

制订有效的清洗验证规程

2010年制药工程国际论坛
2010年6月2-3日，
北京国家会议中心



主讲人联系方式:



David Vincent/CEO/COO
Validation Technologies, Inc.
San Diego, CA
Toll Office: 800-930-9222
Phone: 858-638-5530
Fax: 858-638-5532
Email: davidv@validation.org

研讨会内容



- 欧盟预期要求
- 清洗验证主计划
- 制订清洗周期
- 验证清洗方策、规程
- 清洗需要考虑的因素



第一部分

清洗验证的法规要求



欧盟**GMP**指导文件附录**15**

GMP规范



欧盟cGMP附录15

- 清洗验证是为了确保清洗规程的有效性而进行的。对于产品残留物清除、清洁剂和微生物污染的限度选择，理论上应该以相关原料为基础。这些限度应该是可以达到的并且是可以被证实的。

欧盟规范



- **Annex 15**

- **第37部分:** 应该使用经验证的、对于检测残留物或污染物具有灵敏度的分析方法。每一种分析方法的检测限度应该具备足够灵敏度来检测出符合可接受标准要求残留物或污染物。
 -
- **第38部分:** 一般情况下，仅需要对接触产品的设备表面进行清洁验证。非接触部分也需要考虑在内。应对使用-清洗时间间隔以及清洗-再使用时间间隔进行验证。清洗间隔和方法应该是确定的。

欧盟规范 (续)



• 附录15 (续)

- **第39部分:** 对于相似产品和工艺的清洗规程，选择一系列具有代表性的相似产品和工艺来进行验证是可以接受的。可采用“最差情况”法进行单独验证研究来考虑关键问题。
- **第40部分:** 通常应进行连续三次清洗规程并保证结果成功，以证明该方法是经过验证的。
- **第41部分:** “一直测试直到干净为止”这种做法在清洗验证中是不可取的。
- **第42部分:** 当要被清除的物质有毒或者存在危险性时，应使用具有类似物理化学性质的产品而非该物质本身来进行清洗验证。

第二部分

清洗验证的常规要求



常规要求



- 对清洗工艺设备以及相关工艺设备进行基于风险评估：非常有利于节省时间、成本以及关注清洗验证项目的重要方面。
- 制订每台重要设备的详细书面标准操作程序（**SOP**）
 - 同一产品不同批次之间
 - 不同产品不同批次之间
- 清洗工艺验证的书面常规程序

常规要求-续



- 制订书面验证方案，该方案应包括“取样程序”以及分析方法
- 根据方案执行清洗验证并存档记录
- 由管理人员审批总结报告，该报告应能证明该清洗工艺是有效的

清洗验证评估



- 检查验证工艺目标
- 检查设备设计尤其是使用**CIP**系统的设备
- 检查清洗操作员的培训及经验资历
- 确保正确标识设备，如管道及阀门

清洗工艺验证-续



- 检查预防微生物污染的步骤
- 检查工艺结束至每个清洗步骤之间的允许时间间隔长度及其对清洗工艺的潜在影响
- 检查清洗工艺书面规程以及要求提供的文档

清洗验证需要考虑的因素



- 这些方法应与取样方法结合进行挑战试验以确定回收率
- 取样技术包括表面直接取样法以及淋洗液取样法
- 所定的限度是否科学合理？
- 确定监测残留物或污染物所用的分析方法的专一性及敏感性

清洗验证需要考虑的因素



- 如果使用清洁剂或肥皂，必须确定是否存在残留
- 不应使用“测试直至清洁为止”的方法。需要重新测试则表示该清洗工艺未经验证。
- 测试淋洗溶液应包含残留物或污染物测试，而非水质-产品特异性化验

清洗验证需要考虑的因素



- 如果某些部件在清洗后需放置一段时间，则必须设定清洗后到开始使用可放置的最长时间（**CHT**）
- 如果某些部件在清洗前需放置一段时间，则必须设定使用后到开始清洗可放置的最长时间（**DHT**）
- 以上所述的清洗后可放置时间（**CHT**）以及使用后可放置时间（**DHT**）都必须经过验证

第三部分

制定清洗验证策略



清洗周期制订步骤



- 清洗周期制订计划
 - 工艺分析清洗评估 (PACE) 研究（实验室级别周期制订以及清洁剂选择）
 - 最差状况污染物评估
 - 设备设计(DOE)擦拭/淋洗回收率
 - 接触产品材料评估
 - 清洗特性化研究
- 工程研究
 - 在线清洗(CIP) 工具：淋洗曲线
 - 清洗周期试运行
 - 优化清洗周期优化



清洗验证主计划 – 信息收集

- 收集产品、设备、原料、清洁剂以及清洗规程清单-创建产品/设备，产品/原料，产品/清洁剂/清洗规程矩阵表。
- 收集原料安全数据资料、“难于清洗”的材料、活性成分PAD、清洁剂成分
- 主计划根据特定的时间（正在生产的产品，程序、设备）但可在必要时经常更新（在方策中制订审查/更新频率）



测试条件的选择- 受测产品/部件

- 每种标准的最差情况（药物治疗浓度、毒性、清洗难度/溶解度）
- 清洁剂因素
- 根据设备使用情况选择每个产品系列、清洗规程（如有不同）的一个组合
- 选择成分以确定残留物-证实在要求量化水平上该分析方法可用于这些成分



清洗验证主计划提纲

- 审核
- 目标
- 范围
- 职责
- 清洗验证方策及关键要求
- 产品、设备、程序以及清洁剂矩阵表
- 测试条件的选择-测试产品/部件
- 分析方法要求
- 确定验收标准限度
- 方案以及总结报告要求
- 验证维护

清洗验证方策/规程



- 制订矩阵表
 - 系列分组法
 - 清洗规程相似性
 - 设备分组及使用-根据产品类别
- 选择最差情况
 - 需考虑的因素
- 取样方案以及限度确定方法
- 设备情况以及清洗规程审查
 - 在线清洗（CIP）设备设计
 - 拆卸清洗（COP）
 - 手动清洗规程

清洗验证方策/规程 (续)



- 分析方法的制订与验证
- 清洗验证文件
 - 规程
 - 方案
- 清洗验证维护
 - 变更控制
 - 新产品
 - 清洗监控
 - 清洗/使用记录
 - 培训程序
 - 设备维护



矩阵表制订要求

- 系列分组方法-制订产品清单并根据以下因素分组：
 - 产品类型-溶液与混悬液，油基、醇基与水基
 - 不同生产区生产的产品
- 清洗规程相似性-制订清洗规程清单并寻找其相似性（洗涤剂/溶剂相同，参数相同）
- 设备使用-制订产品清单及每种产品所使用的设备的清单

设备产品接触矩阵表



设备	润滑剂	涂层颜色	辅料	产品 A 活性残留物	产品 B 活性残留物	产品 C 活性残留物	纯化水	城市用水	清洗溶液
中型散装容器									
混合器（如切割机、扩散器）									
混合制粒机（干燥，团块）									
粉碎机（湿润，干燥）									
流化床干燥器									
干粉混合机（尺寸）									
润滑剂混合									
压片机									
片剂运送车									
包衣机									
流化床干燥器									

第五部分

选择取样位置



最差状况选择



- 将以下几个方面与矩阵表中的信息组合制订出最差情况选择程序：
 - 最低药理或治疗水平评估
 - 毒性等级评估
 - 最难清洗的成分
 - 成分可溶性分析
 - 设备因素
- 结果可能选择出几个组合作为“最差情况”

取样位置选择



- 最佳情况假设
 - 污染物分布均匀
 - 任何位置取样均符合要求
- 最差情况
 - 污染物分布不均匀
 - 要求审慎选择取样位置

选择取样位置需考虑的因素



- 取样位置选择类型根据：
 - 设备构造
 - 难于清洗的位置
 - 不均匀污染潜在因素
 - 不同结构材料
- 取样位置选择的数目可根据：
 - 以上因素
 - 设备的总体尺寸

第六部分

制订验收标准



确定验收限度 (续)



- 关注后续批次
 - 考虑共用设备的所有产品
 - 考虑批量大小-小批量为最差情况
 - 考虑剂量大小-大剂量为最差情况
 - 安全因素
- 确定后续批次中残留物的最大允许残留量



确定验收限度 (续)

- 多用途设施（共用设备）
 - 计算每种污染物的最大残留量，最大允许残留量 (MACO)
- 设定限度时应将残留量与取样方法相联系
- 最差情况污染成分使用毒性(LD50s)
- 药效或最大剂量
- 总体有机碳
- 测定限度（LOD）化验方法

Setting Limits

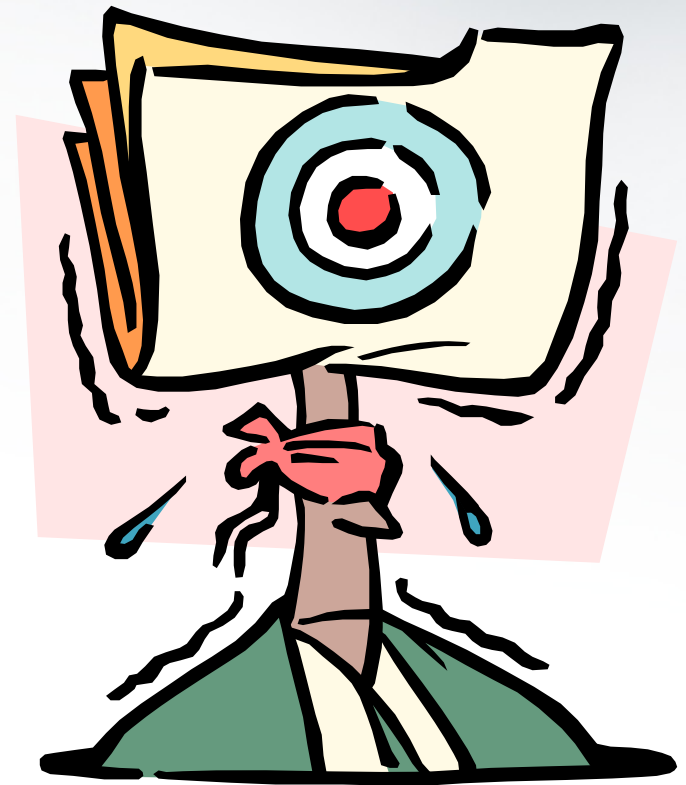


- 将可接受最大残留量与取样方法相联系
 - 擦拭样
 - 最大允许残留量除以共用产品接触表面面积
 - 淋洗样
 - 最大允许残留量除以淋洗体积
 - 如果淋洗仅接触到总体产品接触表面的一部分，则最大允许残留量应采用相应的比例

设定限度过程中经常出现的行业错误



- 没有书面“科学理论依据”
- 对专用设备的错误理解
 - 微生物因素
 - 洗涤剂残留
- 最终淋洗10ppm
- 0.1% 杂质量



COP –自动清洗与手动清洗比较



- 自动清洗
 - 设备确认
 - 计算机验证
 - 过程验证
 - 自动过程受控且稳定
- 手动清洗
 - 驱动程序-必须极其详细
 - 难于保持稳定性
 - 人员因素影响-新操作员、动力、重复
 - 在验证过程中可能要求使用最差状况条件

分析方法

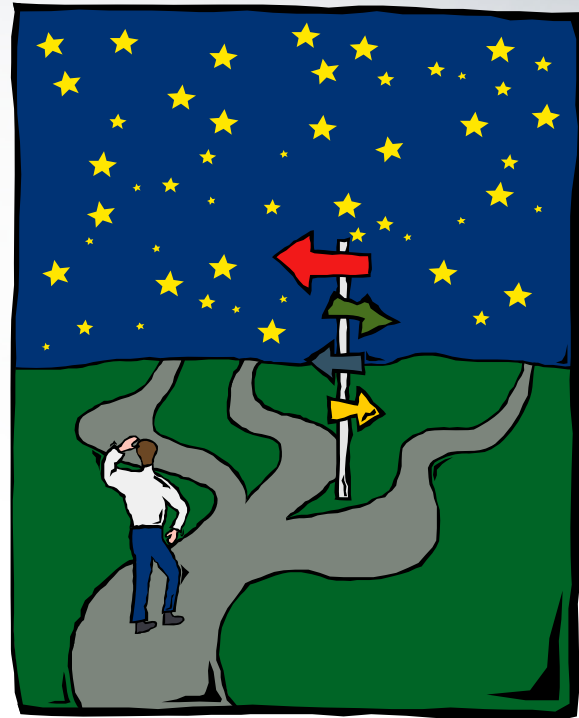


- 分析方法应根据取样材料以及测定/量化要求限度来选择
- 分析方法必须结合取样及提取系统进行验证
- 首选检出法（高效液相色谱法**HPLC**），但非检出法也可行（总有机碳法**TOC**）

分析方法验证



- 精确度
- 准确性
- 检测限度
- 量化限度
- 专一性
- 范围
- 线性
- 重现性



回收率要求



- 擦拭测试及淋洗取样-针对具体取样方法/材料以及检出/分析法确定具体污染物的回收率
- 没有标准的限度
- 执行过程必须验证方法相结合

第七部分

设定验收标准并计算残留物限度



问题



- 了解污染物的最差情况-清洁剂、中间体、产品等等
- 区别后续产品中的限度以及分析样品中的限度
- 计算案例
- 清洁剂限度
- 安全系数
- 不均匀污染物限度

可接受的水平？



- 根据目标残留物在后续产品中的潜在影响：
- 可能出现的影响
 - 药理残留物
 - 微生物量/内毒素
 - 后续药物产品的剂量
 - 安全/毒性问题
 - 稳定性问题
 - 产品降解
 - 可使用“安全”系数

可能应用到的限度类型



- 化学
- 视觉
- 微生物
- 微粒

目测



- 设备必须达到目视干净的水平
- 为什么？ **GMP**要求在生产之前必须进行目测保证设备达到目视干净的水平
- 需要考虑的关键因素
 - 表面通常必须干燥
 - 角度/观测仪
 - 位置/入口
 - 距离
 - 光线

化学分析限度



- 慎用术语
- 避免使用
 - “无”残余物
 - “检测不到任何物质”
- 使用“限度”这个术语时可能出现的疑惑
 - 什么是10ppm
 - 在擦拭样中的10ppm?
 - 淋洗样中的10ppm?

可能使用到的“限度”



- 在后续产品中的浓度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
- 生产管道中的绝对量(mg) [MAC- 最大允许残留量]
- 单位面积上的含量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$ or in^2)
- 分析试样中的含量 (μg or $\mu\text{g}/\text{mL}$)
- 淋洗液中的浓度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)

Other basis for limit 限度的其它基本因素



- 临床剂量以外的项目
 - 最小药理效应剂量
 - NOEL (无明显效应水平)
 - 安全相关 (每日允许摄入量ADI, 单一喂食剂量 LD_{50} , 生育危害因子)
- 其它 ppm 级别根据
 - 稳定性影响效应
 - 后续产品药效影响效应 (诊断)

Safety factors 安全系数



- 一些常用的分段系数:
 - 注射药物: 10,000 0.0001
 - 口服: 1,000 0.001
 - 外用药物: 100 0.01
- “安全”系数并非“纯粹”的安全系数
 - 该系数实际上是变换系数与安全系数的结合
 - 实际问题: 仍叫做安全系数

限度取决于...



- 第一 活性
 - 活性物最小日剂量
 - 计算如下：
活性/单位 \times 单位/剂量 \times 最小日剂量
- 第二 产品
 - 产品最大日剂量
 - 计算如下
单位重量 \times 单位/剂量 \times 最大日剂量

并非取决于...



- 在后续产品的活性类型
- 在后续产品的活性级别
- 例外: 可用于提示药物不良相互作用的具体信息

绝对量限度



- 生产管道中的绝对量（MAC）
- 用浓度限度乘以后续产品批量

绝对量限度



- A中的活性物在产品B中的浓度限度为 $2.0 \mu\text{g/g}$
- B的批量为200千克
- A中的活性物质绝对量在该批次的B产品中允许的绝对量为： $2.0 \mu\text{g/g} \times 200 \text{ kg} = 400,000 \mu\text{g}$
- 在共用的管道表面允许的含量等同于该含量

单位表面积限度



- 用绝对量限度除以共用表面面积
- 举例：
 - 绝对量 = 400,000 μg
 - 共用表面面积为 200,000 cm^2
 - 单位表面积限度为
$$400,000 \mu\text{g}/200,000 \text{cm}^2 = 2.0 \mu\text{g}/\text{cm}^2$$
- 假设均匀分布（最差状况）



分析试样案例

- 单位表面积限度 = $2.0 \mu\text{g}/\text{cm}^2$
- 取样表面为 25 cm^2
- 每次擦拭限度 = 单位表面限度 X 表面面积
 $2.0 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \times 25 \text{ cm}^2 = 50 \mu\text{g}$
- 如果释出30ml溶剂
 $50 \mu\text{g}/30 \text{ ml} = 1.7 \mu\text{g}/\text{ml}$

“淋洗”液限度



- “淋洗”液限度的含义？
 - 如何将污染物与后续产品相联系？
 - 淋洗液中含量为5ppm是否等同于下一批产品中含量为5ppm？
- 关键是要确定淋洗液体积以及取样面积

淋洗液取样案例



- 单位表面积限度 = $2.5 \mu\text{g}/\text{cm}^2$
- 取样面积 = $200,000 \text{ cm}^2$
- 试样体积 = 100 liters
- 每个分析样品限度为：

$$\frac{2.5 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \times 200,000 \text{ cm}^2}{100,000 \text{ mL}} = 5.0 \mu\text{g} / \text{mL}$$

等同于：
$$\frac{\text{最大允许残留量}}{\text{淋洗液量}}$$

需要避免的问题



- 没有将限度与目标残留物相联系
- 限度基于化验限度
- 限度基于药典水规格
- 任意选择限度
- 没有存档记录如何选择限度

第八部分

清洗文档



清洗验证文件



- 方案 –制订测试程序以及验收标准:
 - 前提条件;
 - 清洗规程审查
 - 设备设计/特性审查
 - 使用经过验证的分析方法来量化以下选定的限度
 - 规程培训-清洗、取样、测试/分析
 - 三个清洗挑战-最差状况清洗前设备放置时间
 - 标准-视觉清洗以及残留物限度

Cleaning Validation Documents

(cont'd)



- 报告
 - 与已经确定的限度相对比
 - 设定设备清洗前后最长放置时间
 - 结论中应说明清洗规程是否可接受

清洗规程及文档



- 每一步骤结束均应归档记录
- 手工清洗过程应提供更多详细信息
- 持续监控



方案内容



- 目的:
 - 建立必需的程序及文档来证实清洗规程X应用于设备Y时能有效将前期工艺以及清洗过程本身所产生的残留物清除达到可接受的水平。
- 范围-清晰界定受测试系统的界限范围（上游与下游）
- 参考-法规文件或公司内部政策/标准操作程序（SOP）

方案内容 (续)



- 材料
 - 棉签/溶剂, 清洁剂或其它材料
- 职责
 - 根据功能范围
- 背景
 - 引进新产品、更改清洗规程、更改设备等情况下需编写方案。

方案内容 (续)



- 常规程序
 - 执行文档
 - 人员要求
 - 偏差处理
- 确定限度
- 测试计划
 - 前提条件
 - 清洗规程执行情况记录文档
 - 取样要求

方案内容 (续)



- 验收标准
 - 无可视残留物
 - 在适当限度范围内
 - 清洗工艺文档
- 变更控制
 - 在执行方案过程中如何处理工艺变更、方法变更等问题
- 附件

清洗验证 Vs. 清洗确认



- 清洗验证:
 - 已知工艺
 - 已制定清洗规程
 - 商业化生产
- 清洗确认
 - 工艺未知或未确知
 - 正在制订清洗规程
 - 临床试验

第十部分

总结



总结



- 什么时候需要验证
 - 初始验证
 - 清洗规程变更
 - 设备变更
 - 配方变更
 - 工艺变更
 - 新生产线
 - 操作人员确认



谢谢!!