# 配液单元清洁工艺的开发

周志军[#]，汪菲菲[#]，黎　丽，赵　颖，刘　宇，韩　韧[*]
（国药集团武汉生物制药有限公司科研开发部，湖北武汉 430207）

**摘要**：为开发生物制品配液单元原位清洗（CIP）的清洁程序，本研究分两阶段进行优化。第一阶段去除原程序中注射用水清洗的蓄水步骤，对 5 个管罐清洁后取样全检，随后连续 3 d 每日测微生物限度，重复 3 轮。以 3 轮清洁保持时间最小值为清洁后时效。第二阶段将优化程序拆分为生产后 CIP（纯化水预清洗 + 碱清洗）和生产前 CIP（纯化水 + 注射用水清洗），选择代表性罐及最难清洁物，经预设污物保留时间、挂碱保留时间、清洁后保持时间后取样检测，重复 2 轮。最终确定清洁工艺参数（CIP 程序、清洁前时效、挂碱保留时间及清洁后时效），用于生产过程中的同步清洁验证。

**关键词**：生物制品；配液单元；清洁工艺；原位清洗；清洁前时效；挂碱保留时间；清洁后时效
**中图分类号**：TQ460；TQ464　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2025)12-1576-07
**引用**：周志军，汪菲菲，黎　丽，等．配液单元清洁工艺的开发［J］．中国医药工业杂志，2025, **56**(12)：1576-1582．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.12.012

# Development of Cleaning Process for Solution Preparation Unit

ZHOU Zhijun[#], WANG Feifei[#], LI Li, ZHAO Ying, LIU Yu, HAN Ren*
(*Scientific Research and Development Dept., Sinopharm Wuhan Biopharmaceuticals Co., Ltd., Wuhan 430207*)

**ABSTRACT**: To develop the cleaning procedure for *in situ* cleaning (CIP) of solution preparation unit in biopharmaceutical production, this study optimized the process in two phases. In the first phase, the water storage step for water for injection cleaning in the original procedure was eliminated. After cleaning 5 tanks and pipelines, full inspections were performed on the collected samples. Subsequently, microbial limit tests were conducted daily for 3 consecutive days, and this entire process was repeated for 3 rounds. The minimum value of the post-cleaning hold time across the 3 rounds was defined as the post-cleaning hold time. In the second phase, the optimized procedure was divided into two CIP processes: post-production CIP (pre-cleaning with purified water + alkaline cleaning) and the pre-production CIP (cleaning with purified water + water for injection). Representative tanks and the most difficult-to-clean components were selected. Sampling and testing were carried out after adhering to the preset dirt hold time, alkaline hold time, and post-cleaning hold time. This phase was repeated for 2 rounds. Finally, the key parameters of the cleaning process (including the CIP procedure, pre-cleaning hold time, alkaline hold time, and post-cleaning hold time) were determined for use in the concurrent cleaning validation during production.

**Key Words**: biopharmaceutical product; solution preparation unit; cleaning process; *in situ* cleaning; pre-cleaning hold time; alkaline hold time; post-cleaning hold time

本公司血浆蛋白综合利用生产车间使用分布式控制系统（distributed control system，DCS）加 Batch 批处理控制功能的自动化控制系统[1]，制备在研产品和临床样品。由于缺乏对该自动化系统控制的管罐进行清洁验证的经验，故以不接触蛋白的配液单元不锈钢管罐的清洁工艺为基础，开发生物制品配液单元原位清洗（*in situ* cleaning，CIP）的清洁程序，旨在为后续生产同步开展的清洁验证及其他接触蛋白的管罐系统清洁工艺提供数据支持。

清洁工艺开发包括清洁程序、清洁前时效、清

[#] 对文章贡献等同。
**收稿日期**：2025-08-04
**作者简介**：周志军，研究员，从事血液制品的研发工作。
汪菲菲，助理研究员，从事血液制品的研发工作。
**通信作者**：韩　韧，副研究员，从事血液制品研发和生产工作。

洁后时效、清洁频次的确定。清洁前时效指清洁验证中管罐系统使用后的最短污染保持时间（dirt hold time，DHT）；清洁后时效指清洁验证中管罐系统清洁后的最短清洁状态保持时间（clean hold time，CHT）；清洁频次指 2 批产品生产之间清洁程序的运行次数，由清洁前时效、清洁后时效和挂碱保留时间（alkali hold time，AHT）来确定[2]。本车间配液单元的不锈钢管罐系统采用 CIP 清洁程序，通过与 CIP 站协同作用，完成对罐体和管道的清洁。供应商提供的原始 CIP 程序需依次运行 4 个模块：模块 1 为纯化水（purified water，PW）预清洗（吹扫 + 喷淋洗 + 吹扫），用以去除水溶性污染物；模块 2 为 2%氢氧化钠溶液洗（蓄碱洗 + 喷淋洗 + 吹扫），用以去除可经碱裂解的污染物；模块 3 为 PW 再清洗（吹扫 + 蓄水洗 + 喷淋洗 + 吹扫），用以去除残留污染物和碱液；模块 4 为注射用水（water for injection，WFI）清洗（蓄水洗 + 喷淋洗 + 吹扫），用以去除 PW 残留。通过罐体运行确认中的核黄素喷淋试验观察到，喷淋球的喷淋洗能够清洁到罐体的所有内表面；模块 2、3 蓄水或蓄碱的目的是覆盖罐底的搅拌桨，因此在模块 3 运行完成后，整个罐体为 PW 清洁状态。鉴于 WFI 的成本是 PW 的 2 ～ 5 倍[3—4]，故考虑优化初始的连续式 CIP 程序，即去除模块 4 的蓄水洗步骤，并按照 WFI 的质量控制标准进行最终淋洗水水样的清洁验证相关检测［目测检查，以及 pH 值、电导率、细菌内毒素、总有机碳（total organic carbon，TOC）、微生物限度的检测（以下简称“全检”）］，以验证清洁效果，进行 CIP 程序的第一次优化。继而对 CHT 进行初次摸索（1 ～ 3 d），在获得初步数据后再次优化 CIP 程序，以减少不同生产批次之间的清洁频次。即将优化的 CIP 程序分为生产后 CIP（以下简称“碱洗”）+AHT+ 生产前 CIP（以下简称“水洗”）3 个部分，通过风险评估选出代表性管罐及对应的最难清洁物，采用全罐喷淋的方式来模拟设备污染状态，进行分段式 CIP 清洁确认，初步获得了 DHT（根据在研产品生产用缓冲液的实际保留时间预估）、AHT（决定 2 批次生产之间的挂碱频率）和 CHT 数据，从而完成生物制品配液单元清洁工艺的开发。

## 1 仪器与材料

PB-10 型 pH 计（上海仪电科学仪器有限公司）；S230 型电导率仪［梅特勒 - 托利多科技（中国）有限公司］；OUV HS 型总有机碳分析仪（德国耶拿分析仪器有限公司）；SP-Y 型生化培养箱（湖北恒丰医疗制药设备有限公司）；TAL-40D 型试管恒温仪（湛江安度斯生物有限公司）；BSC-1604IIB2 型生物安全柜（苏净安泰空气技术有限公司）；无菌、无热原的 500 mL 取样瓶（上海晶安生物科技有限公司和湖南比克曼控股有限责任公司）。

## 2 方法与结果

### 2.1 清洁对象

配液单元不锈钢管罐系统的生产厂家为东富龙科技集团股份有限公司，设备组成包括：罐体、控制柜、附属管路。CIP 站包括控制柜、工作碱罐、浓碱罐和水罐。清洁液（2%氢氧化钠溶液）由 CIP 站工作碱罐经增压泵加压、回流泵驱动，通过管道输送至大罐不锈钢清洁喷淋球，自罐顶喷淋至罐底完成清洗，随后由罐底阀排出大罐，经由 CIP 站主管道最终回流至工作碱罐，实现循环使用。PW 和 WFI 经过同样的流路完成清洗，由罐底阀排出大罐时，PW 经本地排液口排出，WFI 则经 CIP 站主管道排出口流出。

清洁验证水样为：不同管罐系统在 CIP 程序结束时通过洁净空气吹扫获得的最终淋洗水样品（用于判断 CIP 程序的清洁效果）；管罐清洁完成后放置不同时间再进行生产，通过 WFI 快速淋洗程序取样获得的淋洗水样品（用于判断清洁后时效）。以上 2 种类型的清洗水样均由本公司科研开发部提供。

### 2.2 淋洗水样的检测及接受标准

根据《药品 GMP 指南：质量管理体系》的要求，清洁后水样需进行全检，从物理、化学及生物学角度全面评价设备清洗后的洁净水平。按 ChP 2020 年版二部对注射用水的要求，接受标准确定为：目视检查应无异物或污物；pH 值应为 5.0 ～ 7.0；细菌内毒素检测时，管内凝胶不能保持完整并易从管壁滑脱为合格，同时阴性、阳性对照成立；电导率应≤ 1.3 μS/cm（25 ℃）；TOC 值应≤ 500 μg/L；微

生物限度检测时，100 mL 供试品中需氧菌总数应不大于 10 cfu。

**2.3** CIP 程序的第一次优化及清洁后时效的摸索

将初始 CIP 程序及 WFI 快速淋洗程序（参数设置如表 1 所示，未作说明时均不改变）模块 4 中的 WFI 蓄水洗步骤参数（WFI 蓄水清洗搅拌时间和 WFI 蓄水质量）设置为 0，在程序运行的最后吹扫阶段进行最终淋洗水取样、全检，所得结果用于判断第一次优化后的 CIP 是否能达到清洁效果。清洁后的管罐放置 3 d，每隔 24 h 用 WFI 快速淋洗程序进行淋洗并取样，同时进行微生物限度检测，所得检测结果用于 CHT 的确定。初次修改 CIP 参数时，5 个管罐在 3 d 内均每天取样检测，共重复 3 轮。在连续 3 d 每个取样点微生物限度结果合格的情况下，CHT 为末次 WFI 快速淋洗程序的起始时间与生产前 CIP 程序的结束时间的间隔。取 3 轮验证试验中所有样品 CHT 的最小值，作为 CIP 程序第一次优化后的清洁后时效。

TK19/20 和 TK21A ～ D 的 5 个管罐系统运行模块 1、2 的整体用时约为 25 和 24 min，CIP 程序优化后的用时无变化；运行模块 3 的整体用时约为 18 和 12 min，CIP 程序优化后的用时略缩短，分别为 16 和 11 min；运行模块 4 的整体用时均约为 15 min，CIP 程序优化后的用时分别约为 9 和 13 min。TK19/20 管罐系统运行第一次优化后的 CIP 程序，平均用时减少约 10 min；TK21A ～ D 管罐系统在

**表 1　CIP 程序及 WFI 快速淋洗程序的参数设置表**

Tab.1　List of Parameter Settings of CIP Procedure and WFI Rapid Rinse Procedure

| 程序模块 | 步骤名称 | 初始 CIP | | WFI 快速淋洗程序 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | TK19/20 管罐系统 | TK21A ～ D 管罐系统 | TK19/20 管罐系统 | TK21A ～ D 管罐系统 |
| 公共 | 清洗供液泵转速 /(r·min$^{-1}$) | 2 000 | 2 000 | 2000 | 2 000 |
| | 清洗回液泵转速 /(r·min$^{-1}$) | 1 800 | 1 600 | 1800 | 1 600 |
| 1 | 罐体清洗前吹扫时间 /s | 60 | 60 | 60 | 60 |
| | WFI 进水管预洗时间 /s | 25 | 40 | 0 | 0 |
| | 罐体预清洗时间 /s | 60 | 60 | 0 | 0 |
| | 罐体预清洗后吹扫时间 /s | 60 | 60 | 0 | 0 |
| 2 | WFI 进水管充碱时间 /s | 30 | 30 | 0 | 0 |
| | 罐体碱洗时间 /s | 120 | 120 | 0 | 0 |
| | 蓄碱搅拌清洗时间 /s | 60 | 60 | 0 | 0 |
| | 碱洗时罐体蓄水质量 /kg | 200 | 150 | 0 | 0 |
| | 罐体碱洗后吹扫时间 /s | 180 | 120 | 0 | 0 |
| | PW 或 WFI 配碱 | PW 配碱 | PW 配碱 | PW 配碱 | PW 配碱 |
| 3 | WFI 进水管 PW 洗时间 /s | 30 | 50 | 0 | 0 |
| | 主管路 PW 清洗时间 /s | 0 | 30 | 0 | 0 |
| | 主管路吹扫时间 /s | 0 | 60 | 30 | 60 |
| | 罐体 PW 清洗时间 /s | 60 | 60 | 0 | 0 |
| | PW 蓄水搅拌清洗时间 /s | 60 | 60 | 0 | 0 |
| | PW 洗蓄水质量 /kg | 200 | 150 | 0 | 0 |
| | PW 洗电导率上限 /(μs·cm$^{-1}$) | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | PW 洗是否检测电导率 | 否 | 否 | 否 | 否 |
| | PW 洗后吹扫时间 /s | 180 | 120 | 0 | 0 |
| 4 | WFI 进水管 WFI 洗时间 /s | 30 | 60 | 30 | 30 |
| | 主管路 WFI 清洗时间 /s | 0 | 30 | 0 | 0 |
| | 罐体 WFI 清洗时间 /s | 60 | 60 | 60 | 60 |
| | WFI 蓄水清洗搅拌时间 [1)]/s | 60 | 60 | 0 | 0 |
| | WFI 洗蓄水质量 [1)]/kg | 200 | 150 | 0 | 0 |
| | WFI 洗检测电导率上限 /(μs·cm$^{-1}$) | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | WFI 洗是否检测电导率 | 是 | 是 | 是 | 是 |
| | WFI 进水管吹扫时间 /s | 30 | 30 | 30 | 30 |
| | 罐体 WFI 洗后吹扫时间 /s | 30 | 90 | 90 | 90 |

注：[1)] 该参数在 CIP 程序第一次优化后，设置为 0。

运行优化前后的CIP程序用时变化不大，约缩短3 min。2种型号管罐系统运行第一次优化后的CIP程序，用时均约50 min。运行第一次优化的CIP程序，最终淋洗水的检测结果均合格（表2），表明达到了清洁效果。清洁后时效样品的微生物限度检测结果和CHT计算结果如表3、4所示。综上所述，清洁后时效暂定为65 h。

**2.4** CIP程序第二次优化及清洁工艺的确定

**2.4.1** 代表性管罐及对应污染物的评估和最差设备污染状态的模拟

本车间配液区包括6个不锈钢罐，其中TK19罐和TK20罐为2 000 L（后者只用来配制2%氢氧化钠溶液，不用于样品生产），内表面积为9.7 $m^2$，TK21A～D罐为1 500 L，内表面积为8.1 $m^2$。不

**表2 CIP程序第一次优化后最终淋洗水样品的全检结果** [1)]

Tab.2 Test Results of Final Rinse Samples Obtained after First Optimization of CIP Procedure

| 取样时间 | 样品编号 | 目测 | pH均值 | 细菌内毒素 | 电导率均值/(μs·cm$^{-1}$) | TOC/(μg·L$^{-1}$) | 100 mL供试品中的需氧菌数/cfu |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2024-10-15 | TK21A-0 | 无异物和污物 | 5.5 | –/– | 1.1 | 63.30 | 6/4 |
| | TK21B-0 | 无异物和污物 | 5.6 | –/– | 1.1 | 62.79 | 0/0 |
| | TK21C-0 | 无异物和污物 | 5.6 | –/– | 1.0 | 46.77 | 0/0 |
| | TK21D-0 | 无异物和污物 | 5.7 | –/– | 1.1 | 48.40 | 0/0 |
| | TK19-0 | 无异物和污物 | 5.7 | –/– | 1.1 | 52.08 | 1/0 |
| 2024-10-28 | 1-TK21A-0 | 无异物和污物 | 5.9 | –/– | 0.8 | 97.87 | 4/2 |
| | 1-TK21B-0 | 无异物和污物 | 6.0 | –/– | 0.5 | 80.03 | 2/0 |
| | 1-TK21C-0 | 无异物和污物 | 5.7 | –/– | 0.7 | 49.48 | 0/0 |
| | 1-TK21D-0 | 无异物和污物 | 5.6 | –/– | 0.7 | 114.00 | 0/0 |
| | 1-TK19-0 | 无异物和污物 | 5.9 | –/– | 0.7 | 55.18 | 0/0 |
| 2024-11-05 | 2-TK21A-0 | 无异物和污物 | 5.6 | –/– | 0.7 | 69.52 | 0/0 |
| | 2-TK21B-0 | 无异物和污物 | 5.6 | –/– | 0.6 | 54.33 | 2/0 |
| | 2-TK21C-0 | 无异物和污物 | 5.6 | –/– | 0.8 | 50.43 | 0/0 |
| | 2-TK21D-0 | 无异物和污物 | 5.6 | –/– | 0.7 | 50.11 | 0/0 |
| | 2-TK19-0 | 无异物和污物 | 5.5 | –/– | 1 | 54.65 | 0/0 |

注：1)“/”前后为同一份样品2次平行检测结果；“–”表示结果为阴性。

**表3 CIP程序第一次优化后清洁后时效样品的微生物限度检测结果汇总** [1)]

Tab.3 Summary of Microbial Limit Test Results for Post-cleaning Holding Samples after First Optimization of CIP Procedure

| 第一轮 | | | 第二轮 | | | 第三轮 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 取样时间 | 样品编号 | 100 mL供试品中的需氧菌数/cfu | 取样时间 | 样品编号 | 100 mL供试品中的需氧菌数/cfu | 取样时间 | 样品编号 | 100 mL供试品中的需氧菌数/cfu |
| 2024-10-16 | TK21A-1 | 0/0 | 2024-10-29 | 1-TK21A-1 | 0/0 | 2024-11-06 | 2-TK21A-1 | 0/0 |
| | TK21B-1 | 0/0 | | 1-TK21B-1 | 2/1 | | 2-TK21B-1 | 0/0 |
| | TK21C-1 | 1/0 | | 1-TK21C-1 | 0 | | 2-TK21C-1 | 0/0 |
| | TK21D-1 | 0/0 | | 1-TK21D-1 | 0 | | 2-TK21D-1 | 0/0 |
| | TK19-1 | 0/0 | | 1-TK19-1 | 0 | | 2-TK19-1 | 0/0 |
| 2024-10-17 | TK21A-2 | 0/0 | 2024-10-30 | 1-TK21A-2 | 2/0 | 2024-11-07 | 2-TK21A-2 | 0/0 |
| | TK21B-2 | 0/0 | | 1-TK21B-2 | 2/1 | | 2-TK21B-2 | 4/5 |
| | TK21C-2 | 1/0 | | 1-TK21C-2 | 0 | | 2-TK21C-2 | 0/0 |
| | TK21D-2 | 0/0 | | 1-TK21D-2 | 0 | | 2-TK21D-2 | 0/0 |
| | TK19-2 | 0/0 | | 1-TK19-2 | 0 | | 2-TK19-2 | 0/0 |
| 2024-10-18 | TK21A-3 | 2/4 | 2024-10-31 | 1-TK21A-3 | 1/0 | 2024-11-08 | 2-TK21A-3 | 0/0 |
| | TK21B-3 | 0/0 | | 1-TK21B-3 | 1/0 | | 2-TK21B-3 | 0/0 |
| | TK21C-3 | 1/0 | | 1-TK21C-3 | 0/0 | | 2-TK21C-3 | 0/0 |
| | TK21D-3 | 0/0 | | 1-TK21D-3 | 0/0 | | 2-TK21D-3 | 0/0 |
| | TK19-3 | 0/0 | | 1-TK19-3 | 1/0 | | 2-TK19-3 | 4/4 |

注：1)“/”前后为同一份样品2次平行检测结果。

**表 4　CIP 程序第一次优化后 CHT 的计算结果**

Tab.4　Calculation Results of CHT after First Optimization of CIP Procedure

| 罐号 | CHT/h | | |
|---|---|---|---|
| | 第一轮 | 第二轮 | 第三轮 |
| TK19 | >66 | >65 | >66 |
| TK21A | >70 | >70 | >70 |
| TK21B | >69 | >70 | >70 |
| TK21C | >67 | >69 | >69 |
| TK21D | >66 | >66 | >68 |

同规格反应罐的清洁方式、清洗装备配备（不锈钢清洁球直径、喷雾孔径、安装方式均相同）以及在线 CIP 程序均一致。鉴于此，不同规格的配液罐至少应各选 1 个作为代表来进行模拟清洁验证。根据 TK19 罐和 TK21A ～ D 配液罐的接触物，参考文献[5]选出最难清洗物：TK21A 为特材盐罐，接触的是含≥ 1 000 mmol/L 氯化钠的无氨基酸缓冲液，故被评估为接触高浓度氯化钠的代表配液罐进行验证；TK21B ～ D 罐接触的最难清洁物是含 0.5 mol/L 氯化钠的洗脱缓冲液，故选择离主管道距离次长的 TK21D 罐为代表，进行不含氨基酸但含≤ 0.5 mol/L 氯化钠的基础缓冲溶液的罐体清洁验证；TK19 罐接触的最难清洁物为含多种氨基酸的配方缓冲液，故以其为代表进行含氨基酸的配方缓冲液的罐体清洁验证。按照内表面积 × 厚度（按 2 mm 计）计算最难清洗物的涂抹体积，理论涂抹量分别为 19.4 L（2 000 L 罐）和 16.2 L（1 500 L 罐），分别配制 2 mol/L 氯化钠溶液（TK21A 用）和基础缓冲液（枸橼酸 + 氯化钠 + 枸橼酸钠，TK21D 用）各 17 L、配方缓冲液（氯化钠 + 枸橼酸钠 + 氨基酸）20 L（TK19 用）。用全罐喷淋涂抹的方式模拟最差设备污染状态（正常生产状态下不会出现所有罐体都满罐的情况，因此全罐涂抹为最差设备污染状态），用蠕动泵提供压力，在 1 200 mL/min 的转速下手压输出液体的硅胶管口，让模拟污染物尽量均匀地喷射到对应的罐体内壁上，应覆盖包括罐顶的观察孔、罐体上部的喷淋球、罐体下部侧面的取样口，以及罐底的搅拌桨。涂抹完成后，管罐放置若干小时。该时长应覆盖在研产品生产工艺中配液罐的实际污染时间（暂定为 48 h），此为 DHT。

**2.4.2**　CIP 程序的第二次优化及模拟清洁验证

对 CIP 程序进行第二次优化，在模块 2 和模块 3 之间进行切分。模块 1、2 为生产后 CIP（碱洗 CIP），主要是生产完成后进行预清洗和挂碱保存，用以降低管罐中微生物生长的可能性，避免热原产生；模块 3、4 为生产前 CIP（水洗 CIP），主要是生产开始前将管罐中的残留碱清洗干净。两者至少间隔 1 h，此为最短挂碱时间，用以保证碱洗去污效果。挂碱保留的最长时间则需要确认。对已全罐涂抹代表性污染物且放置 48 h 以上的代表性管罐系统（TK19 罐、TK21D 罐、TK21A 罐）进行碱洗 CIP，挂碱状态保持 1 h 以上，之后进行水洗 CIP，取最终淋洗水进行全检；清洁后的管罐系统继续放置 3 d 以上，用 WFI 快速淋洗程序进行淋洗并取水样，进行微生物限度检查。该模拟验证进行 2 轮，同时用未被选中进行模拟验证的管罐（TK21B 罐、TK21C 罐）在挂碱后 31 d 后进行水洗 CIP，并取样进行全检，用以预估最长的挂碱保留时间（AHT）。本项下，CHT 为 WFI 快速淋洗程序的起始时间与生产前 CIP 程序的结束时间的间隔，取 2 轮验证中所有样品 CHT 的最小值作为该工艺验证的清洁后时效；DHT 为生产后 CIP 程序的起始时间与涂抹完成时间的间隔；AHT 为本次生产前 CIP 程序的起始时间与上次生产后 CIP 程序的结束时间的间隔。

2 轮模拟验证中所有淋洗水样品的检测结果如表 5 所示，清洁工艺的参数计算结果如表 6 所示。可见，在模拟最差设备污染状态的情况下，涂抹管罐放置 48 h（清洁前时效）以上运行碱洗 CIP，挂碱保持 1 ～ 746 h 运行水洗 CIP，仍可达到清洁效果。清洁后的管罐放置 86 h（清洁后时效）以上，仍能保持清洁状态。由此得出配液单元的清洁工艺为：挂碱 1 h 后可进行水洗 CIP，水洗 CIP 后 86 h 内可进行配液操作，配液结束后 48 h 内运行碱洗 CIP；清洁频次为：清洁后若超过 86 h 不配液，就要再次进行碱洗 CIP，挂碱管罐 2 次使用之间的时间间隔若超过 746 h，就要再次进行碱洗 CIP。

**表 5 模拟清洁验证的最终淋洗水样品检测结果汇总** [1)]

Tab.5 Summary of Final Rinse Sample Test Results for Simulated Cleaning Validation

| 样品说明 | 样品编号 | 目测检查 | pH 均值 | 细菌内毒素 | 电导率均值 /（μs·cm$^{-1}$） | TOC/（μg·L$^{-1}$） | 100 mL 供试品中的需氧菌数 /cfu |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 第一轮模拟的清洁效果 | TK21D-20241205-1 | 无异物和污物 | 5.5 | -/- | 0.7 | 43.47 | 0/0 |
| | TK21A-20241205-1 | 无异物和污物 | 5.4 | -/- | 0.8 | 50.76 | 0/0 |
| | TK19-20241209-1 | 无异物和污物 | 5.6 | -/- | 0.9 | 47.10 | 0/0 |
| 第一轮模拟的清洁后时效 | TK21D-20241209-1 | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A | 0/0 |
| | TK21A-20241209-1 | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A | 0.5 |
| | TK19-20241213-1 | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A | 7/9 |
| 挂碱保留时间 | TK21B-20241209-1 | 无异物和污物 | 5.6 | -/- | 0.9 | 70.03 | 0/0 |
| | TK21C-20241209-1 | 无异物和污物 | 5.7 | -/- | 0.9 | 55.70 | 1/0 |
| 第二轮模拟的清洁效果 | TK21D-20241212-1 | 无异物和污物 | 5.4 | -/- | 0.9 | 59.84 | 0/0 |
| | TK21A-20241212-1 | 无异物和污物 | 5.5 | -/- | 0.8 | 74.16 | 0/0 |
| | TK19-20241215-1 | 无异物和污物 | 5.5 | -/- | 0.7 | 43.70 | 0/0 |
| 第二轮模拟的清洁后时效 | TK21D-20241217-1 | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A | 0/0 |
| | TK21A-20241217-1 | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A | 4/5 |
| | TK19-20241219-1 | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A | 6/4 |

注：[1)]“/”前后为同一份样品 2 次平行检测结果；“-”表示结果为阴性；“N/A”表示无需检测。

**表 6 模拟清洁验证的清洁工艺参数的确定**

Tab.6 Determination of Cleaning Process Parameters for Simulated Cleaning Validation

| 验证对象 | DHT/h | AHT/h | CHT/h |
|---|---|---|---|
| TK21D | >49 | 19 | >100 |
| TK21A | >48 | >18 | >101 |
| TK19 | >48 | >72 | >95 |
| TK21D | >49 | >1 | >110 |
| TK21A | >50 | >2 | >110 |
| TK19 | >50 | >1 | >86 |
| TK21B | N/A | >747 | NA |
| TK21C | N/A | >746 | NA |

注：“N/A”表示无需检测。

## 3 讨论

DCS+Batch 系统在工业 4.0 系统中属于最底层构架，用于实现现场仪表数据的采集和控制设备的运行，同时实现生产配方的灵活搭建。DCS 是一种用于控制生产过程的计算机网络系统，它将整个控制过程分散到多个控制单元中，以实现高效、稳定的工业生产。在 DCS 系统中加入 Batch 批处理控制功能，可实现对批量生产过程的精确控制和管理。该系统的所有操作可编程，数据可追溯，为清洁工艺的优化提供了便利条件[6—7]。通过观察不同 CIP 程序运行过程中 CIP 站水罐数值的变化，可推算出用水量的变化，再通过调节 CIP 站水位的高低限度来达到减少用水量的目的。通过观察可知，每罐运行模块 1 的 PW 耗损量为 100 ～ 120 kg，模块 2 的 2% 氢氧化钠溶液为循环使用，罐壁和管道上的耗损量仅几十公斤（可从 CIP 站碱罐中 2% 碱液配制量的变化观察到），模块 3 的 PW 耗损量为 300 ～ 400 kg，模块 4 优化前的耗损量与模块 3 一致，优化后的耗损量降低到 120 ～ 150 kg，运行时间缩短了约 10 min，同时节约了时间与生产成本。清洁效果的验证结果显示，这是一次成功的尝试。

配液罐的清洁前时效指配液结束后污染物在设备上的残留时间对清洁效果的影响。在实际操作中，因配液单元的主要污染物为无机物，故其碱洗 CIP 会安排在每批生产结束后，待部分与蛋白接触的管罐（部分管罐会与配液罐共用同一个 CIP 站）清洁完成之后进行，因此生产完成后实际的 DHT 肯定会超过 24 h。通过模拟清洁验证，暂定清洁前时效为 48 h，基本能覆盖 2 个产品的缓冲液实际使用时间。后续会考虑将清洁前时效延长到 72 h 进行生产同步的清洁验证，使不同生产区域的碱洗操作更加协调。

配液罐的清洁后时效指配液罐配液完成生产前 CIP 后能保持清洁的最长时间，因为生产前的准备阶段对 CIP 站的占用频率较高，而配液单元的主要污染物为无机物，故每次生产前配液单元需最早进行生产前 CIP。因此，配液单元的清洁后时效被用

于评估每批生产前可用的准备时间。第一次 CIP 优化后进行的清洁后时效为 65 h，模拟验证中延长到 86 h，结果显示也能保持清洁效果，后续会考虑将清洁前时效延长到 96 h 并进行生产同步的清洁验证，使生产前的准备时间更宽裕。

目前获得的挂碱保留时间最短为 1 h，最长为 746 h（约 31 d），这个最长时间主要用于判断 2 批生产之间的清洁频次，既要保证罐内碱的存在以维持无热原状态，又不能让碱干涸在罐内影响水洗 CIP 的效果。后续将累积更多的生产数据，进行回溯性分析[8]。

供应商给出的清洁工艺是每批生产前后均进行 1 次初始的连续式 CIP 程序（60 min×2），PW 使用量约 500 kg×2，WFI 使用量约 300 kg×2。清洁工艺第一次优化后，生产前后仍进行一次连续式 CIP 程序（50 min×2）。总体上，时间节省约 20 min，PW 使用量约 500 kg×2，WFI 使用量约 150 kg×2。清洁工艺第二次优化后，虽然水洗 CIP 时间和碱洗 CIP 时间均约 25 min，总和与供应商的初始 CIP 程序相比仅节省了约 10 min，但在 2 批生产之间的优势更加明显（生产频次），即第一批生产结束后运行碱洗 CIP（25 min），若第二批生产在 31 d 内开始，则可直接运行水洗 CIP（25 min），时长总计节省 70 min，PW 使用量约 500 kg，WFI 使用量约 150 kg；若第二批生产在 31 d 后开始，则需进行一次优化的连续式 CIP 程序，时长为 75 min，PW 使用量约 600 kg，WFI 使用量约 300 kg。可见，CIP 程序优化后，在时长、用水量方面均有不同程度减少，明显节省了生产成本，也为自动化控制工艺下的清洁验证提供了数据支持和经验。

此外，本公司对 PW 和 WFI 的 pH 值、TOC、细菌内毒素的内控标准与国家标准相同，并且对于电导率和微生物限度的要求远高于药典标准：PW 电导率≤ 1.2 μS/cm，微生物限度 10 ～ 20 cfu/mL；WFI 电导率≤ 0.6 μS/cm，微生物限度 0 ～ 5 cfu/100 mL。这既为 CIP 程序去掉 WFI 蓄水洗的第一次优化提供了条件，也使得淋洗水的检测结果更易达到合格标准。

**参考文献：**


[1] 裴美芳. 浅谈 MSP-3 糊树脂批处理（BATCH 的运行）DCS 控制系统 [J]. 中国盐业, 2020, (10): 46-49.

[2] 刘　浩. 新建原液生产车间不锈钢管罐系统清洁验证研究 [D]. 南昌: 南昌大学硕士学位论文, 2022.

[3] 姚玉成, 李　敏. 纯化水及注射用水系统设计若干问题的探讨 [J]. 化工与医药工程, 2024, **45**(1): 23-31.

[4] 孙文旭. 医疗注射用水高效制备系统建模、优化设计与控制研究 [D]. 济南: 山东大学博士学位论文, 2022.

[5] 冯继承. 药品生产设备清洁验证中风险评估的应用 [J]. 黑龙江医药, 2019, **32**(4): 798-800.

[6] 丁婷婷. 制药企业清洁验证常见问题及应对策略 [J]. 化工管理, 2021, (19): 25-26.

[7] 何本霞, 成　立, 张　清. 药品生产企业清洁验证常见问题探讨 [J]. 广东化工, 2020, **47**(24): 219-220.

[8] 翟铁伟. 药品生产中清洁验证的生命周期探讨 [J]. 中国医药工业杂志, 2019, 50(**11**): 1341-1347.