

# 浅谈在线SIP系统及验证

李祥娜 李 蕾

山东丹红制药有限公司 山东 菏泽 274000

**摘要:** 明确影响在线SIP灭菌效果的因素以及在线SIP性能确认的项目,了解在线SIP系统的设计。影响在线SIP灭菌效果的因素:纯蒸汽饱和度、冷凝水去除、空气去除、温度传感器安装、SIP过程中关键参数、系统完整性。SIP系统设计:疏水阀选择和安装、冷凝系统设计、不凝气体排放系统设计、SIP验证点设计、无菌边界的设计。SIP系统性能确认项目:物理确认和生物学确认。

**关键词:** SIP; 关键词; 在线灭菌; 纯蒸汽灭菌

## 引言

在药品生产环节,消毒/灭菌技术是控制微生物指标最常规、最重要的技术。尤其是非最终灭菌产品,管道无菌性直接影响着产品的无菌性,为了更好的控制产品质量,随着科技的发展,现阶段制药行业不断改进管道的灭菌水平,工艺管道可以实现在线SIP。

灭菌是指以化学剂或物理方法消灭所有活的微生物,包括所有细菌的繁殖体、芽孢、霉菌及病毒,从而达到完全无菌的过程。制药行业将百万分之一微生物污染率作为灭菌产品“无菌”的相对标准,它和蒸汽灭菌后产品中微生物存活概率为 $10^{-6}$ 是同一标准的不同表示法。药典认可的灭菌方法有湿热灭菌法、干热灭菌法、辐射灭菌法、气体灭菌法和除菌过滤法<sup>[1]</sup>。本次主要浅谈一下湿热灭菌法(在线SIP)灭菌效果的影响因素、SIP系统设计以及SIP性能确认的项目。

SIP是指被灭菌设备或系统无需拆卸或仅存在少量拆卸的原位灭菌方式。

## 1 影响SIP效果的因素

在线SIP过程中,纯蒸汽的饱和度、冷凝水、空气、温度传感器安装、SIP过程中关键参数以及系统完整性这些因素中,任何一个因素出现异常或者是不合理均会影响SIP灭菌效果。

### 1.1 蒸汽饱和度

在相同蒸汽压力下,蒸汽的饱和度直接影响SIP时的温度,进而影响灭菌效果。因为饱和蒸汽的湿度为100%,在此情况下,细菌芽孢对热的抵抗力量最小,易于被杀灭,是纯蒸汽灭菌的理想状态。

在饱和蒸汽状态下,蒸汽压力与温度的关系,如下表(表1<sup>[2]</sup>):

表 1

压力: bar	1.0	1.05	1.2	1.4	1.6	1.8	2.0	2.05
温度: °C	120.4	121.2	123.5	126.3	128.9	131.4	133.7	134.2

由上表可知,蒸汽压力在饱和状态下1.05bar压力下,温度都能达到工艺要求,但实际在线SIP过程中,工艺使用点源头蒸汽压力一般控制在1.7bar左右,工艺末端温度才能够满足工艺要求。由下表(表2)<sup>[3]</sup>含有不同百

分比空气下的温度以及在线SIP时所需的压力可知,在SIP过程中,使用点末端蒸汽饱和度相对与使用点源头蒸汽饱和度低10-20%。

表 2

压力: bar	蒸汽与不同百分比空气混合下的温度: °C			
	0%	10%	20%	30%
0.71	115.6	112.3	108.9	104.9
1.03	121.0	117.7	114.1	110.0
1.74	130.7	127.2	123.4	119.1
2.41	139.9	136.4	132.6	128.3
3.47	147.8	143.9	139.7	135.1

由此可知，在线SIP灭菌效果以及温度，直接与纯蒸汽的饱和度有关，灭菌效果与纯蒸汽的饱和度、压力成正比关系。

### 1.2 冷凝水去除

蒸汽中所含冷凝水能迅速将系统温度降温，导致灭菌过程失败；冷凝水对灭菌温度的影响非常大，冷凝水的堆积像绝缘层一样阻碍热传导，并且对热传导的阻碍很大，极薄的水层就会影响灭菌效果。水层对热传导的影响如下：

英寸水层的阻热能力相当于英寸厚铁块的阻热能力；  
英寸水层的阻热能力相当于5英寸厚铜块的阻热能力；  
1英寸 ≈ 2.54cm

由此可知,SIP前以及SIP过程中，排放蒸汽管道中的冷凝水是非常必要的。

### 1.3 空气去除

蒸汽以及被灭菌管道中空气（阻滞的空气）会降低蒸汽的浓度，使蒸汽不饱和进而影响灭菌温度；阻滞的空气会像很好的隔热体一样阻碍热传导，由于空气的热熔比蒸汽的低，所以空气比水的热阻还要高，空气对热传导的影响如下：

英寸厚气体层的阻热能力相当于英寸水层的阻热能力；  
英寸厚气体层的阻热能力相当于12.9英寸铁墙的阻热能力；

1英寸 ≈ 2.54cm

在灭菌温度时，空气的密度是水蒸汽的1.6倍，在相同压力下空气对温度的影响如下图（图1）：

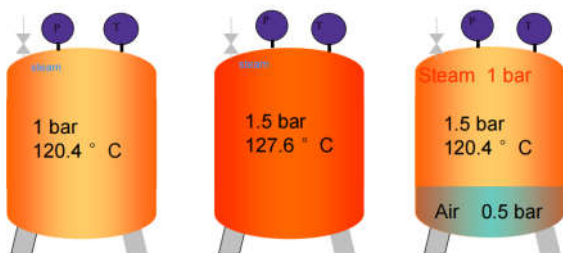


图 1

但是，并不是所有的空气都靠重力来排出，有些阻滞的空气密度小于蒸汽密度，这类阻滞气体会聚集在被灭菌容器的顶部，这时需要在被灭菌容器顶部设计排放不凝气体系统。

由此可知，SIP时排除被灭菌管道内空气是非常必要的，特别是对于大容器以及安装有过滤器的管道，滤器上下游放气嘴和排水阀开启是必要的，其开启大小应始终保持有一股10-15cm的蒸汽冒出为佳。

### 1.4 温度传感器安装

温度是SIP的一个关键参数，也是SIP灭菌效果的一个重要指标，温度传感器在管道上的安装位置若不合适会直接影响检测效果。温度传感器一般安装于疏水阀之前，在可能的情况下，在线灭菌截止阀与疏水阀的间距保持在1000mm（在空间不足的情况可以小于1000mm）以上为佳，疏水阀与温度传感器的间距保持在600mm以上为佳，以免待排放的冷凝水影响温度监测，如图2。另外，截止阀与工艺管道之间应满足3D要求，否则会存在死角。



图 2

### 1.5 SIP过程中关键参数

对于单纯的不锈钢罐和管道SIP时，温度、压力、时间是保证SIP灭菌效果的三个关键参数。

对于含有滤芯的管道SIP时，不尽保证灭菌的温度、时间、压力，另外还要控制滤芯的上下游压差（上下游压差具体控制值需要参考滤芯厂家指导值）。在SIP过程中滤芯上下游压差若是太大，滤芯将会被消毒变形，从而被破坏，失去应有的过滤作用。

### 1.6 系统完整性

系统密封性也是保证SIP灭菌效果的一个必要条件，系统密封性一方面影响灭菌过程（系统密封性若存在缺陷，会造成蒸汽泄漏，蒸汽压力降低，影响灭菌温度）；另一方面会影响灭菌后储存效果，系统完整性若出现泄漏，管道灭菌冷却会出现负压倒吸，已灭菌管道被二次污染。

所以，系统的密封性为保证灭菌效果是一个必不可少的条件，同时灭菌后管道正压保护也是必须的。

## 2 SIP 系统设计

SIP系统设计的合理性是SIP顺利运行的先决条件，为后续验证以及使用提供便利。下面主要从以下几点进行讨论一下。

### 2.1 疏水阀选择和安装

疏水阀分为很多种，有：热静力型、机械式和热动力型等疏水阀，但热静力型疏水阀是无菌生产工艺的最佳选择。热静力型疏水阀工作温度界限为110℃，当温度低于110℃时，冷凝水和蒸汽均能通过疏水阀；当温度高

于110℃，疏水阀只通冷凝水而不通蒸汽。

疏水阀的安装直接影响着疏水效果，不同样式的疏水阀在管道上安装的方式不同，应严格按照其特性及其说明书进行安装，否则疏水阀起不到疏水的作用。

所以，一个合理SIP系统在设计时选择何种类型的疏水阀与产品的性质（是否无菌）有关，同一类型但不同样式的疏水阀安装方式也不一样。

## 2.2 冷凝系统设计

冷凝系统设计是SIP系统运行是否正常的关键，冷凝系统设计不合理，可能会存在SIP过程中出现冷凝水排不出去的现象，使温度达不到工艺要求。

排冷凝水管路应为单路设计，排放设计要防止冷凝水倒流，冷凝水排放管道正确设计图与不正确设计图的对比：如图3

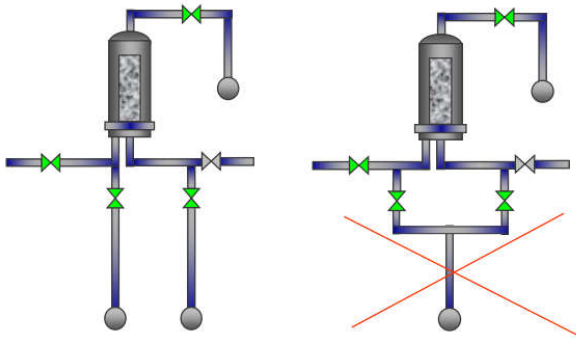


图 3

由此可知，SIP冷凝水排放管路若是设计不合理会使灭菌无法运行。

## 2.3 不凝气体排放系统设计

不凝气体排放设计与冷凝系统设计一样，是SIP系统设计中的关键。密度大于蒸汽密度的不凝气体排放系统可以不用单独设计，可以与排冷凝水系统共用；密度小于蒸汽密度的不凝气体易于聚集在被灭菌容器的顶部，所以被灭菌的大容器以及滤器顶部需要设计不凝气体排放系统，并该系统应独立排放。

## 2.4 SIP验证点设计

SIP验证点在SIP系统设计时，应根据产品的特性评估出管道在SIP时所存在的风险点，根据风险点在设计SIP系统时为生物指示剂和温度传感器提供验证接口。

## 2.5 无菌边界的设计

在线SIP系统避免不了存在着一些无菌边界，系统中

一旦存在着无菌边界，就应对其灭菌程序重点设计。理论上讲无菌边界应分两步进行灭菌，SIP时不能同时有蒸汽顺流和蒸汽逆流，要是唯一的蒸汽流向。下面图4为无菌边界灭菌时正确与不正确的图例

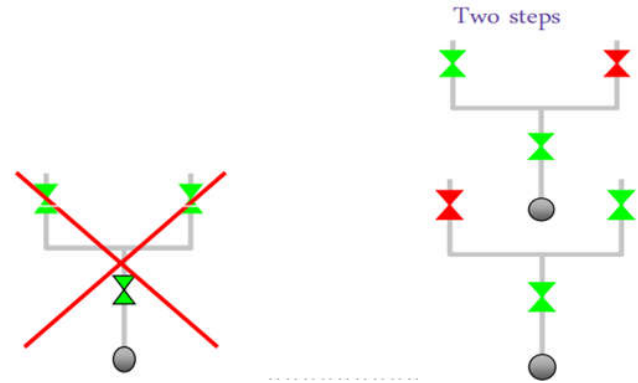


图 4

## 3 SIP性能确认项目

SIP性能确认主要包括物理确认和生物确认。

物理确认：将包括温度测绘以确认符合温度范围要求，以及最小F0、时间或温度在系统中一致性实现。无菌工艺管道在实际SIP时应达到过度杀菌的要求，即F0值大于12。F0值的计算公式如下：

$$F_0 = \sum \Delta t 10^{\frac{T-121}{10}} \quad \frac{T-121}{10} \text{为10的指数}$$

生物确认：用适当的微生物挑战实验以确认FBio始终在系统中一致性实现。实际SIP生物确认（生物指示剂挑战）的合格标准是以生物指示剂灭菌培养后无颜色变化。

并不是所有的SIP系统都需要生物学确认，只有被灭菌管道为无菌管道时，才需要做生物学确认。

SIP验证时温度探头分布以及生物指示剂分布应根据评估进行布置。最差位置一般包括低点、高点、被灭菌容器容积变化位置。

## 结束语

SIP系统在使用中是否能够正常运行、是否便于验证，一个合理的SIP系统设计是先决条件。

## 参考文献

- [1]何国强、易军、孙永劫、张功臣 制药除锈工艺实施手册 化学工业出版社
- [2]在线蒸汽灭菌原理和操作
- [3]PDA TR61 在线蒸汽灭菌（SIP）工艺