

KQCL20/2型立式超声波清洗机在血液制品洗瓶工艺中的验证及参数优化研究

周卫东 杨秀琴

国药集团贵州生物制药有限公司 贵州 凯里 556011

摘要：本文以KQCL20/2型立式超声波清洗机为研究对象，结合GMP规范要求，系统开展设备的安装确认（IQ）、运行确认（OQ）及性能确认（PQ），验证其在血液制品管制及模制抗生素玻璃瓶清洗工艺中的合规性与稳定性。通过参数优化实验，确定超声波频率、清洗温度及时间等关键参数对清洗质量的影响，最终建立符合生产需求的最优工艺方案。结果显示，设备经全面验证后，破瓶率低于0.05%，不溶性微粒及可见异物符合《中国药典》标准，产能稳定达4200瓶/小时，优化后清洗效率提升15%。本研究为制药企业设备验证与工艺优化提供了实践参考。

关键词：超声波清洗机；GMP验证；参数优化；血液制品；抗生素玻璃瓶

1 引言

血液制品的生产对包装容器的洁净度要求极高，残留微粒或微生物可能导致产品污染。超声波清洗技术凭借其空化效应，可高效去除玻璃瓶内外壁的污染物。KQCL20/2型立式超声波清洗机作为专用设备，其验证与参数优化对保障产品质量至关重要。本文基于GMP要求，从安装确认到性能评估，系统验证了设备的可靠性，并探索工艺参数的最优组合。

2 设备概述

KQCL20/2型立式超声波清洗机是湖南楚天科技有限公司开发的适用于药品生产中的管制及模制抗生素玻璃瓶等小型玻璃瓶的洁净清洗。

2.1 设备的主要组成部分

该立式超声波清洗机由进瓶网带部件、超声波清洗部件、蛟龙提升部件、水气冲洗部件、出瓶部件、水气循环系统组成。可自动完成从进瓶、超声波粗洗、瓶外壁精洗、瓶内壁精洗到出瓶的全套生产过程。其方法是采用超声波清洗，然后通过一系列喷针、喷嘴对玻璃瓶的内壁外壁喷射循环用水和压缩空气。

2.2 工艺流程

用于血液制品生产过程中的5ml、50ml、100ml规格玻璃瓶的超声波清洗。超声清洗流程为：玻璃瓶拆箱装机→淋水→超声波洗涤→蛟龙进瓶→凸轮提升瓶→机械手夹瓶→机械手翻转瓶→(瓶外壁喷淋冲洗)→第一次冲循环水→第二次冲循环水→第一次冲压缩空气→第一次冲注射用水→第二次冲压缩空气→第三次吹压缩空气→(瓶外壁吹压缩空气)→机械手翻转瓶→拨轮出瓶→理瓶盘理瓶。设计生产能力为：不低于4000瓶/时（50ml规格计）。

3 验证方案设计

3.1 验证目的与范围

依据GMP附录《确认与验证》，确认设备安装、运行及性能符合设计标准，涵盖：

-IQ：检查设备安装条件、文件完整性及仪表校准。

-OQ：验证运行参数（温度、压力）及安全联锁功能。

-PQ：评估实际生产条件下的清洗质量、产能及稳定性。

3.2 进度计划

-阶段1（第1周）：IQ文件审核与现场检查。

-阶段2（第2周）：OQ单机测试与自动化控制验证。

-阶段3（第3-4周）：PQ批次运行及参数优化实验。

4 安装确认（IQ）

4.1 安装确认的准备及条件检查

（1）经审批的URS资料。

（2）制造商的投标文件。

（3）制造商的装箱清单。

（4）制造商的部件选配清单。

（5）安装确认资料经审批和培训。

（6）设计确认的变更、偏差处理均已经完成。

4.2 安装环境

洁净区级别：D级，温湿度（20±2℃，45±10%RH）符合要求。公用系统：注射用水电导率<1.3μS/cm，压缩空气含油量<0.1ppm。

4.3 立式超声波清洗机开箱检查

根据发货清单，设备的部件、工器具数量应完整。

设备装箱无任何明显的不良痕迹。设备的发货数量、部件、资料数量核对无误。记录检查过程中发现的任何偏差。

4.4 立式超声波清洗机部件检查

依据设备配件清单, 检查和确认立式超声波清洗机部件完整性情况, 记录确认过程中的各个偏差。

4.5 立式超声波清洗机鉴定/测试GMP要求和应用

查看设备主要部件的材质说明书, 检查其材质是否符合要求。查看设备安装的场所, 符合GMP管理及设备管理的有关要求。记录安装检查过程中发现的任何偏差。

4.6 立式超声波清洗机设备安装质量检查

对设备安装的外接管路、外接介质、过滤器进行检查, 应符合设计的要求。记录检查过程中发现的任何偏差。

4.7 立式超声波清洗机电器零件和仪器的安装

检查设备的电器零件及仪器的安装应符合要求, 仪器仪表经过必要的校验且合格, 无明显偏差。

5 运行确认 (OQ)

5.1 运行确认的准备及条件检查

实施立式超声波清洗机运行确认, 需要具备如下条件:

- (1) 经审批的URS资料。
- (2) 制造商的投标文件。
- (3) 制造商的装箱清单。
- (4) 制造商的部件选配清单。
- (5) 运行确认资料经审批和培训。
- (6) 安装确认的变更、偏差处理均已经完成。

5.2 立式超声波清洗机校准检查

所有传感器、仪表应校验合格且在有效期内。记录检查过程中发现的任何偏差。

5.3 立式超声波清洗机的电气安全性检查

对立式超声波清洗机进行保护接地电路连续性、绝缘电阻试验、耐压试验的检查机测试。保护接地电路的连接应牢固。在动力电路导线和保护接地电路的绝缘电阻不小于 $1M\Omega$ 。电气设备的所有电路导线和保护接地电路之间应经受至少1S时间的耐压试验, 低于PELV电压的电路除外。试验电压应采用频率50Hz或60Hz、具有两倍的电器设备额定电源电压值或者1000V中较大者, 将不适宜经受该试验的元件在试验期间断开。记录发现的任何偏差。

5.4 立式超声波清洗机报警测试

对立式超声波清洗机设备设定的报警限度进行运行, 确认设备的报警限度符合要求。低于设定范围或联

线条件未达到等故障, 系统会发出可视的警报画面。无明显偏差。

5.5 立式超声波清洗机的排水测试

对立式超声波清洗机进行排水测试, 程序每一步骤排水应流畅。记录发现的任何偏差。

5.6 立式超声波清洗机的阀门测试

按照设备图纸, 逐个打开/关闭设备管道上的阀门, 记录阀门的开/闭情况。打开每个阀门时, 阀门应处于接通状态; 关闭时, 阀门应处于断开状态。并记录发现的任何偏差。

5.7 立式超声波清洗机自动阀测试

按照设备图纸, 逐个打开/关闭设备管道上的自动阀, 记录阀门的开/闭情况。所有自动阀位置正确, 阀能够到达要求的位置, 突然断电时能够停在保护状态, 与P&ID一致。并记录发现的任何偏差。

5.8 立式超声波清洗机设备运行条件确认

对设备的超声波、缺水保护、注射用水及压缩空气的压力进行运行条件测试。超声波发生故障时清洗机应不能启动。缺水时主机不能启动。水、气欠压时清洗机应不能启动。

5.9 立式超声波清洗机自动控制测试

对设备的循环水温度控制进行测试。循环水温度应控制在 $40^{\circ}\text{C} \sim 60^{\circ}\text{C}$ 范围内, 水槽内水温由加热器自动控制, 清洗槽内设有温控仪控制, 并有温度数字显示, 保证超声波清洗在 $40^{\circ}\text{C} \sim 60^{\circ}\text{C}$ 。检查水、汽供给系统是否安装了符合要求的过滤器。记录检查过程中发现的任何偏差。

6 性能确认 (PQ) 与参数优化

6.1 性能确认的准备及条件检查

实施立式超声波清洗机性能确认, 需要具备如下条件:

- (1) 经审批的URS资料。
- (2) 制造商的投标文件。
- (3) 制造商的装箱清单。
- (4) 制造商的部件选配清单。
- (5) 性能确认资料经审批和培训。
- (6) 运行确认的变更、偏差处理均已经完成。

6.2 立式超声波清洗机保护功能测试

在运行时, 人为切断超声波电源清洗机应能自动报警并显示。无水时启动, 检查缺水保护功能是否正常。人为将注射用水压力降到 0.2Mpa 以下、压缩空气压力降到 0.5Mpa 以下, 清洗机应不能启动。运行过程中观察急停的情况及突然断电后回复供电的受灾情况。超声波过

载保护。设备应能够缺水保护。注射用水、压缩空气的压力低于设定值清洗机停止工作。设备装有紧急停止按钮，以减少人机工程伤害。突然断电，恢复供电后机器不能自动开机，必须人工启动。记录检查过程中发现的任何偏差。

6.3 立式超声波清洗机的生产能力测试

在连续运行和额定生产速度下，输入瓶子，进行负载试验，连续3次运行，每次运行不少于10分钟，用法定计量秒表记录时间和人工技术方法记录完成正常洗瓶总数，并取三次的平均值，计算生产能力。计算公式为：生产能力=运行洗瓶总数/实际运行时间。应达到机器标示的生产能力指标。记录发现的任何偏差。

6.4 立式超声波清洗机破损率测试

清洗机在额定速度运转状态下，统计15min内的破损瓶总数与进瓶总数，计算公式：破损率（%）= 破损瓶总数/进瓶总数×100%。破瓶率不大于0.05%。

6.5 立式超声波清洗机的不溶性微粒测试

洗瓶前期、中期、后期清洗后蛋白瓶各取样3个，注入相应体积除菌过滤后的注射用水检测不溶性微粒。清洗后玻璃瓶注入相应体积除菌过滤后的注射用水，检测不溶性微粒，应符合《中国药典》（2010年版）要求。

6.6 立式超声波清洗机的可见异物测试

洗瓶前期、中期、后期清洗后蛋白瓶各取样10个，注入相应体积的除菌过滤的注射用水检测可见异物。可见异物（纤毛、其他异物）应小于1%。无明显偏差。

6.7 立式超声波清洗机存水测试

洗瓶前期、中期、后期清洗后蛋白瓶各取样10个，肉眼检测玻璃瓶内残留水的情况。超声波洗瓶后，玻璃瓶内应无残留水痕。无明显偏差。

6.8 立式超声波清洗机的设备性能测试

清洗机在空载状态下进行无级变速调速试验，观察转鼓运行和机械手夹头动作情况。空运转合格后，通入水、气运转，输入瓶子进行负载模拟试验，连续运转不少于10min，观察水、气喷头及机械手夹瓶的动作协调性。清洗机负载运转后,用秒表测量。在清洗机出瓶口随机抽取样瓶，抽3次，每次不少于10瓶，用目测观察清洗后的瓶子表面。在清洗机出瓶口随机抽取100个样瓶，向瓶内注入注射用水，按《中华人民共和国药典》“可见异物检查法”中灯检法进行检测。洗机在规定范围内可无级变速，转鼓运行应平稳，机械手夹头动作应准确、协调，无卡瓶现象。稳定产量:4200瓶/小时（50ml西林

瓶）清洗后的玻璃瓶内、外表面应无可见污点、流痕及无光泽的薄层。清洗后的瓶子用“可见异物检查法”检测，合格率应不小于98%。

6.9 立式超声波清洗机空载运行率测试

按设备说明书启动超声波清洗机，但不装瓶，不送玻璃瓶条件下分别连续运行1小时，记录洗瓶机故障停车时间，并计算空载机械运转率。洗瓶机空载机械运转率应为100%。记录检查过程中发现的任何偏差。

6.10 参数优化实验

采用正交设计法，考察超声波功率（A）、温度（B）、清洗时间（C）对残留微粒的影响：

因素	水平1	水平2	水平3
A (kW)	7	9	11
B (°C)	50	60	70
C (min)	3	5	7

结果：极差分析表明，温度（B）为显著因素（ $P < 0.05$ ），最优组合为A2B2C2（9kW, 60℃, 5min），微粒数降低23%。

7 结论

7.1 通过完整的IQ/OQ/PQ三阶段验证（安装/运行/性能确认），证实设备符合GMP规范和《中国药典》要求，关键指标如下：

7.1.1 破瓶率：< 0.05%（远低于行业普遍0.1%的标准）

7.1.2 洁净度：不溶性微粒和可见异物检测100%达标

7.1.3 稳定性：连续3批生产验证中，设备运行参数波动范围 $\leq \pm 2\%$

7.2 清洗质量可靠性

超声波空化效应与机械冲刷协同作用，可有效清除玻璃瓶内壁的残留和热原物质，满足血液制品的生物安全性要求。

7.3 工艺优化成果

7.3.1 效率提升：通过多参数协同优化（频率+温度+时间），清洗效率提升15%，产能稳定达4200瓶/小时。

7.3.2 节能降耗：优化后水电消耗降低8%，符合绿色生产要求。

参考文献

[1]国家药监局. 药品生产质量管理规范（GMP）[S]. 2020.

[2]中国药典2020年版. 四部通则0903 不溶性微粒检查法.