

# 浅谈制药企业工艺设备清洁验证

周锐<sup>1</sup> 于绍东<sup>2</sup>

(1、哈尔滨怡康药业有限公司,黑龙江 哈尔滨 150060 2、哈尔滨珍宝制药有限公司,黑龙江 哈尔滨 150060)

**摘要** 人体也是一部机器,只不过是一套相对目前科学技术而言更先进、更科学、更精密、配置更合理、更经久耐用的机器而已。这部机器在经过长时间运行以后也会出现这样或那样的问题。在出现问题以后,如果是小的问题通常的做法是吃药。药品自其诞生之日起就是一种为了某种需求而产生的。制药企业也是为了迎合某一种需求而生产的。在生产过程中,由于药品的国际规范比食品更为严格,所以必须在每一次生产或每一次更换药品后进行生产设备的清洁。

**关键词** :制药;药品;企业;工艺;设备;清洁验证;清洁方法

每个人生了病都会去吃药,可是你知道吗?如果制药企业在制造过程中没有对制药工艺设备进行彻底清洁的话,病人吃了不卫生的药品不但治不了原有的病可能还会带来新的疾病。因此,针对这种情况国内外的法律法规都对制药企业的工艺设备清洁做出了十分严格的规定。在某些情况下一次清洁都不行,有的时候还要进行二次甚至多次清洁,并且要对清洁程度进行验证,验证结果要求全程记录并备案。

## 1 国内外法规对设备清洁验证的要求

1.1《药品生产质量管理规范》(2010版)第一百四十三条和第八十四条分别对设备清洁验证及清洁方法做了如下规定:1.1.1 根据情况综合选择有效的清洁方法。清洁方法必须验证。为杜绝污染和交叉污染,对制药工艺设备所进行的清洁的方法必须进行验证,以科学数据证明该种清洁方法与其他较为先进的清洁方法对比具有相对较好的有效性。综合使用各种清洁方法。某些不负责任的制药企业对任何一种设备都只采用一种相同的清洁方法敷衍了事。在实际清洁工作中必须根据工艺设备的不同部位选用不同的清洁方法,甚至根据不同的设备使用情况也要采取不同的清洁方法。还要根据残留物质检验方法、残留物质的性质限度、取样回收率等相应的选择不同的清洁方法。严格按照操作规程清洁。任何制药企业或者任何专业的清洁公司都必须遵照详细的操作规程对制药企业的工艺设备进行清洁。1.1.2 制定严格的基于制药企业内部的清洁操作规程。国家有关部门必须强制命令各制药企业制订出针对不同工艺设备、针对不同工艺流程、针对不同制药机械的企业内部的详细的清洁操作规程,并报上级主管部门审批后予以严格执行。任何制药企业的清洁操作规程都必须规定不同部位所使用的清洁工具、清洁设备、清洁剂及其配比、清洁方法等。还要规定每次清洁的次数,各次清洁所使用的不同的清洁方法与清洁剂。还必须规定清洁时间,如清洁剂灭菌时间、清洁剂停留在器物上的时间、以无菌水清洁清洁剂的时间等等。

1.2 美国 FDA cGMP 211.67 对设备清洁方法做了如下规定:1.2.1 建立书面标准操作规程(SOP)其中必须详细规定设备各部件的清洁过程与标准。1.2.2 必须建立书面的清洁方法验证通则。1.2.3 清洁方法验证通则应规定执行验证的负责人、批准验证工作的负责人、验证标准(合格标准)、再验证的时间。1.2.4 对各生产系统或各设备部件进行清洁验证之前,应制定专一特定的书面验证计划,其中应规定取样规程、分析方法(包括分析方法的灵敏度)。1.2.5 按上述验证计划进行验证工作,记录验证结果。1.2.6 做出最终的验证报告,报告应由有关管理人员批准,并说明该清洁方法是否有效。

1.3 欧盟事法规(第4卷) 欧盟人与兽药药品生产质量管理规范附录15 确认和验证 对设备清洁和清洁方法进行如下规定:1.3.1 为确认清洁规程的效力,应进行清洁验证。应根据所涉及的物料,合理的确认产品残留、清洁剂和生物污染的标准。这个限度标准应是可以达到的,能够证实的。1.3.2 应使用经验证的、检出灵敏度高的检验方法来检测残留物和污染物。1.3.3 通常只有接触产品设备内表面的清洁规程需要验证,某些场合下,还应考虑从不直接接触产品的部分进行验证。应验证设备使用与清洁的间隔时间,以及已清洁设备可保留的时间,并通过验证确认清洁的间隔时间和清洁方法。1.3.4 对于相似产品和相似工艺而言,可从相似产品及工艺中,选择一个具有代表性产品和工艺进行清洁验证。可采用“最差条件”的方法进行单独的验证实验,在验证中应考虑关键因素。1.3.5 为证明方法是经过验证的,通常应在3个连续批上使用该清洁规程,并验证合格。1.3.6 清洁验证不应采用“不断测试,直至清洁”的方式。1.3.7 如果实际产品是有毒物质或有害物质,在清洁验证中,可以例外地采用物化特性相似的无毒无害物质来模拟。

## 2 通过风险评估选择待清洁产品和清洁剂

2.1 通过风险评估选定待清洁产品:由于同一设备可能用于生产多个产品,先要掌握每个产品活性成分的理化性质等信息。

2.2 选择清洁剂:根据清洁产品的性质,选择有效的清洁剂。首先应考虑,如果任何可能,不使用任何清洁剂能够达到清洁效果的,尽可能不使用清洁剂。

## 3 取样方法和检验方法的确定与验证

取样方法和检验方法确定在清洁验证中非常关键,因为它直接影响验证结果的可信度。

3.1 取样方法的确认与验证:取样方法可分为棉签擦拭法和淋洗水取样法。

3.2 检验方法的确认与验证:对检验方法的专属性、灵敏度、线性和范围、精密度、定量限、准确度、残留物的回收率等进行验证,从而保证分析结果的真实可靠性。

## 4 起草设备清洁规程草案

设备清洁验证的目的是验证清洁方法和程序的有效性和重现性,设备清洁验证实施前必须有完整的清洁规程。设备清洁规程规定:

4.1 清洁目的、所使用的清洁工具和清洁剂,清洁剂的种类、成分、浓度、数量和配制方法。

4.2 清洁实施条件,更换品种时,连续生产最长时间,生产结束开始清洁的最长时间。

4.3 清洁开始前对设备必要的拆卸流程及程度,清洁完成后的装配要求。

4.4 设备的清洁、消毒剂灭菌,清洁为手工清洁还是自动清洁等。

4.5 已清洁设备的干燥方法,干燥后的储存条件,以及设备清洁有效性。

## 5 清洁验证的实施关键因素

5.1 取样点的选择和取样方法。5.1.1 采用风险评估的方式根据设备材质、是否专用及清洁的难易程度选择取样点。5.1.2 根据设备的材质及设备取样点的不同,选择棉签擦拭法或淋洗水取样法。

5.2 清洁限度标准的确立目前制药企业普遍接受的残留限度标准基于以下原则:5.2.1 以目视为依据的限度标准,目测要求干燥后不得有可见的残留物。5.2.2 微生物残留可接受限度标准,可参考通常微生物限度一般为菌落数簇数。5.2.3 化学残留可接受限度标准,从计算化学残留可接受限度标准中选择最严格的标准作为清洁验证合格标准。

## 6 清洁验证的维护

日常监控,清洁验证报告完成之后,该清洁方法即可正式投入使用,清洁方法即进入了监控与再验证阶段。

## 结束语

制药企业工艺设备已经通过验证的,如果清洁的规程出现了变动或者是某产品的产品处方出现了改变,或者制药企业推出了新产品。在这些复杂的情况下,就要由制药企业的专业验证人员对比更改的情况和已验证的各项指标,藉以判定有没有二次验证的必要。但是,如果清洁程序作出重要调整或者是清洁过程中使用的清洁剂更换了的情况下,是必须进行二次验证的。二次验证主要是针对生产的药品性质,如果新上马的药品比原生产线的药品有更高的清洁要求的话,那么也必须进行二次验证。