量属性	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 值等</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>● 清洁剂循环次数</li> <li>● 生产后待清洁保留时间</li> <li>● 已清洁保持时间</li> </ul>

## 4.5 可接受标准

应当根据其生产设备和产品的实际情况，制定科学合理、能够实现且能通过适当的方法检验的限度标准。普遍接受的可接受标准限度

包括：以目视检查为依据的限度、活性物质和/或清洁剂等残留限度、微生物和/或细菌内毒素限度等。

#### （1）以目视检查为依据的限度

目视检查是清洁验证限度的首要可接受标准，但通常不能作为单一可接受标准使用。

目视检查方法：是确认残留去除的直观方法，观察时应考虑目视检查表面位置与特性、环境照度、观测的距离、观测角度以及观测人员的视力等情况，确保目视检查效果。同时，建议考虑使用内窥镜、相机或摄像头等技术手段增加目视检查的可靠程度。需要目视检查的表面应为干燥表面，如无法干燥，应说明理由。

目视检查标准：无可见残留物。

#### （2）活性物质和/或清洁剂等残留限度

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对患者造成的危害有直接关系，而残留物毒理学特性与患者安全又密不可分。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（HBEL）等毒理学数据的计算方法相较于传统活性物质残留限度计算方法更加科学合理，越来越多的行业组织推荐使用基于毒理学数据建立的清洁限度标准。

活性物质残留的限度值应基于毒理学数据的评估，并形成评估报告，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分治疗剂量和传统默认值计算。

毒理学数据的评估工具有多种，作为常见的毒理学数据评估工具之一，基于健康的暴露限度（HBEL）相较于传统方法（如 1/1000 最低日治疗剂量、10ppm 方法等）设定的限度，其可接受标准在评估清洁残留数据时在科学性方面更具优势，但因其数据来源不同、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传统限值时，可选择继续采用传统限值，也可经足够科学的风险评估后，采取毒理学计算的残留限度值，企业可结合历史数据将传统限值设为警戒限。

特别需要注意的是，药物早期开发阶段或者毒性和活性研究有限时，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风险评估时，可以谨慎考虑使用药物的毒理学关注阈值（Threshold of Toxicological Concern, TTC）等来进行计算；当产生了新的毒理学数据后，应当对其进行评估，并重新计算毒理学限度。另外，针对清洁剂、中间体及具有明确毒性的辅料等，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（LD50）的数据估算残留限度。

应当建立如何确定基于健康的暴露限度（HBEL）等毒理学数据的程序文件，药物研发阶段就应当充分考察所研发产品的药理、毒理和理化性质等，应当评估所研发产品的危害程度，或者查阅相关文献，对数据进行汇总、审核、分析和计算，并形成正式报告。评估工作需要具有药理、毒理学背景知识的专业人员参与。应当定期评估和更新药物的毒理学等数据，据此重新评估基于毒理学计算残留限度情况以及对清洁验证效果的影响。

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，后续生产的多个产品，在计算残留标记物最低残留限度(通常是每单位表面积的最小限度)时应考虑所有“后续产品”，评估时应综合考虑每一种后续生产产品的相关因素组合。如果非商业化无固定品种生产线后续产品不确定，或只在生产线上生产一轮后续明确无计划再生产的产品，至少应当考虑下一产品。当验证结果不能满足所计算的最低限度时，可考虑在程序文件中限定后续生产产品的生产顺序。

在计算残留限度时，除了考虑活性物质的残留以外，还需要考虑毒性成分(如某些中药)、清洁剂、残留溶剂等的残留。

#### a. 基于健康的暴露限度(HBEL)的计算

基于健康的暴露限度(HBEL)可接受标准通常为每日允许暴露量(Permitted Daily Exposure, PDE)或每日可接受暴露量(Acceptable Daily Exposure, ADE)，使用单位mg/天。PDE/ADE值是由有资质的毒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无可见作用水平(No Observable Effect Level, NOEL)、无可见有害作用水平(No Observable Adverse Effect Level, NOAEL)或观察到作用的最低水平(Lowest Observed Effect Level, LOEL)、观察到有害作用的最低水平(Lowest Observed Adverse Effect Level, LOAEL)等得出。

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

或

$$ADE = \frac{PoD \times \text{体重调整系数}}{UFc \times MF \times PK}$$

式中：



PoD (Point of Departure, PoD): 起始点, 推荐首选 NOEL, 如果没有 NOEL, 可用 NOAEL、LOEL、LOAEL 等;

体重调整系数: 假设任意男女成人重量为 50kg, 以提供额外的安全系数;

F1-F5: 调整因子, 以计入不确定度;

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

MF: 修正因子, 用于表达未被其它因子覆盖的不确定因素;

PK: 药动学调整。

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

计算出 PDE/ADE 值后, 进一步计算残留限度:

$$\text{MACO} = \frac{\text{PDE (或 ADE)} \times \text{MBS}}{\text{LDD}}$$

式中:

MACO: 最大允许残留总量, 单位为 mg;

MBS: 下一产品的最小批量, 单位为 mg 或者 ml;

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

计算出 MACO 值后, 进一步计算擦拭样品和淋洗样品中的残留限度:

擦拭样品残留限度 (L) 计算:

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

淋洗样品残留限度 (L) 计算:

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

式中共用总表面积通常应当考虑工艺设备链中多个设备潜在的累积效应。

#### b. 基于药物活性成分治疗剂量的计算

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 1/1000。

计算方法:

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

式中:

MACO: 最大允许残留总量, 单位 mg 或者 ml;

MDD: 上一产品活性成分最低日治疗剂量, 单位 mg/天或者 ml/天;

MBS: 下一产品的最小批量, 单位 mg 或者 ml;

SF: 安全系数, SF 通常设置为 1000;

LDD: 下一产品每日最大使用剂量, 单位 mg/天或者 ml/天。

计算出 MACO 值后, 进一步计算出擦拭样品和淋洗样品中的残留限度:

擦拭样品残留限度 (L) 计算:

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

淋洗样品残留限度 (L) 计算:

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

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

c.基于残留物浓度传统默认值的计算

**标准：**一般残留物浓度限度为十万分之一（10ppm）。

**计算方法：**通用限度为 10ppm 时

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

式中：

**MACO：**最大允许残留总量，单位 mg 或者 ml；

**MBS：**下一产品的最小批量，单位 mg 或者 ml。

计算出 MACO 值后，进一步计算擦拭样品和淋洗样品中的残留限度：

擦拭样品残留限度（L）计算：

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

淋洗样品残留限度（L）计算：

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

**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，如在原料药生产中，下一产品（中间体）残留总量常用的默认限度为 50ppm 或 100ppm。

另外，对于有些设备的残留会存在转移不均匀的情况，可根据优先转移的设备表面积以及下一批次中可能受到残留污染的产品数量对残留限度进行调整（如调整批量）。

#### d.专用设备（组件）限度的计算

专用设备组（组件）交叉污染的风险很低，但考虑到降解产物、清洁剂和生物负载（如适用）等其他残留的影响，清洁程序应当避免因产品堆积或降解而造成污染的风险，可能仍需进行清洁验证。这些产品或降解物的残留可能转移到下一批次中，应当对降解产物的安全性风险进行评估，根据评估结果可能采用活性成分的残留限度，也可能采用降解产物的残留限度。

相对于共用设备，活性成分在专用设备中的残留限度可适当放宽，通常可基于风险设定一个标准，如限度设为前一批次产品在下一批次产品中残留量不超过 1/1000；如果设备组中有一部分专用于一个产品，那么在计算活性成分残留限度时，应当分别考虑专用和共用表面积。专用设备（组件）清洁剂残留限度的计算可参考共用设备清洁剂的残留限度的计算方法。

#### e.中药制剂限度的计算

基于中药产品成分复杂、单一指标成分低等的特殊性，应当评估确定指标成分作为残留标记物或选择非专属性方法，相互结合进行验证。选择适宜的残留计算方法，采用非专属性方法时，限度计算所用数据应尽可能涵盖多批次、多基原药材的产品，依统计学数据或依合理的安全因子制定。

对于处方中含有某些毒性较大饮片的产品，其毒性成分残留应当基于现代科学，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。

对于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和临床用药剂量，确定重金属及有害元素残留限度。

应当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，通常“中药前处理及提取”过程后段工序的限度与验证方法较前段工序更加严格。

需要注意的是，含有某些毒性较大饮片的产品如不能使用专用设备，其毒性成分残留与组内清洁最差产品残留均需考虑。

#### f. 生物制品限度的计算

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pH和/或加热条件下，此时活性成分会发生降解和变性，并可能变得无药理活性，因此基于毒理学的评估来设定产品残留限度可能不再适用。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度（HBEL）来计算活性成分的残留限度。

对于生物制品制剂，虽然清洁过程中活性成分会降解，活性成分的残留限度仍可采用与化学药品清洁验证同样的计算方法。考虑到降解作用，这个计算结果可以进行适当修正。对于生物制品原液，如有相应的研究数据支持，后续加工步骤（如层析纯化及超滤等步骤）预期可以去除早期清洁步骤中所滞留的残留物，则早期步骤的清洁验证要求可适当放宽。可结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）来计算或采用上游工艺 TOC 5-10 ppm，下游工艺 TOC 1-2 ppm 的限度值。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。

对于抗体偶联药物（Antibody-Drug Conjugate, ADC）等产品，除关注生物活性成分的残留，还要考虑所偶联的小分子等其他药物的残留，其限度计算方式可参照化学药品所用的方法。

### （3）微生物和/或细菌内毒素限度

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水平。基于微生物的其他来源（如来自下一产品的原料）、下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等，通常采用安全因子对产品标准进行调整，以使微生物可接受残留水平更为严谨。一般的微生物限度，如擦拭取样法采用 1-2cfu/cm<sup>2</sup>，通常取样面积 25cm<sup>2</sup>，其淋洗取样法采用纯化水限度 100cfu/ml。值得注意的是，当下一产品的微生物限度较严时，应当使用下一产品的微生物限度进行控制，或者经评估不低于取样环境级别微生物的要求；采用注射用水淋洗取样时一般限度设定为 10cfu/100ml，也可采用其他经评估的限度值或者采用活性物质残留计算方法确定微生物限度。

对于有细菌内毒素限度要求的产品，通常检测最终淋洗水，其限度可采用注射用水标准（0.25 EU/mL）。对于使用革兰氏阴性细菌（如大肠杆菌）发酵的生物制品，在发酵和收获步骤可不进行细菌内毒素限度设置，或者设置更高的细菌内毒素限度，如 5-25 EU/mL。

## 4.6 清洁工艺开发实验

清洁工艺开发实验包括实验室测试（必要时）和清洁工艺放大测试两个阶段。

实验室测试包括对污染物和材质试样两者的组合进行筛选，采用代表性污染物和相关材质试样测试残留的可清洁程度。清洁条件可根据实际生产中的污染物-材质组合选定。

清洁工艺放大测试可依据历史数据（如果有）和实验室测试结果，确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。在制订正式的清洁验证方案前，应当先确定污染物和清洁剂残留可被清洁至可接受水平。根据经验和实验室测试结果，可以在清洁工艺放大时调整清洁参数。

## 4.7 清洁标准操作规程及清洁记录的制定

清洁操作规程应当使操作者能以可重现的、有效的方式对各类设备进行清洁。清洁操作规程包括但不限于：适用范围；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，可能需要重点清洁或特定检查；清洁方式方法：如自动化清洁、手工清洁，或者半自动化的清洁方式；清洁剂的类型：如水/水溶性清洁剂（包括酸、碱溶液）、有机溶剂、配方清洁剂（包括酸、碱溶液）、有机溶剂、配方清洁剂（包括酸、碱溶液）的名称、浓度及成份；清洁剂的配制方法；充分且详尽的清洁方法描述，包括所用的材料、清洁工具等；清洁工艺参数：如清洁作用机制、清洁时间、清洁剂的浓度、清洁剂的用量和清洁的温度等；待清洁保留时间（DHT）；清洁后对清洁效果

的检查方法及相应的合格标准；清洁后的干燥与保存方式；已清洁保持时间（CHT）；阶段性生产中最大批次数和/或连续生产最长时间。

每次清洁均应当填写详细的清洁记录，记录应当包括清洁关键工艺参数、检查结果等内容。对于自动化清洁，记录的信息被收集和储存在控制系统之中或直接打印输出；对于手工清洁，记录的详细程度取决于清洁工艺的复杂性。

清洁操作规程制定后，应当进行必要的人员培训，尤其是手工清洁操作人员的培训。



## 5 清洁验证

### 5.1 清洁验证方案设计与执行

清洁工艺开发实验完成并制定清洁操作规程之后，通过风险评估确定清洁验证关键点，结合生产清洁实际情况，编写清洁验证方案，确保清洁验证全部关键要素得到执行。

清洁验证方案包括但不限于以下内容：验证概述（包括目的、范围等）、验证角色和职责、清洁验证涵盖的系统（设备及部件）、清洁设备的残留物描述、清洁标准操作规程（列明清洁参数信息或其他要求）、清洁验证次数要求（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）、取样方法及回收率验证（或确认已完成）、取样计划及取样点位、样品的保存条件（必要时）、清洁残留的可接受标准、偏差与变更控制、清洁验证合格的判定标准等。

清洁验证方案制定以后应当经过质量管理部门的审核批准。在执行清洁验证前，应当至少确认以下工作已完成：清洁标准操作规程的建立及培训、验证方案的培训、分析方法和回收率方法验证、清洁设备确认、清洁相关仪器仪表的校准、取样（含目视检查）人员的培训、清洁验证所用的物品（如工具、清洁剂等）准备、取样点确认、偏差处理流程的建立等。

清洁验证执行时还应当关注以下内容：清洁验证样品的采集、保存、转移、检测活动的可追溯性；若为敏感性样品应当规定采集后合适的保存方法；清洁记录应当如实记录，操作内容应当可追溯且清晰可辨，人员及日期信息准确；应当及时处理清洁验证中的偏差，尽快

制定纠正措施，判定清洁工艺是否有效，偏差调查还应当评估对后续产品的质量影响并制定相应处理措施。

## 5.2 清洁验证报告

清洁验证活动结束后，应当及时收集清洁验证相关数据和结果，并进行汇总分析，完成最终清洁验证报告。

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（方法、位置等）、验证偏差的处理、验证结论、相关原始数据、报告的批准等。也可对下一步的持续清洁工艺确认执行策略提出建议。

## 5.3 取样方法

取样方法的选择取决于设备、待检测残留物的性质、残留物限度以及所需的分析方法。取样方法包括目视检查、擦拭取样、淋洗取样、接触碟取样等。上述方法各有其优点与局限性，在验证方案设计时，通常考虑采用多种取样方法相结合，例如目视检查加其他取样方法。

### （1）擦拭取样

选择拭子前需要评估拭子性质，如析出物和脱落物。拭子头部的大小、形状、材质甚至把手的性质均可能影响擦拭效果，建议选择专用的拭子进行擦拭取样。

擦拭取样面积一般为 5cm×5cm。考虑到检验方法的因素，如产品限度较低，也可增加擦拭取样面积，如采用 10cm×10cm，另外，还可采取增加进样量、减少擦拭提取溶液体积、对提取溶液适当浓缩等方式以适应检验方法。擦拭取样方法参见图 5.3.1-1、5.3.1-2、5.3.1-3，亦可采用经验证的其他擦拭取样方法。

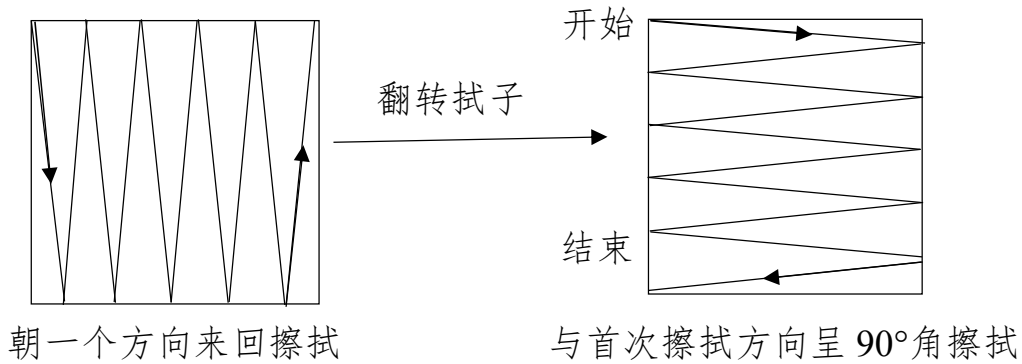


图 5.3.1-1: 常见的擦拭取样方法

擦拭取样方法:

- ①用溶剂湿润拭子;
- ②挤出拭子多余溶剂;
- ③使用足够的力量使拭子完全接触到擦拭表面;
- ④使用来回的动作,使拭子一面与取样点表面完全接触,平稳而缓慢地擦拭;
- ⑤把拭子翻过来;
- ⑥在垂直方向擦拭同一区域。

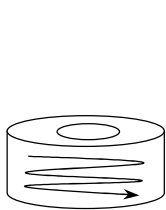


图 5.3.1-2: 擦拭不规则表面

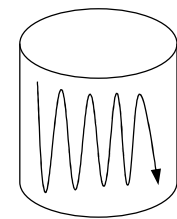
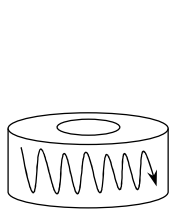
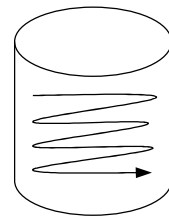


图 5.3.1-3: 擦拭工艺管路内表面



擦拭取样优缺点对比参见表 5.3.1-4。

表 5.3.1-4 擦拭取样优缺点对比

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留物;</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),需评估对后续影响及取样后是否需要重新清洁;</li> <li>● 某些区域不容易进行擦拭取样(如管道系</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>● 较少的提取溶剂可以获得较大的检出能力。</li> </ul>	统)； <ul style="list-style-type: none"> <li>● 结果可能取决于取样方法（例如被取样的表面积）、取样位置（例如难以接触的表面）；</li> <li>● 拭子材料和设计可能影响方法的回收率和专属性。</li> </ul>
---	---

## (2) 淋洗取样

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

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，单独进行淋洗取样。单独取样包括向设备中加入一定体积的溶剂，通过搅拌等方式使淋洗液中残留物分布均匀，然后取出冲洗溶液样品进行分析，淋洗液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造成污染；淋洗液的体积对于该方法很关键，应采用最少量的淋洗液来避免过度稀释样品，同时还应当尽可能的将所有的残留物冲洗下来。通常淋洗液体积可为 0.5–1ml/cm<sup>2</sup>，但也应基于取样表面的复杂程度来确定。原则上，淋洗液体积不大于正常生产所用体积，同时还需确保淋洗液能够覆盖产品接触的所有表面。

两种淋洗方式对比参见表 5.3.2-1。

表 5.3.2-1 两种淋洗方式对比

	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，能反映最终淋洗液中的残留量，但不是最终淋洗后的表面残留（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>
----	--	--

淋洗取样方法的优缺点对比参见表 5.3.2-2。

表 5.3.2-2 淋洗法取样的优缺点对比

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>

### （3）注意事项

清洁验证方案中应当合理设定取样顺序、取样位置，避免多次取样之间的相互影响。擦拭取样位置不应重叠。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。细菌内毒素取样通常采用淋洗水样，需控制清洁用水的细菌内毒素限度水平，确保清洁效果。

### （4）取样回收率

取样回收率研究是按照适当的分析方法和取样程序进行取样测试，证明其可用来充分测量或量化设备表面残留物的研究。一般可在不同取样设备材质（如不锈钢、玻璃、PTFE 以及 EPDM 等）试样上进行，并在上面涂布待检测残留物。对于微生物取样因微生物特性（如涂布后的干燥等可能对微生物的生长产生影响），经研究并评估后，可不对回收率进行要求；如果细菌内毒素回收率研究存在困难，可基于对后续产品影响程度确定是否开展。

对于擦拭取样和淋洗取样，取样回收率研究可作为分析方法验证的一部分，也可单独进行。对于一些可溶的且限度远低于溶解度的残留物（如作为清洁剂的氢氧化钠或磷酸等），不会与表面发生反应或被表面吸收，在充分评估的前提下，可不进行取样回收率研究。

在擦拭取样及淋洗取样的取样回收率研究中，在材质上涂布的残留物的量，应当与残留限度一致或接近。

清洁结束后的残留物可能包含活性成分、清洁剂、辅料和/或降解产物。在开展活性成分的取样回收率研究时，可仅加入活性成分或者经评估的替代物。在开展清洁剂的取样回收率研究时，可仅加入清洁剂。当无法单独加入活性成分时，也可考虑以最终配方或其他的形式加入活性成分。最后，涂布残留物的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。

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行取样回收率研究，除非有资料表明降解产物同活性成分本身取样回收率水平显著不同。但是，如果降解产物有异常的安全或溶解性问题，则必须考虑直接加入降解产物进行取样回收率研究。

所有被取样表面均需建立回收率值。对于擦拭取样和淋洗取样，可以在所有表面上进行取样回收率研究，也可基于研究数据采用对所有表面分组或分类的方法进行回收率研究。如果产品直接接触面总面积占设备总面积很小比例（如低于 1%或 2%），且经证明没有特殊选择性高吸附材质的取样表面，可不进行取样回收率研究。这种表面的取样回收率值可采用其他已进行取样回收率研究的最低值，或者规定的最低取样回收率限度。

#### a. 擦拭法取样回收率研究

将已知浓度的残留物溶液涂布在材质试样上，干燥后，采用清洁验证方案中规定的擦拭方法进行取样。回收量与材质试样上的加入量的百分比即为取样回收率。一般情况下，每个残留物和表面类型的组合至少需要两个人进行擦拭回收率研究，每人需要至少重复三次回收率研究，采用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相对标准偏差（Relative Standard Deviation, RSD）通常不超过30%。

在进行化学取样回收率研究确认取样方法时，取样回收率在70%或更高时，通常可不需使用取样回收率修正残留限度或分析结果；当取样回收率在50%-70%时，则应当修正残留物限度或分析结果；通常情况下，回收率低于50%不可接受。

#### b. 淋洗法取样回收率研究

淋洗法取样回收率研究同擦拭法取样回收率相似，将残留标记物溶液涂布在材质试样上，干燥。对于淋洗取样，可采用在实验室中模拟淋洗程序进行取样回收率研究，模拟淋洗的条件（淋洗溶剂、淋洗溶剂温度、淋洗剂量、淋洗方式、淋洗时间等）尽可能同实际的设备淋洗条件相同或者采用基于评估的最差淋洗条件。由于取样人员的操作对实验室淋洗取样研究的影响较小，取样回收率研究可以通过一个操作人员重复三次来完成。淋洗法取样回收率的合格标准可与擦拭法取样回收率的合格标准一致。

#### （5）取样人员的培训和资质确认

取样人员的培训应当至少包括学习取样步骤，观看培训过的取样者示范正确的取样程序是一种很好的培训方式。

取样人员的资质确认取决于取样类型。资质确认包括正确方法的示范,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、在已知残留物水平的材质试样上进行擦拭取样确认取样回收率等)。应当定期对取样人员资质再确认。

## 5.4 分析方法

分析方法开发应当依据质量源于设计的原则。进行清洁验证之前,应当验证所用的分析方法适合既定用途,即用于检测残留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,能评价清洁程度。按照清洁验证生命周期管理原则,分析方法研究应当从清洁工艺的开发阶段开始,后期可以进一步完善。

### (1) 分析方法的选择

基于全生命周期管理的原则,在清洁验证的不同阶段可能使用不同的分析方法来评价残留物。选择分析方法时主要考虑的内容包括但不限于:可用的仪器、检测的速度、检测技术的专属性、取样限制(包括取样溶剂)、检测限/定量限、响应值的线性、能否在线检测、检验成本等。

开发阶段早期,可能还未获得残留物的足够信息(例如活性成分是否降解),并且特定的分析方法可能也尚未经过验证。清洁工艺开发时,可采用如电导率或者 TOC 等具有良好耐用性和通用属性的非专属性方法,并且这些方法对包括残留标记物在内的大部分成分也会有响应,如活性成分、辅料、清洁剂和/或这些成分共同作用造成的响应值;即便选择的非专属性方法可能不是最终清洁验证方案中选定分析方法,也有助于比较准确地了解清洁工艺开发方法的综合效果。



分析方法的选择取决于清洁后的残留物性质，应当考虑清洁过程中活性成分是否发生变化（如降解）。活性成分如果未发生变化，首选专属性分析方法；活性成分如果发生变化，则应当选择专属性和非专属性两个方法。如果只能采用非专属性分析方法，应当经过充分评估和论证。

对于生物制品和中药制剂，由于成分复杂，残留物来源多样性等特点，通常会同时采用专属性分析方法和非专属性分析方法。具有生物活性的残留物如采用非专属性分析方法时，应证明其可通过清洁过程（如热水、碱和酸的清洗溶剂）将活性物质降解或灭活（变性）。除非该活性成分残留通过特定分析方法可能检测不到（不能被检测），否则两种分析方法都应进行。对于有些中药制剂，残留物质含量非常低，或现有分析技术无法检测，也可只采用非专属性分析方法。

## （2）常用的分析方法

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。常用分析方法见表 5.4.2-1。

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

表 5.4.2-1 常用的分析方法

方法名称	特点
感官评价	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 包括目视和其他感官评价，例如嗅觉。目视检查通常用于清洁验证的各个阶段，通过目视检查和嗅觉来检查去除残留物及其颜色和异味的情况。</li> </ul>
液相色谱法	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 广泛应用于小分子产品（包括化学原料药和制剂）中的活性成分测定。</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，除非该色谱条件可分离并测定降解物。</li> </ul>

紫外/可见分光光度法	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 小分子化合物特别是化学原料药，因为无需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>● 可应用于清洁验证生命周期的三个阶段（清洁工艺设计/开发、清洁验证和持续清洁工艺确认）。</li> <li>● 在小分子化学原料药生产中也可作为过程分析技术判断清洁步骤的终点。</li> </ul>
总有机碳法	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 一种非专属性的方法。</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残留标记物。</li> <li>● 如果残留标记物（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，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方法。</li> </ul>
pH 值法	<ul style="list-style-type: none"> <li>● pH 法可以用于清洁溶液的定性确认。</li> <li>● pH 法可以作为电导率法的补充，然而在测量碱性或酸性清洁剂残留时，pH 法通常不如电导率法。</li> </ul>

### (3) 其他分析方法

基于不同的产品类型，清洁验证可选择不同的分析方法。除选择常用的分析方法，亦可在残留物分析时采用如表 5.4.3-1 中的方法。

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>● 应用于可能存在的有机残留物。</li> </ul>
光学显微法	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 光学显微法可用于评估和鉴定设备中的未知污染物。</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	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 使用特定的化合物测定残留物。</li> <li>● 一般局限于生物制品，可以用于设计/开发阶段以确认活性成分的降解。</li> </ul>
毛细管电泳	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 毛细管电泳依靠电场中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，在清洁验证的设计/开发及验证阶段检测活性成分及其降解物。</li> </ul>
原子吸收法和	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 应用于处方中含有金属和重金属（如中药制剂处方中含</li> </ul>

电感耦合等离子体技术	矿物药)的化学原料药和制剂或部分未知或全部未知(例如疑似红锈)的残留物。
分子生物学技术	● 应用于生物技术工业,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。
离子迁移光谱	● 质谱的一种,提供被分析样本的飞行时间。由于其分析时间较短(几分钟)而被推荐,可以更多地用于日常监测。

#### (4) 微生物和细菌内毒素分析方法

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

生物负载的取样可以采用淋洗水取样、拭子擦拭取样和接触碟取样。淋洗水取样后一般采用薄膜过滤法,也可采用倾注法或涂布法检验。检测的样品量需要综合考虑可接受标准和样品中生物负载量。

在接触碟法和拭子擦拭法中,产品接触表面与培养基或拭子中的缓冲溶液相接触,因此采样后应确保培养基或缓冲溶液已被清除。接触碟法仅适用于平整表面或者近似平整的表面。

通常情况下,如果下一个产品质量标准中有细菌内毒素检查项,应当在清洁验证中进行该项目的检测,分析方法通常是药典方法。如不进行细菌内毒素的检测需要进行科学的评估。

#### (5) 分析方法的验证

细菌内毒素检验方法通常是药典方法,无需进行方法验证,确认其适用性即可。对于成分较为复杂产品(如含有螯合剂、表面活性剂等),则需进行细菌内毒素干扰试验的研究。

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洁后设备表面的残留,分析方法应当经过适当的验证。分析方法的验证应按照《中国药典》的要求进行,通常验证指标(参数)有:准确度、精密度、专属性、线性、范围、定量限、检测限和耐用性等。定量限/检测限必须低于样品的可接受限度,以确保清洁程序的耐用性。

考虑到取样样品和检测间隔有一定时间，还应当评估贮存条件（时间、温度、贮存的小瓶等）对样品稳定性的影响。专属性方法还应关注干扰物（如清洁剂等）可能带来的影响。在进行残留计算时，应当结合残留物限度考虑分析方法是否足够灵敏，以满足清洁验证的需求。

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。可采取的方法包括但不限于：加入对照品溶液、增加取样面积、对样品溶液进行浓缩等。

对于使用定性方法来进行清洁验证时，可不进行全面的分析方法验证。其准确性和精密度通常只需在残留限度水平进行，无需进行线性和范围的验证。

分析方法验证方案可以只包含残留物溶液的检验方法验证，也可以包括取样回收率研究。各验证项目（例如在典型的残留物水平化学方法的准确性、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，相对标准偏差（RSD）要求不超过 20%。如果使用药典方法检测拭子擦拭或淋洗样品，需要考虑方法的适用性，包括验证的范围、清洁工艺可能带来的干扰、拭子的干扰和取样回收率。

使用 TOC 法测定时，如果结果大于 500ppb，需建立线性范围等证明 TOC 方法的适用性。

## 6 持续清洁工艺确认

清洁验证不是一次性的，应采取措施对验证状态进行持续维护直至清洁工艺退役。持续清洁工艺确认是清洁验证生命周期的重要内容。

### 6.1 日常监测

首次清洁验证后，日常清洁时，需对已验证的清洁关键工艺参数进行持续性监测，以证明清洁工艺持续符合要求。

日常监测时，应确保监测计划的科学性，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期间的监测水平、类型和频率。相对于首次清洁验证，日常监测阶段可以减少取样点或使用更简单、方便的分析方法。对于具有高毒或高活性成分产品的清洁，则需在日常监测阶段比其他产品采取更高的取样频次和更多的取样点。

日常监测可采用在线监测和离线监测两种方式。在线监测时，清洁相关数据可由在线设备自身提供，例如：最终冲洗液电导率、pH、温度、时间、流速和压力等。离线监测时，应当定期单独取样（擦拭或淋洗取样）检测以收集数据，如采用 UV、HPLC 或 TOC 等方法进行分析，定期取样检测的频率应基于风险决定。所有在线监测和离线监测的数据包括但不限于清洁关键工艺参数，清洁后的目视检查，最终冲洗液电导率、pH 值等数据均应当进行回顾和趋势分析（如适用）。

### 6.2 变更控制与风险管理

变更管理始终贯穿于清洁验证全生命周期，应当对影响清洁效果的所有变化进行评估和监督，以确保清洁工艺处于持续的受控状态。

可能影响清洁效果的变更包括但不限于：清洁工艺变更、设备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（产品组内任何产品）、阶段性生产周期变更、清洁剂变更、残留物检测方法变更等。

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

值得注意的是，如果变更涉及超出原清洁验证参数范围，需首先对设备的能力能否达到变更后的参数要求进行评估，基于评估结果决定是否需要进行验证。此时，分析方法通常应与变更前保持一致，以此来证明变更后清洁工艺仍能维持已验证状态。

### **6.3 定期回顾审核**

定期回顾审核是保证清洁工艺处于持续验证状态的重要工具。基于产品生命周期的验证理念，应对清洁工艺验证状态进行定期回顾审核，其频率应基于风险评估确定，并根据回顾审核结果，决定是否开展再验证。如开展再验证，实施方法通常与首次清洁验证相同，验证的程度可结合日常监测结果，基于评估制定。

回顾审核的内容通常包括清洁关键工艺参数控制情况、清洁工艺报警、变更控制、日常控制监测数据、数据趋势分析、偏差/OOS等。通常，还包括法规、行业规范或检查标准修订情况的回顾，以评估是否满足最新法规要求。回顾审核应有结论和记录。当对数据进行趋势分析时，如发现异常趋势，应当立即开展调查评估并采取相应的措施；出现不良趋势时，即使没有出现清洁不合格的情况，也应当进行分析

以确定是否需要采取额外的控制。

如果一个系统进行了多次变更，应当考虑回顾审核所有变更的累积影响。进行回顾审核时，应当提供证据证明该系统经过多个变更后，清洁效果仍能持续符合要求。

若回顾审核数据不能满足维持验证状态，应当进行评估并采取相应的措施。

## 术语

**清洁确认 (Cleaning Verification)**：指通过一次性取样和测试以证明所指定的设备在清洁后已达到预定的清洁效果。但清洁确认不能提供清洁程序可重现性的证据，通常用于新产品试生产后清洁、临床试验用样品生产后清洁、不经常生产的产品生产后清洁等情况。

**清洁工艺 (Cleaning Process)**：指清除因生产过程中设备使用、存放等而引入设备的任何产品、工艺相关的物料和环境污染物等的过程。

**标记物 (Marker)**：在清洁验证中指定一个产品、物料或清洁剂的成分，作为清洁验证中的取样分析的对象。

**材质试样 (Coupon)**：指一块小的、通常是平整的特定材质（如不锈钢或 PTFE）样品，经过特定表面处理，主要用于清洁工艺开发阶段实验室清洁评估和/或用于取样回收率研究。

**基于健康的暴露限度 (Health-Based Exposure Limits, HBEL)**：应该计算为每日可接受暴露量 (ADE) 或每日允许暴露量 (PDE)。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于等于该剂量时不可能导致不良反应的日暴露值的估测。

**每日可接受暴露量 (Acceptable Daily Exposure, ADE)**：是在对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质的浓度限度。

**每日允许暴露量 (Permitted Daily Exposure, PDE)**：指通过任何暴露途径，在等于或低于此剂量时终生接触都不可能造成不利影响的剂量。



已清洁保持时间 (Clean Holding Time, CHT): 指从设备清洁工艺结束至再次使用的时间间隔 (也可以是产品生产、高压灭菌或在线蒸汽灭菌结束后至使用前的时间间隔)。

待清洁保留时间 (Dirty Holding Time, DHT): 指生产结束至清洁过程开始的时间。

无可见作用水平 (No Observable Effect Level, NOEL): 在规定的暴露条件下, 通过实验和观察, 一种物质不引起机体任何作用 (有害作用或非有害作用) 的最高剂量或浓度。

无可见损害作用水平 (No Observable Adverse Effect Level, NOAEL): 在规定的暴露条件下, 通过实验和观察, 一种物质不引起机体可检测到的有害作用的最高剂量或浓度。

观察到作用的最低水平 (Lowest Observed Effect Level, LOEL): 在规定的暴露条件下, 通过实验和观察, 一种物质引起机体某种非有害作用 (如治疗作用) 的最低剂量或浓度。

观察到有害作用的最低水平 (Lowest Observed Adverse Effect Level, LOAEL): 在规定的暴露条件下, 通过实验和观察, 一种物质引起机体某种有害作用的最低剂量或浓度。

半数致死量 (Lethal Dose 50%, LD50): 在一定试验条件下引起 50% 受试动物死亡的剂量, 该值是经统计学处理所得的结果。

## 附录：典型案例分析

本章选取原料药、无菌制剂和口服固体制剂中具有代表性的设备进行清洁验证的案例分析，案例未涵盖清洁验证的全部内容，旨在进一步指导企业理解本指南，仅供参考。

### 案例一 原料药清洁验证案例分析

#### 一、清洁验证产品选择

某生产线进行普通类原料药 A、B、C 生产，共用 2 台相同的玻璃反应釜（大小、结构、材质完全相同），清洁工艺相同。

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、B、C
玻璃反应釜 2	玻璃	8893	30000	产品 A、B、C

清洁工艺（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，考虑到物料在常温的水中易溶解，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、搅拌桨、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、底阀。擦洗完成后使用 3L/次纯化水淋洗釜盖、搅拌桨及	按照 SOP 清洗方法清洁设备及部件

		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

清洗方法：

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

拆卸反应釜釜盖、搅拌桨、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、底阀。

擦洗完成后使用 3L/次纯化水淋洗釜盖、搅拌桨及底阀，3L/次纯化水淋洗釜体。

釜盖、投料口、釜内壁、搅拌桨、底阀干燥后组装反应釜。

最难清洁的产品/设备的选择：

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 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 1 进行清洁验证。

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

#### 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		

### 黏度/吸附性 (A) 标准

吸附性能 (黏度)		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

注：根据试验结果或操作者的经验获得相关信息。

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分。综合得分=S\*A。

### 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 (μg/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

### 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

根据以上分析，最难清洁的产品为 C，因此选择产品 C 进行清洁验证。

清洁剂残留：清洁使用纯化水，不考虑残留。

## 二、可接受标准

1、目视标准：完成清洁后，设备目视无可见残留。

2、化学残留标准：检测结果低于计算的标准限度。

微生物标准：

淋洗水：微生物  $\leq 100\text{cfu/ml}$ （最终淋洗纯化水微生物限度标准）

擦拭：微生物  $\leq 50\text{cfu}/25\text{cm}^2$ （玻璃反应釜所处 D 级环境表面微生物标准）

3、计算公式：

### 3.1 基于健康暴露限度的计算

计算公式参照正文，公式中各调整因子参见 ICH Q3C 指南，参考如下：

F1：为考虑物种之间差异的系数；

F1=5，从大鼠剂量推断人用剂量的系数；

F1=12，从小鼠剂量推断人用剂量的系数；

F1=2，从狗剂量推断人用剂量的系数；

F1=2.5，从兔剂量推断人用剂量的系数；

F1=3，从猴子剂量推断人用剂量的系数；

F1=10，从其他动物剂量推断人用剂量的系数；其他物种的 F1 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。

表面积的计算方法如下： $S=kM^{0.67}$ （注：M 为体重，k 为常数 10）。

F2：一个为 10 的系数，考虑个体间的差异；

F3：为考虑短期接触毒性研究的可变系数；

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

F3=1，涵盖器官形成的整个过程的生殖研究；

F3=2，对啮齿动物 6 个月研究或非啮齿动物 3.5 年的研究；

F3=5，对啮齿动物 3 个月研究或非啮齿动物 2 年的研究；

F3=10，更短时间的研究；

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

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、神经毒性或致畸性；在生殖毒性研究中，使用以下系数：

F4=1，与母体毒性有关的胎儿毒性；

F4=5，无母体毒性的胎儿毒性；

F4=5，受母体毒性影响的致畸反应；

F4=10，无母体毒性影响的致畸反应。

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

3.2 基于药物活性成分治疗剂量的计算：

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。

计算公式参照正文。

### 3.3 基于残留物浓度传统默认值的计算

一般残留物浓度限度为十万分之一（10ppm）。

计算公式参照正文。

#### 4、清洁限度计算：

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> )	基于健康的暴露限度 (PDE) 的计算 (μg/25cm <sup>2</sup> )	基于药物活性成分治疗剂量的计算 (μg/25cm <sup>2</sup> )	基于残留物浓度传统默认值 (10ppm) 的计算 (μg/25cm <sup>2</sup> )
产品 C	产品 A	17786	5123.41	3795.12	37.95
	产品 B	17786	45541.44	33734.40	25.3
产品 A	产品 B	17786	75902.40	16867.20	25.3
	产品 C	17786	18343.08	4076.24	81.52
产品 B	产品 A	17786	17647.31	71.16	37.95
	产品 C	17786	37909.03	152.86	81.52

从上表可以得出，组内所有产品的基于健康的暴露限度（PDE）的计算限度值高于基于药物活性成分治疗剂量、基于残留物浓度传统默认值（10ppm）的计算限度值，经风险评估（评估详见 XX），该产品 PDE 值经有经验的毒理学家评估得出并经过广泛认可，采用基于健康的暴露限度（PDE）的计算限度值作为可接受标准，结合历史数据并经评估，将基于残留物浓度传统默认值（10ppm）的计算限度值作为警戒限。最难清洁产品 C 清洁验证时擦拭残留限度可接受标准设为 5123.41μg/25cm<sup>2</sup>，警戒限可设为

25.3 $\mu\text{g}/25\text{cm}^2$ ，如超出警戒限，应当进行适当的调查和结果评估，必要时，可以采取纠正措施。

设备面积 8893 $\text{cm}^2$ ，淋洗取样采用 5000ml 淋洗液淋洗整个设备表面，淋洗残留限度可接受标准设为 364.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ，警戒限值可设为 1.80 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ，如超出警戒限，应当进行适当的调查和结果评估，必要时，可以采取纠正措施。

### 三、分析方法选择

化学残留的检测方法采用高效液相色谱法，微生物检测采用薄膜过滤法。

### 四、设备取样点及取样方式选择

#### 1、设备取样点选点原则

##### 1.1 化学残留取样点选点原则：

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、清洁原理等方面确定，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（理论上更易粘附）的材质，结构和清洁原理上不光滑处、接头连接处、管道爬高处、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处、清洁剂不易到达的部位、残留物易积聚处、水易残留处、难清洁处、产品持续接触部位等。根据法规文件及公司文件，在制定取样点原则时充分考虑取样点的代表性，如残留较多、最难清洁、不同材质等。

##### 1.2 微生物取样点的选点原则

微生物取样点选点时，选择有微生物增殖潜在风险的位置，包括



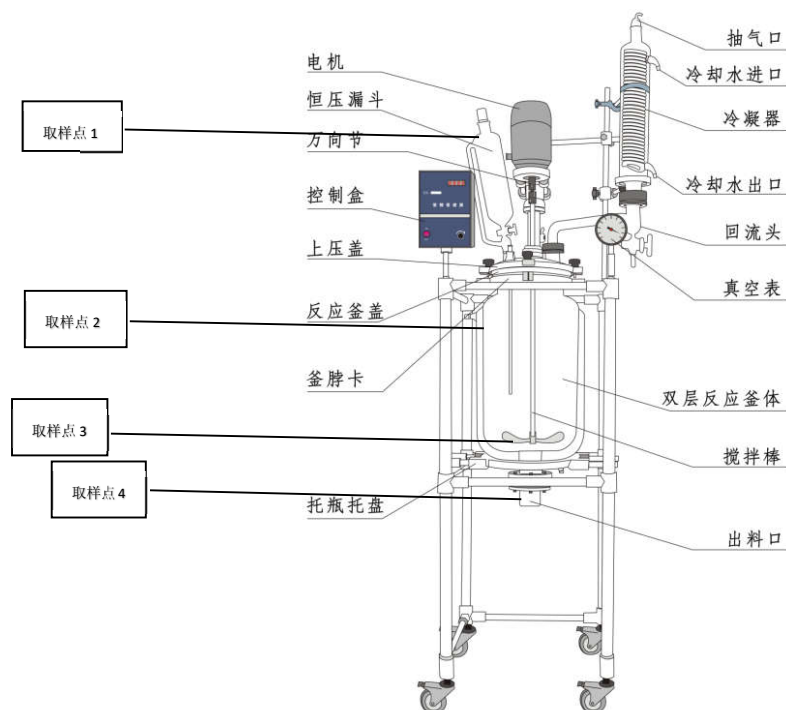
如下几种情况：A.容易积水的设备最低点（如罐底）；B.设备较难干燥的部位（如较复杂的部件）。

## 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	搅拌桨	聚四氟乙烯	残留物易积聚处、结构不易清洁	擦拭	擦拭
4	底阀	聚四氟乙烯	残留物易积聚处、结构不易清洁	擦拭	擦拭

说明：  
 1.每个选取原则对应的取样点均应进行取样  
 2.对于一个原则对应多个点的情况，选择最差条件的点作为该原则下的取样点。

反应罐取样点参见下图：



## 案例二 无菌制剂清洁验证案例分析

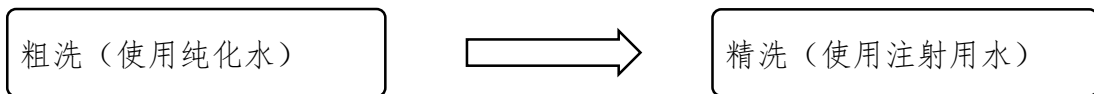
### 一、清洁验证产品选择

某生产线进行无菌制剂 A、B、C（两个规格）三个品种，四个规格的生产，共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、陶瓷泵、灌装针头等），清洁工艺相同。

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）	

清洁工艺（手工清洁）：



清洗方法：

流程	参数	SOP 中要求	清洗参数选择说明
粗洗	水温	约 20-30℃	考虑产品在 20℃ 时更不易溶解，选择清洗水温 20℃
	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℃	考虑产品在 40℃ 时更不易溶解，选择清洗水温 40℃
	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。

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，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 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，选取组内最难清洁的产品进行清洁验证。

以灌装加塞机共用产品 A、B、C 进行举例分析。

### 1、最难清洁的产品选择：

#### 1.1 产品结构分析

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	20mg	B	b1/b2
C	50mg	C	c1/c2
	25mg		

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，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不做考虑，只针对原料的残留进行分析、验证。

#### 1.2 产品清洁难易程度的评判

对于产品清洁的难易程度，综合考虑产品中活性成分的溶解性（S）、活性药物的浓度（C）、吸附性（A）三方面因素。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。下面的表格规定了三方面因素的评分标准。

#### 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		

### 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。

### 黏度/吸附性 (A) 标准

吸附性能 (黏度)		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

注：根据试验结果或操作者的经验获得相关信息。

根据溶解性 (S)、浓度 (C)、吸附性 (A) 的数据计算出各活性成分的综合得分。综合得分 = S \* C \* A。

### 共线生产的产品性质

产品名称	规格	最小批 次量 (g)	每日最 低剂量 (mg)	每日最 高剂量 (mg)	PDE ( $\mu\text{g}/\text{day}$ )	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

各活性成分清洁难易程度分析表

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

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

按照上述标准分析，最难清洁的产品为 A，选择产品 A 进行清洁验证。

清洁剂残留：清洁使用纯化水、注射用水。不考虑残留。

## 二、可接受标准

- 1、目视标准：目视无可见残留物。
- 2、微生物标准：淋洗水，微生物 $\leq 10\text{cfu}/100\text{ml}$ 。
- 3、细菌内毒素标准：等同于注射用水， $< 0.25\text{EU}/\text{ml}$ 。
- 4、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 作为分析成分，检测结果应低于计算的标准限度。

### 5、计算公式

三种方法计算公式同案例一，参照正文。

### 6、清洁限度计算

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。

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，

如下:

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> )	基于健康的暴露限度 (PDE) 的计算 (μg/25cm <sup>2</sup> )	基于药物活性成分治疗剂量的计算 (μg/25cm <sup>2</sup> )	基于残留物浓度传统默认值 (10ppm) 的计算 (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

从上表可以得出, 组内所有产品的基于健康的暴露限度 (PDE) 的计算限度值高于基于药物活性成分治疗剂量、基于残留物浓度传统默认值 (10ppm) 的计算限度值, 经风险评估 (评估详见 XX), 采用基于残留物浓度传统默认值 (10ppm) 计算限度值作为可接受标准, 最难清洁产品 A 清洁验证时擦拭残留限度可接受标准设为 2.43μg/25cm<sup>2</sup>。

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

### 三、分析方法选择

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

## 四、设备取样点及取样方式选择

### 1、设备取样点选点原则

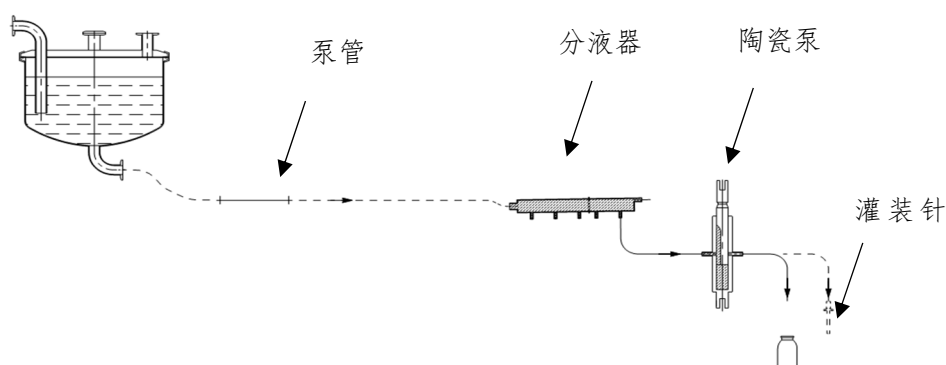
#### 1.1 化学残留取样点选点原则

同案例一。

#### 1.2 微生物取样点的选点原则

微生物取样点选点时，选择有微生物增殖潜在风险的位置，包括以下几种情况：**A.**容易积水的设备最低点（如罐底）；**B.**设备较难干燥的部位（如较复杂的部件）。

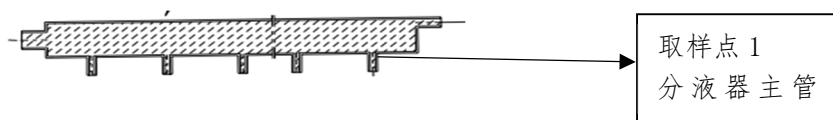
### 2、设备/部件取样点选择举例分析



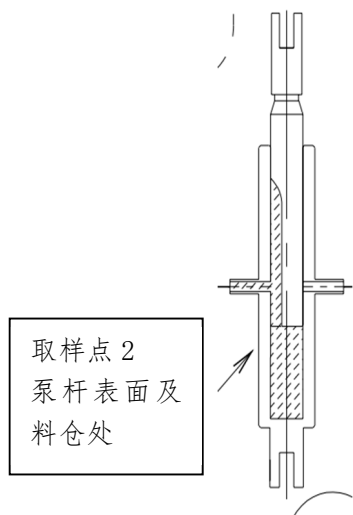
#### 2.1 灌装生产用具的选点

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、残留物易积聚处	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、残留物易积聚处	擦拭		淋洗
3	灌装针头	聚醚醚酮	拐角处、残留物易积聚处	淋洗		淋洗
<p>说明：</p> <p>1.每个选取原则对应的取样点均应进行取样</p> <p>2.对于一个原则对应多个点的情况，选择最差条件的点作为该原则下的取样点。</p> <p>3.三个点位分别清洗临近结束抓取取样。</p>						

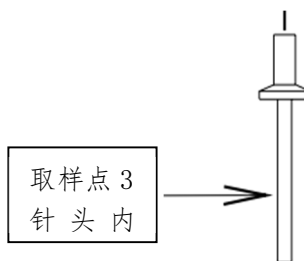
分液器：



陶瓷泵：



灌装针头：





### 案例三 片剂清洁验证案例分析

#### 一、清洁验证产品选择

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

生产设备信息：

设备名称	材质	设备共用总面积 cm <sup>2</sup>	使用此设备的产品
湿法制粒机	不锈钢、玻璃、硅胶	583000	产品 A、B、C、D

清洁工艺（在线清洗+手工清洗）：

##### 1、在线清洗

清洗介质：饮用水、纯化水（水温为常温）；饮用水（水温为 40-60℃）；清洗介质的水压在 0.35-0.8MPa。

按照设备清洗处方进行清洗，程序如下：

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	0.35-0.8 MPa	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饮用水各清洗 2 min	清洗方法确认时对设备每个区域使用饮用水各清洗 2 min
主洗	水温	热饮用水：约 40-60 °C 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 °C。
	阀门开度	开启到最大	开启到最大
	清洗介质的水压	0.35-0.8 MPa	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 4 分钟，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	清洗方法确认时对设备每个区域使用热饮用水各清洗 4 分钟，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无尘布将制粒机锅内全部擦拭一

	纯化水的无尘布将制粒机锅内全部擦拭一遍，再用纯化水冲洗1分钟，最后进行干燥。	遍，再用纯化水冲洗1分钟，最后进行干燥。
--	--	----------------------

## 2、手工清洗

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	0.35-0.8 MPa	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。

## 3、最难清洁的产品/设备的选择

产品 A、B、C、D 共用一台湿法制粒机设备，清洁工艺相同，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。

对于产品清洁的难易程度，综合考虑产品中活性成分的溶解性（S）、活性药物的含量（C）、黏度/吸附性（A）三方面因素。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。下面的表格规定了三方面因素的评分标准。

### 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		

### 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

### 黏度/吸附性 (A) 标准

吸附性能(黏度)		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

注：根据试验结果或操作者的经验获得相关信息。

### 共线生产的产品性质

产品名称	PDE (μg/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
B	30	48000	30	7200	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

C	17	66040	40	3720	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
D	75	58800	25	6000	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

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

按照上述标准分析，最难清洁的产品为 A，选择产品 A 进行清洁验证。

清洁剂残留：清洁使用冷饮用水、热饮用水、纯化水。

## 二、可接受标准

1、目视标准：目视无可见残留物。

2、微生物标准：等同设备处环境级别表面微生物标准（D 级微生物  $\leq 50\text{cfu}/25\text{cm}^2$ ）。

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 作为分析成分，检测结果应低于计算的标准限度。

### 4、计算公式

三种方法计算公式同案例一，参照正文。

### 5、清洁限度计算

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

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。

各产品基于残留物浓度传统默认值（10ppm）的计算

前一产品	规格	共用面积	后一产品 A ( $\mu\text{g}/25\text{cm}^2$ )	后一产品 B ( $\mu\text{g}/25\text{cm}^2$ )	后一产品 C ( $\mu\text{g}/25\text{cm}^2$ )	后一产品 D ( $\mu\text{g}/25\text{cm}^2$ )
A	200mg	583000	N/A	20.58	28.32	25.21
B	30mg	583000	17.15	N/A	28.32	25.21
C	40mg	583000	17.15	20.58	N/A	25.21
D	25mg	583000	17.15	20.58	28.32	N/A

各产品基于药物活性成分治疗剂量计算

前一产品	规格	共用面积	后一产品 A ( $\mu\text{g}/25\text{cm}^2$ )	后一产品 B ( $\mu\text{g}/25\text{cm}^2$ )	后一产品 C ( $\mu\text{g}/25\text{cm}^2$ )	后一产品 D ( $\mu\text{g}/25\text{cm}^2$ )
A	200mg	583000	N/A	57.18	152.25	84.05
B	30mg	583000	32.16	N/A	22.84	12.61
C	40mg	583000	42.88	11.44	N/A	16.81
D	25mg	583000	26.80	7.15	19.03	N/A

各产品基于健康的暴露限度（PDE）计算

前一产品	规格	共用面积	后一产品 A ( $\mu\text{g}/25\text{cm}^2$ )	后一产品 B ( $\mu\text{g}/25\text{cm}^2$ )	后一产品 C ( $\mu\text{g}/25\text{cm}^2$ )	后一产品 D ( $\mu\text{g}/25\text{cm}^2$ )
A	200mg	583000	N/A	14.29	38.06	21.01
B	30mg	583000	32.16	N/A	22.84	12.61
C	40mg	583000	18.22	4.86	N/A	7.14
D	25mg	583000	80.40	21.44	57.09	N/A

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品残留限度，基于健康的暴露限度（PDE）计算的限度普遍低于传统

方法计算限度，故选择基于健康的暴露限度（PDE）的可接受标准，最难清洁产品 A 的擦拭残留限度为 4.86 $\mu\text{g}/25\text{cm}^2$ 。

对于淋洗部件，淋洗面积为 550 $\text{cm}^2$ ，淋洗体积为 550ml，故淋洗残留限度为 0.1944 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。

### 三、分析方法选择

根据产品性质，化学残留的检测方法采用高效液相色谱法，微生物检测采用薄膜过滤法。

### 四、设备取样点及取样方式选择

#### 1、设备取样点选点原则

##### 1.1 化学残留取样点选点原则

同案例一。

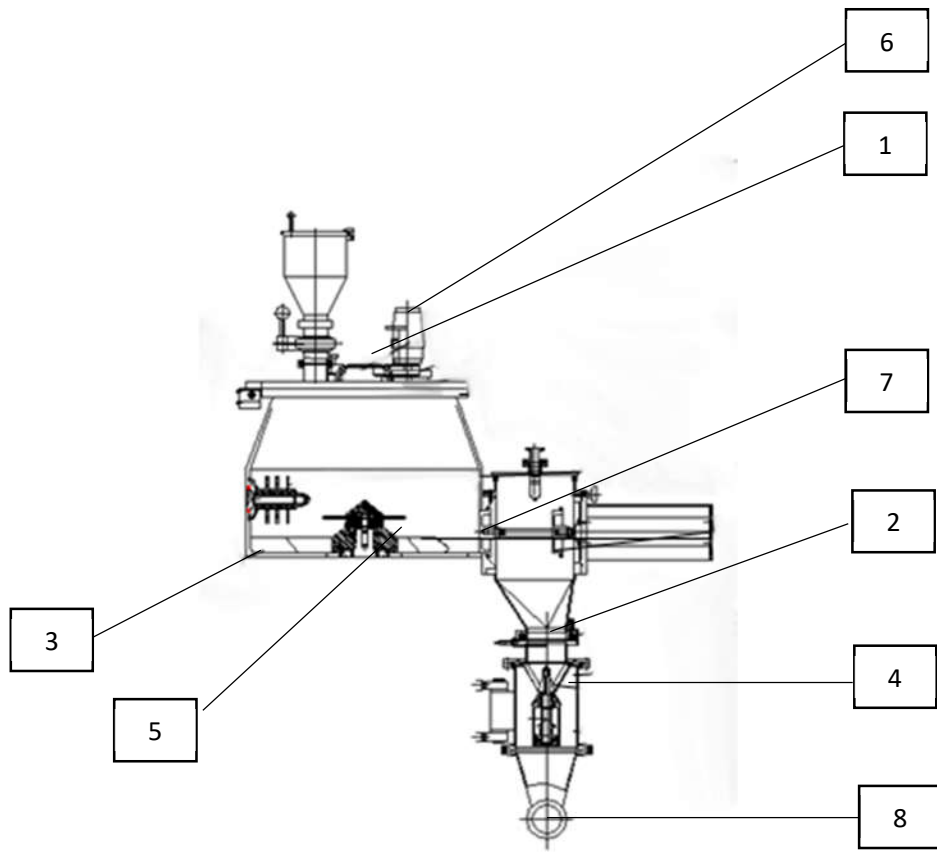
##### 1.2 微生物取样点的选点原则

微生物取样点选点时，选择有微生物增殖潜在风险的位置，包括以下几种情况：A.容易积水的设备最低点（如罐底）；B.设备较难干燥的部位（如较复杂的部件）。

#### 2、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	滤网	不锈钢	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.每个选取原则对应的取样点均应进行取样；2.对于一个原则对应多个点					

的情况，选择最差条件的点作为该原则下的取样点。



## 参考法规、指南和文献

[1]国家药品监督管理局.《中华人民共和国药品管理法》  
[EB/OL].(2019-08-27)[2024-12-05].

<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/flxzhfg/20190827083801685.html>

[2]国家药品监督管理局.药品生产质量管理规范（2010年修订）  
（卫生部令第79号）[EB/OL].(2011-01-17)[2024-12-05].

<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/bmgzh/20110117120001434.html>

[3]国家药品监督管理局.GMP附录确认与验证(2015年第54号)  
[EB/OL].(2015-05-26)[2024-12-05].

<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20150526120001509.html>

[4]国家药典委员会.中华人民共和国药典[M].北京：中国医药科技出版社,2020.

[5]国家药品监督管理局食品药品审核查验中心.药品共线生产质量风险管理指南[EB/OL].(2023-03-06)[2024-12-05].

<https://www.cfdi.org.cn/resource/news/15186.html>

[6]EU GMP Annex 15 Qualification and Validation[EB/OL].(2015-05-30)[2024-12-05].

<https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/2015->



10\_annex15.pdf

[7]Parenteral Drug Association(PDA). Technical Report No. 29: Points to Consider for Cleaning Validation,September[EB/OL].(2013-09)[2024-12-05].

[https://store.pda.org/TableOfContents/TR2912\\_TOC.pdf](https://store.pda.org/TableOfContents/TR2912_TOC.pdf)

[8] Parenteral Drug Association(PDA). Technical Report No. 49: Points to Consider for Biotechnology Cleaning Validation[EB/OL].(2010-09)[2024-12-05].

[https://store.pda.org/TableOfContents/TR49\\_TOC.pdf](https://store.pda.org/TableOfContents/TR49_TOC.pdf)

[9]International Society for Pharmaceutical Engineering(ISPE).ISPE Guide: Cleaning Validation Lifecycle-Applications, Methods, and Controls[EB/OL]. (2020-09-25)[2024-12-05].

[https://pharmadevils.com/wp-content/uploads/2024/01/ISPE-Guide-Cleaning-Validation-Lifecycle\\_August-2020.pdf](https://pharmadevils.com/wp-content/uploads/2024/01/ISPE-Guide-Cleaning-Validation-Lifecycle_August-2020.pdf)

[10]International Council for Harmonisation(ICH). Quality Risk Management-Q9[EB/OL].(2023-01-18)[2024-12-05].

[https://database.ich.org/sites/default/files/ICH\\_Q9-R1\\_Document\\_Step2\\_Guideline\\_2021\\_1118.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q9-R1_Document_Step2_Guideline_2021_1118.pdf)

[11]International Council for Harmonisation (ICH). Analytical Validation-Q2[EB/OL].(2022-03-24)[2024-12-05].

[https://database.ich.org/sites/default/files/ICH\\_Q2%28R2%29\\_Guideline\\_2023\\_1130.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q2%28R2%29_Guideline_2023_1130.pdf)

[12]International Council for Harmonisation(ICH).Guideline for Residual Solvents-Q3C(R9)[EB/OL].(2024-09-29)[2024-12-05].

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q3c-r9-guideline-impurities-guideline-residual-solvents-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q3c-r9-guideline-impurities-guideline-residual-solvents-step-5_en.pdf)

[13]Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme(PIC/S).Aide Memoire:Inspection of Health Based Exposure Limit (HBEL) Assessments and Use in Quality Risk Management(PI 052-1)[EB/OL].(2020-05-30)[2024-12-05] .

<https://picscheme.org/docview/1947>

[14]Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme(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)[EB/OL].(2020-05-30)[2024-12-05].

[https://picscheme.org/users\\_uploads/news\\_news\\_documents/5ef0b5f2a1ecb.pdf](https://picscheme.org/users_uploads/news_news_documents/5ef0b5f2a1ecb.pdf)

[15]World Health Organization(WHO).Appendix 3 Cleaning validation.WHO Technical Report Series, No. 1019[EB/OL].(2019-06-30)[2024-12-05].

<https://www.who.int/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/production/trs1019-annex3-gmp-validation.pdf>

[16]ASTM E3219-20 Standard Guide for Derivation of Health-Based Exposure Limits, HBEL 2020.ASTM International West Conshohocken PANVN[EB/OL].(2020-04-01)[2024-12-05].

[https://img.antpedia.com/standard/files/pdfs\\_ora/20230612/astm/E/E%203219%20-%202020.pdf](https://img.antpedia.com/standard/files/pdfs_ora/20230612/astm/E/E%203219%20-%202020.pdf)

[17]European Medicines Agency (EMA).Guideline on Setting Health Based Exposure Limits for Use in Risk Identification in the Manufacture of Different Medicinal Products in Shared Facilities[EB/OL].(2014-11-24)[2024-12-05].

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-setting-health-based-exposure-limits-use-risk-identification-manufacture-different-medicinal-products-shared-facilities\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-setting-health-based-exposure-limits-use-risk-identification-manufacture-different-medicinal-products-shared-facilities_en.pdf)

[18]APIC Guidance on Aspects of Cleaning Validation in Active Pharmaceutical Ingredient Plants, Active Pharmaceutical Ingredients Committee(APIC),Revision April 2019,apic.cefic. Org|publ APIC Cleaning Validation Guide-update in February 2021-final[EB/OL].(2021-02)[2024-12-05].

[https://apic.cefic.org/wp-content/uploads/2021/09/APIC\\_Cleaning-validation-guide\\_2021.pdf](https://apic.cefic.org/wp-content/uploads/2021/09/APIC_Cleaning-validation-guide_2021.pdf)

[19]US Food and Drug Administration (FDA)Guidance for Industry. Non-Penicillin Beta-Lactam Drugs: A CGMP Framework for Preventing

Cross-Contamination[EB/OL]. (2013-04-17)[2024-12-05].

<https://www.fda.gov/media/159358/download>