生产设备清洁残留的未知峰调查策略

Investigation of Unknown Peaks in Cleaning Residues of Production Equipment

郭 锋，张少坤，徐凌霞，苏万福，鲁 林
（扬子江药业集团有限公司，江苏泰州 225300）

GUO Feng, ZHANG Shaokun, XU Lingxia, SU Wanfu, LU Lin
（*Yangtze River Pharmaceutical Group Co., Ltd., Taizhou 225300*）

摘要：设备清洁后擦拭样品、淋洗水样品检测时出现未知峰，是生产过程中的一类典型、重要的偏差。随着药品监管法规要求的不断提升，药品生产中的偏差处理日益受到关注，而清洁残留的未知峰调查更是大多数制药企业相对薄弱的环节，甚至是盲区。本研究总结了多年工作经验，在业内首次对生产设备清洁验证/效果确认中检测出未知峰的偏差调查方法进行梳理，形成了较为完整的调查思路，即化验室调查、车间调查和涉及产品的处置评估与措施，以期为其他制药企业的生产设备清洁残留未知峰调查提供参考。

关键词：清洁验证；清洁效果确认；清洁残留；未知峰；偏差调查

中图分类号：R954 **文献标志码**：C **文章编号**：1001-8255(2022)08-1217-05

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.08.019

清洁验证作为国内外药品生产的检查重点[1—6]，是确保药企生产设备清洁效果的有效手段[7—8]。对生产设备的清洁管控，已由简单的设备清洁理念上升为清洁验证全生命周期管理，即在清洁验证后对清洁设备进行定期检测，对与物料直接接触的设备表面的清洁残留物进行检测，以确认清洁效果持续有效。但是，因企业缺乏对设备清洁全生命周期的管控导致的重大药害事件却依然历历在目[9]。如何更好地实现清洁验证全生命周期管理以确保产品的质量，以及当在设备清洁残留监测中检出未知峰后，如何对未知峰进行界定和评估，成为困扰业内的难题。

本研究总结了多年工作经验，在业内首次对生产设备清洁验证 / 效果确认中检测出未知峰的偏差调查方法进行梳理，并提供了完整的调查思路，以期为其他药企实施设备清洁验证全生命周期的管理提供参考。

收稿日期：2022-03-23

作者简介：郭 锋(1987—)，男，中级工程师，从事药品质量信息研究。

E-mail：guofeng@yangzijiang.com

1 生产设备清洁残留未知峰的识别

一旦生产设备清洁残留中检出未知峰，很可能需要中断车间生产，甚至可能造成产品的报废。因此，该类型的偏差存在调查时间紧、调查技术难度大和影响范围广等问题。清洁验证样品中检出未知峰时，首先要对未知峰进行确认，初步判定未知峰是否来源于样品本身。最有效的方式之一是增加拭子、取样溶剂和取样瓶等空白对照，并将样品的色谱图与相关的空白对照图谱进行比对和甄别，排除未知峰来源于拭子、取样溶剂和取样瓶等因素。在确认未知峰来源于样品后，应首先启动偏差调查。

生产设备清洁残留中未知峰的调查，涵盖化验室检测、车间生产、产品处置与措施（见图 1）。因此，该类型的偏差调查可分为 3 个阶段开展，即化验室调查、车间调查、涉及产品的处置评估与措施[10]。以下将以共线生产 2 种片剂（A 和 B）的某一生产线为例进行阐述，假设产品 A 生产后的设备（如压片机）清洁不彻底，继续生产产品 B 时，则可能存在产品 A 处方中的某些成分残留污染产品 B 的情况。当图 1 中“是否产品残留”的回答为“是”时，表明通过检测分析证明未知峰与共线产品（主

药或其处方中的成分）是同一物质；由于在进行清洁验证 / 效果确认时，化验室可能在当天同时检测该产品，因此还要排查化验室污染的可能性。

2　化验室调查

尽管检测样品来源于车间，但化验室作为偏差发现的第一现场，充分、详实地调查化验室现场成为第一要务。化验室调查可分为 2 个方向，即确认未知峰成分和排查化验室检测的交叉污染。

2.1　确认未知峰成分

当产品 A 的清洁验证样品中检出未知峰时，首先需要分析相关色谱图，并回顾化验室的检验操作过程，即仪器运行过程中各个参数（如压力）是否稳定、未知峰是否为系统“鬼峰”或由基线波动造成、是否可能为紫外光谱的末端吸收、运行时间的设置是否合理（可能导致上一针的检测成分残留至下一针中）等。

初步排除以上因素后，则须着重考察产品残留的可能性，甚至共线产品的污染。因此，在该调查阶段，需在运行序列中增加对照溶液进行定位，如产品 A 的成品、相关的杂质以及共线产品 B。尽管清洁验证对主成分的残留进行了控制，一般并未要求对辅料的残留进行限制 [1,4]，但并不意味着可忽视辅料甚至清洁剂等的残留 [11]。

一般情况下，应在清洁验证分析方法开发阶段，考虑辅料、清洁剂残留对共线产品的影响，并在后续清洁验证 / 清洁效果确认方案中，明确是否应关注辅料、清洁剂残留。经过风险评估后，若确认辅料的残留对共线产品无影响，则清洁验证时无需考虑辅料的残留；但检出未知峰时，在调查未知峰来源的过程中，可能仍需要使用辅料进行定位。需要注意的是，选择辅料进行定位时，不合适的辅料供试品浓度可能会影响最后结果的判断。笔者曾参与

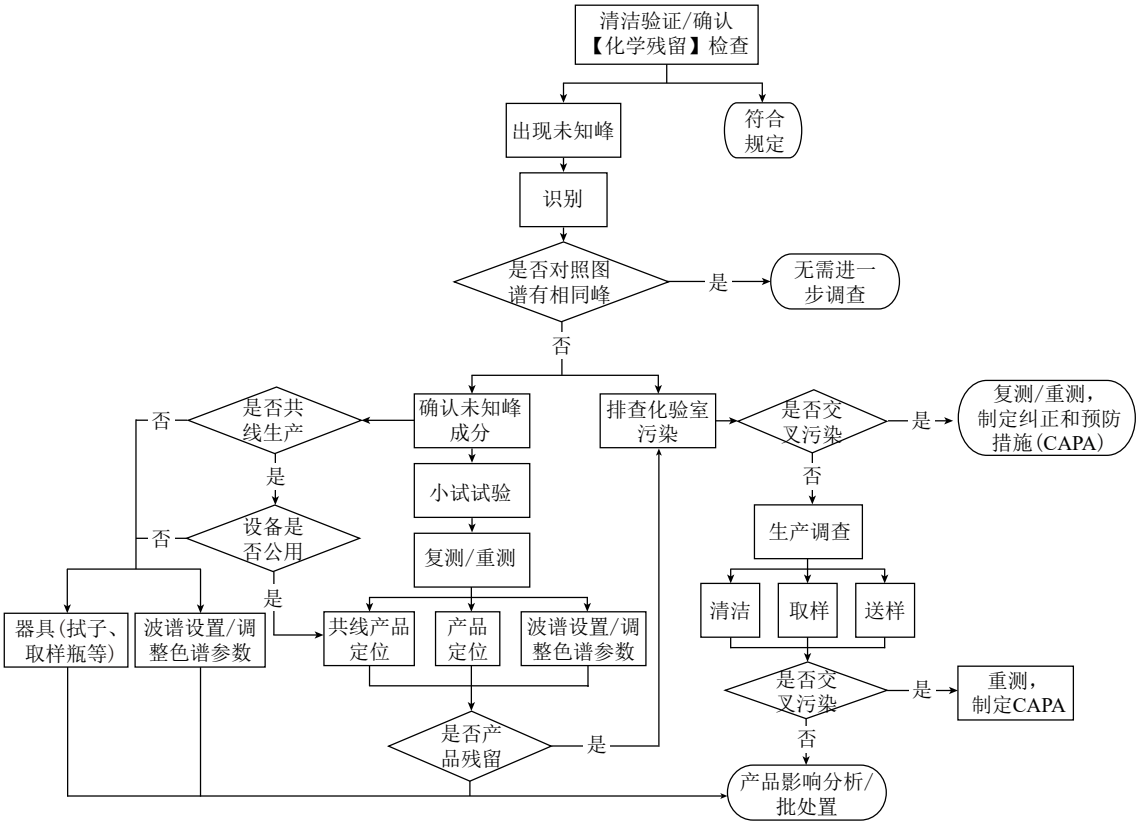


图 1　清洁验证 / 效果确认中未知峰的调查流程图

Fig.1　Investigation Flow Chart of Unknown Peaks during Cleaning Validation/Effectiveness Validation

过一起偏差调查，共线生产的产品 1 和 2（先生产产品 1，再生产产品 2）均使用辅料 3，产品 2 生产结束、清洁后，进行清洁效果确认的检测；当在进行未知峰 X 的调查中，在色谱运行序列中增加产品 1 和 2 的定位，但是产品 1 和 2 的供试品溶液中，辅料 3 的浓度不一致（辅料 3 在产品 2 处方中的比例低），在产品 2 的供试品溶液中未出现保留时间与未知峰 X 一致的峰，而产品 1 的供试品溶液中出现了保留时间与未知峰 X 一致的峰；根据该现象，即判定未知峰 X 来源于产品 1 的残留。实际上，后续调整产品 2 的供试品溶液浓度，并使用辅料 3 平行进样，证实未知峰 X 为辅料 3。

通过定位溶液，从色谱图的保留时间上可初步推断未知峰的成分；但相同的色谱保留时间仅是必要条件，不能作为证明未知峰为同一物质的充分条件。寻找新的方法进一步佐证成为必然选择。常见的方式如适当地调整色谱条件（如流动相比例），以观察色谱峰保留时间是否会发生变化；若保留时间仍然一致，则可进一步通过紫外光谱、质谱等进行佐证。以美国 Agilent 公司色谱仪为例，使用二极管阵列检测器（DAD），在仪器参数“Spectrum”中设置 190 ～ 400 nm 全波段扫描，观察相同保留时间下色谱峰的紫外扫描光谱图。若全波段紫外扫描光谱的吸收曲线一致，则未知峰与相应定位溶液为同一物质的可能性非常大。若企业具备相应的质谱检测条件，可进一步进行质谱鉴定。质谱鉴定时，最好使用原色谱柱以减少色谱柱变化带来的变异。若未知峰检测的色谱条件中，流动相含有高浓度的缓冲盐，则会降低待测物在质谱检测器中的响应，因此可能需要改变原色谱条件中的流动相组分，这给质谱鉴定带来了一定的不确定性。

2.2 排查化验室的检测交叉污染

化验室检测时交叉污染的排查与未知峰成分的确认可同步开展。尤其是若初步确认了未知峰的成分，但不确定是否为车间清洁残留时，则更需要对化验室进行排查以排除检测中的交叉污染。事实上，产品 A 的中间产品、成品与产品 A 或 B 的清洁验证样品的检测可能在同一天进行，甚至可能共用同一个称量室、样品处理间。

化验室应从空间、时间 2 个维度对样品进入化验室、检测等过程进行全方位调查，涉及样品接收、样品存储、样品溶液制备等环节，具体内容见表 1。

3 车间调查

车间调查也可与化验室调查同步开展，除非化验室调查证明未知峰来源于化验室检测污染或拭子、取样瓶、取样溶剂等引入，具体内容见表 2。涉及的设备清洁位点可能是在线清洗（clean in process，CIP），也可能是手工清洗，因此调查的关注点存在差异。若设备清洁位点是 CIP，首先应查看该设备是否还有其他清洁验证取样点，并分析、比较检出化学残留的取样点与其他取样点的差异，然后回顾当日清洗时设备的参数设置，以及当日清

表 1 化验室交叉污染排查的问题清单

Tab.1 Checklist of Cross Contamination Inspections of Laboratory

房间	须调查询问的问题	备注
收样室	收样室在接收样品时，是否对样品包装的完整性进行检查	查看外包装的完整性
	在样品贮存的环境中，与其共同存放的其他物品是否会引入污染	若存在产品共同存放的情况，则须调查产品的存在形式和包装形式
	化验员领取样品时，是否核对外包装以及样品性状	查看取样瓶的完整性，并检查取样瓶中是否存在肉眼可见的异物
检测室	化验员在领取样品后，是否将样品暂存在检测室的暂存处，与其共同存放的其他物品是否会引入污染	若存在与产品共同存放的情况，则须补充调查产品存在形式和包装形式
	检测人员制备样品溶液的操作顺序，是否会导致器具（如移液管、移液器）的交叉污染	关注样品制备的顺序，是否先制备阴性对照溶液、供试品溶液，最后制备对照品溶液
	当天在同一空间下，是否有其他化验员在检测相关产品，或使用相关的对照品	相邻试验桌化验员的检测情况，以及是否存在器具借用、混用的情况
天平室	在空间路线上存在交叉，如天平室	是否有不同化验员在同一时间称量产品与对照品
超声室	在空间路线上存在交叉，如超声室	是否有不同化验员在同一时间使用同一超声仪处理供试品或对照品溶液；是否存在容量瓶倾倒的情况

洗设备的运行状态；在必要的情况下，须开展小试，对偏差涉及的清洁位点的清洁效果进行检验。

相较于CIP，手工清洗的变异性给清洁效果带来了更多的不确定性。若该清洁位点为手工清洗，则主要分为拆卸、转运、清洗、存放等过程。因此，清洁验证/效果确认的样品中若检测出残留，应着重关注操作工的清洗过程与QA巡检员的取样过程。对车间的生产环节进行调查，应着重关注该检出未知峰的取样点与其他取样点的差异。假设某配制罐中有3个取样点a、b、c，仅仅在取样点b检测出未知峰，则首先应分析设备中取样点b与取样点a、c的差异，QA取样员在对3个取样点进行取样时是否发生了特定事件，以及送样员在配送、转移清洁验证/效果确认样品的过程中是否发生了特定事件。

由于车间调查主要采用询问、回忆的方式，缺少数据分析，可能需要借助监控视频；在进行询问时，应设计问答表，避免出现形而上的调查。若在车间调查中发现存在最大可能原因，则须对该最大可能原因开展假设性试验进行验证；如推测擦拭样品中的残留物可能来源于拭子与原料药的交叉污染，则须参照拭子与原料药的接触方式、接触浓度、原料药存在状态等条件进行模拟和挑战试验。

4　涉及产品的处置评估与措施

通过化验室调查与车间调查，若确认了未知峰的成分，并证明确实是共线产品的清洁残留，则须对残留量进行计算。若残留量低于标准限度，则风险可接受；若残留量大于标准限度，则涉及产品须报废处理。

对产品的处置，仅是对已出现错误的纠正，而如何防患于未然，则是清洁残留未知峰调查的初衷。基于质量源于设计（QbD）理念，首先须在清洁验证的方法开发与转移阶段，提前识别产品在不同板材表面残留的可能性，并对易残留的产品，尽可能对涉及的设备或部件采取专用的方式，以从源头杜绝交叉污染的可能；其次，尽可能选择CIP模式清洁设备；最后，对于手工清洗的设备应制定“防呆措施”，并加强现场5S管理（包括整理、整顿、清扫、清洁、素养5个项目）与目视化管理，避免人为疏忽造成的疏漏。

5　总结与讨论

对于未知峰的调查，很多人存在一个疑问：若通过调查，证明未知峰非主成分残留，也非共线产品的主成分残留，调查是否可以结束？是否需要穷究，找到未知峰的来源？人力是有限的，而调查是无限的。对此，笔者建议，调查应至少排除未知峰非主成分残留以及共线产品的主成分残留，而继续调查的深度，则须结合具体的案例以及具备的资源而定。

清洁验证化学残留的检测，仅仅只是辅助的检测手段，协助研究人员判断设备表面的清洁效果。根据QbD原则，应从设计的角度考量，在生产工艺的设计之初就对设备进行合理选择、设计，从根源上避免产品的交叉污染。美国FDA检查专家也书写案例提醒制药企业思考如何清洁和避免交叉污染的问题[8]。生产设备的清洁和防交叉污染，是一个任重而道远的问题；随着新疗法（如细胞和基因疗法）的不断涌现，制药企业将面临更多的挑战。

表2　车间调查问题清单

Tab.2　Problem List of Workshop Survey

涉及环节	须调查询问的问题	备注
CIP	是否还有其他清洁验证取样点，检出化学残留的取样点与其他取样点的差异；当日清洗设备的参数设置，清洗设备的运行状态是否出现异常	在必要情况下，须开展小试，对偏差涉及的清洁位点的清洁效果进行检验
手工清洗	操作工是否按照岗位标准作业程序(SOP)的要点进行清洗	参照SOP，详细询问细节，如采用超声清洗工序，须考察超声时间、超声频率的设置；询问当日操作与平常操作中的差异点
取样器具	拭子、取样瓶、取样溶剂的来源与包装；器具传递进入洁净区的方式	一般化验室检测时，应增加空白拭子、取样瓶、取样溶剂作为对照，但器具的污染可能有不均一性；关注公用的耗材
取样	质量保证(QA)巡检员取样的顺序；检出化学残留的取样点与其他取样点的差异	取样过程是否发生了特定事件
转运	送样员转运清洁验证/效果确认样品的方式和条件是否符合SOP要求	转运过程是否发生了特定事件

参考文献：

[1] ICH Q7. Good manufacturing practice guide for active pharmaceutical ingredients [EB/OL]. (2000-11-10) [2021-12-08]. https://database. ich. org/sites/default/files/Q7%20Guideline. pdf.

[2] FDA. Guide to inspections validation of cleaning processes [EB/OL]. (2014-08-26) [2021-12-08]. https://www. fda. gov/validation-cleaning-processes-793.

[3] EU. Guidelines for good manufacturing practice for medicinal products for human and veterinary use [EB/OL]. (2014-08-13) [2021-12-08]. https://ec. europa. eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-4/chapter 5. pdf.

[4] WHO. Good manufacturing practices: guidelines on validation [EB/OL]. (2020-05-03) [2022-01-15]. https://www. who. int/medicines/areas/quality safety/quality assurance/WHO TRS 1019 Annex3. pdf.

[5] APIC. Guidance on aspects of cleaning validation in active pharmaceutical ingredient plants [EB/OL]. (2016-09-12) [2022-01-15]. https://www. researchgate. net/publication/327206607Regulatory Aspects of Cleaning and Cleaning Validation in Active Pharmaceutical Ingredients.

[6] 中华人民共和国卫生部. 药品生产质量管理规范(2010年修订) [EB/OL]. (2011-01-17) [2022-01-15]. http://www. gov. cn/gongbao/content/2011/content 1907093. htm.

[7] 柴发永, 柏建学, 刁兴彬, 等. 药品清洁残留分析方法有关概念及影响因素的探讨[J]. 中国药事, 2021, **35**(7): 814-821.

[8] CHAPMAN J. Cleaning and cross-contamination issues with an encapsulator: CGMP inspection case study by FDA national drug expert Ileana Barreto-Pettit [EB/OL]. (2020-06-11) [2022-01-15]. https://redica. com/pharma-cleaning-and-cross-contamination-issues-with-an-encapsulator-cgmp-inspection-case-study-by-fda-national-drug-expert-ileana-barreto-pettit.

[9] 侯珂露, 黄 琳, 封宇飞. 我国药品质量相关的药害事件的回顾性分析[J]. 中国医院药学杂志, 2020, **40**(6): 640-643.

[10] 郭 锋, 甄全伟, 戴海潮. 偏差管理在制药企业中的实施[J]. 上海医药, 2021, **42**(13): 51-54.

[11] LOPOLITO P, HOUTTE O V, DION M. Cleaning validation considerations for automated washing systems [J]. *Pharm Eng*, 2017, **37**(2): 48-54.