

# 清洁验证支持文件

## — 助您轻松完成清洁验证规程

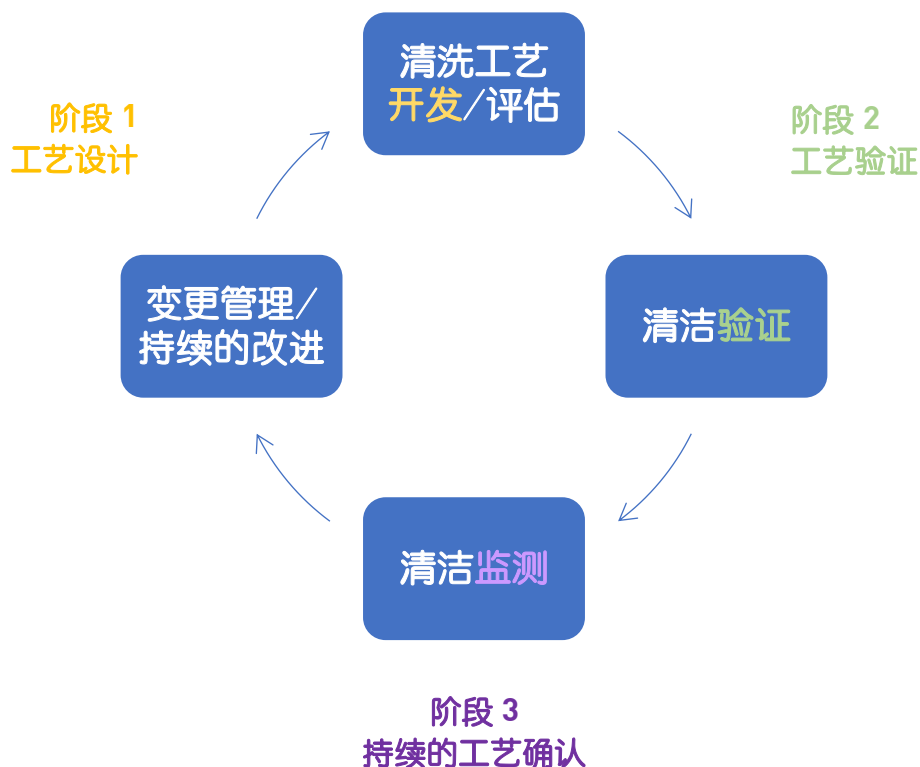
### 背景

清洁验证是近年来，国内外制药企业与监管机构关心与讨论的热点话题。在各国与各地食品药品监督管理局（FDA）的检查中，清洁验证的问题位于最常见十大检查缺陷之一。

在中国，清洁验证的实行开始于2011年。中国卫生部于2011年春，发布2010版《药品生产质量管理规范（2010修订）》（GMP 2010）。其中，第一百四十三条，第一次明确提出了对与药品直接接触的设备表面，需要做清洁验证。

**第一百四十三条** 清洁方法应当经过验证，证实其清洁的效果，以有效防止污染和交叉污染。清洁验证应当综合考虑设备使用情况、所使用的清洁剂和消毒剂、取样方法和位置以及相应的取样回收率、残留物的性质和限度、残留物检验方法的灵敏度等因素。

清洁验证，是工艺验证的一部分。现在的流行趋势，认为它也应该应用药品生产的生命周期的规律。建议在药品研发及最初生产工艺设计时，就制定出清洁验证的标准操作规程SOP。



清洁验证样品的分析方法选择有很多，比如液相色谱LC、气相色谱GC、气相色谱质谱联用GC-MS、紫外UV、滴定、电导率、总有机碳TOC、pH等。无论选择何种分析方法，均需要根据GMP指南，在清洁验证SOP的设计阶段，通过分析方法的方法验证。

选择强有力的分析方法，对于清洁验证样品的检测，非常关键。Sievers分析仪建议您，对于有机的目标化合物，选择总有机碳TOC方法，事半功倍。

## TOC方法的优势

1. 检测灵敏度非常高，达到 ppb ( $\mu\text{g/L}$ ) 级别  
通常 LC 的检测限均在 ppm ( $\text{mg/L}$ ) 级别。一般来说，清洁验证的样品是非常干净的水样，与清洁前的清洁用水无任何肉眼可见的差异，GMP 要求其无肉眼可见的颜色与异物。这样的样品，经常低于 LC 的检测限，仪器报告“未检出”。如果采用 TOC 方法，则可以准确检测低浓度样品。
2. 分析时间短，一般 2-6 分钟  
相比于 LC 动辄 1-2 个小时的分析时间，TOC 的分析时间非常短，一般单次分析时间仅 2-6 分钟。Sievers 的高端 TOC 仪，分析时间仅 2 分钟。

3. 方法稳定性好，仪器校准周期通常在 3 个月至 1 年  
不同于 LC 的方法，由于色谱柱的老化、流速的改变等原因，样品出峰的保留时间易于漂移，需要每次检测前，使用标准品校准仪器。TOC 方法的校准稳定性很长，一般校准一次可以稳定 3 个月以上。Sievers 的高端 TOC 仪，稳定周期达到 1 年。即一年校准一次即可。
4. 消耗品成本低  
相比于 LC 高纯的流动相、昂贵的色谱柱，TOC 的消耗品成本低很多，仅为 UV 灯与化学试剂盒。

自1993年美国食品药品监督管理局US FDA出版《清洁验证检验指南》(Inspection Guide on Cleaning Validation) 以来，多项研究已发表，证明了总有机碳分析法在检测污染物含量方面可以胜任。总有机碳TOC分析法是在评估清洁有效性时，检测污染物残留的一种可接受的方法。总有机碳分析法适合质量保证检测、设备放行、USP水放行、棉签采样、淋洗采样、原位清洗(CIP)应用和在线过程控制。总有机碳和电导率分析法可代替专属性品种和清洗剂残余检测法。

在美国与欧洲，经过了过去20多年对清洁验证工作的探索，目前有大约超过一半的药企，清洁验证的分析方法采用总有机碳TOC法。



### 设计阶段

TOC 在设计阶段很重要，重点 1) 生产设备的预设用途 2) 清洁剂与化合物 3) 取样方式与取样位置 4) 回收率研究 5) 限度 6) 分析仪器确认 7) 方法验证



### 验证阶段

TOC 取样用于生产设备的PQ过程，包括确认工艺参数 (TACT) 的步骤，并能够满足预定的限值。



### 连续的确证阶段

TOC 取样，通过常规监测，用于确认清洁工艺仍处于验证状态。

为了更好地帮助全球的制药企业采用简单便捷的 TOC 方法，开发清洁验证的 SOP，Sievers 分析仪专门编写了《清洁验证支持包》，支持您快速使用 TOC 方法，建立清洁验证的 SOP。



清洁验证支持包

---

### 目录

修订记录	2
许可协议	3
1.0 清洁验证支持包概述	4
2.0 清洁验证概述	5
3.0 清洁验证计划指南	7
4.0 清洁验证主计划指南	9
5.0 建立可接受标准	12
6.0 可清洁性的实验室测定	16
7.0 TOC 方法开发	17
8.0 在清洁验证中使用 TOC 的方法验证	18
9.0 清洁验证的回收率研究	21
10.0 参考文献	22
11.0 许可协议	23
12.0 商标和专利	24
13.0 ISO 9001 认证	25
附录 A: 清洁验证主计划模板	26
附录 B: 可清洁性研究模板	28
附录 C: 方法开发流程图	31
附录 D: 方法验证任务模板	32
附录 E: 方法验证报告模板	38
附录 F: 淋洗法回收率研究模板	47
附录 G: 擦拭法回收率任务模板	51

---

- 1 -

CVD 50000-01 CS Rev. A

此文档为有偿销售文件，  
如您有意购买，请联系我们。



扫二维码，  
关注 Sievers 分析仪官方微信。

请访问以下网站并点击“联系我们”，查询当地代理：[cn.sieversinstruments.com](http://cn.sieversinstruments.com)。

300 00118 CS Rev D

\*苏伊士的商标，在一个或多个国家注册。

©2017 年苏伊士。版权所有。