关于药品生产结束后“清场”问题的探讨

“清场”是药品生产操作最基本的组成部分之一——清场是制药企业为了避免本次生产活动对下次药品生产产生负面质量影响而做的清除工作。清场这个话题经常被药企同行谈论，但一直存在一些让大家纠结的问题。本文立足于对国内现行 GMP 及其附录条款的学习与理解，结合药品生产的实际情况提供了一些见解，对一些令同行困惑的问题进行了探讨并给出建议，以便达成共识，帮助同行正确理解法规要求，合理处理现实生产中的问题。

文 / 康晓霞

曾经，某药厂因清场管理疏漏，造成生产操作人员误将有毒的尾液混于产品中，使多个批次药品被污染，导致了严重后果，这为我们敲响了警钟。

笔者对中国药品生产质量管理规范（GMP）中与清场有关的法规条款进行了梳理，具体如下：

现行版 GMP 第 194 条明确提出了每次生产结束后的清场要求、清场内容，以及再次生产前对上次清场情况的确认。

现行版 GMP 第 201 条明确了“每批药品的每一生产阶段完成后必须由生产操作人员清场，并填写清场记录。清场记录内容包括：操作间编号、产品名称、批号、生产工序、清场日期、检查项目及结果、清场负责人及复核人签名。清场记录应当纳入批生产记录”。与 1998 版 GMP 相比，对清场记录增加了“操作间编号”的内容，提出了要有“清场复核人”，但未明确复核人必须是 QA 人员。

现行版 GMP 第 203 条规定了包装前检查内容包括：场所、包装线、印刷机及其他设备均已处于已清洁或待用状态；无闲杂物品，即包装现场已无上批遗留的产品、文件和与本批产品包装无关的物料；且包装前的检查结果应有记录。

笔者将基于法规要求以及清场工作内容，针对业内比较关注的，以及有争论的几个有关清场的具体问题，进行探讨。

关于“清场开始时间”与“清场有效期”的问题

清场既包括彻底清理现场的物料、文件等，又包括按规定对工具、容器、设备、管道进行拆洗、消毒（灭菌）。上述任何一项内容与预定标准不符，就无法认定清场“合格”。

从 1998 版 GMP 第 73 条、现行版 GMP 第 194 条和第 201 条可以看出：生产工序的清场要在生产结束后进行。实际实施中，清场工作不能拖得太久，清场后到下次生产的时间间隔不宜拉得太长。

在清场工作中，最难、最耗时的，就是设备清洁。它涉及到关键零部件的拆卸、清洁、消毒 / 灭菌等操作。

在现行版 GMP 附录《确认与验证》第 43 条明确了设备清洁验证“应当考虑设备使用后至清洁前的间隔时间以及设备清洁后的保存时限对清洁验证的影响”。

因此，完全可以将通过设备清洁验证确定的“对已使用过的设备开始进行清洁的最长保留时间”，与“已清洁设备用于下次生产前的最长保留时间”，作为最迟的“清场开始时间”与“清场有

本文作者就职于苏中药业集团股份有限公司。

效期”。

对于“清场开始时间”，一般认为应该是生产结束后立即清场。但“最迟”的清场开始时间不能迟于清场前的“脏”设备的“闲置时限”。如果生产结束后，在超过了“脏”设备“闲置时限”时再进行清场，设备上残存的物料就难以完全清除，无法达到清洁验证的效果，会导致下次生产出现产品质量不合格的风险。

对于“清场有效期”可以肯定的是，最长也不能超过清场后的“净”设备的“放置时限”，如果下次生产时间超过了“净”设备的“放置时限”，所生产产品检验不合格的可能性就会增大。

现行版 GMP 第 203 条对包装工序只强调了包装前的检查，未提及对前一批包装结束后进行清场。这主要是源于待包装药品已完成了“内包装”操作。只要待包装产品的贮存条件符合药品“贮藏”要求，对内在质量就基本上没有影响。但笔者认为：对一批药品包装结束后，还是应该立即进行清场，不清场会存在“混淆与差错”的风险。

另外，要想确保“清场有效期”真正有效，还需要保证无菌药品生产的洁净区空气净化系统是连续运行的（见无菌药品附录第 38 条）；非无菌制剂产品宜经过风险评估，确定在不生产时间段净化空调的运行方式。笔者认为不生产时至少应启动值班运行模式，以维持相应洁净级别要求。

关于“清场操作与管理的人员”问题

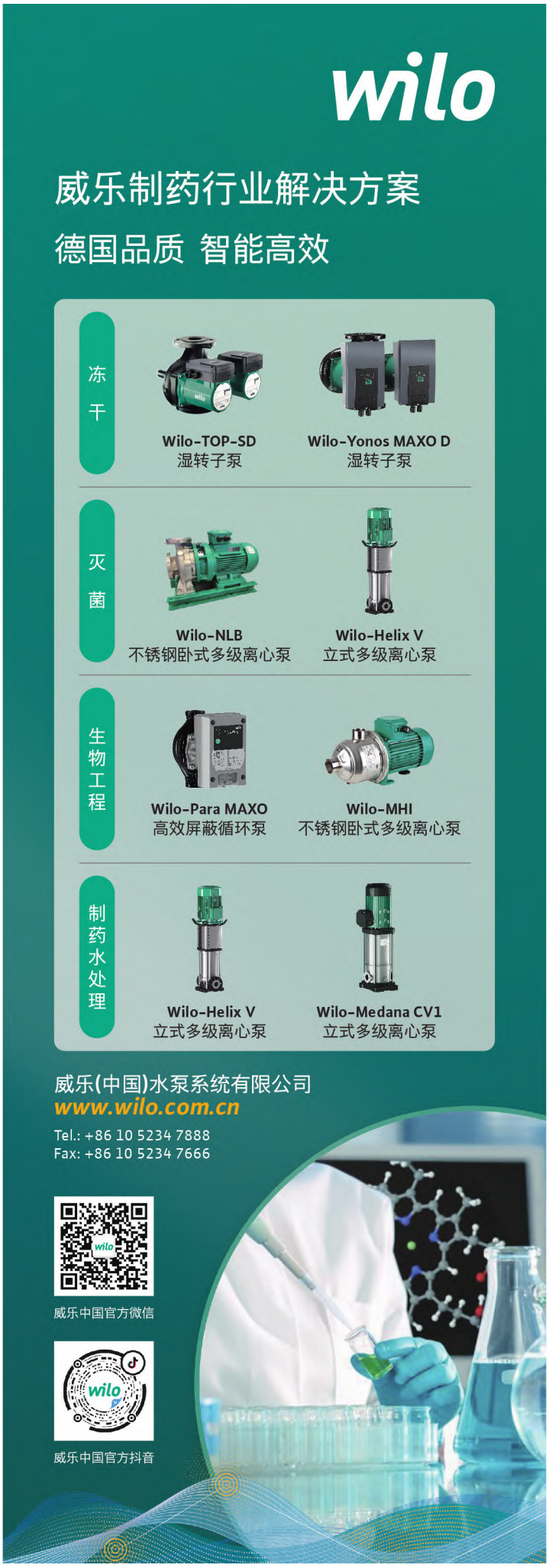
作为一名药品生产企业工作者，笔者竟曾听说有些企业在生产结束后，为了保证操作人员有足够的休息时间，让非本工序生产人员进行清场，这是一种非常错误的做法。

清场完全不同于“大扫除”，尤其是对于无菌制剂的生产来说。应该由有丰富生产经历且经专门培训考核合格的人员，经授权后进行清场操作及清场检查。不了解具体产品生产工艺（如哪些生产环节最易使物料散失）及基本设备原理（如设备哪些部位最易“藏污纳垢”）的人，是很难针对“关键点”做好清场工作的。

另外，清场并非参与人员越多越好。生产车间可授权工段长进行培训和考核，培训考试合格者才有进行清场操作的资格，才有进行清场检查和下达清场合格许可的权力，而且清场操作与清场检查不得由同一人担任。

质量部人员宜定期参与清场，以真正掌握清场工作要点，便于评价清场的有效性。清场检查人员既可以是现场 QA 人员，也可以授权由车间生产人员承担。

人是药品生产过程及药品生产环境最大的污染源之一。在无菌药品生产中，洁净级别越高的生产区，进入的人员越少越好。这应该也是现行版 GMP 第 201 条中只提出了要有“清场复核人”，但没有明确必须是 QA 人员的主要原因。 所以，笔



广告

在清场工作中，最难、最耗时的，就是设备清洁

者认为：至少无菌生产的 A/B 级洁净区域清场检查，宜由本区域生产班长负责。若为非无菌制剂生产区域，应该由 QA 进行清场检查。

关于“清场记录如何纳入批记录”中的问题

“写我所做，做我所写，记我所做”是所有从事药品生产质量管理工作人员执行 GMP 的最基本要求。

因此，进行清场操作，一定要有“清场记录”。我们完全可以将清场记录作为批生产记录与批包装记录的一部分，纳入到批记录中去。

目前多数药品生产企业采取发放“清场合格证”，将其张贴于批记录当中的习惯性操作。在 1998 版 GMP 和现行版 GMP 的具体条款中对填写清场记录的要求非常明确具体，但均没有提及“清场合格证”。这意味着清场记录记载的内容较清场合格证更为详尽，其功能已经包含了“清场合格证”的预期作用。

而现行版 GMP 基本采用的是欧盟的 GMP 要求，因此笔者认为应当改变原有的习惯：有清场记录即可，为了照顾实际使用，可采用清场记录的副本，作为操作间已进行了清场的证明。

当然，也可继续延用传统做法，将清场合格证正本附入本批生产记录，作为工序生产结束后已完成清场的凭证；而副本放在现场，附入下批次本工序批生产记录，作为准予生产凭据。

但是，不论是清场记录还是合格证，都必须由生产现场 QA 人员或指定的生产人员（如无菌生产的 A/B 级洁净区域）确认清场合格。

关于“大清场与小清场”的问题

在国内制药行业里有“大清场”和“小清场”的提法。按照英文原文较准确的定义是彻底清场（MAJOR CLEANING）和简单清场（MINOR CLEANING）。

小清场（即简单清场）主要是对同品种、多批次连续生产过程中，批与批之间清场活动的适当简化，一般仅需将上批生产的产品与剩余物料、文件等清除出生产现场，对设备表面及环境进行清洁。

实施小清场应进行验证与风险评估，以证明确认多批生产后设备中的物料残留对微生物滋生等影响的风险可控。进行验证时，关键的验证指标是实施小清场的最多生产批次与最长间隔周期。两项均要“达标”。

小清场主要适用于非无菌制剂的生产，对质量风险相对较高的无菌制剂等，每批产品生产结束后，均必须实施大清场（即彻底清场）。另外，在非无菌制剂的生产中有不合格品产生时，笔者认为也必须进行彻底清场。

特别需要提醒的是：清场效果的验证是针对大清场而言的，因为验证的目的是保证上一产品对下一产品的残留在允许的范围内。

结语

在药品生产的每道工序结束后，对本批生产所用文件 / 记录，剩余物料 / 产品的清除，对环境及设备的清洁，是防止混淆 / 差错、药品污染和交叉污染的必要手段。正确理解法规要求，并将要求采用灵活合理的方式应用到生产实际上，显得尤为重要。希望本文所阐述的一些个人见解，能够为药企从业人员对正确开展清场工作提供有益的参考。