

## 清洁验证的在线 TOC 方法：应用 PAT 原理，增强自动化程度、真正质量控制且降低成本

### Sievers\* 500 RL 在线 TOC 分析仪用于在线清洁验证

由于复杂性提高及成本限制，越来越多的药品生产商为其系统和工艺配备自动化。例如，如果由于设备配置、产品或清洗剂的应用，需要复杂的清洗程序，则要求相对耐用的自动系统，以确保完全去除潜在的污染。就地清洗（Clean-in-place, CIP）和离线清洗（Clean-out-place, COP）系统比手动清洗，显示出更高的可靠性和一致性，并为减少人为错误提供保证。虽然 CIP 系统自动化将导致资金成本的提高，但运行成本可显著下降。除了日常系统功能，诸如为玻璃清洗机上样或从控制点启动系统运行，CIP 系统可应用到工艺流程中的某些点，消除手动操作行为的风险。

本应用文献提供通用的指导，如何使用 Sievers 500 RL 在线 TOC 分析仪，监控经过自动 CIP 工艺的最后注射用水（WFI）或纯化水（PW）步骤。

#### 自动 CIP 工艺概述

一般来说，制药工艺设备、管道、接头、玻璃器皿和备件的所有自动清洗顺序遵循的工艺流程，从最后的漂洗步骤抽取样品，并按照经验证的分析方法进行分析。该步骤通常包括 TOC、电导率和 pH。如果它们也需要通过公司的正规验证过程的话，则其他试验，如细菌内毒素或微生物限度，也会需要。在最后漂洗步骤之后，应对设备进行有记录的目视观察以确保设备是清洁的。从低成本且高效可靠的工艺设备清洗，到提高产品质量，CIP 技术对于生产设备具有显著的优势。CIP 系统可包括当前循环和再循环步骤，以便降低运行和废水成本<sup>1</sup>。

#### 纯化水预漂洗和排放

纯化水预漂洗和排放是生物或活性制药成分（API）生产设备自动清洗工艺的第一步。第一步主要

去除设备表面上存在的大量污染物或痕量物质。当与设备表面接触之后，通常将漂洗溶液送到排放口，而不是再循环，以防止 CIP 系统的污染。鉴于此阶段的目的是去除设备表面的大量残留和任何痕量物质，在这个阶段，取样测定 TOC、pH 或电导率，没有价值。

#### 纯化水清洗剂的清洗和排放

这个步骤，使用酸性或碱性清洗剂清洗工艺设备。此清洗步骤用于去除此前纯化水（PW）预漂洗时没有清除的物质。此步骤可能在工艺设备表面和相关管道遗留痕量的清洗剂残留。在工艺过程的这一点，如果存在清洗剂，电导率将急剧上升。然后通过停止 CIP 装置的供应，并让待清洗设备达到合适的操作规格，再次冲洗，然后排放。此步骤再循环，也并不少见。



带有 iOS 的  
500 RL 在线 TOC 分析仪

#### 纯化水后漂洗和排放

清洗剂清洗之后，使用 PW 来漂洗设备表面，去除清洗剂的痕量残留以及任何潜在的残留产品或物质。漂洗溶液通常送到排水口，而不进行再循环，以防止 CIP 系统的污染。PW 漂洗液冲洗系统和设备之后，TOC 和电导率水平应较低。还是很少在本步骤之后测量 TOC、PH 或电导率，因为预计 PW 或 WFI 仍然含有残留的清洗剂和其他残留产品。

### 注射用水漂洗、再循环、测量和排放

末段的 WFI 漂洗，包括泵送 WFI 到 CIP 漂洗罐及相关管道，然后到达设备末端。如果可行，该溶液通常进行再循环以监控电导率和 TOC 水平。此工序的最后 WFI 步骤彻底漂洗用于生产环节的相关管道和设备。此步骤最适合监控 TOC 和电导率，二者都可以通过 Sievers 500 RL 在线 TOC 分析仪进行测量。任何痕量的清洗剂残留将通过该分析仪的 TOC 和电导率测量进行指示。

为了释放设备用于以后的工艺过程，必须符合所有的验证运行参数，而且 TOC 和电导率结果必须在公司规定的容许值或合格标准 [即  $TOC < 1 \text{ ppm}$  ( $\text{mg/L}$ )，电导率  $< 10 \mu\text{s/cm}$ ] 之下。

### PAT 应用：用于清洁验证<sup>2</sup>的在线 TOC 分析

为减少与清洁验证相关的停机时间，应用过程分析技术 (Process Analytical Technology, PAT)<sup>3</sup>，各公司将 Sievers 500 RL 在线 TOC 分析仪放置在 CIP 回流管道，监控清洗过程的最后步骤，以确保系统的清洁，并且实时放行设备。如何应用 Sievers 500 RL 在线 TOC 分析仪获得高质量水平及成本节约？

与其他清洁或冲洗周期相比，通常 WFI 漂洗循环非常快速，只持续很短的时间，取决于某些运行参数。同时，某些末段的漂洗循环连续地排放，直到达到一定水平的电导率或体积，因此急剧增大 WFI 水生产和废水处理的成本。这些局限促使各公司在验证的时段内对其末段 WFI 漂洗进行再循环，使得 TOC 分析仪可进行取样，并向 PLC/SCADA 系统反馈数据。大多数 CIP 系统配有 CIP 供液和回流泵，只需要最小水量在整个系统提供正吸，从而为再循环和准备进行的适当分析 (例如 TOC、电导率、流量、pH、温度) 提供机会。

自动化是在线 TOC 分析的另一要素。在制药行业有众所周知的案例，在其中可自定义 PLC 或 SCADA 控制命令，可从几分钟到几个小时在任何位置保持再循环。有时药品制造厂商利用自动化水平连续地再循环，并在获得一定水平的电导率、pH 或流量后进行保持，以便让仪器进行适当的取样。一旦样品分析后，即可确认再循环步骤，及完成以后的步骤。

更高的自动化已经内置在 Sievers 500 RL 的设计中，并让仪器与 PLC 或 SCADA 系统进行通讯。当 WFI 回流到 CIP 平台进行 TOC 和电导率测量时，TOC 分析仪开始分析。

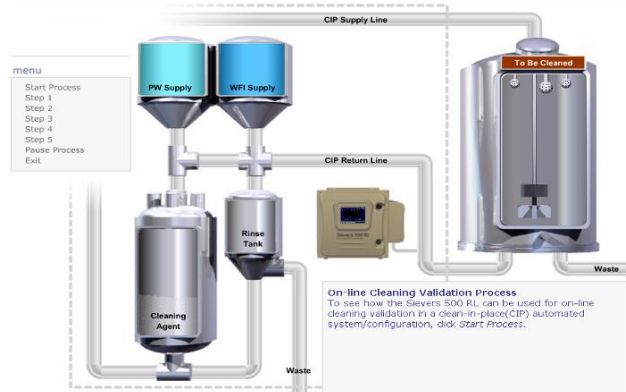


图 1. 安装于在线清洗验证工艺过程中的 Sievers 500 RL 在线 TOC 分析仪

Sievers 500 RL 分析仪置于待机模式，直到最后的 WFI 步骤，这时被激活以监控水的状态。在监测过程中，TOC 分析仪继续与 PLC 或 SCADA 系统通讯，提供实时结果。在这一点上，TOC 和电导率分析在整个漂洗步骤中一直进行，直到系统排水前的适当时间。一旦进行测量而且 TOC、电导率、流量或时间参数符合漂洗循环的要求，PLC 或 SCADA 系统然后指示 TOC 分析仪返回待机模式。当符合验证的合格标准后，设备可释放，并在设备的使用记录中正确记载。

现在设备已经清洗并且核准使用，消除了样品污染的机会以及由于“等待实验室结果”状态造成的设备停机。

鼓励对清洗过程、清洗剂和合格限值全面了解，以确保不会出现由再循环步骤导致的产品或清洗剂残留。<sup>4</sup>

### 并非所有的在线 TOC 分析仪均相同

虽然清洁验证从实验室 TOC 分析转到在线 TOC 分析的概念不是革命性的，但直到不久前，实际用于实施该变化的可用 TOC 方法都特别难于实施而且很少成功。

即使某些 TOC 分析仪指示可直接测量 TOC 并通过了系统适用性<sup>5</sup>，但这些声明与当前的实验室 TOC 方法并没有关联性。此外，直接电导率或差示直接电导率 TOC 方法，当溶液电导率高时（如含氢氧化钠、清洗剂、氯仿等），容易受到干扰。由于专利的 Sievers 膜电导技术，Sievers 500 RL 的在线 TOC 方法与清洁验证中当前使用的实验室方法一样好用、可靠和准确。

### 参考资料

- 1 就地清洗（CIP）指南，A Guide to Clean In Place (CIP)。由 A & B Process Systems 提供的白皮书。[www.abprocess.com](http://www.abprocess.com)。
- 2 在 Sievers 清洁验证支持包中提供在线 TOC 清洁验证文件。关于此工艺的更多信息可访问

[www.sieversinstruments.com](http://www.sieversinstruments.com)—行业—制药—清洁验证。

- 3 FDA, 工业 PAT 指南 — 创新制药开发、制造和质量保证的框架，Guidance for Industry PAT—A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance。
- 4 LeBlanc, Destin. 单独使用漂洗样品的更多内容：清洁验证技术，清洗备忘录（2006年4月），More on Using Rinse Sampling Alone: Cleaning Validation Technologies, Cleaning Memo. (2006, April)。
- 5 Godec, Richard. 在线 TOC 性能的科学比较（2006年1月），Science-Based On-Line TOC Performance Comparison. (2006, January)。



扫二维码，  
关注 Sievers 分析仪官方微信。

请访问以下网站并点击“联系我们”，查询当地代理：[cn.sieversinstruments.com](http://cn.sieversinstruments.com)。

\*苏伊士的商标，在一个或多个国家注册。

©2018 年苏伊士。版权所有。

300 00147 CS Rev B