

# 血液制品生产车间CIP清洗系统的PQ/IQ/OQ 验证策略研究

张 汛 杨凤情\* 刘跃妹

国药集团贵州生物制药有限公司 贵州 凯里 556011

**摘要：**本研究针对血液制品生产过程中清洁验证的关键需求，系统开展了CIP清洗系统的全生命周期验证工作。以血液制品生产车间CIP清洗单元为研究对象，构建了包含安装确认（IQ）、运行确认（OQ）、性能确认（PQ）的三阶段验证体系。IQ阶段重点验证设备构造材料（316L不锈钢）、管路坡度（ $\geq 1\%$ ）等安装参数；OQ阶段通过压力波动测试（ $\pm 0.05\text{MPa}$ ）和温度分布验证（ $55\pm 1^\circ\text{C}$ ）确认系统运行稳定性；PQ阶段采用电导率终点法（ $< 5\mu\text{S}/\text{cm}$ ）、总有机碳检测（ $\text{TOC} < 500\text{ppb}$ ）及微生物挑战试验（生物负载下降  $\geq 3\log$ ）等综合评价手段，验证清洗单元对IV型胶原蛋白残留（ $< 1\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ）的清除效果。研究表明，该验证策略能有效保证CIP系统在清洗周期内的稳定性，清洗覆盖率经核黄素示踪法验证达100%，可为生物制药行业清洁验证提供科学范本。

**关键词：**CIP清洗系统；验证策略；清洁效果确认；安装确认（IQ）；运行确认（OQ）；性能确认（PQ）

## 1 引言

血液制品生产过程中，清洁环节对防止交叉污染、保障产品质量至关重要。CIP（Clean-in-Place）清洗系统通过自动化流程对反应罐、配液罐等关键设备进行在线清洗，可有效提升清洁效率与一致性。本文针对血液制品企业生产车间的CIP清洗单元，开展系统性验证研究，确保其符合GMP规范及生产工艺要求。

## 2 系统概述与技术要求

### 2.1 概述

血液制品生产车间CIP清洗单元主要用于清洗融浆投料区：融浆罐；反应分离间：反应罐、配液罐。CIP清洗单元可为清洗目标罐提供纯化水、碱液、注射用水对目标罐进行清洗，也可提供洁净压缩空气对管道进行吹扫。在清洗过程中可以对CIP清洗回液电导率在线检测。该系统有报警信息显示以及审计跟踪信息查询等功能，审计跟踪功能，能对在CIP清洗单元上的操作进行全部追踪。CIP清洗单元权限设置包含操作员组、工艺管理组、设备维护组、计量组、系统管理组。

### 2.2 系统结构

CIP清洗单元由以下核心组件构成

-清洗介质供应模块：纯化水罐（316L不锈钢）、注射用水罐（ $70^\circ\text{C}$ 以上）、5%氢氧化钠溶液罐（ $60\pm 5^\circ\text{C}$ 循环温度）

**作者简介：**杨凤情，1995.04.13，女，侗族，贵州省从江县，大学本科，主要研究方向：血液制剂生产，邮箱：18786418570@qq.com

-动力与控制模块：循环泵、压缩空气系统（0.6 MPa）、PLC控制柜

-检测与安全模块：在线电导率传感器、温度/压力传感器、三级权限管理系统（操作员组/工艺管理组/系统管理组）

2.3 关键工艺参数：注射用水温度  $\geq 70^\circ\text{C}$ ；NaOH浓度： $5\%\pm 0.2\%$ ；压缩空气压力：0.6-0.8MPa

## 3 系统确认方案

### 3.1 安装确认（IQ）

验证目标：确认CIP系统硬件设施、仪表及文件体系符合设计规范与GMP要求，为后续操作确认（OQ）提供基础保障。

#### 3.1.1 设备完整性核查

-铭牌信息核验：

读取设备序列号，比对URS（用户需求说明）中规定的制造商、型号规格、材质（316L不锈钢）等参数，允许误差范围  $\leq 0.1\%$ 。

-关键组件检查：

组件类型	核查要点	验收标准
清洗罐	容积（L）、夹套压力（MPa）	偏差 $\leq 5\%$
离心泵	扬程（m）、材质证书	符合ASME BPE-2019标准
喷淋球	覆盖率测试（核黄素可视化验证）	覆盖面积 $\geq 95\%$

#### 3.1.2 安装规范性验证

管道系统验证：采用内窥镜对焊接接头进行100%内

表面检测，死区长度应满足3D原则（管径  $\leq 50\text{mm}$ 时， $L \leq 3D$ ）；坡度检测：使用电子水平仪测量排水管倾斜度，要求  $\geq 1.5\%$ 。

仪表校准确认：温度传感器（Pt100型）：核查校准证书，量程覆盖0-150°C，精度 $\pm 0.5^\circ\text{C}$ ；电导率仪：校验周期  $\leq 6$ 个月。

阀门密封性测试：测试压力为设计压力通常0.45MPa，保压30min泄漏率  $\leq 0.1\%/h$ 。

### 3.1.3 文件体系审查

重点审查《CIP清洗操作规程》中清洗程序参数（温度、时间、流速）是否与工艺验证数据关联，版本控制需体现修订历史追溯。

### 3.1.4 风险评估与缓解措施

安装风险识别：采用FMEA分析识别以下高风险项：管道死区（RPN值 = 32）：通过优化焊接工艺降低风险；传感器偏移（RPN值 = 28）：增加冗余传感器配置。

结论判定：所有IQ项目达标率需  $\geq 98\%$ ，允许偏差需通过CAPA系统闭环处理后方可进入OQ阶段。

## 3.2 运行确认（OQ）

运行确认（OQ）旨在验证CIP清洗系统在预设运行参数下的功能符合性，确保其在设计范围内稳定运行并满足工艺需求。

### 3.2.1 权限测试

#### 测试目的

验证用户权限分级管理及审计追踪功能的有效性，确保操作合规性与数据完整性。

#### 测试方法

①用户组权限分配：操作员（仅限工艺参数查看及启动/停止操作）、系统管理员（全权限，包括参数修改、用户管理）。操作员尝试修改关键参数（如NaOH浓度设定值、清洗时间），系统应提示“权限不足”并拒绝操作。系统管理员执行相同操作，验证权限生效。

#### ②审计追踪验证

模拟典型操作场景（如参数修改、报警确认、清洗程序中断），检查系统日志是否记录以下信息：操作时间、用户ID、动作描述、参数变更前后值。报警事件类型、触发时间、处理状态。导出审计日志，验证记录不可篡改性。

验收标准：权限分级符合设计规范，无越权操作可能。审计追踪覆盖率100%，记录字段完整且时间戳精确至秒。

### 3.2.2 参数控制验证

#### 测试目的

确保关键工艺参数控制精度满足清洗有效性要求，规避交叉污染风险。

#### 测试内容

①NaOH加热系统温控精度：设定NaOH溶液加热目标温度60°C，启动加热循环。使用经校准的便携式温度计（精度 $\pm 0.5^\circ\text{C}$ ），在稳态阶段（维持30分钟）每5分钟记录罐内多点温度（至少3个探头）。数据分析：计算温度波动范围（最大值-最小值），要求  $\leq 10^\circ\text{C}$ （即55-65°C）。

②注射用水（WFI）升温速率：设定WFI从20°C加热至80°C，记录升温全过程时间及温度曲线。计算实际升温速率（ $\Delta T/\Delta t$ ），与设定值对比，允许偏差 $\pm 15\%$ 。

验收标准：NaOH温度波动范围符合 $60\pm 5^\circ\text{C}$ 。WFI升温速率实测值在设定值 $\pm 15\%$ 内。

### 3.2.3 报警响应验证

#### 测试目的

验证系统对异常工况的实时监测能力及报警响应机制的有效性。

#### 测试方法

①低液位报警：手动排空碱液储罐至预设低液位阈值（如20%容量），观察系统是否触发声光报警并自动停止循环泵。检查报警记录是否包含液位值、触发时间及关联动作（如泵状态变更）。

②电导率超标报警：在最终淋洗阶段，向WFI中注入少量电解质溶液，使电导率超过设定上限（如 $50\mu\text{S}/\text{cm}$ ）。验证系统是否立即终止排放并启动回流至废液罐，同时记录报警事件及超标数值。

验收标准：报警触发延迟  $\leq 2$ 秒，动作执行与报警记录同步生成。关键报警（如电导率超标）需触发不可跳过的确认操作，确保人员干预可追溯。

### 3.2.4 偏差报告

对未通过项进行根本原因分析（如传感器漂移、PID参数未优化），提出纠正与预防措施（CAPA）。

#### 结论判定

通过OQ验证，CIP系统运行逻辑与设计规范一致，具备稳定执行清洗工艺的能力，为后续性能确认（PQ）奠定基础。

## 3.3 性能确认（PQ）

性能确认（PQ）是验证CIP清洗系统在实际生产条件下持续满足预定性能标准的关键环节，重点关注清洗覆盖率、化学残留和微生物控制能力。本节基于血液制品生产的特殊性（如高蛋白残留风险、生物活性物质敏感性及无菌要求），结合《药品生产质量管理规范》

(GMP)和FDA指南要求,提出以下PQ验证方案。

### 3.3.1 清洗覆盖率测试

目的:验证CIP系统对反应罐内表面(23.68m<sup>2</sup>)的喷淋覆盖完整性,确保无清洗死角。

方法:

①核黄素喷淋法:在干燥的罐体内表面均匀喷涂核黄素溶液(浓度0.1%w/v),形成可见荧光层。启动CIP程序,按预设参数(流量≥200L/min,压力0.3MPa)执行清洗流程,包括预冲洗、碱洗(1%NaOH,60°C)、终淋等步骤。清洗结束后,使用紫外灯(365nm波长)对罐体内部进行全表面扫描,记录未清除核黄素区域的位置及面积。

②数据分析:计算覆盖率:覆盖面积≥99.5%(残留核黄素区域≤0.12m<sup>2</sup>)。结合喷淋球转速(≥10rpm)与喷淋轨迹模拟软件(如CFD)验证流体动力学分布合理性。

接受标准:无肉眼可见核黄素残留,紫外灯下荧光面积≤0.1%总表面积。喷淋覆盖率验证需重复3次,结果均符合要求。

### 3.3.2 化学残留检测

目的:确保清洗后罐体表面总有机碳(TOC)残留≤50ppb,防止交叉污染及产品降解风险。

方法:①采样策略:采用擦拭法:使用无TOC棉签(预先润湿超纯水)擦拭罐体内表面代表性区域(包括喷淋盲区、焊缝等高风险点),总采样面积≥100cm<sup>2</sup>。淋洗水检测:收集终淋水样(电导率≤5μS/cm),直接注入TOC分析仪(如Sievers M9)。

②检测与分析:仪器校准:采用标准TOC溶液(0-100ppb)建立标准曲线,R<sup>2</sup>≥0.995。样品处理:擦拭样品用超纯水洗脱,过滤(0.22μm)后检测。

接受标准:表面擦拭TOC≤50ppb,终淋水TOC≤10ppb。连续3批次验证数据均需符合标准,RSD≤15%。

### 3.3.3 微生物挑战试验

目的:评估CIP系统对生物负载的清除能力,确保清洗后微生物负载≤1CFU/100cm<sup>2</sup>。

方法:

①孢子接种:选用枯草芽孢杆菌(ATCC 6633)孢子悬液(浓度1×10<sup>6</sup>CFU/mL),均匀喷涂于罐体内表面(接种量:1×10<sup>6</sup>CFU/100cm<sup>2</sup>)。干燥30分钟以模拟实际污染物附着状态。

②清洗与回收:执行CIP程序,清洗后采用中和剂(如含0.1%硫代硫酸钠的缓冲液)擦拭采样。样品经膜

过滤法(0.45μm)富集,接种TSA培养基,30-35°C培养48小时计数。

接受标准:清洗后微生物负载≤1CFU/100cm<sup>2</sup>,孢子杀灭对数下降值(LRV)≥4。3次独立试验结果均达标,阴性对照无污染。

### 3.3.4 PQ验证支持性措施

①风险评估:应用FMEA工具识别关键风险点(如喷淋球堵塞、温度偏差),制定应急响应程序。

②数据完整性:采用电子记录系统确保清洗参数及检测结果可追溯。

③周期性验证:建议每12个月进行PQ复验,或在设备重大变更后启动再验证。

### 3.3.5 结论

通过PQ验证可系统性证明CIP清洗工艺的可靠性与重现性,为血液制品生产提供符合ICH Q9质量风险管理的技术保障。未来可进一步探索在线TOC监测与自动化孢子检测技术的整合,以提升清洗工艺的实时控制水平。

## 4 讨论与改进建议

### 4.1 系统优势分析

本研究中CIP清洗系统的验证结果揭示了其在合规性与智能化方面的显著优势。多级权限管理与审计追踪功能通过分级操作权限限制(如仅授权人员可修改清洗参数)及全过程操作记录追溯,有效降低了人为操作失误风险。通过偏差事件统计数据,系统上线后因操作不规范导致的偏差发生率下降,印证了该模块在符合电子记录要求中的关键作用。在线电导率检测模块的智能化判定功能表现突出,通过实时监控清洗液电导率变化率( $\Delta < 0.5 \mu\text{S}/\text{cm}/\text{min}$ )实现终点精准判定。对比传统基于时间/体积的终点判断方式,清洗效率大大提升,同时减少清洗用水量。此功能在蛋白质残留检测(ELISA法)中表现稳定,验证批次( $n = 15$ )的残留量均低于1μg/m<sup>2</sup>,表明其可替代部分离线检测环节。

### 4.2 风险点深度剖析

NaOH配制环节的人工干预被发现为最大风险源。年度质量回顾数据分析,10%的配制批次浓度偏差超出±0.1mol/L允许范围,直接导致清洗液pH值波动(实测范围12.3-12.8)。尽管通过增加人工复核次数可将风险等级从高风险(RPN = 216)降至中风险(RPN = 96),但根本解决方案在于引入自动配液系统。

建议采用质量流量计与PLC联锁控制的配液系统,通过密度-浓度闭环反馈调控(精度±0.05mol/L)。某同类企业案例表明,自动化改造后NaOH浓度合格率从88%提升至99.7%,同时减少75%的人工接触时间,符合血液制

品车间生物安全要求。初期投资成本（约50万元）可在18个月内通过减少偏差处理成本及降低废液量收回。

#### 4.3 维护策略优化建议

现行月度预防性维护计划（PM）的有效性已被连续偏差记录所验证。维护日志分析显示，循环泵机械密封更换周期与故障率呈强相关性，建议维持现有周期但增加振动分析预检。重点关注在线电导率电极的校准衰减问题，验证数据表明电极灵敏度下降。建议在年度再验

证中增加NIST标准液校准程序，同时建立电极历史性能数据库，为预测性维护提供数据支持。对于新安装的自动配液系统（如实施），建议初期缩短润滑部件检查间隔至2周，待运行稳定后逐步过渡至月度维护。

#### 参考文献

- [1]GMP附录《确认与验证》
- [2]ASME BPE-2022生物制药设备标准
- [3]制药设备清洁验证指南（FDA, 2021）