

清洁验证中的目视检查要求

徐文斌

背景

近期，FDA 针对某些企业的清洁验证目视检查发布了 483 警告信，摘录如下：

- 2018 年 2 月 5 日和 2018 年 2 月 8 日，在对生产车间 XX 区域你们用于不同 API 生产工艺的 XX 检查期间，你们公司未能充分清洁和目视检查 XX：
- (b)(4)-3109 用于 XX 原料药/中间体的生产：我发现在 XX-3109 内直接接触药品的区域有类似变色的地方。该非专用 XX 的状态标识为已清洁。
- (b)(4)-3139: 发现用于保护 XX-3139 的 XX 和 XX 的垫圈用聚四氟乙烯带包裹，已经开始散开。发现在 XX 底部有聚四氟乙烯带掉落的碎片。另外，发现在 XX 内部有白色粉状残留。该设备的状态被标为已清洁，设备使用日志上有记录目视检查。
- (b)(4)-3137: 发现在此 XX 的边沿有 XX 残留和黑色残留。另外，发现位于 XX 底部的 XX 螺栓与药品有直接接触，已有 XX 变色。在 XX 底部有一个孔洞，显示 XX 已受损。该设备使用日志记录了该设备确认是在 2017 年 12 月 29 日完成的，此非专用设备的状态标识为已清洁。

2018 年 4 月，EMA 发布了基于风险防止药品生产中交叉污染以及“共用设施中不同药品生产风险识别所用基于健康的暴露限设定指南”实施问答（以下简称 Q&A），其中，新增的问答 8 对清洁验证中的目视检查提出了要求。

说明

在 Q&A 中，问答 8 对目视检查提出了要求，可分为四个方面：

1. 考虑到现场的具体情况，建立产品残留物目视检查的阈值

当前，国内的药厂建立此类阈值的情况还是比较少的。更多的情况是，依据执行人员的经验进行清洗后的目视检查，主观性强，重复性差异大。造成此现状的主要原因在于人员的主观认识不足，不知道应该建立目视检查的阈值或不知道如何建立。

为了澄清目视清洁的要求，需要建立目视检查的阈值。即为各种材质的表面建立目视检查的清洁残留限度值。具体方法：配制浓度为 a 的目标清洗物溶液，按照不同的稀释比例进行稀释，如，a/10, a/100, a/1000, a/10000 等等。将不同浓度的溶液涂布在不同的材质表面上进行干燥。要求执行人员在与现场等同的条件下，逐一进行目视检查。依据检查人员能够目视看到的残留物，建立此清洁程序的目视检查的阈值。

2. 目视检查应包括产品接触表面和非产品接触表面

产品直接接触的表面为关键表面，对表面的材质和光洁度等有相应的要求。一旦产品滞留在此接触表面，将可能通过机械转移（Mechanical transfer）的机理对下一批产品产生污染、交叉污染或混淆的风险。对非产品接触表面，上一批产品可能会沉降在此类表面上，在下一批产品生产时，因为某种原因，沉降物再次飞扬到空气中，进而转移到下一批产品中，造成交叉污染。因此，产品接触表面和某些特定的非接触表面都目视检查的目标。

3. 书面规程应明确需目视检查的表面

产品的目视检查阈值以及需要检查的产品接触和非接触表面都应该记录在书面规程里，包括目视检查的环境条件（如，照明，检查距离等），此规程应得到批准。

4. 执行人员的资质要求：

清洁验证是个非常关键的活动。对目视检查的人员具有一定的资质要求（如，培训和经验）。首先，检查人员应经过特定的培训，熟悉目视检查的要求。其次，定期对检查人员进行视力检查，确保其视力在一定水平上，不会影响目视检查结果。再次，应定期对目视检查人员进行相关的考核或练习，比如

使用已建立的目视检查的阈值样本对执行人员进行测试，提高其对残留物的敏感程度。注意：更换检查人员应该慎重，不能用简单的培训代替检查人员的全面技能（如，教育、知识、经验、技能等）。

总结

目视清洁是清洁验证的必备的可接受标准之一，是必不可少的要求。任何系统/设备清洁验证之后，其表面必须是目视清洁的，没有目视可见的物质残留。目视可见原本是个比较模糊的概念，在 Q&A 中进行了澄清，可以有效的指导企业进行清洁验证工作。

JUSTA