

原料药生产设备清洁验证的范围和程度评估

李 燕

新疆全安药业股份有限公司 新疆库尔勒 841000

摘 要：在原料药生产中，对设备的清洁是保证其产品质量的一个重要环节。通常情况下，生产设备在使用一定时间后，都会有一些残留物（如残留的酶、灰尘、油脂、蛋白质等）附着在设备表面上，并逐渐向内部渗透。如果不进行彻底清洁，则会导致原料药产品的污染，影响药品的质量。所以，原料药生产设备在投入使用后，都需要进行清洁验证以确定其是否符合GMP要求。下面对原料药生产设备清洁验证的范围和程度进行分析。

关键词：原料药；生产设备；清洁验证；范围

1 原料药生产设备清洁验证的范围

原料药生产设备在投入使用前，一般都需要进行清洁验证。原料药生产设备的清洁验证，是指对设备表面的残留物进行消除、减少或控制的过程，目的是保证原料药产品的质量。因此，原料药生产设备在投入使用前进行清洁验证，主要是为了消除设备表面的残留物，减少这些残留物对原料药产品质量的影响。

但对于那些因工艺需要而新安装的设备（如新建生产线），由于工艺没有改变，则不需要进行清洁验证。此外，对于那些已经运行一定时间且日常维护工作较好的设备，可不进行清洁验证。对于那些存在污染风险较大或由于设备本身结构缺陷而难以彻底清洁的设备（如真空泵）则需要进行清洁验证。

1.1 新建生产线的设备

新建生产线的设备一般都是已经安装好的设备，并在原有设备的基础上进行了改造，主要包括：（1）更换了原来的设备，如更换了搅拌轴、叶轮、传动装置等。（2）增加了一些辅助设备，如通风系统、冷却系统等。（3）对部分设备进行了维修或更换。但在使用前，仍需要对生产线上的设备进行清洁验证，以确保其在投入使用后，不会造成新的污染。

具体而言：（1）对于有过生产历史的设备（如搅拌轴、叶轮、传动装置等），则应对其进行彻底清洁，确保其不会造成新的污染；（2）对于新增加的辅助设备，如冷却系统、清洗系统等，应进行全面清洁验证，并保证其正常运行；（3）对于新增加的设备应进行验证后再使用。

1.2 运行一定时间且日常维护工作较好的设备

由于这些设备的日常维护工作做得很好，清洗次数

多，清洗剂的残留比较少，即使有残留也可以通过后续的干燥、灭菌过程而降低到标准范围内。所以，对于这些设备无需进行清洁验证。但是，在进行清洁验证时需要考虑以下因素：（1）生产工艺或质量控制标准的要求；（2）设备所使用的清洁剂；（3）设备在其整个寿命周期内是否发生污染或污染风险大小；（4）设备运行时所产生的残留物是否有可能造成新的污染；（5）设备的清洁状况、干燥过程和灭菌情况等因素是否满足要求。如果有任何一项不满足，则需考虑采取补救措施。如对设备进行清洗，并重新进行清洁验证。同时，还需要对采取清洁措施前和清洁后的设备表面进行比较以验证效果。

2 原料药生产设备清洁验证的程度评估措施

清洁验证的程度评估主要包括：确定验证用的工具、材料和方法的适用性；确定清洁程度的有效性；确定是否需要采取进一步的清洁措施；确定是否需要样品检测。在对原料药生产设备进行清洁验证时，如果发现设备在使用一段时间后会现污垢、油垢等残留物，则应该按照以下方法进行评估：a.用肥皂水涂抹设备表面，并对设备表面进行擦拭，检查是否有污垢、油垢等残留物；b.在仔细清洁了设备表面之后，应用一块干净的布料对其进行彻底的擦拭。检查每一个角落，确保没有遗漏任何可能残留的污垢或油垢，这样可以保证设备的整体洁净与卫生；c.用碘试纸蘸取一定量的溶液进行检测，如果碘试纸法中没有发现碘存在，则说明该设备清洁程度达到要求。

2.1 对于不同类型的清洁验证，其程度评估的方法有所不同

（1）对于化学性质稳定的物料，其生产设备应定期

进行清洁,若清洁后的设备表面上有残留的清洁剂,则应该对该残留清洁剂进行分析,如果该残留清洁剂对产品质量有影响,则应该对该残留清洁剂进行再一分析。

(2) 在处理化学性质极其不稳定的物料时,制造商和操作人员通常建议避免对其生产工具进行频繁的清洗。这是因为这些物质可能会在设备上留下难以去除的残留物,从而导致产品质量问题。因此,对于涉及此类物料的设备,只有在清洁完成后,才应仔细分析并评估残留物质是否符合安全标准,确保所有操作都能保持在一个稳定且可预测的状态下。

(3) 对于无菌原料药生产设备,当在其内部系统中添加有防腐剂时,应采用清洁后的设备表面作为试验样品。在采用验证中规定的方法对该产品进行清洁后,应将样品送至实验室用专用测试卡进行检测。

(4) 对于其他物料生产设备(如原料药制备车间的固体、液体和气体分离装置),其内部系统中是否存在清洗不完全的情况以及产品是否发生了质量变化(如颜色、气味、外观等)都应作为其清洁验证中的测试项目。

2.2 清洁验证中样品检测的必要性

在原料药生产设备清洁验证中,对设备表面的污垢、油垢等残留物进行检测是必要的,而不是可有可无。如果设备表面上的残留物超过了清洁验证所要求的程度,那么就需要采取进一步的清洁措施,而不是通过简单的擦拭来进行清洁。因为在设备使用一段时间后,设备表面上可能会产生一些难以去除的物质,如果继续用简单的擦拭方法来进行清洁,则可能会对产品质量产生影响。

所以,对于这类情况,应该对设备表面进行取样检测,并将检测结果作为清洁验证所要求的程度进行评估。

需要注意的是,对于取样检测要在设备使用一段时间后进行。因为在取样检测时需要对设备表面进行仔细检查,如果清洁验证时采用了很高的清洁标准来要求设备表面上的污垢、油垢等残留物,那么在进行取样检测时可能会因为清洁标准太高而无法找到符合要求的残留物。

结束语

设备清洁验证是原料药生产设备在使用一定时间后进行的一种预防性清洁,在此过程中,需要根据药品生产质量管理规范要求,对设备清洁的范围和程度进行评估,并按照药品生产质量管理规范的规定执行。因此,企业在对设备进行清洁验证时,应按照相关法规要求,结合企业自身实际情况进行评估和实施,确保原料药生产设备满足GMP要求。另外,在对设备清洁验证范围和程度进行评估时,还需注意不同生产工序之间的差异性,以便确保清洁效果。

参考文献

- [1] 肖时栋.原料药生产设备清洁验证的范围和程度评估[J].科学与财富,2023,000(011):162.
- [2] 刘鑫,王光磊.非无菌原料药生产设备的清洁验证[J].黑龙江科技信息,2023(018):000.
- [3] 孙振华.浅析生物制药生产设备的清洁验证[J].市场周刊:商务营销,2023,000(053):P.1-1.