

• 内部资料 免费交流 •

医药&装备

PHARMACY & EQUIPMENT

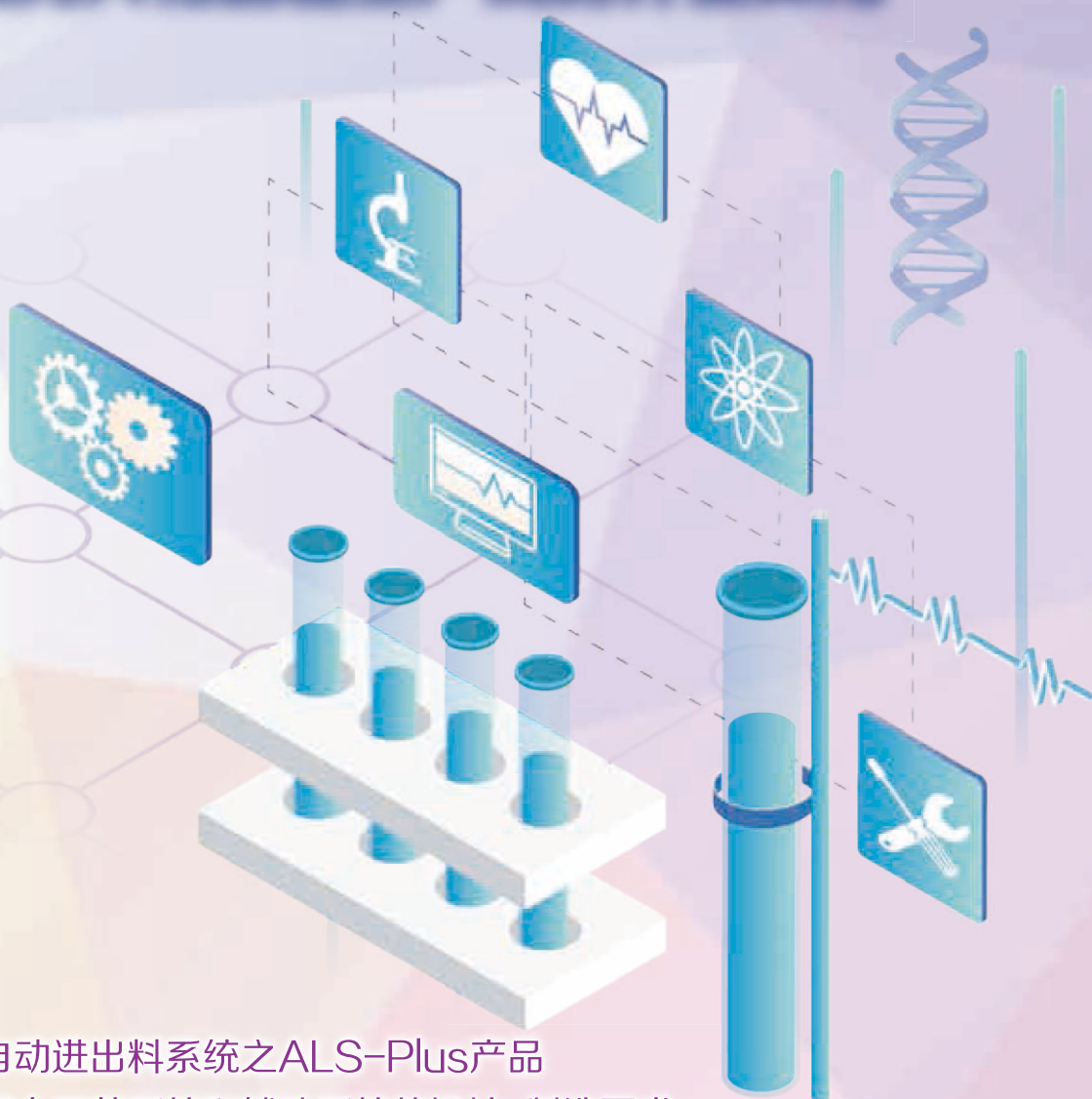
04
2020
(总第20期)

编印单位 / 中国制药装备行业协会

准印证号 / 京内资准字1520—L0069号

技术与应用

连续无人化制粒生产线的开发应用



- › 固定式自动进出料系统之ALS-Plus产品
- › 生物工程中工艺系统和辅助系统的设计、制造要求
——ASME BPE-2019系统设计 (SD) 介绍和解读 (下)

中国制药装备行业协会
全体同仁祝大家

新年快乐



中国国际制药机械展在线 (CIPM Online)

药机博览会主办方为企业搭建了全方位的展示平台——中国国际制药机械展在线 (CIPM Online)，汇集产品展示、3D设备动画演示、在线会议、技术文章、案例分享、行业标准、专利查询等版块。

<http://www.cipm-expo.com/ol/>

咨询电话：13911297062



技术与应用 | Technology & Application

04 连续无人化制粒生产线的开发应用

连续生产是制药行业最近几年技术上的新焦点，有机会颠覆未来制药行业的生产模式，但由于传统批次生产设备使用的灵活性和方便性、PAT 技术的可靠性与经济性、制药行业独特的监管要求等因素，制药行业对于连续生产的技术探索十分缓慢。而在这前景尚未明朗的过渡时期，提高传统批次生产的自动化、连续化、无人化水平，是提高生产效率和节省劳动力最实际、有效的方法。笔者根据过往项目的经验，分析了以一步制粒机为核心实现连续无人化制粒生产的技术难点，提供了解决思路，并展望了未来的优化方向。

10 固定式自动进出料系统之 ALS-Plus 产品

自动进出料系统在注射剂类药品的生产中应用越来越广泛，不仅能够减少人为参与引入的风险，同时能够提升生产效率，减少人为差错，保证药品高质量、高效率的生产。东富龙自动进出料系统在国内市场占据主导地位，有固定式自动进出料系统、移动式自动进出料系统、混合式自动进出料系统等，产品不仅多样化，而且可以根据客户需求非标定制。现阶段，固定式自动进出料系统因稳定性好、操作方便、易于验证、便于规划等优势，具有较高的需求量。固定式自动进出料系统主要由各个机械子系统，如输送系统、进料系统、出料系统以及电气控制系统等组成。整套系统设置在 B 级或者 C 级背景环境的 A 级环境内，确保整个进出料的过程中产品均处于无菌 A 级的层流保护下，满足 GMP 的要求。

研究与探讨 | Research & Discussion

18 浅析制药企业计算机化系统数据完整性

近几年来，数据完整性已经成为药检机构检查的重中之重，人们越来越重视计算机化系统中的数据完整性问题。数据完整性是质量体系的基本要求，也是 GMP 的基本要求，中国的制药企业只有加强质量意识、提升质量管理水平、健全质量管理体系，才能从根本上解决数据完整性问题，轻松应对国内外药政监管机构的 GMP 现场检查。本文主要针对制药企业计算机化系统数据的完整性，浅谈计算机化系统执行数据完整、控制与管理的必要性。笔者介绍了数据完整性的定义及其对制药企业的影响，简要论述了数据完整性的实施方法；通过案例，论述数据完整性在计算机系统中的重要性和必要性，并提出如何在计算机化系统中保证数据完整性；最后，推荐了保证数据完整性的方案。



ASME BPE 介绍与解读 | Introducing ASME BPE

23 生物工程工艺系统和辅助系统的设计、制造要求 ——ASME BPE-2019 系统设计 (SD) 介绍和解读 (下)

本文对 ASME BPE-2019 标准中系统设计 (SD) 部分内容进行详细解读,介绍了满足生物工程 GMP 要求,便于清洗、灭菌以及微生物控制相关的工艺系统 (例如生物反应器、细胞粉碎仪、离心机、过滤系统、层析系统、冻干机、溶液制备系统)、辅助系统 (例如柜式清洗机、CIP 系统、高压灭菌器、热处理系统、浸泡式清洗机、隔离器等) 的洁净设计和制造的基本要求。

标准选登 | Selected Standards

64 制药机械术语 (二十)

编印单位: 中国制药装备行业协会

编委会主任: 高川

编委会成员: (按姓氏拼音排序)

白建 蔡宝昌 蔡建国
陈昌邑 陈沪生 陈可葆
陈岚 陈露真 陈晓焕
窦学杰 高云维 高山
高玉成 葛发欢 郭维图
郝孝铭 金龙斌 李在华
廖跃华 刘长振 刘雪松
陆小安 钱应璞 邵天君
沈正良 石猛 孙怀远
孙克刚 田耀华 王卫兵
王行刚 王跃生 吴霞
夏英杰 张细康 张学贵
郑国珍 周金海 庄英萍

主编: 高川

责任编辑: 王莉莉 陈晓华

《医药装备》编委会

地址: 北京市丰台区草桥欣园一区4号
(中国制药装备行业协会)

邮编: 100068

电话: 010-87584931

传真: 010-87583970

网址: www.phmacn.com

内部资料 免费交流

文章及照片版权所有, 未经允许不得翻印或转载!

连续无人化制粒生产线的开发应用

■ 连朋生 张 雷 吴武通

摘要：连续生产是制药行业最近几年技术上的新焦点，有机会颠覆未来制药行业的生产模式，但由于传统批次生产设备使用的灵活性和方便性、PAT技术的可靠性与经济性、制药行业独特的监管要求等因素，制药行业对于连续生产的技术探索十分缓慢。而在这前景尚未明朗的过渡时期，提高传统批次生产的自动化、连续化、无人化水平，是提高生产效率和节省劳动力最实际、有效的方法。笔者根据过往项目的经验，分析了以一步制粒机为核心实现连续无人化制粒生产的技术难点，提供了解决思路，并展望了未来的优化方向。

关键词：连续无人化；一步制粒；CIP清洗；PAT

目前，制药行业主要的制粒技术包含湿法制粒、一步制粒、干法制粒等。湿法制粒因工艺成熟、制粒效率高，应用最为广泛，但其存在以下弊端：其一，湿法制粒要获得干颗粒的工艺较为繁琐，需要用到湿法制粒机、整粒机、沸腾干燥机，而对于自动化生产来说，设备越精简，控制点越少，出现异常情况的风险就越低。其二，湿物料的转运输送经常会出现堵料的情况，生产中断对连续生产模式带来的影响是极为严重的。其三，因设备数量多、结构复杂，且湿物料较黏、粘结牢固，要实现所有设备 CIP 清洗难度极高。所以，湿法制粒工艺难以实现连续无人化生产。

干法制粒机本就属于连续生产型设备，没有批生产型设备一进一出的限制，相较于湿法

制粒，干法制粒的工艺简洁，是连续生产的理想方案，但存在以下问题：其一，复杂的内部结构难以实现 CIP 清洗；其二，很多制药工艺已被湿法制粒或一步制粒占据，再加上滚压出来的颗粒流动性差、不容易压片、崩解难等特点，所以，干法制粒在目前市场占有率并不高，而商业利益是技术推进的最大动力。

一步制粒工艺路线简短、设备结构简洁、市场应用普遍，从技术和商业方面综合考量，是实现连续无人化制粒生产的绝佳选择。基于上述考虑，笔者在这方面进行了深入的研究，并于 2018 年为客户成功运作了一条连续制粒生产线，主要用于氨糖软骨素钙片的生产。本文基于该项目的经验，探讨开发连续无人化制粒生产线将遇到的技术难点和解决思路。

一 项目简介

该生产线共包含无尘投料站、批混合机 I、定量分料仓、配浆罐、喷浆罐、一步制粒机、颗粒收集仓、整粒机、批混合机 II、亚批混合机、配套的 CIP 清洗系统等（见图 1 和图 2）。

该生产线具备连续制造能力，将制粒所需物料配好后通过真空抽送到批混合机 I，批混合机 I 的物料在混合均匀后，通过定量分料仓准确计量分批用量，按分批用量进入一步制粒机中进行制粒，黏合剂由自动配浆系统配制好后按照每批用量精确喷浆，制粒过程通过在线水分监测和制粒时间作为判定终点。完成制粒的物料翻板出料后再通过真空抽到颗粒收集仓进行整粒，整粒完成后交替进入两台亚批混合机进行混合，亚批混合机还从批混合机 II 中按每批用量拾取外加辅料，而硬脂酸镁单独加

入，两台亚批混合机进行混合作业，混合均匀后的物料再通过真空抽到压片机压制成型得到片剂。整个工艺过程通过 MES 系统下发工艺任务，SCADA 系统对各设备之间的逻辑进程进行数据采集和监控，设备的中间过程通过 PAT 技术进行检测，从而实现连续化、智能化的生产制造。

二 技术难点及解决思路

连续无人化制粒生产线与传统制粒生产线的主要区别在于：电气自动化程度高，最大限度取消人工操作；物料转运最好都采用真空输送的方式；过程需要设置完善的 PAT 检测进行防错判断；满足 CIP 清洗要求等。本项目的核心工位在于制粒模块和混合模块，本文将着重对此进行描述。

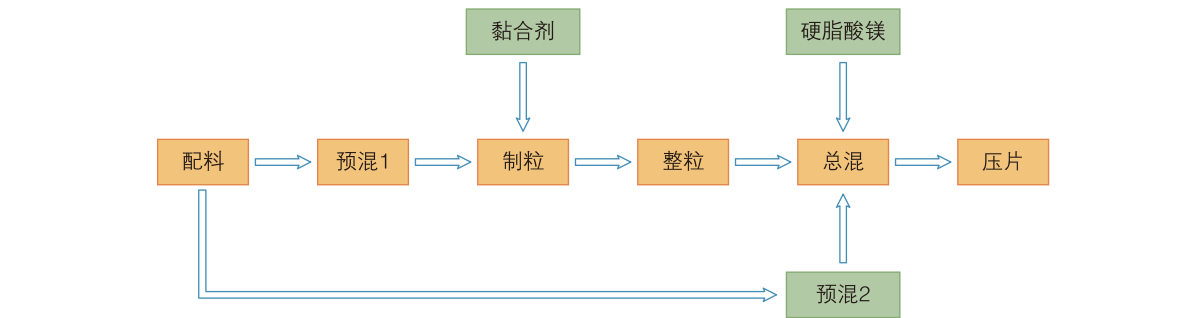


图1 工艺流程图

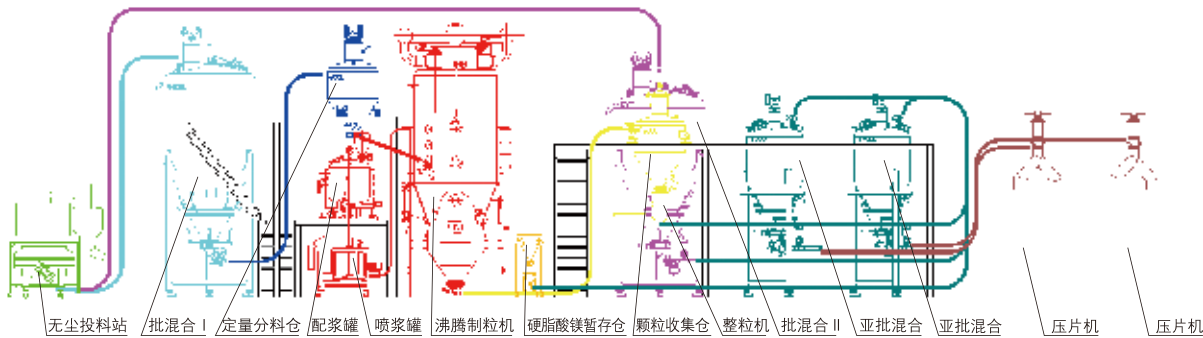


图2 设备流程图

(一) 自动化控制系统的搭建

自动化控制系统是此项目的核心构成部分，如同思想对于人一样重要，决定着项目的优劣甚至成败。

硬件系统是功能实现的基础，笔者根据此项目的特点采用了6层级控制体系，自下而上依次为现场执行控制元件（如传感器、电磁

阀）、分布式智能控制元件（如主模块）、中央处理器CPU、现场HMI、SCADA系统、MES系统。因各设备本身的程序较为完善，此项目的软件系统更着重于设备之间逻辑进程的监控，实现各设备联动生产（见图3）。

整个控制系统的设计除了要遵循最基本的可靠性和稳定性原则，因制药行业监管的特殊

制粒模块控制逻辑						
起始		配浆罐	喷浆罐	一步制粒机	颗粒收集仓	整粒机
开始判定		配浆罐已清空，处于待生产状态	1. 配浆罐已完成配浆 2. 喷浆罐已清空，处于待生产状态	1. 定量投料仓已完成混合 2. 制粒机处于进料状态	1. 制粒机已完成制粒 2. 收集仓已清空，处于待生产状态	1. 收集仓已完成进料 2. 整粒机处于待生产状态 3. 亚批混处于待生产状态
进料	进料启	1. 进料粉斗已称量 2. 判定通过	判定通过	判定通过	判定通过	判定通过
	进料停	1. 进水，称重模块计量 2. 进料，两斗轮流进料，投完需提醒	1. 平台秤重量确认 2. 配浆罐称重模块重量复核	定量分料仓重量归零	1. 制粒机料位检测已出料完毕 2. 收集仓称重模块重量复核	
过程监控		浆液温度 搅拌时间 浆液重量	喷浆流量 蠕动泵转速 浆液重量	进风温度、进风湿度、风机频率、物料温度、干燥时间、物料水分、床层压差、滤筒压差、排风温度、粉尘报警、气囊压力状态	物料重量	整粒机转速 整粒机电流 整粒时间
终点判定		搅拌时间	喷浆流量为零	先判定物料水分降到设定值，再判定干燥时间在设定区间内。水分到达设定值时若时间不足，继续干燥到时间下限；若时间超过，停机；若水分一直未到达，继续干燥到时间上限时停机	重量完成	整粒时间
出料	出料启	1. 判定通过 2. 后端处于待工作状态	1. 重量完成 2. 制粒机物料温度达到设定值	1. 判定通过 2. 后端处于待工作状态	1. 判定通过 2. 后端处于待工作状态（整粒机和亚批混）	
	出料停	1. 喷浆罐平台秤重量确认 2. 配浆罐称重模块重量复核	1. 判定通过 2. 喷浆罐平台秤复核，重量归零	1. 料位检测 2. 收集仓重量复核		1. 判定通过 2. 重量归零 3. 亚批混重量复核

图3 制粒模块逻辑控制点

性，对产品生产过程的可追溯性与记录，也是必须遵循的原则之一。

（二）气流混合

传统的料斗混合机存在以下问题：其一，斗体回转，进出料管道和清洗管道需人工拆装。其二，斗体上无法增加在线称重功能核对进出料的重量。其三，斗体回转，设备所需安装空间大。所以，料斗混合机不适用于连续无人化生产，而气流混合机的结构特点却极为合适。气流混合机的工作原理是将需要混合的各种物料通过真空吸入仓内，通过底部喷嘴将压缩空气喷入仓内，物料瞬间随压缩空气上升翻腾，形成流态化，充分混合结束后，再真空出料到下道工序。整个设备与上下游设备对接方便，无运动部件，可安装称重模块知晓仓内的物料量，还可实现 CIP 清洗，是混合工位的最佳选择。

（三）制粒机过滤系统 CIP 清洗

传统的一步制粒机粉尘过滤系统包括抖袋除尘和脉冲反吹两种结构：抖袋除尘结构需拆卸滤袋放在洗衣机里清洗；脉冲反吹结

构需拆卸滤筒放在超声波池里清洗。在充分考虑能够实现 CIP 清洗的可能性下，笔者选择金属滤筒脉冲反吹结构进行技术攻关，提出了一种褶皱式易清洁金属滤筒结构。在独特的链轮结构驱动下，金属滤筒可绕挂轴旋转，颠覆了行业内滤筒固定式安装结构，再配合合理的清洗点布置，通过“内洗+外洗”，彻底清洗金属滤筒内外表面，实现了粉尘过滤系统的 CIP 清洗（见图 4）。

（四）制粒机出料结构

传统的侧真空出料结构，残留量 $\geq 2\%$ ，需人工辅助清理残留物料。该生产线采用翻板出料结构，制粒完成后，筛板翻转，物料下落到基座缓存斗内，通过真空抽到下道工序，确保了极低的残留量。但在实际生产中发现残存在基座的细粉会随着第二批生产的进风被拉升黏附在筛板下方，导致筛板的通透性急剧变差，几个批次后必须对筛板进行清洗才能作业，极大地阻断了生产线的连续化生产。经过不断的摸索和试验，笔者摒弃了传统的双层筛网+气流分布板的筛板结构，采用特殊的单层筛网结构，彻底解决了

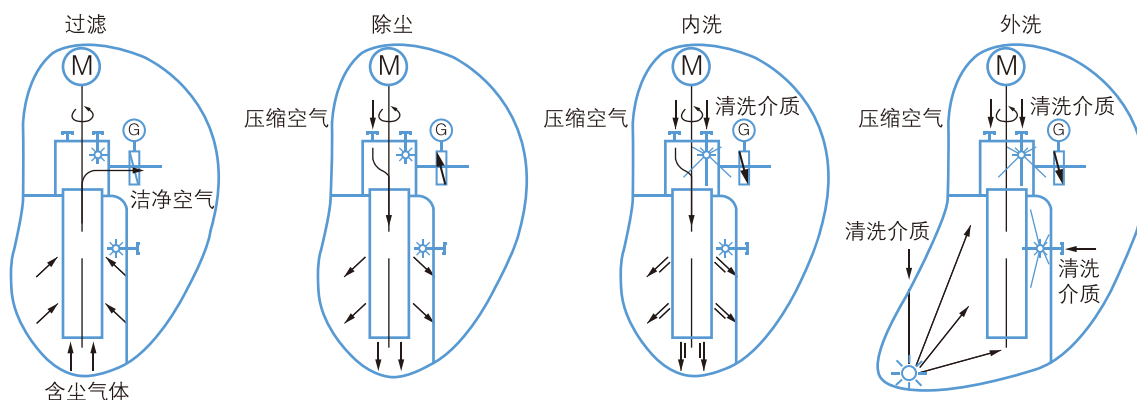


图4 粉尘过滤系统作业示意图

连续生产堵料的问题，使得连续制粒顺畅进行（见图 5）。

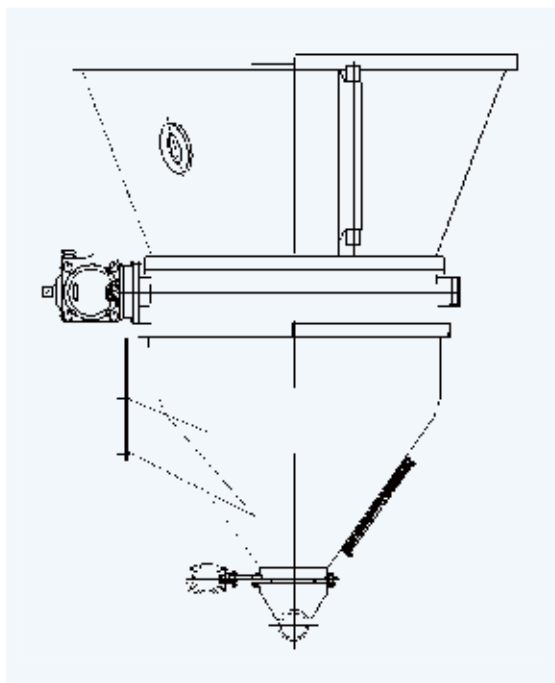


图5 翻板出料结构

（五）水分检测

传统一步制粒机干燥结束是通过干燥时间、物料温度、排风温度等间接参数去判断，再人工取样拿到卤素水分测定仪进行烘干测量含水量，最快需要 15min 出结果，只有合格后才能将物料转移到下道工序，过高或过低都会对后续工艺造成影响。而本项目中采用了近红外在线水分仪，实时监测反馈生产过程中的水分含量，其工作原理是某些特定的分子键会吸收特定波长的光，这些特定波长的光线在材料中的吸收程度与材料中所含的相对应分子的数量呈比例关系，由此可以通过 1940nm 近红外线能量的损失量计算出被测物料的含水量。通过实际检测数据比对，发现近红外在线水分仪与卤素水分测定仪的

水分偏差在 $\pm 0.2\%$ 内，检测精度理想（见图 6 和图 7）。

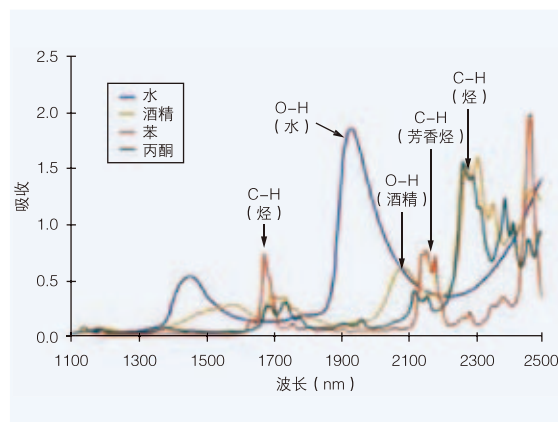


图6 近红外光吸收图



图7 近红外在线检测

三 达成的性能指标

此项目于 2018 年底完成客户验收并正式投入运行，到目前为止运行稳定，得到了用户的充分肯定与认可（见图 8）。

第一，该生产线目前配置 1 个车间现场人员，单日连续生产批量达 20 批以上，每批 220kg，产量 > 4.4 吨 / 天。

第二，可连续稳定工作 15 天后进行整线设备 CIP 清洗，清洗效果达到预期。

第三，减少了物料和人员周转的空间，整线占地面积相较于传统制粒线减少了 40%。



图8 客户现场

四 后续展望

对于连续无人化制粒生产线的开发应用，本项目的经验是积极的，在这个领域迈出了一小步，但仍有很多值得展望的地方。

第一，更多 PAT 技术的应用，如近红外在线混合均匀度分析、激光在线粒度分析等，

为连续生产的智能化、产品质量的安全性保驾护航。

第二，设备集成化设计，在一台设备上可以完成多个工艺步骤，减少中间过程产物，从而减少其带来的检验、转运等无附加值动作。

第三，许多单元的操作本质上是连续的，基于这些单元开发出更简单的工艺路线和更先进的控制系统，从而实现从批次到连续的转变。

五 结语

连续无人化制粒生产线的开发应用切实带来了效益的提高，当然，我们必须清醒地认识到，并非所有的品种或工艺都适用于连续制粒方法生产，必须对每种成为连续制粒候选产品的药品以及为其开发的相关工艺路线进行评价，药厂在进行设备采购时需要仔细考量。

参考文献

[1] 齐继成，世界制药工业的连续制粒技术的开发应用最新进展 [J] . 中国制药信息，2016，32（9）.

作者简介

连朋生（1991—），男，浙江人，现任浙江迦南科技股份有限公司技术工程师，研究方向为制药机械。
 张雷（1975—），男，云南人，正高级工程师，现任浙江迦南科技股份有限公司高级产品经理，研究方向为制药机械。
 吴武通（1985—），男，浙江人，工程师，现任浙江迦南科技股份有限公司运营总监，研究方向为智能制造。

固定式自动进出料系统之 ALS-Plus 产品

■ 张蓓花

摘要：自动进出料系统在注射剂类药品的生产中应用越来越广泛，不仅能够减少人为参与引入的风险，同时能够提升生产效率，减少人为差错，保证药品高质量、高效率的生产。东富龙自动进出料系统在国内市场占据主导地位，有固定式自动进出料系统、移动式自动进出料系统、混合式自动进出料系统等，产品不仅多样化，而且可以根据客户需求非标定制。现阶段，固定式自动进出料系统因稳定性好、操作方便、易于验证、便于规划等优势，具有较高的需求量。固定式自动进出料系统主要由各个机械子系统，如输送系统、进料系统、出料系统以及电气控制系统等组成。整套系统设置在B级或者C级背景环境的A级环境内，确保整个进出料的过程中产品均处于无菌A级的层流保护下，满足GMP的要求。

关键词：冻干机自动进出料系统；冻干机；全自动；隔离器；灌装机；半加塞西林瓶；控制系统；药品；无菌室；风险

一 固定式自动进出料系统在制药行业的发展

（一）自动进出料系统的衍生

冻干粉剂能够有效保护药品的质量，便于储存和使用，它在制药和化妆品行业有明显的市场需求。冻干类药品，如粉针剂具有无菌、无热原和高纯度等特性，相对于其他剂型而言，对产品质量的要求更高，产品的

内在质量很大程度上依赖于原辅料、工艺及环境控制的无菌保障水平。^[1]

根据药品 GMP 指南，对于灌装后的半成品转运，在冻干机进料和出料时应有保护和防污染的措施。药厂早期的生产方式为人工托盘转运冻干药品，操作人员在 A 级环境下进行工艺操作和干预，通过聚碳酸酯门或垂帘（见图 1）与无菌核心隔离，高度依赖于操作人员洁净服的洁净程度和操作的规范化。^[1]一般地，灌装出来的半加塞西林瓶通

过人工进行手动理瓶（见图2），收集瓶子至托盘中，由人工或小车送至冻干机板层上进行药品的冻干（见图3）。冻干完成后，人工将药品和托盘转运到轧盖机进行轧盖。在此过程中，不能保证药品的时效性，人是最大的污染源，过于频繁的参与对人和药品都不利，无菌保证的可验证性较差。

在此基础上，半自动进出料产品逐渐取代手动模式。根据生产工艺，半自动衍生出了多种方案，最初也是最常见的半自动系统是用框子或托盘整理批量药品后，通过网带或者转运车（见图4）输送至冻干机板层上，这里的多个阶段会有人员干预，如人工理瓶、套框、脱框、框子暂存（见图5）和框子转运处理。

在这些经验和教训中，工程师们总结出更多的新技术和解决方案。目前，半自动进出料系统在产品输送阶段已最大化减少了人为干预。随着不断的创新与研发，截至目前，自动进出料系统早已完成上千项成功实施案例。全自动进出料系统已是药厂解决无菌转运的首选之一，它的出现不仅解放了药厂的劳动力，结合隔离器更成为药品无菌生产的可靠保证，而且更顺应《中国制造2025》的发展方向。



图2 手动理瓶



图3 人工进出料转运



图4 半自动小车



图1 垂帘



图5 自动套框

（二）固定式自动进出料系统的应用

随着制药市场的发展，药品多样化的需求不断增加，注射剂类产品逐渐增多。固定式自动进出料系统具有效率高和高质量的生产能力，可满足各种不同产量的需求，较高的使用率和良好的操作性能使该产品在客户端的使用已成熟化。固定式自动进出料系统能够满足单台或多台冻干机的进出料，其主要处于药厂车间的背景环境为 B 级或者 C 级区域，是灌装机、轧盖机、冻干机之间的输送枢纽。该系统可以根据客户需求定制，根据药品特性等可集成 oRABS、cRABS、Isolator 系统，也可满足各种低温进出料的工艺。

固定式自动进出料系统连接的主要设备有灌装机、轧盖机、冻干机、隔离器（见图 6）。以药品 GMP 等法规要求为基本准则，设计满足上游灌装机出口和下游轧盖机进口的连续运行的自动进出料系统，同时为保证冻干产品高效率、高质量生产，隔离器系统为自动进出料系统提供无菌药品所需的 A 级生产环境，保护药品在整个生产过程中有安全、可靠的环境，同时可降低药品给操作人员带来的潜在风险。

二 固定式自动进出料系统ALS-Plus简介

（一）固定式自动进出料系统 ALS-Plus 的特点

传统的固定式自动进出料系统因其主体结构的特点，在药厂的厂房车间布局中对 B 级或者 C 级区域会有一定的空间要求。传统固定式进出料系统的主体处，也就是冻干机小门前方的机构，一般会突出隔离器框架有超过 1.5 米的距离（见图 7），相对而言，会占用较大的无菌室面积，在布局时有一定的局限性。

固定式自动进出料系统 ALS-Plus 是传统固定式进出料 R&R 的升级和优化版，该系统的主体部分，也就是突出隔离器的部分比传统固定式进出料系统缩减一半的长度空间（见图 8），不仅具有灵活性和更广泛性的布局特点，还包括以下优势。

1. 节约药厂无菌室面积

相对于传统的固定式自动进出料 R&R

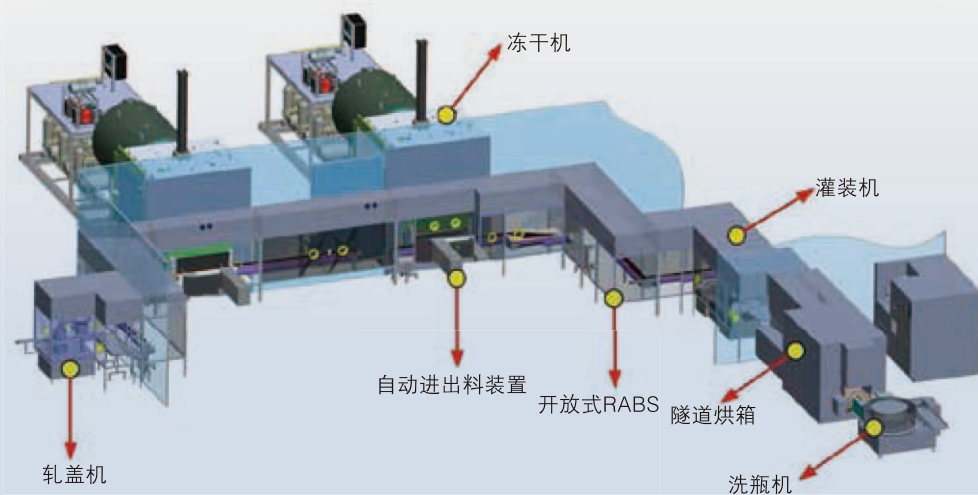


图6 固定式自动进出料系统工艺示意图



图7 传统固定式自动进出料系统R&R外形图

产品，固定式自动进出料 ALS-Plus 系统不仅在主体结构上有较大改变，而且对车间无菌室的面积有重大的影响，比传统的 R&R 产品减少了一半的洁净室宽度，极大地缩减了常规无菌室的空间，对药厂车间背景环境 B 级或 C 级无菌室具有最小化面积的利用。

2. 降低生产运行成本

固定式自动进出料 ALS-Plus 系统所需洁净室宽度比原 R&R 可减少近一半，既可以保持良好的空气送风量，又方便控制，可极大地节省无菌室的空调设备以及电力等资源，生产运行成本及耗能也将随之降低。

3. 便于操作和维修

固定式自动进出料 ALS-Plus 系统的控制可在无菌室的触摸屏上完成操作，所有主要部件均有外壳保护，ALS-Plus 系统的主体部分设计两边包壳可拆的原则，拆装节省人力和物力，不仅安装方便，而且外形美观、整洁。

4. 便于车间和设备清洁

固定式自动进出料 ALS-Plus 系统处于



图8 固定式自动进出料系统ALS-Plus外形图

隔离器的保护下，仅主体部分突出隔离器外，该主体对棱角进行了圆化设计，且占地面积较小，方便清洁，并能保证操作人员的安全。

5. 设备本身的优点

固定式自动进出料 ALS-Plus 系统整体美观，与药品直接接触的设备表面平整、光洁，易清洗、消毒，耐腐蚀，不会和药品发生化学反应、吸附药品或向药品中释放物质，^[2]所有粗糙度和材质要求都符合 GMP 的标准。

固定式自动进出料 ALS-Plus 系统采用西门子控制系统的 S7-1500 最新系列，配置 15 寸操作屏，系统全部采用电动控制，无任何气动部件和液压部件，满足 GMP 的无菌要求；该系统基于 GAMP5 的计算机软件控制系统，充分考虑了系统的风险评估和风险管理；计算机软件控制系统满足 21 CFR Part 11 电子记录和电子签名的要求。

（二）固定式自动进出料系统 ALS-Plus 与其他设备的对接

1. 自动进出料系统与灌装机的对接

从灌装机出来的半加塞西林瓶通过自动

进出料的输送网带被输送至冻干机小门前，在此过程中，进料缓冲输送过程中的倒瓶会自动被剔除，有专用的传感器对输送过程中的高风险点进行检测，针对灌装速度的不同，自动进出料系统的输送可以实现无级调速。在大规模的生产时，自动进出料系统对 2mL 的西林瓶可以达到 550 瓶 / 分钟且单排进料的生产需求。

自动进出料系统与灌装机处于车间的同一等级区域里，所以，在灌装机和进出料系统的对接处，利用输送网带等可以做到无缝对接，满足无死区输送的要求。与东富龙灌装机可以实现直接通讯，降低在进料过程中倒瓶、碎瓶、堵瓶发生的风险。

2. 自动进出料系统与冻干机的对接

固定式自动进出料系统通过星轮整列系统将西林瓶整理成蜂窝规则状的阵列模式，此过程不但可保证有效的计数功能，同时可最大化利用板层的有效面积。与传统的套框理瓶和手动理瓶相比，不但可以提高生产效率，而且能使冻干机板层面积利用率提高近 15%，增加冻干批次的装量。

整个进出料过程可在无菌室的操作屏上进行控制，无菌室内通过冻干机小门完成进出料的生产，与冻干机精准对接，保证西林瓶在板层上整齐排布，进出料与冻干机之间的信号传递、互锁程序保证了设备的连续性和安全性。冻干机的板层更换不影响设备的正常运行，达到高效率、高质量的冻干进料过程。冻干完成后，出料系统匹配轧盖机的速度，缓慢地依次将冻干完成的西林瓶输送至轧盖机。

3. 自动进出料系统与轧盖机的对接

根据需求，固定式自动进出料系统有两种出料选择：一是可以群出料，即冻干完成后，固定式自动进出料的出料系统将西林瓶推出冻干机板层，多排瓶子在网带上输送，达到高速的输送状态；二是拉单出料，即将多排的西林瓶直接在网带上转为单排形式送至轧盖机。不论何种形式，都能满足生产需求，并且运行性能稳定。此外，ALS-Plus 系统与东富龙轧盖机可实现直接通讯的功能，降低在出料过程中倒瓶、碎瓶、堵瓶发生的风险。

4. 自动进出料系统与隔离器的对接

固定式自动进出料 ALS-Plus 系统的输送机构始终处于隔离器系统层流之下，根据无菌药品生产中有关洁净区的划分和规定，高风险操作区，如灌装区、放置胶塞桶、与无菌制剂直接接触的敞口包装容器的区域，以及无菌装配或连接操作的区域，应当用单向流操作台（罩）维持该区域的环境状态。单向流系统在其工作区域必须均匀送风，风速为 0.36m/s~0.54m/s（指导值），应当有数据证明单向流的状态并经过验证。^[3]

对于自动进出料系统，如从灌装出来后的半加塞西林瓶的输送，处于未完全密封状态下的产品操作和输送，属于风险把控区域之一，在核心区域中进出料系统采用开孔网带设计输送，输送带上方无任何运动部件，并且使用散热量小、无风扇机构的电机等，进而防止气流紊乱和滞留，隔离器运行环境的监控和进出料系统之间有信号通信，如风速不达标、浮游菌粒子数超标或者风机电源

跳闸时，自动进出料会报警停机，以减少不合格药品的产生。

三 固定式自动进出料系统 ALS-Plus的应用

(一) 案例一

1. 项目背景

(1) 非最终灭菌无菌注射剂车间，用于西林瓶水针及冻干粉针的生产，最高年产量达 48 万瓶（以 10mL ϕ 24 规格西林瓶计），以满足临床一、二期样品的生产需求。

(2) 冻干机面积：2 平方米的冻干机。

(3) 隔离器类型：Isolator。

(4) 灌装速度为 50 瓶 / 分钟，轧盖速度为 50 瓶 / 分钟。

2. 项目布局

布局特点：自动进出料与灌装机、轧盖机呈“直线”型布局，节省占地面积和空间，易于无菌室的管理和控制（见图 9）。

3. 现场照片

项目现场如图 10 和图 11 所示。

(二) 案例二

1. 项目背景

(1) 用于乙型脑炎减毒活疫苗冻干生产的车间，适用于 2mL 西林瓶

C级区域

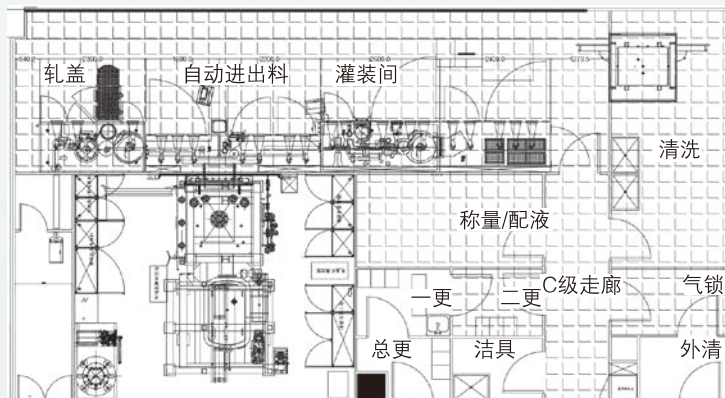


图9 项目案例——车间布局图

注：图示阴影表示C级区域。



图10 设备外形图



图11 设备外形图

水针及冻干粉针的生产。

(2) 冻干机面积：2台20平方米的冻干机。

(3) 隔离器类型：被动式 Orabs。

(4) 灌装速度为600瓶/分钟，轧盖速度为800瓶/分钟。

2. 项目布局

布局特点：自动进出料与灌装机、轧盖机呈“T”型布局，利用水针剂型和粉针剂型的互换生产，节约不同规格件的更换时间（见图12）。

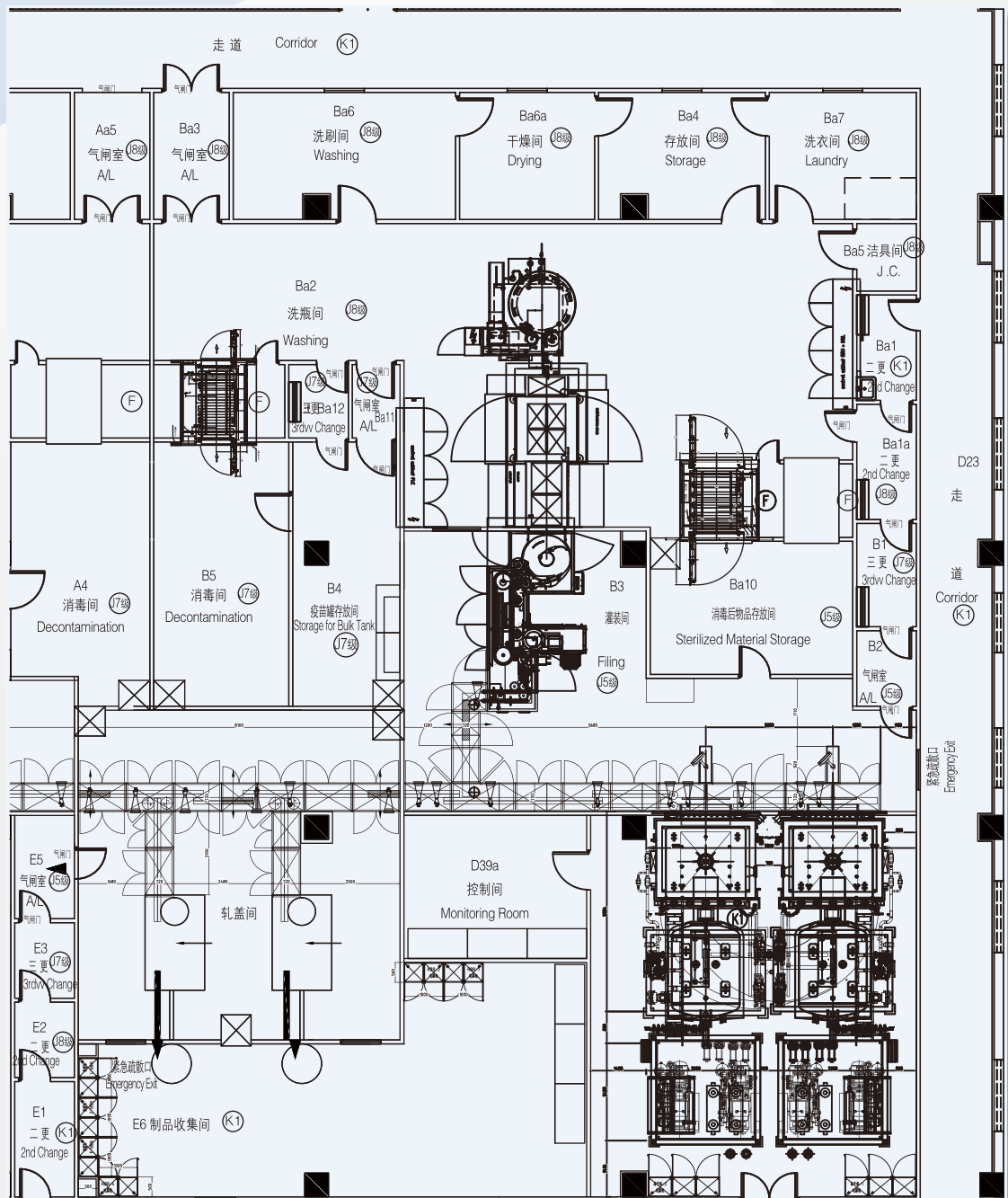


图12 项目案例——车间布局图

3. 现场照片

项目现场如图 13 和图 14 所示。

四 结语

冻干自动进出料系统在药厂生产中的应用已经相当广泛且成熟，不论是在药品的小试阶段还是中试阶段或者商业化的大生产阶段，自动进出料系统都可以满足使用需求，匹配不同规格的冻干机，具有多种无菌转运的工艺方案，实现自动化的生产过程，更好地保护药品和工作人员。

东富龙自动进出料系统的发展已有 20 多年的历史 and 项目实践经验，固定式自动进出料系统已达到标准化，在传统固定式自动进出料 R&R 产品的基础上不断更新优化，衍生出的 ALS-Plus 产品深受客户青睐，30 多个项目案例已经成功实施；同时，进一步追求并研发更好的设备和方案，现已推出的固定式自动进出料 ALS-Pro 系统即将在客户端实施运行。自动进出料产品在迅速发展



图13 设备外形图



图14 自动理瓶进料

的同时也在不断地提高、改进，紧跟市场发展趋势，以 cGMP 的要求为根本，致力于打造系统化、自动化、隔离化、工艺连续化的产品体系。

参考文献

- [1] 药品GMP指南（2010年）：厂房与设备。
- [2] 药品GMP指南（2010年）：无菌药品。
- [3] 药品生产质量管理规范（2010年修订）。

作者简介

张蓓花（1993—），女，陕西人，现就职于上海东富龙科技股份有限公司，研究方向为自动进出料系统方案优化和风险管控。

浅析制药企业计算机化系统数据完整性

■ 王宇迪

摘要：近几年来，数据完整性已经成为药检机构检查的重中之重，人们越来越重视计算机化系统中的数据完整性问题。数据完整性是质量体系的基本要求，也是GMP的基本要求，中国的制药企业只有加强质量意识、提升质量管理水平、健全质量管理体系，才能从根本上解决数据完整性问题，轻松应对国内外药政监管机构的GMP现场检查。本文主要针对制药企业计算机化系统数据的完整性，浅谈计算机化系统执行数据完整、控制与管理的必要性。笔者介绍了数据完整性的定义及其对制药企业的影响，简要论述了数据完整性的实施方法；通过案例，论述数据完整性在计算机系统上的意义和必要性，并提出如何在计算机化系统中保证数据完整性；最后，推荐了保证数据完整性的方案。

关键词：制药企业；计算机化系统；数据完整性

近几年来，美国FDA、欧盟GMP以及中国NMPA在对制药企业检查期间越来越多地关注涉及数据完整性的违规，这是令人不安的。数据完整性是企业确保药品、保健品以及食品安全、有效和质量符合的重要组成部分。数据的完整性不是最近才提出来的，欧盟国家和美国走在该领域的前沿，近几年，中国也发布了GMP附录《计算机化系统》以及《药品数据管理规范（征求意见稿）》，可见对数据完整性的重视程度。

一 数据完整性的定义

《FDA数据完整性和cGMP合规指南（草

案版）》中指出，数据完整性是指数据的完全性、一致性和准确性。完全、一致和准确的数据应当具有可归属性、清晰可辨性、即时性被记录、原始性或真实有效副本以及准确性。

NMPA中指出数据完整性应贯穿数据的整个生命周期，坚持真实、准确、及时、可追溯的数据管理原则，确保数据的可靠性。

MHRA中数据完整性指能保证在数据的整个生命周期内，所有数据均完全、一致和准确，即数据要符合ALCOA原则：

A——通过记录中的签名可追溯至数据的产生或修改者；

L——清晰：在数据的整个生命周期内均可

以获得，必要时能永久保存（如长达 30 年）；

C——同步：记录和活动同步；

O——原始（或真实复制）：可根据原始数据对数据产生的整个活动进行重现；

A——准确性：没有错误或修改。

二 数据完整性对制药企业的影响

数据完整性问题是包括中国在内的一些国家的制药企业普遍存在的问题，对制药企业有着极其不利的影响，主要表现在以下方面：其一，制药企业在接受欧盟、WHO、美国等药政监管机构的 GMP 检查过程中，若被发现存在严重的数据完整性缺陷，将被吊销其 CEP 证书、EUGMP 证书，或者由药政监管机构签发警告信、进口禁令和处罚令状，禁止其药品进入相应的监管国家或地区。其二，制药企业在接受 NMPA 的监管过程中，如果企业递交的临床试验数据存在不真实和不完整的缺陷，其药品注册申请将不予批准；企业在接受 NMPA 的 GMP 检查过程中，若被发现存在严重的数据完整性不规范行为，将被收回 GMP 证书，召回已上市药品并禁止相关药品在市场流通，在其停产整顿的基础上，对违法违规行为开展立案调查。总之，数据完整性缺陷对企业的 GMP 体系建设、信誉度以及企业其他药品在国内外的销售均会产生严重的不利影响，并且此不利影响短期不易消除。

三 案例与警告信

近几年，FDA 在 cGMP 检查期间已经越来越多地观察到涉及数据完整性的 cGMP 违规，因为数据完整性是确保药品安全、有效及其质量的重要组成部分。这些数据完整性相关的 cGMP 违规将导致无数监管行动，包括警告信、进口禁令。

★ 某设备操作需要通过人机界面登录 PLC，但该车间有多个操作员均可登录，所有操作人员使用系统管理员用户名和密码登录。

★ 公司未能保证实验室数据的完整性，多次进行样品“试针”测试、忽略部分检验结果。例如，某产品正式放行数据未知杂质不符合质量标准；某批片剂稳定性试验证实 HPLC 杂质数据只包括了多次测试中最好的结果。

★ 检查电子记录表明，企业在杂质检测中进行了手动改变积分参数的活动，但没有相应的说明；经常进行手动积分，但未形成书面程序。

★ 公司未能对计算机或相关系统进行适当的控制，不能保证只有经过授权的人才能对生产工艺参数和检测记录或其他记录进行修改。

★ 未能防止无授权人员进入或更改数据，未能提供足够的控制方法来防止数据被删除或遗漏。

★ 修改 HPLC/UV 工作站的系统时间。

★ 未能给每个可以使用化验室系统的化验员设立单独的授权密码。

★ 检查发现这些仪器连接到了单独的计算机来存储数据，这些数据能够被删除。

★ 缺乏控制管理措施来防止未经授权的捏造化验室电子原始数据的行为。特别是红外光谱仪没有设置权限来控制，防止原始数据的删除和作假。另外，该仪器的计算机软件采用没有激活的审计追踪功能来记录对数据的更改，包括原始结果信息、更改数据的人员身份以及更改时间。捕捉这些结果的生产质量关键数据的审计追踪应作为批审核和放行过程的一部分来进行审核。

★ 顶空进样气相色谱未建立充分控制，以防止未经授权的访问、修改、清除数据文件和文件夹。两台气相的工作站均有不设置密码的

账号，具有管理员权限，登录后可以删除原始数据文件。

以上这些案例，充分说明了数据完整性在计算机化系统检查中的重要性，我们应充分重视计算机化系统中的数据完整性问题，保证数据的完整性。

四 数据完整性的实施

中国的制药企业在深刻认识数据完整性问题对其不利影响的基础上，应从以下方面着手，全面实施数据完整性：①完善数据与记录管理的技术基础，确保数据的可追溯性。②完善记录管理程序和文件，加强记录管理的范围控制，使记录管理流程化，实现数据的完整性、准确性、真实性、即时性与一致性。③建立计算机化系统管理，加强电子记录与电子签名的管理，开启审计追踪功能，确保电子数据的真实性、完整性、可追溯性。④加强对 WHO、欧盟、美国、中国等药政法规的学习，不断提升员工的 GMP 意识与行为。⑤把药品质量诚信建设贯穿到企业的发展战略、生产经营、市场营销、内部管理等各个方面，建立良好的企业质量文化和诚信文化。

五 计算机化系统与数据完整性

为了保证数据的完整性，提供的计算机化系统应包含审计追踪功能、电子签名功能、权限功能、报警功能、备份归档、人员培训等。

（一）审计追踪

审计追踪功能能够记录所有操作人员的操作记录，记录了谁在什么时间因为什么做了什么修改，审计追踪不能被更改，有效防止了数据被误删或者更改的可能性。审计追踪是保证

数据完整性的重要部分，审计追踪中的记录一旦生成就不能更改和删除，使企业不能对数据作假，不能对操作作假，进一步保证了数据的真实性。审计追踪应该可以被检索出来且能够生成报告，以达到审核追溯的目的。审计追踪是电子数据的一部分，能够使单纯的数据具有特定的含义，在一定程度上重现了当时操作的过程，进一步保证了数据完整性。

计算机化系统中均应该激活审计追踪功能，且不应该有用户具有修改或关闭审计追踪的权限。若系统管理员有修改或关闭审计追踪的行为，那么就需要记录该动作，并保存这份记录。如果系统中不具备相关的审计追踪功能（例如在遗留系统中），那么我们可以采用替代控制的方法，来达到审计追踪的目的，如在相关的 SOP 中制定一个规程，使用登记本进行纸质记录。而这种替代控制方法应该可以被证明是有效的。

（二）电子签名

电子签名功能能够确保每个人的操作都是本人的有效操作，能够记录为什么进行了此项操作，通过双人复核功能进一步确保了所有输入的准确性，保证了输入数据的安全性。电子签名与手写签名是具有同等效力的，所以，要对系统的所有操作人员进行相关的培训，使其了解电子签名的含义。电子签名应该至少使用两种截然不同的证明成分，如账号和密码；电子签名应该是唯一的，不能多人共用一个电子签名。

如果使用电子签名，则要符合国际标准的要求。如果在进行风险评估时，评估结果需要使用先进的电子签名，以达到身份验证的目的，那么我们就需要考虑使用该功能。电子签名系统或 E 签名系统必须能够提供“签名显示”，即在可见记录中能够显示签署者是谁，签署者的

职位以及签署的日期、时间。此外，还要显示签名的含义（例如回顾、审核或批准等）。如果一份文件经过了电子签名，那么，应该保存此签名相关的原数据。

（三）用户权限

权限功能通过划分不同等级的权限确保了只有有相应权限的人员才能登录本系统，才能进行相应的操作，只有管理员才拥有较高的权限；同时，管理员权限只能授权给与业务不相关人员。当由于组织结构的原因不可避免时，可以采用不同权限的双重用户账户来实现类似水平的控制。所有在系统管理员权限下进行的更改都必须由质量体系监督和批准。

要充分利用设置访问权限级别来保证员工只能访问与其工作角色相适应的功能区。每一个员工都有自己独立的账号，可以有效地防止共用账号的问题，同时降低了误操作的可能性，在一定程度上保证了数据的安全性。企业必须能证明给单个用户设置了访问权限级别，并保证可以获取用户访问权限的历史信息。权限分级一般由系统的复杂性来确定，系统如果比较简单，只是简单的操作，没有关键工艺参数的修改，可以设计简单的两级权限；如果系统比较复杂，则需要设置至少三级的权限，从而保证权限划分的充分合理性。

（四）报警功能

报警功能能够记录所有的超限报警，配置声光报警功能，提醒相关人员及时进行纠正预防操作，能够使参数在即将超过工艺范围时进行调整，从而一直保持在工艺要求范围内，使生产条件稳定在工艺要求范围内有效提高了产品的质量。记录的报警信息需要被具有相应权

限的人员确认后才能在实时报警中消失，归档到历史报警信息中，并且记录报警是由谁在什么时间因为什么确认的这条报警，从而进一步保证了数据的完整性。

（五）备份归档

计算机化系统能够生成真实、有效的备份数据，可以完全地重现数据生成的过程，方便查看历史数据，备份数据被更改后会导致整个备份数据的损坏，无法恢复，有效地防止了数据更改的风险，增加了数据的安全性。

原始的电子数据应该定期在安全地点进行备份，并且应该由独立于实验室检验团队的人员管理电子备份，保证数据的安全性。比如，使用独立的备份系统，使其与现有系统的网络进行联网，能够帮助独立的 IT 人员对这些系统上的原始电子数据进行高效、定期的备份和归档。备份的数据应该进行定期的恢复工作，来保证备份数据的可用性。

（六）人员培训和记录

企业应该制定系统的书面程序和培训课程，确保所有员工都能够接受关于纸质记录、电子记录以及计算机系统使用的培训，从而达到提高系统使用人员关于数据完整性理念以及操作规范的目的，保证合规性。

（七）其他

计算机化系统的数据采集周期可以精确到毫秒级别，能够及时捕捉并记录相应的操作，保证所有数据都是在行动发生的同时被记录在电脑中，能够通过时间来搜索当时相应的操作，保证了数据的一致性。

计算机化系统还提供有效的 I/O 回路测试，保证整个回路数据传输的准确性，现场传感器经过了有效的第三方的校验，能够保证采集的数据是准确的；同时，计算机化系统采用国际上先进的软硬件设备，软硬件已被广泛应用，稳定可靠，并且使用成熟的通信协议，保证了数据的稳定性。

除上述以外，现在网络已经是影响数据完整性的一大要素，没有稳定、可靠的网络容易造成数据的泄漏和数据的损坏，就像近些年曾发生的勒索病毒事件，很多企业都已中招，所以，在数据完整性方面，网络已经是不可忽视的一个要素。网络如果只是局域网，在没有连接外网的情况下一般比较安全。但是，通过 USB 端口的连接容易引入新的病毒。所以，计算机化系统应该尽量将 USB 口禁掉，不使用 USB 进行数据的传输工作，尽量使用网络直接将数据存储在数据服务器中，如果没有数据服务器，必须要使用 USB 口进行数据传输时，应该规定只能使用特定的硬盘进行连接，在不使用时应该对电脑主机上锁，从而保证数据的安

全性。如果计算机化系统需要连接到外网，则需要计算机系统上安装防护软件，开启防火墙的操作，或者限定只有特定的地址才能访问系统，保证系统的安全性。

六 保证数据完整性的推荐方案

根据车间生产系统的要求，通常需要多台计算机，为了保证数据的完整性，建议采用服务器 / 客户端的架构，这样能够实现包括历史数据、审计追踪数据等全部统一，即在其中任意一个客户端操作，所有客户端的操作记录都是一致的，避免出现隐瞒事件，保证数据的完整性。

七 结语

在药检行业中，通过对遵循 GAMP5 的计算机系统和数据完整性进行探索，笔者认为，在药检行业应用 GAMP5 指导原则实施计算机系统验证和数据完整性保证是可行的。在计算机化系统中，要格外重视数据完整性问题。药检机构应该建立完善的系统管理、归档、培训体系，保证数据完整性。

参考文献

- [1] 韩文涛, 张铁军, 王艳稳. FDA 国外 cGMP 检查对中国制药企业的影响分析 [J]. 中国药事, 2011, 25 (11): 1140-1142.
- [2] 颜建, 周李玲, 邵蓉. 我国 2010 年修订 GMP 与国外典型 GMP 实施内容的比较研究 [J]. 中国新药杂志, 2015, 24 (19): 2179-2182.
- [3] 李志伟, 吴生齐, 陈佩毅. 新版 GMP 实施后制药企业质量保证系统运行情况、存在问题与建议 [J]. 今日药学, 2014, 24 (5): 386-388.
- [4] 郝晓芳, 李鹏飞. 中国制药企业欧盟 GMP 认证现状分析 [J]. 中国药业, 2015, 24 (12): 5-7.
- [5] 朱巧洪, 杨波, 王旭明, 等. 2011~2012 年我国原料药出口概况分析 [J]. 中国药事, 2014, 28 (8): 825-830.
- [6] 邹毅, 招伟汉, 吴生齐, 等. 制药企业在 2010 版药品 GMP 实施过程中供应商管理常见问题分析 [J]. 今日药学, 2014, 24 (11): 834-835.

作者简介

王宇迪 (1990—), 女, 验证工程师, 现就职于北京诚益通控制工程科技股份有限公司, 研究方向为制药企业控制系统验证等。

生物工程中工艺系统和辅助系统的设计、制造要求

——ASME BPE-2019 系统设计（SD）介绍和解读（下）

■ 高贤申 尚 毅 周立法 吴文蕾 苏丽花 郑金旺

摘要：本文对ASME BPE-2019标准中系统设计（SD）部分内容进行详细解读，介绍了满足生物工程GMP要求，便于清洗、灭菌以及微生物控制相关的工艺系统（例如生物反应器、细胞粉碎仪、离心机、过滤系统、层析系统、冻干机、溶液制备系统）、辅助系统（例如柜式清洗机、CIP系统、高压灭菌器、热处理系统、浸泡式清洗机、隔离器系统等）的洁净设计和制造的基本要求。

关键词：生物工程；GMP；工艺系统；辅助系统；洁净设计；制造

ASME BPE 标准由美国机械工程师协会（ASME）发布，主要用于生物工程设备使用的容器、管道和相关附件（例如泵体、阀门和配件）的设计、材料、制造、检查和测试等，是目前国际公认的生物工程设备标准。ASME BPE 标准不仅适用于生物工程设备，许多内容也适用于其他制药机械，为帮助国内制药装备企业了解该标准，我们将分几个部分对 ASME BPE-2019 的主要内容进行介绍和解读，本文是 SD 部分系统设计（下）。

1 工艺系统

1.1 生物反应器与发酵罐

1.1.1 概述

在本文中，“发酵罐”与“生物反应器”可互换使用，生物反应器或发酵罐是指以容器为基础

的系统，用于培养微生物或植物、哺乳动物或昆虫细胞。

1.1.2 系统设计

1.1.2.1 进气口组件

进气口组件是指控制进入生物反应器中过滤气体总量的管道组件，该组件包括但不限于 1.1.2.2 至 1.1.2.5 节中的元件。

1.1.2.2 流量控制装置

（a）流量控制装置（如转子流量计、质量流量计与调节控制阀）应安装在无菌边界之外。因此，本节中对管道的要求可能不适用于这些装置，但设计时应包括防止因 SIP 和回流而损坏仪表的相关措施。

（b）流量控制装置设计时应避免出现真空，或将流量控制装置安装在旁路上以确保容器内保

持正压。

1.1.2.3 进气过滤器组件

(a) 进气过滤器是指装配在由合适材料制成的壳体內的过滤元件。进气过滤器组件是指安装在生物反应器附近的过滤器。

(b) 进气过滤器组件的设计应可 SIP，并能去除滞留的空气和冷凝水。

(c) 如果串联使用多个进气过滤器，离生物反应器最近的过滤器组件应为无菌过滤器。

(d) 过滤器组件应能进行在线或离线完整性测试。

(e) 如果清洗回路中包含过滤器壳体，在引入清洗液之前应拆除滤芯。

(f) 气体过滤器应安装在生物反应器的液位之上。

1.1.2.4 气体分布器组件

(a) 气体分布器通常是指位于搅拌桨叶下方，在生物反应罐已装料时用来分布罐内气体的机械装置。本节要求适用于安装在生物反应罐内的分布杆、分布棒、分布环或其他装置（见图 1 至图 4），这些装置引入工艺操作时所需的各种气体。

(b) 气体分布器的设计应可以与生物反应器

一起进行 SIP。

(c) 气体分布器设计时应可 CIP。如果分布器元件不能进行 CIP，应制定相关规定并从生物反应器中拆除、更换或进行离线清洗。

(d) 可拆卸的气体分布器应设置再次安装时的定位措施。

(e) 如果生物反应器与培养基一起 SIP 灭菌时，应有蒸汽从气体分布器进入。

1.1.2.5 进气管道

(a) 覆盖气体进气管道是指直接将已过滤的气体引入生物反应罐上部空间的管道。

(b) 无菌区域内的进气管道组件（分布器与覆盖气体进气管）应符合 ASME BPE 标准相关规定。

1.1.2.6 排气管道组件

排气管道组件是指根据无菌性和压力要求保持无菌边界完整性的管道组件，该组件包括但不限于 1.1.2.7 至 1.1.2.9 中规定的部件。

1.1.2.7 排气过滤器

(a) 排气过滤器是指装配在由合适材料制成的壳体內的过滤元件。

(b) 排气过滤器的设计应可 SIP，壳体装配

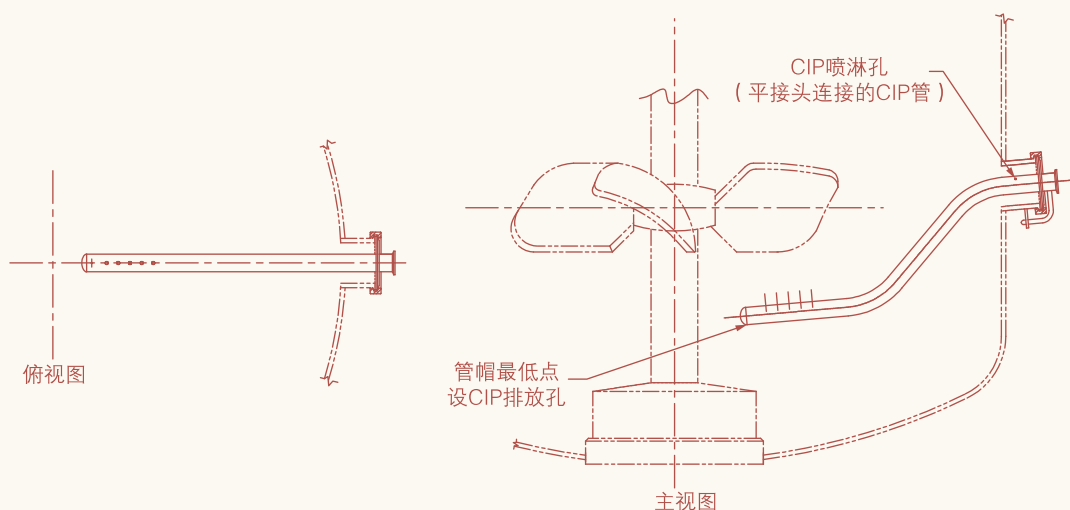


图1 气体分布器组件——分布杆

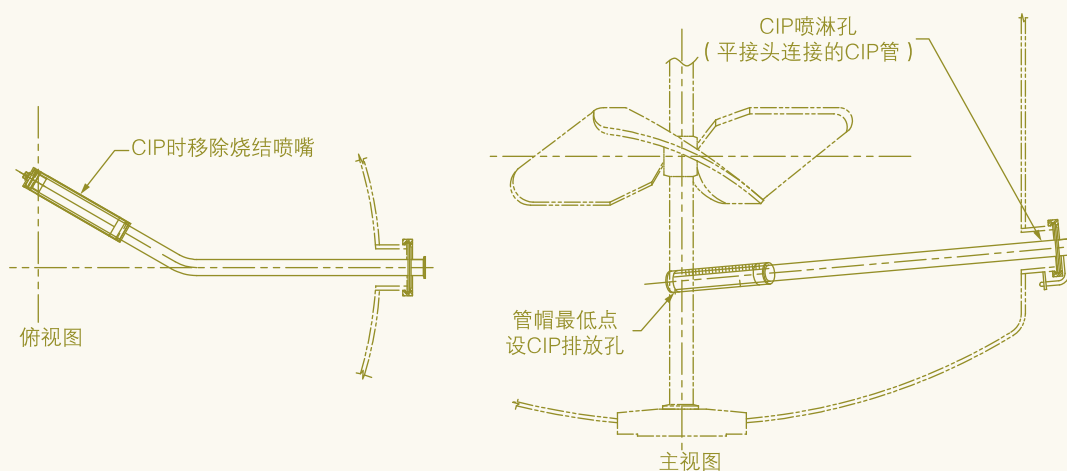


图2 气体分布器组件——烧结喷头

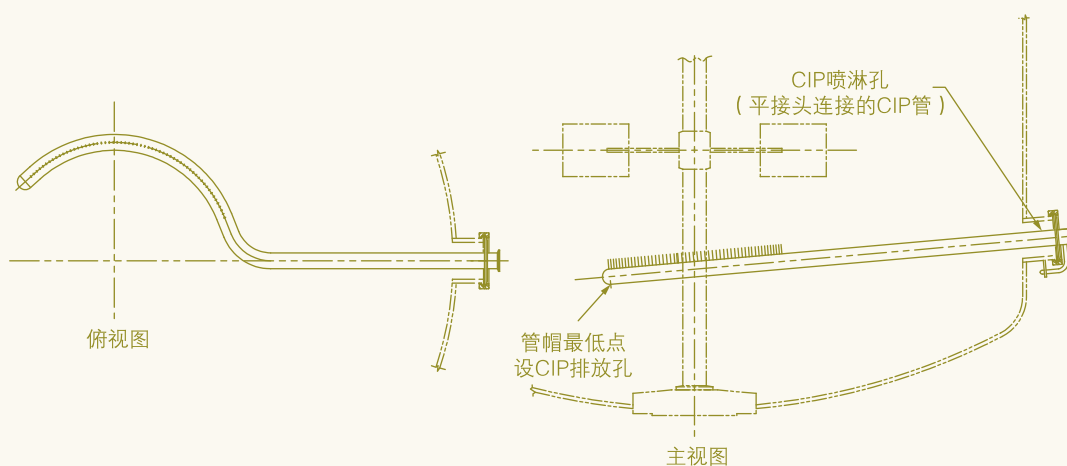


图3 气体分布器组件——分布环

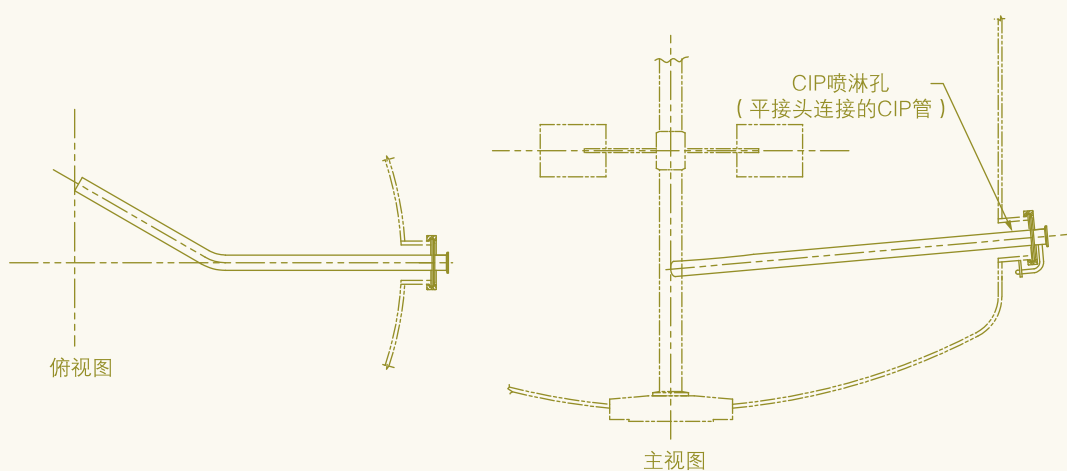


图4 气体分布器组件——单孔板

时应能防止 SIP 时造成冷凝水积聚在过滤器内。

(c) 如果串联使用冗余的无菌排气过滤器，离生物反应器最远的过滤器应为 $0.2\mu\text{m}$ 。此外，还应制定对两过滤器间管道冷凝水排放的规定。

(d) 应考虑 CIP 或 COP 清洗时元件的拆卸问题。

(e) 应制定排气过滤器进行完整性测试的相关规定。

(f) 在清洗液引入排气过滤器组件中之前，应先拆除滤芯。

(g) 为防止操作时冷凝水饱和而导致的排气过滤器堵塞，排气管道组件可包括排气冷凝器（见图 5）、排气加热器（见图 6）或蒸汽夹套或电伴热过滤器外壳（见图 7）等设备。这些设备

应可 SIP 和 CIP。

1.1.2.8 排气管道

(a) 无菌区域内的排气管道组件应符合 ASME BPE 标准 SD-3.1.2 章节中的相关要求。

(b) 生物反应罐排气管道的设计应确保下游管线中不会出现冷凝水积聚。

1.1.2.9 背压控制装置

(a) 如果需要，背压控制装置（如调节控制阀或调节器）应安装在无菌边界之外。

(b) 背压控制装置不应妨碍生物反应器进行 SIP 和 CIP 功能。

(c) 如果在无菌区域内排气管道中采用蒸汽-液体分离器，分离器设计时应可 SIP 和 CIP。

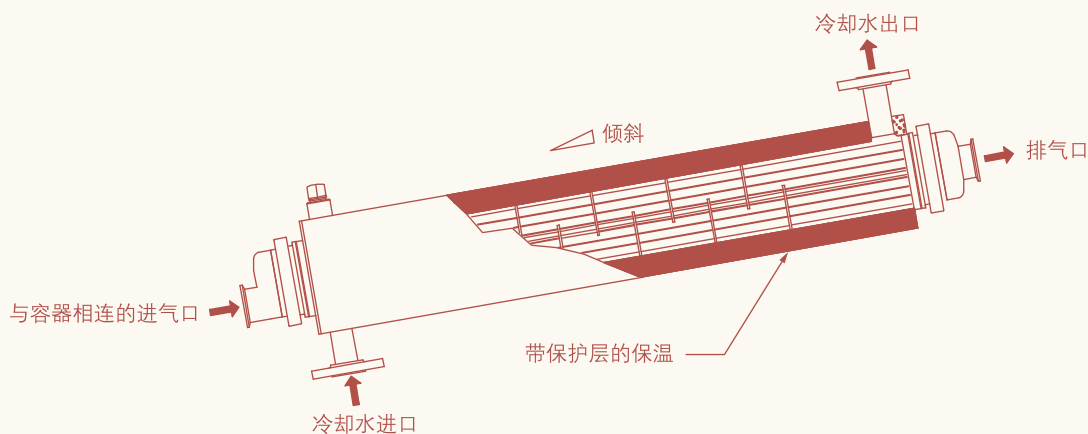


图5 排气冷凝器

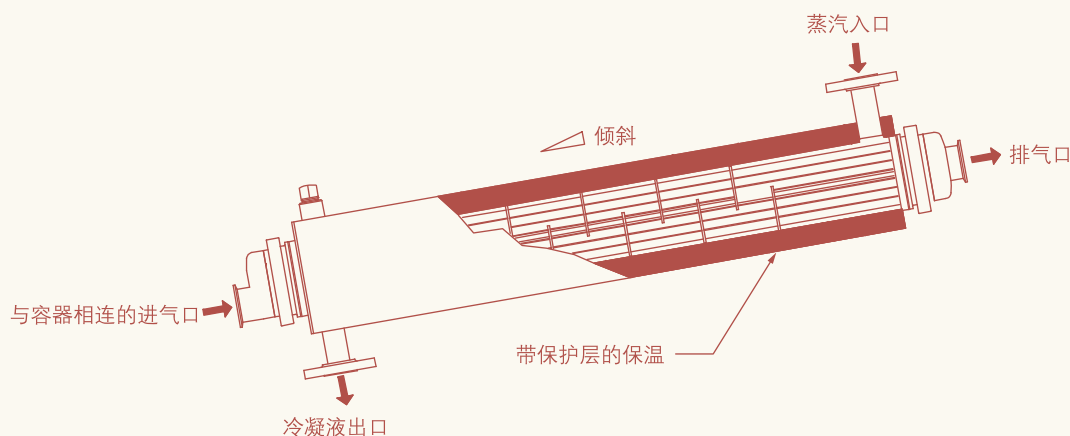


图6 排气加热器

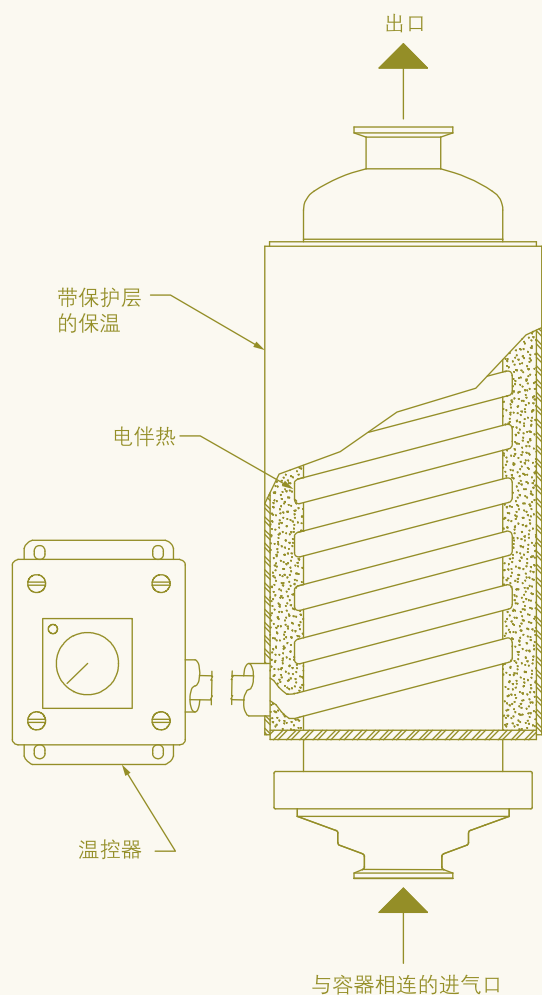


图7 电伴热过滤器壳体

1.1.2.10 补料管线

补料管线是指提供液体配料至生物反应器的管道系统（如 pH 调节剂、消泡剂、培养基、营养液与接种液）。补料管线设计时应包含对生物反应罐、补料管线本身进行 CIP 和 SIP 的相应管道，补料管线的 CIP 和 SIP 可与生物反应罐同时进行或单独进行。

1.1.2.11 内伸管

本节适用于所有生物反应器接口向罐内延伸的管子。

（a）生物反应器内伸管应符合 ASME BPE 标准 SD-3.4.2 章节中的相关要求，详见《生物工

程设备和部件及公用工程的设计、制造要求——ASME BPE-2019 系统设计（SD）介绍和解读（上）》。

（b）可拆卸的内伸管应从卫生级管口插入。可拆卸的内伸管应设置再次安装时的定位措施。

（c）内伸管设计时应可在线清洗（CIP）或离线清洗（COP）。

1.1.2.12 收获阀 / 罐底阀

本节适用于安装在生物反应器下封头的阀门。

（a）收获阀应满足密封要求。

（b）收获阀设计时应可 SIP 和 CIP 或 COP。

1.1.2.13 搅拌装置组件

搅拌器可实现一个或多个与混合相关的单元操作（如混合、传质、传热与固体悬浮）。

（a）搅拌器应满足系统设计中规定的相关要求。

（b）推荐采用双端面机械密封的搅拌装置或磁力搅拌，以便将生物反应器内物料与外部环境隔离。

（c）搅拌器密封或磁力搅拌元件的设计应可 SIP 和 CIP。

1.1.2.14 机械消泡组件

消泡器用来减少或消除生物反应器气相空间内泡沫积聚。

（a）消泡器组件应满足系统设计中规定的相关要求。

（b）推荐采用双端面机械密封消泡器或磁力驱动消泡器，以便将生物反应器内物料与外部环境隔离。

（c）合适时，消泡器密封或磁力驱动元件的设计应可 CIP 和 / 或 SIP。

1.1.2.15 内部盘管

（a）应尽量避免使用内部盘管。

(b) 内部盘管与产品接触表面应可 CIP 与 SIP。

1.1.2.16 挡板

挡板组件应满足 ASME BPE 标准 SD-3.4 中的相关要求。

1.1.2.17 喷淋装置

喷淋装置是 CIP 时分配清洗液的喷淋球 / 喷射棒和其他装置。

(a) 喷淋装置组件应符合 ASME BPE 标准 SD-3.4 和 SD-3.9 中的相关要求。

(b) 如果生产期间喷淋装置不拆除，设计时应可 SIP。

1.1.2.18 仪表

(a) 在无菌区域或无菌边界内安装的仪表应

可 SIP。设计时应考虑仪表的拆除以便校准。

(b) 在无菌区域或无菌边界内安装的仪表应可 CIP 或 COP。若 COP，应提供盲盖或管塞来保持系统的完整性。

(c) 温度传感器应安装在温度计套管中，在线温度计套管尺寸应合适，以确保蒸汽或冷凝水充分流通。

1.1.3 生物负荷控制设计

生物反应器无菌区域或无菌边界设计时应考虑可清洗性与生物负荷控制。无菌区域或边界应至少包含下列部件（见图 8 和图 9）：

- 容器内件。
- 从滤芯到反应器之间的进气管道及隔断阀。如果串联了冗余的无菌过滤器，离反应器最

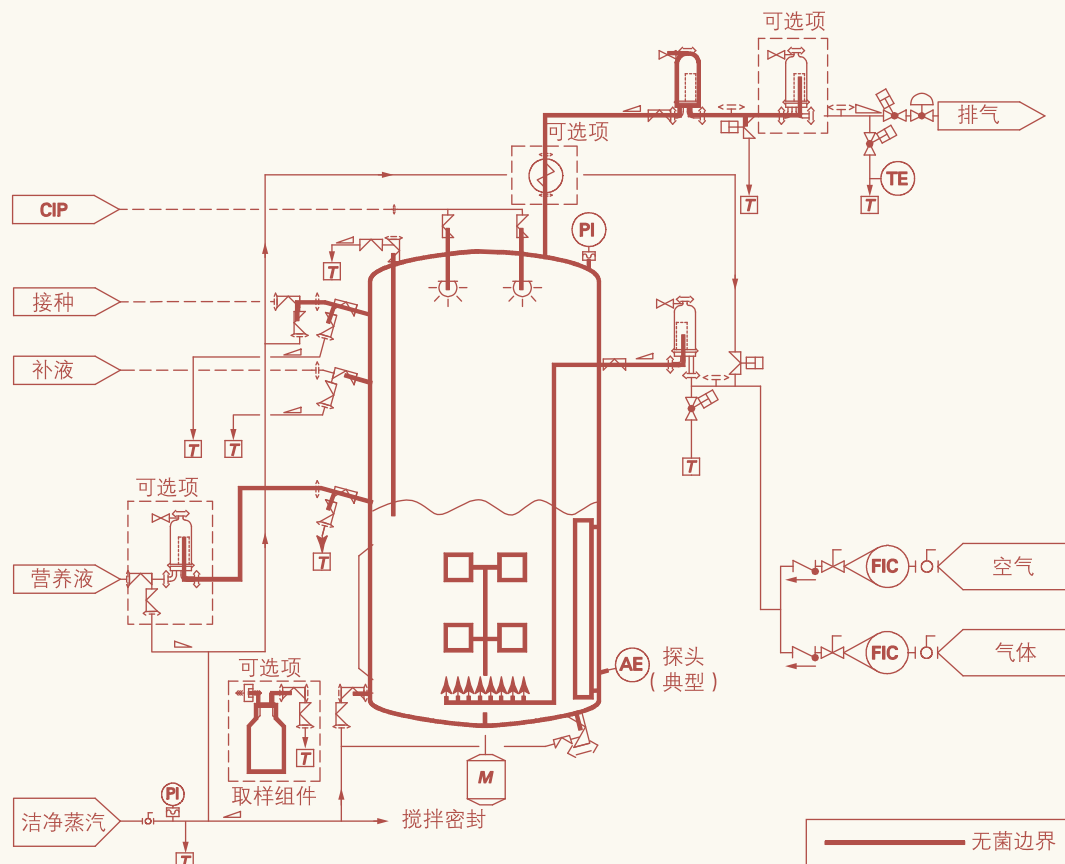


图8 发酵罐无菌边界

注：设计可能有变化。

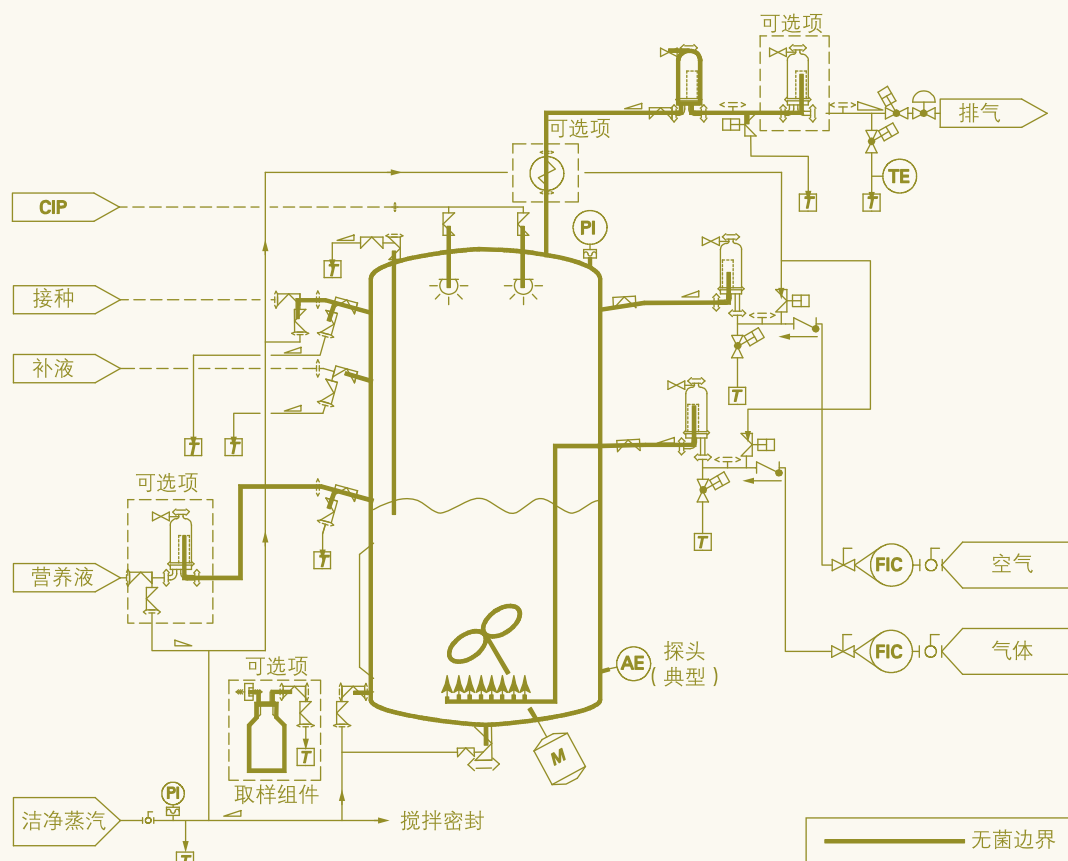


图9 发酵罐无菌边界

注：设计可能有变化。

远处的过滤器滤芯到反应器之间均为无菌边界。

——从反应器到排气过滤器之间的管道及隔断阀。如果串连了冗余的无菌过滤器，离反应器最远处的排气过滤器应属于无菌边界。

——搅拌装置包括叶轮和搅拌轴的所有表面及与产品接触的机械密封接触面。

——从反应器到离反应器最近的隔断阀阀体的供液系统，或者如果要对供给液进行无菌过滤，还需包括无菌过滤器滤芯。

——取样系统。

——从反应器到离反应器最近的隔断阀阀体的产品收获系统。

生物反应器的可清洗性与无菌设计应考虑系统的生物安全级别要求。生物安全级别要求应根

据微生物、工艺、所生产的产品和 / 或业主 / 用户的偏好等因素来决定。要满足特定的生物安全级别要求，在生物反应器的各组件设计中，必须考虑特殊操作因素（如蒸汽堵头）。如果生物反应器用于培养有生物危害防护要求的微生物时，应制定相关规定以在 CIP 之前净化可能与产品接触的所有表面，或控制和净化 CIP 流体。

1.1.3.1 排放能力

(a) 在无菌区域的进气管道应符合 ASME BPE 标准中 GSD3 级坡度要求。

(b) 在无菌区域的排气管道应符合 ASME BPE 标准中 GSD3 级坡度要求。

(c) 所有喷淋装置的湿润表面应有坡度，以便在重力的作用下排进罐体内。

(d) 设计时, 补料管线阀门和管线走向应能在 CIP 和 SIP 时完全排尽。

(e) 所有湿润的内伸管表面应有坡度, 在重力的作用下排进罐体内。

(f) 罐底阀应有排尽能力, 安装后应能完全排放出生物反应罐内物料。

(g) 底部安装的搅拌器不应妨碍生物反应罐内物料排放和完全排尽。

1.1.3.2 可清洗性

(a) 无菌区域需设计为 CIP, 对于不能 CIP 的部件, 设计时应允许拆除替换或 COP。

(b) 如果仪表为 COP, 必须提供盲板或塞子, 保持生物反应器系统的完整性。

(c) 如果在活性菌培养期间对供料系统进行 CIP, 设计时应有防止 CIP 溶液与产品之间发生交叉污染的保护措施。

(d) 如果内伸管和罐体一起 CIP, 内伸管的内外表面都需要清洗。

(e) 设计时应有清洗与产品接触的搅拌桨叶的相关规定, 为实现被清洗表面的覆盖性, 需增加额外的喷淋元件。

(f) 底部安装的搅拌器不应妨碍生物反应罐内物料的排放和完全排尽。

1.1.3.3 可热消毒或灭菌

(a) 无菌区域设计时应考虑 SIP。对于无法进行 SIP 的元件或组件, 只要这些元件或组件需要重新连接到生物反应系统的预留部位 (如蒸汽堵头), 应设计成可拆卸并放入高压灭菌器进行蒸汽灭菌, 经高压灭菌处理的元件或组件应能确保在蒸汽灭菌时, 不会对元件或组件中的橡胶或聚合物造成降解。

(b) 如果生物反应罐与培养基一起灭菌, SIP 时蒸汽从喷淋装置引入。

(c) 如果生物反应罐与培养基一起灭菌, 内伸管延伸到培养基工作面以下, SIP 时蒸汽从内伸管引入。

(d) SIP 时应从内伸管引入蒸汽或平衡蒸汽分配, 以保证灭菌温度保持期间, 建立和保持内伸管内的灭菌温度。

(e) 喷淋装置特殊的考虑因素如下:

① SIP 时应从喷淋装置引入蒸汽或平衡蒸汽分配, 以保证灭菌温度保持期间, 建立和保持喷淋装置内的灭菌温度。

②除了喷射器 / 喷淋装置组合使用外, 生物反应罐内喷淋装置均应安装在工作液位以上。

③如果生物反应罐与培养基一起灭菌, 且喷淋装置伸入培养基工作液位之下, SIP 时蒸汽应从喷淋装置引入。

1.1.4 测试

生物反应器的设计压力 / 真空度及设计温度应符合业主 / 用户的设计准则。容器应依照当地的法令、法规和规范进行制造、试验、检查与用印。

1.2 细胞粉碎仪

1.2.1 系统设计

(a) 与产品接触的材料不应影响产品质量或完整性。

(b) 设计时, 应采用不易脱落的元件和部件。

1.2.2 生物负荷控制

1.2.2.1 排放能力

(a) 设备设计时应确保最优化的可排放性。

(b) 保持系统完整性与安全性的同时, 爆破片应朝排放方向安装。

1.2.2.2 可清洗性

粉碎仪应易于拆卸, 以便 COP。

1.3 离心机

1.3.1 概述

离心分离是利用离心力分离不同密度悬浮物的过程。离心机可用于收集固体物质，如细胞的收获、沉淀蛋白体内含物的收集和生物工艺过程中溶液的澄清。不同类型的离心机包括碟片式离心机、管式离心机、一次性离心机和超速离心机。

1.3.2 工艺参数

业主 / 用户应规定以下工艺参数：离心机是用于收集固体还是澄清液，或者两者都有；离心机是否用于开式、闭式或短暂暴露的操作；工艺和系统的生物安全防护等级和房间的洁净分类要求；产品状态（如上清液或固体）；清洗要求（如 CIP 或手动清洗）；消毒要求（如 SIP）；批量大小；工艺流体供给流量；固体细胞类型或颗粒大小及分布；固体浓度 [红细胞压积 (PCV)]；进料压力；工艺温度；溶剂和悬浮固体的密度差；液体的黏度和表面张力；固体的物理性质（如剪切敏感性、流变学）。

1.3.3 性能要求

业主 / 用户应规定系统性能要求如下：

(a) 最大允许处理和清洗 / 灭菌时间。

(b) 所要求的纯度（如上清液的 PCV 值或固体含量百分比）。

1.3.4 碟式离心机

1.3.4.1 概述

碟式离心机通常用于连续单元操作，从细胞培养液、细胞碎片或从液体的酸性沉淀物中分离细胞，或在微生物细胞均质化处理后恢复包含体。碟式离心机由一个圆柱形的碗、内含许多以隔板隔开的锥形转毂组成，在离心力作用下，减少了颗粒沉降距离且增加了接触表面积。

1.3.4.2 操作能力和系统功能

离心机应具有可清洁、可灭菌 / 消毒的功能。

1.3.4.2.1 可清洗性

离心机设计应可 CIP。离心机内的不同部件可能有不同的清洗要求或程序。可 CIP 的离心机应采用与清洗时化学性和清洗条件相兼容的材料制成，可 CIP 的碟式离心机的其他要求如下：

(a) 应确保离心机与产品接触表面均可 CIP，包括管道中清洗液必须有足够大流速。推荐采用专用的仪表三通，但与产品接触的所有支管（如仪表三通 / 仪表接口、工艺支管）在 CIP 时应暴露在清洗液中。

(b) 在设计离心机时应包括取样点设计，这些取样点应可对与产品接触的所有支管进行有代表性的清洁确认 / 验证。

(c) 喷淋装置应符合 ASME BPE 标准中的相关规定。

(d) 制造商应推荐 CIP 有效清洗时清洗液的流速和压力。

(e) 由于流量波动（如碗底的排放），CIP 循环中可能需要隔断罐、旁路和水泵等设备，泵在干转时应能产生吸力。

(f) 应确定在 CIP 后需要进行手动清洗、与产品接触的主要区域和次要区域，不能进行 CIP 清洗的离心机应能拆卸后进行清洗和检查，并能重新组装。

1.3.4.2.2 灭菌 / 消毒

业主 / 用户应将灭菌 / 消毒和储存要求（如温度、压力、化学物质）和贮存条件（如浸泡或干燥）告知制造商。业主 / 用户及制造商应确定无菌区域或无菌边界。

要求可 SIP 的离心机应当按照 ASME BPE 标准中 SD-2.3 的要求设计，在某些地区，离心机可能会定为压力容器。制造商应证明饱和蒸汽能穿透组成系统无菌边界的各个元器件。

采取化学灭菌的离心机应使用合适的灭菌剂和工艺进行灭菌，这种工艺应已被证明能达到降

低系统生物负荷的目的。

制造商应推荐可确保有效化学灭菌的操作条件（如灭菌剂流量、转鼓转速、排放速度）。

1.4 过滤系统

1.4.1 系统设计

1.4.1.1 概述

（a）所有湿润表面均应易于清洗与检查。

（b）过滤器外壳的设计应确保排气与排放通畅。液体 T 型过滤器外壳应垂直安装，排气式在线过滤器外壳应垂直安装，并确保冷凝水 / 排放口向下（见图 10）。

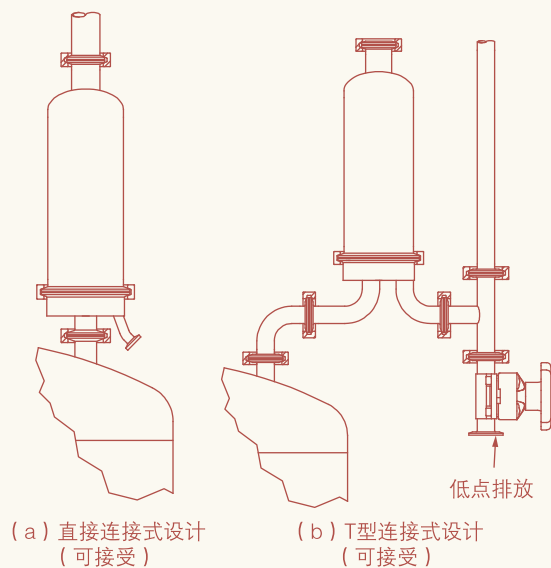


图10 罐/容器排气过滤器

（c）所有接管连接均应为卫生级设计。

（d）使用挡板时，设计应确保其可清洗并可 SIP。

（e）壳体组件、管板、端板和连接件的设计应防止工艺流体绕流。

（f）存在内部缝隙的部件应易于拆卸和清洗。

（g）用于受热条件下的排气过滤器应为电伴热或蒸汽夹套伴热。另外，还可以考虑采取防止

过滤器内水分积聚的其他方法，如采用排气加热器或排气冷凝器等。

1.4.1.2 微滤 / 超滤系统

（a）用于生产和 CIP 的微滤 / 超滤系统模块上的泵，在设计时应能为清洗提供湍流。所有的工艺管道系统包括管子、管件、过流元件等均应应有坡度，以确保充分排放，系统中的所有低点均应设有排放口，过滤系统模块最好设置一个通用排放口。

（b）尽量减少管道与设备的滞留量。

（c）超滤过滤器外壳应与其连接件和封盖一起设计，以保证过滤器可完全排放。

1.4.2 生物负荷控制设计

业主 / 用户有责任根据单元操作生物负荷水平来确定灭菌需求。所有的部件或滤芯要么与选用的灭菌剂和灭菌条件兼容，要么在灭菌前可移除或隔离，以保持系统灭菌路径畅通。

1.4.2.1 可清洗性

（a）可 CIP 的过滤系统应按照 ASME BPE 标准中 SD-2.4 的要求进行设计，除非业主 / 用户与制造商之间另有约定。

（b）切向流过滤元件可按重复使用并与系统一起清洗来设计。当对多用途元件进行 CIP 时，系统设计应确保合适的条件（如流量等）以正确地清洗过滤元件。

（c）直流式过滤元件通常是不可重复使用的，且清洗时不安装就位。

1.4.2.2 化学消毒 / 灭菌

要进行化学消毒 / 灭菌的设备应确保工艺接触面接触到消毒液 / 灭菌液。

1.4.2.3 热消毒 / 灭菌

业主 / 用户应规定热消毒或灭菌的温度、流向和压差。应考虑过滤器元件的特性，以确保这些元件能耐受热消毒 / 灭菌的暴露条件。

1.5 层析系统生物负荷控制设计

本节中，“系统”包括层析管道模块，不包括相关的层析柱。

1.5.1 可清洗性

层析系统设计应可 CIP，并符合 ASME BPE 标准中 SD-3.1 的要求。

1.5.2 化学消毒 / 灭菌

化学消毒 / 灭菌用于降低生物负荷。与工艺接触的所有组件均应与选定的消毒剂兼容，或者能够在消毒 / 灭菌前拆除或隔离。

1.5.3 热消毒 / 灭菌

层析系统可设计为能够进行热消毒 / 灭菌。如果针对某系统进行热消毒 / 灭菌，采用的元件应能满足指定条件，或者能够在消毒 / 灭菌前拆除或隔离。注意：如果元件拆除以后再消毒 / 灭菌，该元件应单独消毒 / 灭菌，并在受控环境下重新安装，以避免对系统造成污染。

1.5.4 使用后的储存

层析系统一般采用以消毒液浸没以保持微生物控制的方式储存。

1.6 冻干机 / 冷冻干燥机

1.6.1 概述

在本文中，术语“冻干机”是“冷冻干燥机”的同义词。本文描述了用于生物制药工艺中所使用冻干机的可清洗性与生物负荷控制要求，适用于产品装到搁板上的冻干机。未采用本文方法设计制造的冻干机应由业主 / 用户评估和确认。冻干机由一系列相互连接的部件组成，设计含与工艺接触表面和 / 或与产品接触表面的部件时，应考虑可清洗性与生物负荷控制要求。

对与产品和工艺流体已经隔离的冻干机部件、管道、设备或系统，设计时无需考虑可清洗性或生物负荷控制要求。冻干机中非工艺接触面包括

设备外表面、排放管线、真空管线以及对冻干机循环加热、冷却或对液体加压的系统等。

1.6.2 组件 / 系统

冻干机由针对隔离、可清洗性和 / 或生物负荷控制而设计的功能组件 / 系统（见图 11）组成。这些对产品质量有潜在影响的组件 / 系统通常包括：冻干机腔室；冷凝器；搁板；真空系统；隔离波纹管；内部可活动部件；喷淋装置；气体过滤器组件；腔室门及其密封件；阀门；仪表。

1.6.2.1 概述

（a）使用时，所有组件均应满足额定压力、真空度、温度范围、热冲击的要求，并可暴露在灭菌介质中，如 VHP（汽化过氧化氢）。

（b）由金属材料制成的与工艺接触表面应符合 ASME BPE 标准中 SD 的相关要求。

（c）由非金属材料制成的与工艺接触表面应符合 ASME BPE 标准中 SD 的相关要求和 PM 的要求。

1.6.2.2 冻干机腔室

（a）冻干机腔室（腔室容器）的内表面是与工艺接触表面。

（b）冻干机腔室包括所有必要的管件和封闭物件（如门、波纹管、隔离阀），腔室底板应可自排放。

（c）腔室内表面（如门、内壁、顶部和底部）表面粗糙度应由业主 / 用户规定、符合 ASME BPE 标准中 SF 的相关粗糙度等级要求。

（d）在腔室与洁净室或隔离器相连接的位置，表面粗糙度应满足业主 / 用户规定的要求。

1.6.2.3 冷凝器

（a）冷凝器，通常包括冷凝换热容器，与腔室容器相连接，并用主隔离阀进行隔离。

（b）所有表面均应可自排放。

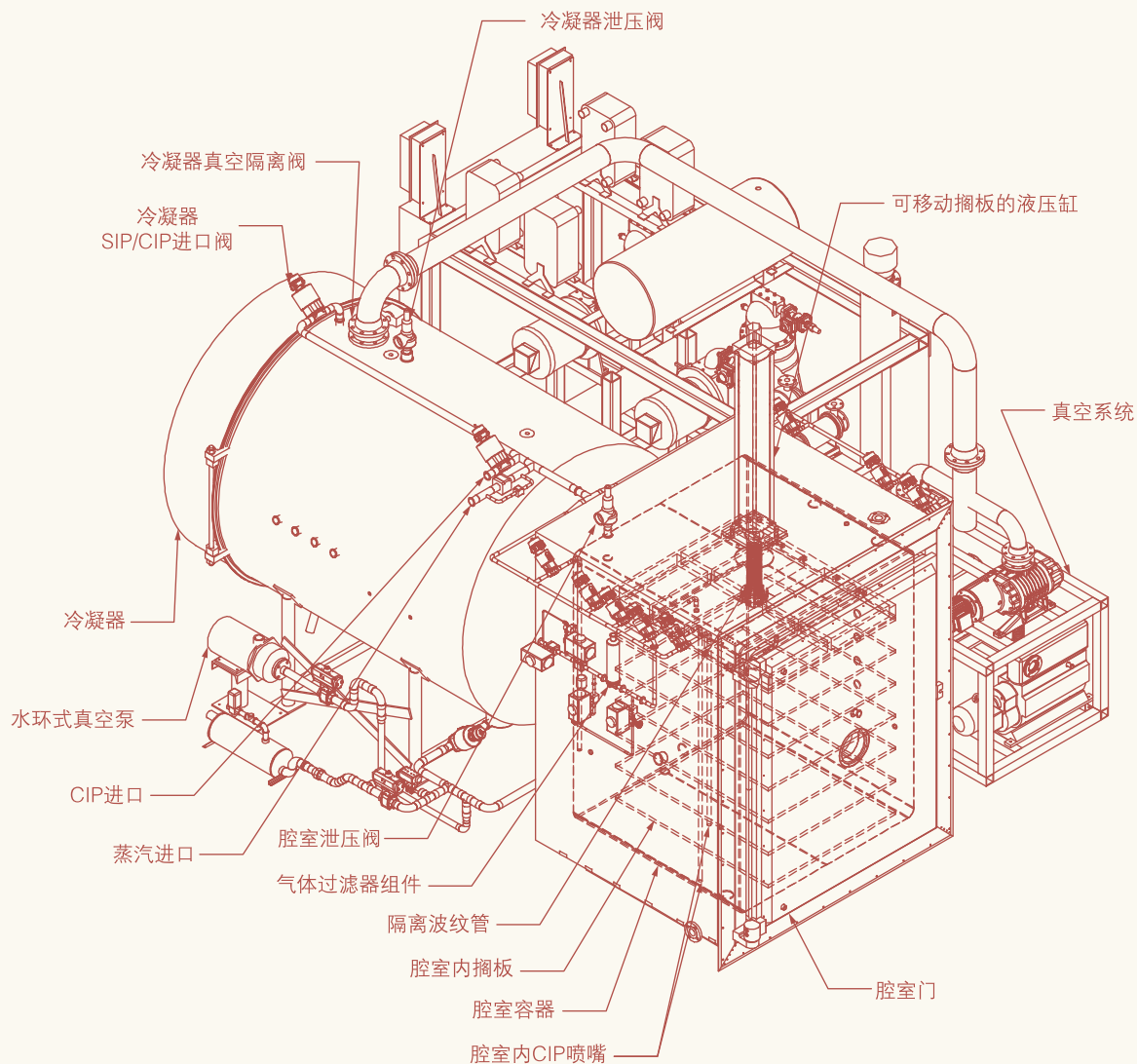


图11 典型冻干机总图

(c) 在设计有防回流装置（即防止从真空泵回流）的系统中，冷凝器位于腔室容器的下游。冷凝器表面不是与工艺接触表面，且没有表面粗糙度要求。

(d) 如果系统未设计防回流装置，冷凝器表面则为与工艺接触表面。冷凝器的表面粗糙度应由业主/用户规定，并符合 ASME BPE 标准中 SF 的相关粗糙度等级要求。

1.6.2.4 搁板

(a) 支撑药品容器（如盛装药品的小瓶）的

搁板平面是工艺接触面。

(b) 如果药品不用容器盛装、直接放置于搁板上，则搁板平面是产品接触面。

(c) 搁板的结构性元件表面是工艺接触面。

(d) 搁板的传热性能依赖搁板的平整度。为保证装料/卸料与容器首次封闭性能，要求搁板是水平的，因此，搁板装配时不能倾斜。需要采用除自排放以外的其他方法来去除 CIP 残液（如折叠式搁板可进行收缩以从搁板表面去除 CIP 残液，并在折叠后采用易于干燥的操作，如 SIP 后

再保持真空)。

(e) 搁板的表面粗糙度应由业主 / 用户规定, 符合 ASME BPE 标准中 SF 的相关粗糙度等级要求。业主 / 用户可规定搁板下表面的粗糙度更大一些, 以满足工艺要求 (如防止胶塞黏连)。

1.6.2.5 真空系统

(a) 冻干期间, 冻干机的真空泵和冷凝器会产生从腔室容器到冷凝器之间的压力梯度, 这个压力梯度会形成流向真空泵的单向流。要保持腔室容器内的无菌环境, 真空系统应设置防止逆流 (回流) 装置。

(b) 冻干机真空泵不是卫生级组件, 应位于无菌边界之外。

(c) 当采用适用于湿润环境的真空泵 (如水环式真空泵) 从腔室容器与冷凝器抽出空气 / 蒸汽时, 它们应位于无菌边界之外。

1.6.2.6 隔离波纹管

(a) 隔离波纹管用于非卫生级活动部件与冻干机无菌边界的隔离。

(b) 暴露于冻干机内部的波纹管表面及其安装连接件是工艺接触表面, 应进行可清洗性评估。清洗时, 波纹管应展开以便能清洗到所有工艺接触表面。

(c) 波纹管的两端均应密封以隔离冻干机的内部与外部环境。波纹管可通过使用螺栓或焊接固定, 在腔室容器内采用法兰螺栓及 O 型圈密封, 便于更换和维护。波纹管内部应可排气、通风或加压以便于波纹管的收缩或扩展。冻干机应可提供泄漏测试系统, 以确保波纹管完整性。

(d) 当有规定时, 波纹管应满足灭菌要求, 且应允许灭菌剂在无菌边界内的所有表面完全穿透。

1.6.2.7 内部可活动部件

腔室或冷凝器容器中可活动部件 (如搁板的升降) 的设计, 应考虑以下情况:

(a) 可将非金属材料用于可活动部件以减小摩擦 (如 PTFE、PEEK、UHMWPE), 材料选择应尽量减少颗粒的产生。

(b) 可活动部件之间的接触面应暴露于清洗或灭菌介质中, 以便清洗或控制生物负荷。

(c) 波纹管可用于将腔室和 / 或冷凝器与非卫生级设计的活动部件的隔离。

1.6.2.8 喷淋装置

(a) 冻干机喷淋装置便于清洗腔室容器与冷凝器内表面。另外, 冷凝器冷却器中的喷淋装置还可直接喷射, 以便于冷凝器冷却器的除霜。

(b) 设计用于清洗的喷淋装置时应可通过直接喷射提供足够大的流量与动力来清洗平整表面 (如搁板)。通过直接喷射来清洗冻干机内表面时, 可能需要大大高于清洗空载容器时所需的压力与流量。该压力与流量应符合制造商对这些喷淋装置的建议要求。

(c) 静态和动态喷淋装置均适用于冻干机。特定喷淋装置的应用需获得业主 / 用户、冻干机制造商与 CIP 系统集成商的同意。如果允许在清洗时移动搁板, 可减少喷淋装置的数量。搁板喷淋装置设计时, 应避免两相反方向喷射流的互相干扰。

(d) 喷淋装置使用螺纹连接时应获得业主 / 用户的同意。

(e) 喷淋装置应符合 ASME BPE 标准中 SD-3.9 的相关要求。

(f) 喷淋装置设计、定位、定向时, 应确保所有附件 (如接管、波纹管、搁板支撑和软管) 完全暴露在喷淋球覆盖范围内。

1.6.2.9 气体过滤器组件

(a) 气体过滤器组件是指过滤向冻干机提供的工艺气体的过滤器, 包括过滤材料、密封件、外壳和连接管道。

(b) 进入冻干机气体管线中的最后一个过滤

器（靠近冻干机进口端的过滤器）应作为无菌边界的一部分，设计时应根据所选择的方法降低生物负荷（如 SIP 或 VHP），该过滤器应为无菌过滤器，如果使用冗余无菌过滤器，则两个过滤器均应包含在无菌边界中。

（c）可 SIP 的过滤器组件设计应符合以下条件：

①过滤器在规定流向下的压差值限定在制造商规定范围内。

②允许对代表性的最冷位置进行温度监测。

③对靠近冻干机进口端的过滤器进行完整性测试（在线或离线）。

（d）如气体过滤器组件要进行 CIP，设计应规定在 CIP 之前拆除过滤器滤芯，并在灭菌之前重新安装滤芯。

1.6.2.10 门及其密封件

（a）冻干机门及其密封件设计时应能耐受真空、清洗液与灭菌工况。

（b）冻干机门应易于操作、清洗和更换且能够在不拆卸的情况下进行检查。

（c）对于多门系统，门体应互锁，在正常操作时一次只允许打开一扇门。

（d）与洁净室相连接的门与门锁组件，不应缩回至非受控区域。

（e）移门和转门设计均可接受。

（f）门密封可使用静态或充气式密封，固定密封圈的静态密封槽可位于门上或腔室容器上。

（g）密封槽是坡口背向干箱法兰面的燕尾槽，以保证真空状态下密封圈位置不会移动。

（h）优先采用受压状态下的金属与金属接触的静态密封，以避免门与腔室容器之间存在间隙。

（i）由于受压的密封面不允许灭菌剂渗入，门静态密封设计时，应可手动灭菌。

（j）采用静态密封外接充气式密封的组合方

式（静态和充气式）时，可允许灭菌剂渗入充气式密封的整个密封面。

（k）无菌场合不得采用门密封润滑剂。

1.6.2.11 阀门

（a）阀门设计与选择应遵循 ASME BPE 标准中 SG 和 SD 部分的相关规定。针对特定用途、特殊阀门的采用须先获得制造商和业主 / 用户的同意。

（b）在无菌边界内应使用卫生级阀门。

（c）隔膜阀用于卫生级流体场合是可以接受的。

（d）当管径大于 DN50 时，蝶阀可用作无菌边界的一部分。

（e）可在无菌边界外使用球阀以实现完全隔离。

（f）卫生级泄压装置或破裂片可用作无菌边界的一部分。

（g）如果冻干机中含腔室容器与冷凝器之间的隔离，隔离阀可为蘑菇形、蝶形或其他专用阀门。

1.6.2.12 仪表仪器

（a）无菌边界内的所有仪表均应符合 ASME BPE 标准中 PI 部分的相关规定。

（b）与工艺接触的仪表应为卫生级设计。

（c）仪表探头表面与贯穿侧壁的接口管应朝自排放方向安装。

（d）在无菌边界内安装的仪表应满足 CIP 和灭菌要求，不能 CIP 的仪表应能拆下来清洗，并在灭菌前重新安装。

（e）在清洗与灭菌设计时，应考虑到传感器位置（如热电偶与 RTD）以及导线引入位置。

（f）在无菌边界内应优先使用一体式密封或隔膜密封的仪表，应在业主 / 用户确定的产品质量风险评估基础上使用非一体式密封或非隔膜密封仪表（如皮拉尼真空规）。

1.6.3 无菌边界

确定暴露在灭菌介质的区域，腔室容器与冷

凝器内的以下区域定为无菌边界，如图 12 所示。

- (a) 腔室容器内表面到门隔离密封件。
- (b) 冷凝器内表面到冷凝器门隔离密封件。
- (c) 腔室容器及冷凝器排放口到第一个排放隔离阀。
- (d) 冷凝器真空泵入口到离冷凝器最近的第一个真空隔离阀。
- (e) 真空阀 / 进气管线到无菌气体过滤器。如果串联冗余的无菌过滤器，无菌边界点在离腔室容器最远的过滤器滤芯处。
- (f) CIP/SIP 入口管线到冻干机之间的第一个 CIP/SIP 隔离阀，该阀在冻干操作时处于关闭状态。
- (g) 与腔室容器及冷凝器相连接的所有仪表密封面。
- (h) 与腔室容器及冷凝器直接连接的热电偶与 RTD 密封面。
- (i) 泄压阀或爆破片暴露在产品 / 工艺的表面。

1.6.4 内部连接件与紧固件

(a) 可接受使用 O 形圈或卫生级垫片密封的螺纹。应避免在冻干机无菌边界内使用外露螺纹。如果其他紧固方法不实用，可在业主 / 用户同意的情况下使用外露螺纹。外露螺纹的表面应纳入清洗能力与灭菌剂的穿透效果的评估范围内。

(b) 对于工艺接触表面，在无菌边界内安装硬件可能需要使用销钉、U 形卡、扣环和夹子等，但应尽可能减少使用数量且需获得业主 / 用户的同意。这些紧固件的表面应纳入清洗能力与灭菌剂穿透效果的评估范围内。

(c) 凹头螺钉与沉孔仅在获得业主 / 用户的同意时才能使用。

1.6.5 冻干机的 CIP

(a) 用于清洗冻干机的系统应符合 ASME BPE 标准中 SD-6.3 的相关规定，SD-2.4.2

中的可清洗性要求适用于冻干机，但 SD-2.4.2 (b) 不适用于冻干机搁板。

(b) 将水用作 CIP 液体来清洗水溶性化合物是可以接受的，但无菌工艺中的最后一道冲洗应采用注射用水。

(c) 腔室容器（含内部搁板）应通过喷淋装置进行清洗，喷淋装置设计时确定了对目标表面的全覆盖。当确定所需的覆盖范围时，应考虑到产品质量风险。覆盖范围测试的验收标准应获得制造商与业主 / 用户的同意。ASME BPE 标准中非强制性附录 M 提供了一种可接受的喷淋球覆盖测试方法。

(d) 冷凝器中的工艺接触面可通过喷淋装置进行清洗，覆盖范围由制造商与业主 / 用户共同确定。

(e) 冻干机内部液体分配管线的坡度应满足 GSD2 的要求，以便于重力排放。

(f) 冻干机外部液体分配管线应设阀门，以便于重力排放，管道坡度应符合 GSD2 的要求。

(g) 当采用单向 CIP 时，应通过正确设定排放口尺寸及排放坡度，使腔室容器与冷凝器室的液位降至最低。CIP 疏水泵可用来协助腔室容器与冷凝器的排放。

(h) 当采用循环 CIP 时，需遵循下列要求：

- ①再循环系统（包括泵壳）应能排放。
- ②再循环系统应能够在最后一道冲洗时去除残留化学品和残渣。

(i) 腔室容器与冷凝器应能自排放。

①与工艺接触表面的坡度应符合 GSD3 要求，以利于 CIP 液体的排放，并防止冷凝水在蒸汽灭菌过程中积聚。

②贯穿容器垂直于侧壁、伸入容器内腔的接管内表面应满足 GSD3 的坡度要求。

③除非制造商与业主 / 用户另有约定，容器底板应坡向排放口侧，并满足 GSD3 的坡度要求。

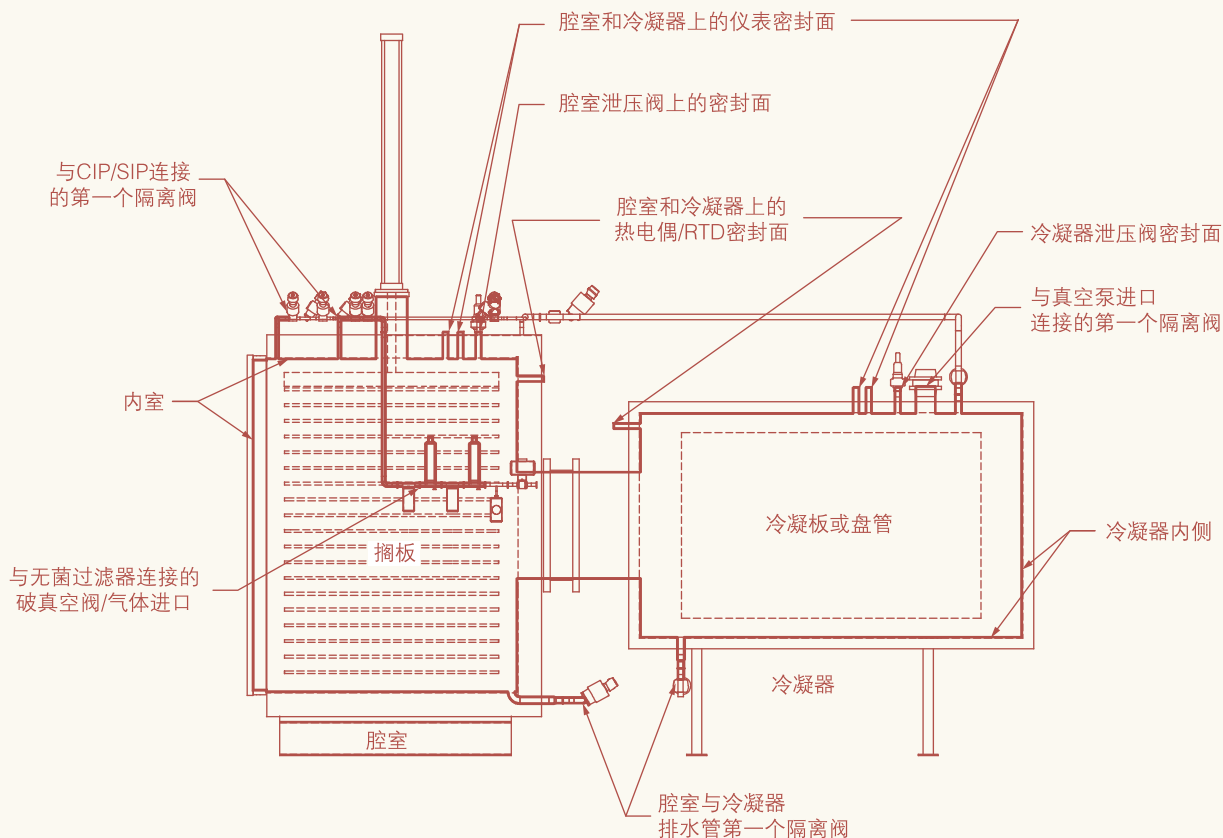


图12 冻干机无菌边界

1.6.6 降低冻干机中生物负荷的措施

(a) 为减少生物负荷进行保压或保真空测试。

(b) 排出腔室与冷凝器容器中的空气，在降低生物负荷操作时减少空气截留的可能性，可通过使用水环式真空泵或类似设备进行有效排气。

1.6.6.1 蒸汽在线灭菌（SIP）

(a) 蒸汽应一次只从一个点进入冻干机，以最大限度避免空气截留与冷凝水积聚。如果蒸汽需要同时从多个位置进入冻干机，应设计流路路径以避免空气截留。设计应确保冷凝水会自由流向低点排放。

(b) 双重控制设计在加热阶段可提供高蒸汽流量，而在暴露阶段可精准控制温度与压力。例如，一个调节器和/或控制阀可用于加热阶段，而另一个调节器和/或控制阀可用于暴露阶段温

度和压力的精准控制。

(c) 真空干燥用于去除 SIP 之后无菌边界内残留的冷凝水。

(d) 如果在排放口开启时，引入工艺气体来冷却和干燥，应保持正压以保证该操作的无菌边界。

(e) 在 SIP 循环内监测的温度应包括最冷（最坏情况）的位置，如果对最坏情况位置的常规监测不可行，可监测与实际最坏情况位置有关联位置的温度。

(f) 要减少 SIP 时冷点数量，水平安装的贯穿件应保持倾斜，以允许冷凝水排放。

1.6.6.2 过氧化氢灭菌

冻干机在真空条件下使用过氧化氢气体灭菌时，应注意：

(a) 灭菌前，系统应干燥，且表面温度符

合供应商对过氧化氢灭菌系统的规定（通常为 15℃ ~80℃）。

（b）在灭菌后，系统应验证过氧化氢残留量是否低于既定的阈值。阈值由用户根据其对于人员安全和产品质量的潜在影响来确定。

1.6.7 泄漏率

（a）无菌工艺的冻干机应符合业主 / 用户同意的泄漏率测试标准。在无菌操作前，无菌边界应接受泄漏测试。泄漏率的计算方法具体如下：

$$Q = \frac{\Delta PV}{\Delta t}$$

其中，Q= 泄漏率，mbar-L/s；

V= 冻干机真空系统体积，调整后不包括内部硬件所占的体积（L）；

ΔP = 测试期间的绝对压力上升量（mbar）；

Δt = 测试持续时间（s）。

（b）泄漏率测试应在清洁、干燥且完全组装和绝热的系统中进行，同时需要使用冷凝器来捕集残余蒸汽。通常，新设备可接受低于 0.02mbar-L/s 的泄漏率。泄漏率测试旨在确认系统的真空完整性。

（c）泄漏率测试在绝对压力通常约为 0.01mbar 的高真空条件下进行。

（d）足够的稳定时间会避免由实际泄漏量导致的真空泄漏率错误判读。实际漏泄量由随时间延长而稳定的泄漏率来确定。

（e）要承受真空条件的单个组件应在最终安装之前接受氦检漏测试。

1.6.8 支管连接

（a）系统设计中的相关规定适用于冻干机的工艺流体接触管道。

（b）无菌边界内的接管应能完全暴露在灭菌介质中。

（c）通过液体喷射来清洗的接管与其他附件应能在喷淋球覆盖范围内。

（d）冻干机内件应避免存在可积聚流体的低点。

1.7 溶液制备系统（配液系统）

溶液制备系统指用于配制、储存和分配生物工程、配液和灌装操作中的缓冲溶液、培养基溶液及其他试剂，可能包括用于固体、液体输送和混合的组件（如搅拌器、在线混合器、真空输送设备、中间散装容器），也可能包括用于溶液制备和储存的罐 / 容器，还可能包括降低生物负荷或溶液配制的组件，这方面的例子有过滤系统和热调节系统，如超高温 / 高温短时处理系统（UHT/HTST）。

1.7.1 操作性能和系统功能

业主 / 用户必须规定哪些工艺接触表面需要清洗和 / 或灭菌（如容器内部、固体输送设备、固体输送管线、排气管线）及使用的清洗方法（如 CIP、COP、水冲洗）和 / 或灭菌方法（如化学灭菌、SIP、热水冲洗）。当系统中的无菌过滤器要随系统进行 SIP 时，无菌区域应包括滤芯，实践中过滤器设计应可以对滤芯进行灭菌。

对于封闭系统，混合后保持封闭的措施包括：

（a）对已配制好的溶液采用可降低生物负荷的设备（如无菌级的滤芯、HTST、灭菌容器）。

（b）对设备采用合适的方法（CIP，SIP，对一次性部件使用伽马射线照射）。

（c）在降低生物负荷后生产和保持阶段采用合适的程序和方法进行控制（如灭菌后密闭系统、保持期间干燥设备、设置保持和生产时限）。

1.7.2 系统设计（污染控制）

应采取措施控制加料到混合罐时产生的粉尘和在溶液制备过程中产生的气溶胶，以降低两项操作之间交叉污染的风险。业主 / 用户应评估操作间交叉污染的风险。降低交叉污染风险的控制

包括：物理隔离（如独立的房间、隔离器）；气流控制（如集尘系统、过滤循环空气、控制流向）；采用封闭式工艺系统；时间上隔离；程序上隔离。

业主 / 用户应规定在生产和保持时间内，降低容器中由环境污染和外源性物质（如细菌、真菌和病毒）而引起的风险。

1.7.3 降低生物负荷的措施

1.7.3.1 过滤器

用于缓冲液分配的系统，在将缓冲液输送至下游时，可能需要安装过滤器以降低生物负荷，特别是在缓冲液能促进微生物生长或者输送至使用前“保持状态”的系统时。

1.7.3.2 配制罐

设计配制罐时，当采取合适的措施控制微生物负荷和其他的粒子污染时（如在溶剂溶解后再过滤以降低生物负荷），可能短暂暴露于室内环境中（如打开罐口添加试剂）。

1.7.3.3 长期存储罐

除非溶剂是杀菌的或抑菌的，设计长期存储溶液的储罐时，应为可灭菌的储罐。

1.7.3.4 热消毒 / 灭菌

用于无菌生产的系统，在降低生物负荷设备下游的所有与无菌工艺接触的表面应处于已灭菌状态，这也包括单独灭菌的部件之间的连接面。

2 工艺辅助系统

2.1 柜式清洗机

2.1.1 概述

本节描述了清洗机的要求，清洗机可用于清洗不能 CIP 清洗的各种材料和部件，如玻璃器皿、桶、容器、软管、托盘和附件（可清洗物品）。本节要求适用于柜式清洗机，也可适用于其他类型的清洗机。

（a）柜式清洗机应是全自动的，并应能在各

种负载条件下进行多种清洗循环。柜式清洗机设计可配置一套化学添加剂系统或者从 CIP 系统接收清洗溶液。

（b）柜式清洗机应包括装载架或固定系统，可重复将待清洗物品暴露于清洗溶液中。

（c）柜式清洗机中与工艺接触的部件 / 仪表的文件要求见 ASME BPE 标准中 GR-5 的要求。

2.1.2 操作性能和系统功能

（a）柜式清洗机应能够输送清洗液，并能够随后将已清洗过表面上的清洗液冲洗干净。

（b）柜式清洗机清洗循环的通常操作程序如下：预清洗；清洗；冲洗；最终冲洗；使用加热的已过滤空气干燥；使用已过滤空气冷却。

2.1.3 冲洗要求

（a）最终冲洗时可使用循环水冲洗后排放或单向冲洗（或串联的单向冲洗），以去除残留的清洗液。清洗机出口处最终冲洗后水质应符合业主 / 用户的验收标准（如电导率、总有机碳、循环时间）。

（b）提供单向冲洗的方法包括：

①直接连接至公用工程供水系统，并带有卫生级保护措施以防止回流。如果直接连接至公用工程供水系统，设计时应消除供水压力变化造成的影响（例如，由于其他用户也从该系统用水）及其对流速的影响。

②使用隔断水箱。隔断水箱能自排放和排气，来自隔断水箱的冲洗水不会对清洗机造成污染或增加生物负荷。

（c）冲洗阶段的水压条件（即压力和流速）应与清洗阶段的水压条件一致，以确保对被清洗物、清洗柜内和整个循环水管路连续冲洗。

2.1.4 柜式清洗机的系统设计

（a）材质。与工艺接触表面材质应符合 ASME BPE 标准 SD 的相关要求。

①所有焊接的与工艺接触金属表面应根据 ASME BPE 标准 SF-2.6 进行钝化。

②清洗机的外表面应采用由业主 / 用户指定的耐清洁剂和消毒剂的材料制成。

③与工艺接触的聚合材料应符合 ASME BPE 标准 SG 和 PM 的要求。

④与工艺接触的金属材料应符合 ASME BPE 标准 MM 的要求。

(b) 表面处理。清洗柜内表面、湿润工艺接触管道和暴露于清洗液中的外表面的表面处理应符合业主 / 用户在 ASME BPE 标准中表 SF-2.4.1 的规定。除非业主 / 用户规定，否则不需要电解抛光。

2.1.4.1 清洗室

(a) 清洗室内表面是工艺接触表面。这些表面的物质可能会滴到已清洗过的物品上，喷淋装置应能全覆盖其表面。

(b) 清洗室内表面应符合 ASME BPE 标准 SD-2.4.2 规定，应尽量减少不易清洗的内表面（如车轮、电缆、暴露的卫生卡箍连接的外露表面），并评估其对产品质量的风险。

(c) 所有内表面应按照业主 / 用户及制造商达成一致的坡度制造，以保证排放。在可能的情况下，推荐坡度不小于 10mm/m。

(d) 外表面应有隔热措施，以尽量减少传热、促进清洗和干燥。

(e) 如果清洗室上的护板、补强板、鞍座垫板、垫板等与清洗室材质不同，但要求与清洗室焊接在一起时，这些部件应采用与清洗室相同的材质。

(f) 当润滑剂可能接触清洁液或被清洗的物品时，不得使用润滑剂。

2.1.4.2 清洗室开孔

(a) 设计时，由喷淋装置清洗的接管应采用

最小可能的 L/d 值。不通流的接管，推荐 L/d 值小于 2。

(b) 侧壁及清洗室顶部的接管应与清洗室内壁平齐。

(c) 盲盖应与清洗室内表面具有相同的表面粗糙度。

(d) 工艺阀应满足 ASME BPE 标准中 SG-3.3.2.3 的要求。

(e) 取样阀应满足 ASME BPE 标准中 SD-3.11.2.1 的要求。

(f) 清洗室上的视镜设计应采用最小可能的 L/d 值，并采用可清洁的密封设计。

2.1.4.3 清洗机门和门密封

(a) 清洗机门和门的密封设计应能在整个清洗循环中防止清洗液泄漏。

(b) 对于多门系统，门体应互锁，以确保在进料和卸料时一次只能打开一扇门。

(c) 移门和转门设计均可接受。

(d) 与洁净室相连的门不应拉回到非控制区域。

(e) 门的制造应符合 ASME BPE 标准中 SD-2.4.1 的规定。

(f) 门的内表面粗糙度应与清洗室内表面相同。

(g) 固体或充气式门密封应满足 ASME BPE 标准中 SD-2.4.1.1 要求（如符合 FDA 21 CFR 177 和 USP 88 VI 级）。

2.1.4.4 内件

(a) 清洗机内件包括装载架及支撑、温度计套管、喷淋总管等。

(b) 焊接式温度计套管应具有与清洗室内表面相同的表面粗糙度。

(c) 装载架 / 附件：

①装载架设计是为了支撑待洗物，并应被验证喷淋时可对待洗物提供完全覆盖，待洗物由业主 / 用户规定、按照装载架设计时的排列放置。

②装载架应在清洗循环中确保待洗物的安全。

③装载架可设计成将冲洗液和清洗液分布到待洗物的内、外表面。

④装载架表面粗糙度应满足清洗室的表面粗糙度要求，不可能对装载架的所有部件表面粗糙度进行确认。

⑤装载架设计应考虑其拆卸，以便于检查和维护。

2.1.4.5 空气干燥、进气、排气系统

业主 / 用户规定对待洗物进行干燥时，下列条款适用：

(a) 进气系统应过滤。推荐使用预过滤器和高效过滤器系统，以保护已清洗的物品。

(b) 干燥系统应向清洗室、液压回路和在线部件提供加热过滤空气。

(c) 干燥用的过滤空气可从受控或非受控环境中供应。

(d) 系统设计时，应考虑进气温度和湿度的变化。

(e) 设计排气管道时，应将冷凝水连接至排放点。

2.1.4.6 喷淋系统

柜式清洗机的喷淋系统设计要整合清洗室内各种喷淋装置和安装在装载架上的喷淋装置。柜式清洗机内的喷淋系统可以使用静态和动态的喷淋装置。

(a) 装载架喷淋系统采用可互换的喷淋装置，以适应单个载物架上待洗物的变化。

(b) 用机械装置（如滑轮和聚四氟乙烯护套电缆）能在清洗机里面平移 / 往复移动的喷淋装置，设计时应考虑易于拆卸后的检查和维护。

(c) 清洗室内使用的机械设备应与工艺流体兼容，并可清洗。

2.1.4.7 化学添加剂系统

如果清洗液不由 CIP 系统提供，则适用以下规定：

(a) 可在柜式清洗机清洗循环时加入一定数量的用于 pH 调节剂、乳化剂和 / 或去污剂。设计应考虑如何正确识别每一种化学物质的输送和接入。

(b) 浓缩化学品可从散装配送系统或从就地存放容器输送到清洗机。浓缩化学品的输送和储存系统的设计应考虑尽量减少人员接触。

(c) 浓缩化学品储存和分配元件的设计应考虑的安全因素。

(d) 系统设计时应监测整个清洗循环中是否有足够的散装化学品供应（如液位）。

2.1.4.8 循环泵

(a) 泵应有足够的能力（流速和压力）以满足清洗机中的所有喷淋装置要求。

(b) 泵应符合 ASME BPE 标准中 SD-3.3.2 规定。

(c) 泵密封件应符合 ASME BPE 标准中 SG 规定。

2.1.4.9 换热器

(a) 用于加热清洗液、冲洗水等的清洗机内的换热器应符合 ASME BPE 标准中 SD-3.6 规定。

(b) 使用蒸汽或热液体的交换器可包括管壳、盘管式或管式。

(c) 电换热器可以是直接或间接浸入式加热器。

2.1.4.10 仪表

(a) 所有与工艺接触仪表应符合 ASME BPE 标准中 PI 部分的相关规定。

(b) 设计时，应使操作人员能够在不穿越不同洁净区的洁净室内监控工艺参数。

2.1.4.11 接口

清洗室与洁净室的接口外表面应符合业主 / 用户指定的要求。

2.1.5 降低生物负荷的措施

(a) 清洗室垫圈应符合 ASME BPE 标准中 SD-2.4.1 要求。

(b) 在工艺接触边界内的管道应尽可能采用轨道焊接, 并符合 ASME BPE 相关要求。

(c) 所有湿润的工艺接触表面应按照 ASME BPE 标准中相关要求卫生级设计。

2.1.5.1 支管连接

(a) ASME BPE 标准中 SD-3.1.2.2 的规定适用于将液体引入清洗室或输送清洗液到喷淋装置的工艺接触支管。

(b) $L/d > 2$ 的液体工艺支管应设有低点排放, 这些排放口在清洗循环中每个阶段之后要打开排放, 从而避免交叉污染。

2.1.5.2 排放能力

(a) 清洗室的排放能力应在组装期间确认。排放能力的确认方法和验收标准应提前被所有的参与者认可。

(b) 除非采用的仪表要求水平安装, 仪表探头和侧壁上的贯穿件应有坡度以利于排放。

(c) 装料架应能自排放。

2.1.5.3 可清洗性

(a) 在预洗和清洗过程中, 设计应该能使用多种化学添加剂。

(b) 在清洗和冲洗阶段, 应控制和监测清洗溶液的温度。

(c) 应监测清洗室或货架内动态和静态喷淋装置的清洗溶液的压力和流速。

(d) 如果在循环中清洗溶液是再循环的, 循环泵需符合 ASME BPE 标准中 SD-3.3.2 的要求。

(e) 设计应该规定最终冲洗水的温度经过评估 (如 $>65^{\circ}\text{C}$), 以便于消毒和提高干燥效率。

(f) 系统设计应对最终冲淋水质分析进行验证 (如电导率, TOC)。

2.1.6 可服务性、可检查性和可操作性的设计

(a) 柜式清洗机应设计成便于检查和维修磨损部件, 并允许定期仪表校准。

(b) 需要维修的机械部件和仪表安装在可以维修的非洁净区。

(c) 清洗机设计应一并考虑维修空间等 (如尽量减少冷凝水)。

(d) 泵的设计、制造应便于拆除、检查和维护。

2.1.7 测试

测试的要求应由业主 / 用户指定, 并由制造商同意。这些测试适用于新安装的系统和对现有系统的改造 (如在现有系统添加装载架)。

2.1.7.1 喷淋装置覆盖性测试

柜式清洗机应进行测试, 以确定喷淋完全覆盖到待洗物品和清洗室内与工艺接触表面。ASME BPE 标准中非强制性附录 L 描述了喷淋装置覆盖性测试程序, 柜式清洗机覆盖性测试时, 还应考虑以下附加的因素:

(a) 测试应包括空载工况 (如只装载物架)。

(b) 测试应包括装载架满载。

(c) 绕过循环中的干燥阶段去检查湿润状态是可以接受的。如果某部件在检查时是干燥的, 可用常温水或冷水再润湿, 以观察任何残留的核黄素荧光。

(d) 检查的顺序应该有记载, 以防止产生假阳性结果, 因为残留的核黄素可能从待清洗物转移到已清洗干净的物品上。

2.1.7.2 可排放性测试

ASME BPE 标准 SD-7.4 中对于容器提出

的可排放测试程序也适用于柜式清洗机，但以下因素除外：

(a) 在出水口封闭时不需要将清洗室内装满水，应该通过喷淋系统润湿清洗室。

(b) 清洗室的可排放性测试应在没有开启排水泵的情况下进行。

2.1.7.3 循环性能测试

循环性能测试应该显示对已装载物品的清洗能力，最初的测试装载物品清单由业主 / 用户及制造商共同确定。测试应验证从待清物表面去除残留物的能力以及在指定时段内、在排放点处最终冲洗水质达到规定要求（如可接受的药典用水要求）。测试应验证清洗室内与工艺接触的表面也能清洗干净并达到与待洗物相同的验收标准。

2.2 蒸汽灭菌器 / 高压灭菌器

2.2.1 概述

本文中高压灭菌器与蒸汽灭菌器是同义的。本节介绍了生物工程中使用的高压灭菌器对硬质材料、干包装材料和液体材料进行蒸汽灭菌的相关要求。

本节内容不适用于巴氏消毒器、ETO（环氧乙烷）、VHP（汽化过氧化氢）或 ClO_2 （二氧化氯）类型的灭菌设备。制造商应定义系统的无菌边界。

2.2.2 操作性能和系统功能

高压灭菌器应能够在各种负载条件下进行多个循环类型。高压灭菌器应仅用于对符合其设计用途的物品进行灭菌。

2.2.2.1 硬质物品的灭菌

硬质物品是指金属仪表、药品容器和玻璃器皿等。为对硬质物品进行有效的高压灭菌，需有效地去除灭菌腔内的不凝气体。硬质物品可包裹，也可以不包裹。不包裹的硬质物品通常可以依靠单次真空吸力或重力置换空气后就可有效高压灭菌。这些硬质物品有时可在更高温度条件下进行

高压灭菌。对于已包裹的硬质物品，需要进行多次脉动真空预处理，以确保有效地排除高压灭菌室和高压灭菌物品中的不凝气体。用于处理已包裹的物品或多孔硬质物品的蒸汽灭菌器应能够将真空度降至低于 69mbar (a)，并保持最大泄漏率为 6.9mbar/5min 的真空度。冷却、干燥（脉冲、真空）是在高压灭菌循环结束后干燥硬质物品时的可选步骤。另外，还建议对橡胶塞等多孔硬质物品使用加热脉冲干燥法进行干燥。压敏材料的排气速率与加热速率应可调节。

2.2.2.2 液体物质的灭菌

强力排出空气预处理是用于排出高压灭菌室中不凝气体的可选循环。液体冷却循环可以有效地冷却高压灭菌器。为高压灭菌器提供较高的压力有助于防止液体在冷却阶段沸腾，液体也可以通过缓慢排气来进行冷却。可调节加热速率，这有助于弥补混合负载中物品的热分布温差。

2.2.2.3 空气过滤器的灭菌

对高压灭菌器排气过滤器应单独进行在线蒸汽灭菌（SIP），以确保高压灭菌器灭菌时能为冷却阶段提供无菌空气。

2.2.3 系统设计

与蒸汽接触的材料应能够耐受蒸汽与冷凝水的腐蚀。该材料不应影响蒸汽质量且不应释放任何已知有毒或影响产品质量的物质。管道、管子、管件应进行保压和真空气密性试验。配管设计应消除无菌边界中的死角。无菌边界内的不锈钢卫生管应在可能的情况下使用轨道焊接，并且符合 ASME BPE 标准 MJ 规定的验收准则。无菌边界内所有与工艺接触的表面（包括管道、灭菌室与部件）均应进行钝化处理。

高压灭菌器应使用耐腐蚀的、可清洗的门板密封。

无菌边界内的表面粗糙度 $Ra \leq 0.89\mu\text{m}$ 。蒸汽灭菌系统无需进行电解抛光。

合成橡胶应符合 ASME BPE 标准 SG 中的相关要求，合成橡胶应耐腐蚀、抗化学降解与热降解。高压灭菌器中使用的合成橡胶应至少能够耐受 130℃ 时 1.7barg 的压力。

2.2.3.1 灭菌室

高压灭菌室是压力容器，其压力和温度须符合业主 / 用户的设计标准，在温度为 130℃ 时，最小设计压力为 1.7barg，高压灭菌室还应满足真空工况。

2.2.3.2 门

高压灭菌器门应易于操作、清洗和更换且能够在不拆卸的情况下进行检查。门密封应能够耐受纯蒸汽与冷凝水。在没有灭菌时，非无菌侧的门应能在关闭后重新打开；在灭菌时，门应不可打开。门应由可耐受纯蒸汽与冷凝水的材料制成。对于多门系统，门应互锁，一次只允许打开一扇门。卸料门（无菌侧）在备用状态应保持密封。

2.2.3.3 无菌空气过滤器

灭菌期间要求空气进入高压灭菌室时，空气应先经无菌过滤器（0.22μm 或更小）过滤。过滤器元件应可更换，空气过滤器元件应可进行蒸汽在线灭菌（SIP）。

2.2.3.4 蒸汽疏水阀

蒸汽疏水阀符合 ASME BPE 标准 SD-3.12 的要求。

2.2.3.5 装载车及托盘

与纯蒸汽接触的装载车和托盘应由可耐受纯蒸汽与冷凝水的材料制成。装载车、托盘与高压灭菌室应易于操作、拆卸和清洗。

2.2.3.6 阀门

位于无菌边界内的阀门与密封材料应符合 ASME BPE 标准 SG-3.3.2.3 的要求。无菌边界内的阀门通常只接触纯蒸汽和钝化时所采用的化学试剂，阀门选型时，应考虑与这些介质的接触。

2.2.3.7 单向阀

应考虑防止回吸作用使液体进入给液系统。

2.2.3.8 夹套

适用时，夹套选材应考虑可耐受蒸汽或纯蒸汽及纯蒸汽冷凝水的腐蚀与降解。

2.2.3.9 仪表

高压灭菌器每一扇门上都应显示压力与温度。无菌边界内的所有仪表均应为卫生级设计。仪表应能够校准和更换。

（a）温度。应配备单独的温度元件（一个或两个用于监测与记录温度，另一个单独用于控制温度）。灭菌室温度记录元件应位于高压灭菌室的排放口。每个温度元件精度为 $\pm 0.1^{\circ}\text{C}$ ，传感器响应时间 $< 5\text{s}$ 。温度元件的安装不应影响灭菌室最大泄漏率，温度元件应可耐受温度与纯蒸汽腐蚀。

（b）压力 / 真空。应配备压力 / 真空仪表，压力仪表用来监测灭菌室与夹套内压力，也应包含在高压灭菌时记录压力的仪表。

（c）日期 / 时间。应包含在高压灭菌时记录日期与时间的仪表。

（d）记录。可以是纸质记录或符合 21CFR Part 11 的电子记录。

2.2.3.10 接口

（a）排放温度。废弃物排放温度应符合要求，业主 / 用户必须向制造商规定排放温度。

（b）保温。外表面应做保温，以减少热量传递。

（c）防护。对用于生物安全等级 BSL-3 与 BSL-4 时的高压灭菌器，还有进行生物密封处理等特殊要求。

2.3 CIP 系统

2.3.1 概述

（a）本文采用的术语定义如下：

① CIP 回路：在一个 CIP 清洗循环中，能清洗到的某一工艺单元操作中的所有路径之和（如生物反应器、缓冲液储存容器）。

② CIP 循环：为清洗已污染设备而执行的冲洗、清洗和气吹等步骤。

③ CIP 路径：在一个 CIP 循环中，与清洗液 / 冲洗水接触的特定路径（如喷淋装置管线、培养液管线、加料管线），可同时清洗一个 CIP 回路中的多个 CIP 路径。

④ 在线清洗（CIP）系统：用于清洗已污染设备的系统，包括清洗液的制备、分配、输送及后续去除的系统。

（b）用于与工艺流体接触的 CIP 系统所有回路中的元件（如过滤器外壳、泵体、容器、换热器、转换板、仪表、阀门、管道）均应按照 ASME BPE 标准适用章节的规定进行设计，设计应可清洗、可排放且符合卫生级设计要求。

2.3.2 系统功能要求

（a）在 CIP 系统与 CIP 循环的设计中，应考虑以下清洗参数：

- ① 接触清洗液与冲洗液的时间（接触时间）。
- ② 清洗液与冲洗液的温度。
- ③ 清洗液的化学浓度。
- ④ 液体压力。

（b）CIP 系统应具备直接或间接控制（在适用时监测并记录）以下参数的功能：

- ① CIP 循环的时间。
- ② 正在清洗的路径（如阀门位置指示、压力 / 流量确认、手动设置确认）。
- ③ CIP 供液温度（若适用，或指回流液温度）。
- ④ 清洗液中电导率、化学清洁剂添加量或化学物浓度。
- ⑤ 最终冲洗液中电导率或残留的化学物浓度。
- ⑥ CIP 供液流量。

⑦ 总流量（如果未监控时间）。

⑧ CIP 供液压力。

⑨ 喷淋装置耗水量（如果使用）。

⑩ 某清洗路径上清洗 / 冲洗液中断或不可接受的流量降低量。

⑪ 洁净压缩空气供气压力（如果用空气吹扫）。

2.3.3 操作性能和系统功能

（a）CIP 系统应能够以可验证和可重复的方式为已污染的设备提供并随后去除清洗液。

（b）CIP 系统应能够按照业主 / 用户确定的验收标准去除工艺污染物。

（c）CIP 系统应能够去除化学清洗剂并能通过对最终冲洗液进行验证的方式满足残留量要求。

（d）CIP 清洗站应能加水、加注化学清洁剂、加热，并提供清洗液至受污染设备。清洗站还应可去除在清洗循环中所添加化学清洁剂的残留物。

（e）CIP 分配系统应能向受污染设备输送清洗液。如果适用，CIP 分配系统还可将清洗液回收到 CIP 清洗站。

2.3.4 系统设计

（a）CIP 系统是一个设计合理、由不可分割的部件组成的分配系统。

（b）在本文中，CIP 清洗站包含一个清洗罐和 / 或冲洗罐，并配有所有必要的阀门、泵与仪表。给水与清洗液之间应有隔离措施。CIP 清洗站可位于厂房中心位置附近（固定式 CIP 站），也可为移动式，并在受污染设备附近使用。

（c）CIP 清洗站的设计应考虑到 CIP 回路的耗水量、在厂房中的安装位置（如果是固定式 CIP 站）、化学品消耗量、废水排出量以及能耗等。

（d）选用化学清洁剂时，设计应考虑到 CIP 循环中的危险性操作，应综合考虑化学品隔离、溅出物控制、添加剂装载、材料相容性、二次污

染与人员安全等。

2.3.4.1 清洗 / 冲洗罐

(a) 清洗 / 冲洗罐应根据 ASME BPE 标准 SD-3.4 要求设计和制造, 按 SD-6.3.5.3 要求设计可清洗性, 并按 SD-3.9 要求设计喷淋装置。

(b) 清洗 / 冲洗罐上的过滤器, 应采用疏水型排气过滤器, 以防止水分在过滤器内积聚。

2.3.4.2 换热器

换热设备应根据 ASME BPE 标准 SD-3.6.1 要求设计和制造。

2.3.4.3 供液泵

(a) CIP 清洗站应可进行流量控制, 方法是通过泵出口压力或流量控制阀。

(b) CIP 供液泵应根据 ASME BPE 标准 SD-3.3.2 要求设计和制造。泵的设计应考虑气相 / 液相混合物的输送。

2.3.4.4 CIP 回流泵

(a) CIP 回流泵 (如果需要) 应根据 ASME BPE 标准 SD-3.3.2 要求设计和制造。CIP 回流泵应优先使用离心泵, 如果预计存在气相 / 液相混合物, 建议使用卫生级水环式泵。

(b) 当回路中包含容器时, CIP 回流泵应尽可能靠近容器底部出口或回路低点。

(c) 应制定通过泵体排水口冲洗回流泵的相关规定。

(d) CIP 回流泵的设计, 应保持 CIP 回路流体的压力平衡 (供液和回流)。

2.3.4.5 CIP 回流喷射器

(a) CIP 回流喷射器是指通过运动流体来创造一定压差, 使该流体回流至 CIP 溶液的设备。

(b) 当使用 CIP 回流喷射器时, 应考虑特殊的设计因素 (如蒸汽压力、回流管线管径)。

2.3.4.6 CIP 分配管道

(a) 概述。

① 应由业主 / 用户来决定特定分配管路的设计或这些管路的组合。

② CIP 分配系统设计应考虑环形总管、转换板和阀门类型 (如转向阀、防混合阀、多通道阀、零死角阀与隔膜阀) 的使用。

(b) 环形总管 (见图 13)。

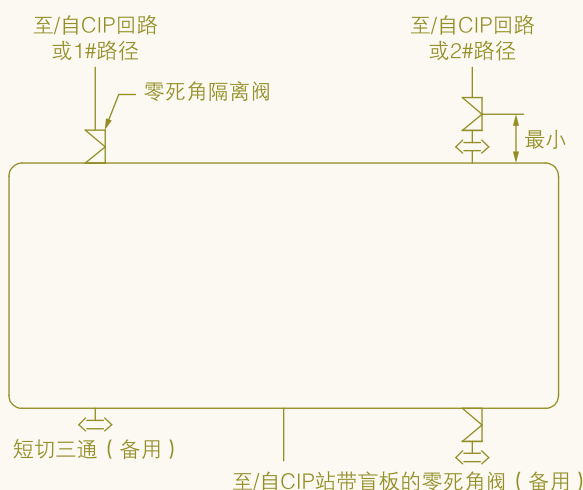


图13 CIP回路集管（供水或回水）

① 从环形总管到隔离阀堰或阀座的尺寸应符合 ASME BPE 标准 SD-3.1.2.2 的要求。由业主 / 用户决定采用短切三通或零死角阀。

② 环形总管上的备用接口 (如果适用) 应使用带盲板的短切三通或零死角阀。

③ 用于 CIP 回流时, 环形总管连接件应水平安装。

④ CIP 供液总管的设计应能为同时清洗的路径提供足够的流速 (如环形总管管径缩小)。

⑤ 整个环形总管应在 CIP 循环中清洗。

(c) 转换板。转换板应按照 ASME BEP 标准 SD-3.7.1 中的要求进行设计和制造。

(d) 多通道阀。多通道阀是指只有一个阀

体、多个阀门功能的组件，以使阀之间距离最小、排放能力最大。

(e) 零死角阀链（见图14）。零死角阀链是指在特定回路中使用的多个零死角阀在一起组成的阀组，应制定冲洗零死角阀组的相关规定。

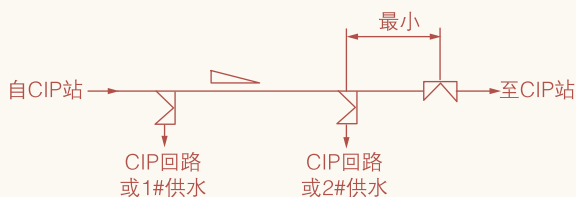


图14 零死角阀链

(f) 可移动弯头与管段（见图15）。可移动弯头或管段是指一个用于绝对隔断两条路径之间的可拆卸管段。可移动弯头与管段应连接到支撑牢固的管道上以保证管道坡度和对接良好。

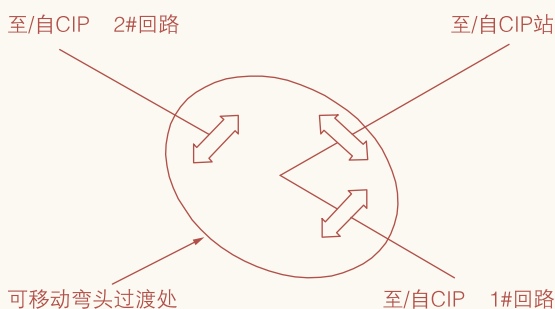


图15 可移动弯头

(g) 循环 CIP 回路中的分配管道与元件应为卫生级设计。

(h) 单向 CIP 回路或路径（非循环）中清洁验证上游的分配管道与元件应为卫生级设计。

(i) CIP 供液管线的管径应能确保流速达到或超过相关规定。

(j) CIP 分配管路设计时，应确保管路中流体压力高于排放口压力，以避免回流。

(k) CIP 回流管道设计时，应保持 CIP 回路中流体的压力平衡（供液和回流）。

2.3.4.7 仪表

仪表与控制结构（适用时）旨在与 CIP 循环之间的通信、监测和同步，并报告 CIP 参数值。

2.3.5 降低生物负荷的措施

2.3.5.1 排放能力

(a) 工艺容器应通过内部喷淋装置来清洗，以使所有内表面始终能够接触到 CIP 系统的清洗介质。

(b) CIP 回流喷射器的设计与安装应具有可排放性。

2.3.5.2 可清洗性：工艺管线的 CIP 流量选择指南

(a) 有效清洗要确保 CIP 时清洗液及冲洗液能覆盖到 CIP 边界内的所有待洗表面，CIP 时流量应大于工艺操作时的流量。

(b) CIP 时足够流量对应的管内流速为 1.5m/s，这是保证湍流的流速。

(c) CIP 流量要求应与其他 CIP 过程参数（如温度、化学浓度和时间）综合考虑。

(d) 残留在支管中的空气可抑制清洗液及冲洗液与工艺接触表面的充分接触。流向、管道走向、管道尺寸和支管、管件与其他设备的安装方位对去除残留空气所需的流量有较大影响。足够的溶液接触可以通过在 38mm 或更大管径的短切三通中流速达 1.5m/s 来实现；直径较小的短切三通或者带较长支管的三通可能需要流速大于 1.5m/s 才能保证足够的溶液接触。

设计时可采取以下方法强化支管中的清洗液接触：采用零死角阀；流经支管或从支管排气；将支管盲板口保留在水平方位；对小管径管道，使用内平齐仪表管件、短切三通、仪表三通，或者最小 L/d 的“仪器杯”；调整支管方位，使液体从正对着三通盲板端的方向进入管路。

(e) 存在与溶液不充分接触风险的支管应作

为“最坏工况”考虑，可能需要局部清洁验证。

注：可降低因支管排气不充分而造成清洁不足的风险的方法有：①CIP时流量高于工艺操作时流量，则很可能清洗到所有受污染的表面；②仪表或其他装置伸入管路中可产生额外的局部湍流；③CIP循环中热清洗或热冲洗产生的冷凝水可提供额外的表面冲洗；④在路径转换和气体吹扫过程中的动态流动条件可能有助于清洗。

2.3.5.3 可清洗性：清洗工艺容器的设计指南

(a) 工艺容器应通过内部喷淋装置来清洗，以使所有内表面始终能够接触到 CIP 系统的清洗介质。

(b) 满足这些要求的特定喷淋装置的设计应由业主 / 用户决定。喷淋装置应按照相关要求进行设计和制造。

(c) 碟形封头立式容器应确保大部分清洗液喷射到上封头及上部过渡半径的筒体上，圆形卧式容器应确保大部分清洗液喷射到容器上部 1/3 区域。

①如果使用固定喷淋球，重力可使清洗液覆盖筒体和下封头（立式容器）或下部表面（卧式容器），形成一层清洗液布水层。

②如果使用旋转喷淋球，可直接喷淋到整个容器内表面或通过布水作用覆盖整个容器内表面。

③卧式工艺容器的足够覆盖率的标准随几何形状与尺寸而变化。

(d) 喷淋装置设计和定位应确保人孔、挡板、内伸管、搅拌器叶轮与接管等附件接触到清洗液。某些附件可能需要额外的清洗。

(e) 喷淋装置只能确保覆盖已安装附件与设备的外表面，如果 CIP 时不拆除，清洗液应流经这些附件以清洗到内表面。

(f) CIP 时，工艺容器应处于最低液位。应通过 CIP 回路中适当的液压平衡（供应与回流）和罐底阀的开启度降低液位。

(g) CIP 时涡流的形成可能对操作造成不利

影响，因此，可能需要安装防涡器。

(h) 防涡器设计由业主 / 用户决定，防涡器表面应倾斜以去除 CIP 时的积水，防涡器安装位置不应应对 CIP 回路中的液压平衡造成不利影响。

(i) 对于配有搅拌器的工艺容器，桨叶应在 CIP 时以合适速度旋转。

2.3.6 可服务性、可检查性和可操作性的设计

CIP 回流喷射器应设计为可拆卸，以便进行检查。

2.3.7 测试

在清洗工艺容器时，待洗表面应充分暴露在清洗液中，这一点应该通过在设备制造厂或现场安装后进行喷淋球覆盖性测试来确认。

2.4 热处理系统

2.4.1 概述

2.4.1.1 术语

平均停留时间：保持管段体积除以体积流速（平均停留时间永远大于所需停留时间）。

盘管换热器：在壳体内或外管内安装盘管，用于对流经管内的工艺流体加热 / 冷却的换热器。

冷却设备：保持管段后用于冷却工艺流体的换热器或快速冷却器。

余热回收热交换系统：从保持管段流出的流体中提取热量用于预热进入保持管段的流体的可选设备，这些系统中，换热器两侧可能都是工艺流体。

加热设备：换热器或直接引入蒸汽的设备。直接引入蒸汽是指采用蒸汽喷射阀（通常）或蒸汽输入室。

“高温短时间”（HTST）是指在一定温度和停留时间组合下的处理过程，从而降低生物负荷或灭活病毒到所需水平。HTST 系统的处理条件（即暴露温度和停留时间）根据该系统目的不同，

范围变化较大。

所需停留时间：在指定温度下达到预期结果所需要的最短暴露时间。

保持管段：在 HTST/UHT 系统中，能将工艺流体（通常为水状溶液）在较高温度下保持规定时间的管段。

“超高温”（UHT）是指在 135℃ 以上，通过快速加热和冷却并在短时间暴露后，达到公认的无菌状态。

热处理系统实例如图 16 和图 17 所示。

2.4.1.2 范围和目的

用于生物工程中的热处理系统是指在连续流动条件下减少或消除液体中的活性微生物和病毒，并尽量减少最终产品或中间体的降解。热处理系

统可用于不需要对工艺液体进行无菌处理的情况，如病毒或特定菌种的灭活。生物灭活（废物处理）系统和食品巴氏杀菌系统不包括在本文范围。

2.4.2 系统性能要求

应规定系统以下性能要求：处理温度范围；在处理温度下所需的停留时间；工艺流体流速；排放温度范围；最大加热表面温度、流体传热温度或工艺流体加热速率（℃/s）。

2.4.3 操作性能和系统功能

2.4.3.1 准备工作

系统应能进行预备性操作，使系统充满液体、排出空气、控制压力和流量。热处理系统的预备操作可用待处理的工艺流体或备用流体（如注射用水）。

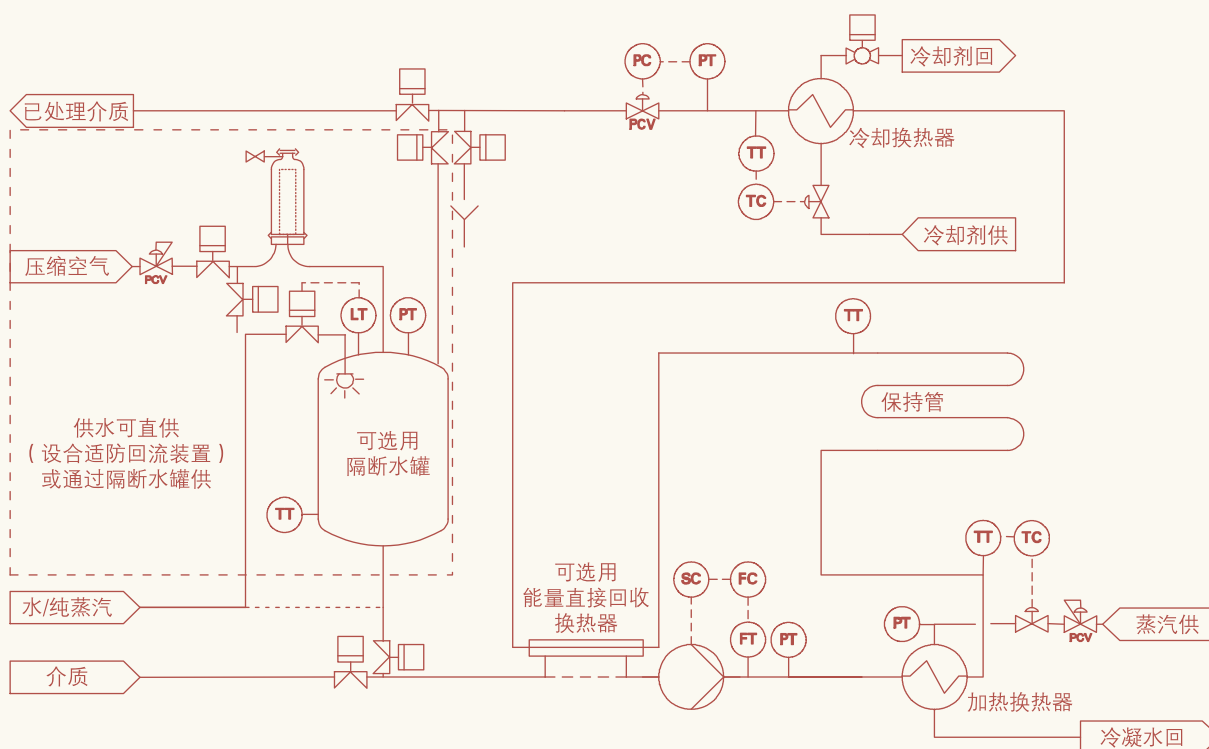


图16 HTST工艺流程图

注：（a）本图仅显示主要管道和仪表。（b）出于以下目的，可能需要附加的或可替代的管道、阀门、仪表和设备：压力安全；具有压差监视的介质预过滤器；CIP要求；SIP或热水消毒要求；可替代的清洗站开机消毒方法；单向流介质开机消毒方法；低压冷凝水回收；维护和校准要求；能量回收。

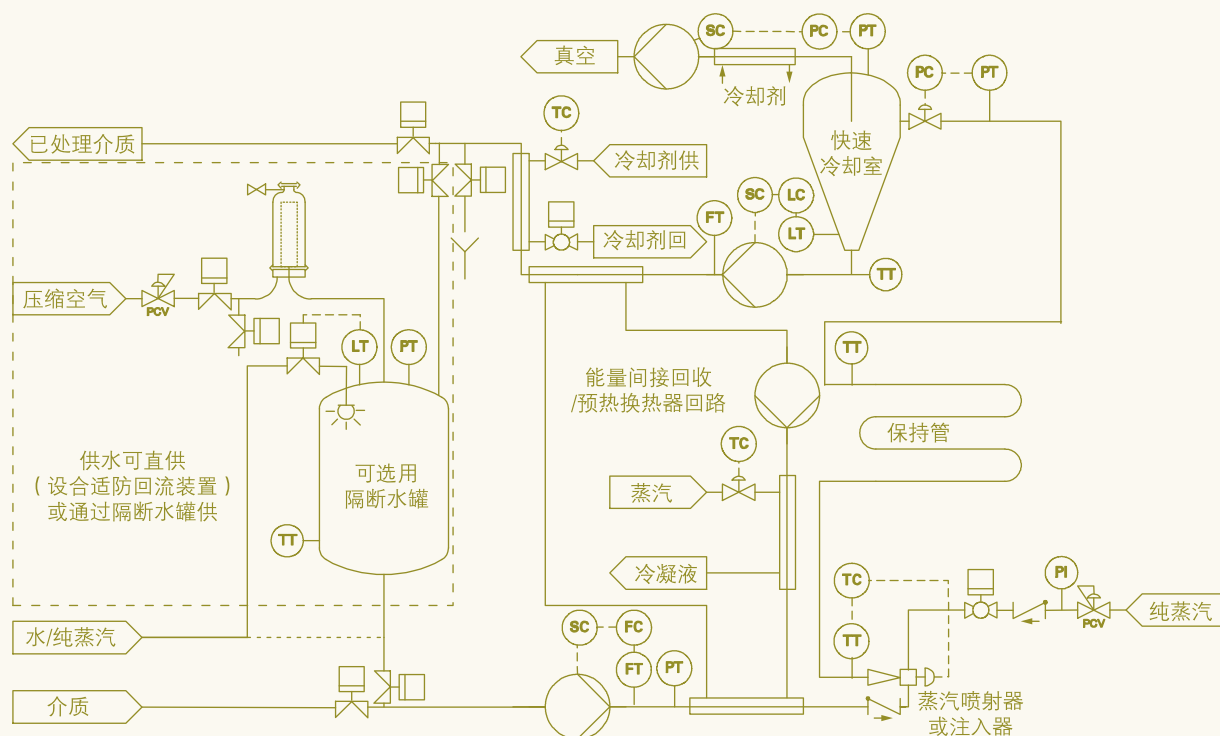


图17 直接蒸汽喷射UHT工艺流程图

注：（a）本图仅显示主要管道和仪表。（b）出于以下目的，可能需要附加的或可替代的管道、阀门、仪表和设备：压力安全；具有压差监视的介质预过滤器；CIP要求；SIP或热水消毒要求；可替代的清洗站开机消毒方法；单向流介质开机消毒方法；低压冷凝水回收；维护和校准要求；能量回收。

2.4.3.2 热灭菌

业主/用户应规定系统所需热灭菌条件（如时间和温度）。UHT系统设计时应能灭菌，当预处理可能对被处理工艺液体有影响时，HTST系统也应能灭菌。对功能上的封闭系统，业主/用户应规定哪些组件（如接收容器、冷却器、闪蒸室）必须进行热灭菌以满足其功能上封闭标准。

2.4.3.3 预热保温

热处理系统设计时，在将液体输送到保持段前，液体温度保持稳定。在热处理之前，允许采用加热、冷却、控制流速和调节背压等方式来确保温度保持稳定。如果系统使用预处理液体（如注射用水），系统可使用预处理液体稳定温度，然后使用工艺流体过渡并再次使温度稳定。用工艺流体保持温度稳定应持续到所有的预处理液体

已从系统中清除，此时系统应将已热处理的工艺流体输送到目标位置。

2.4.3.4 热处理

只有在满足性能要求的情况下，系统才能将已热处理的工艺流体输送到目标位置。如果不符合要求，系统须将液体转移到另一目标位置（通常是排放管或收集容器）。如果热处理条件无法维持，业主/用户应规定系统自身是否须再次进行灭菌，或者不进行再灭菌时但须继续输送流体直到温度和流量要求重新满足，或者关机停止操作。

热处理必须连续进行，直到所需液体量全部处理完为止。业主/用户须规定是否需要在批处理结束时，系统使用经过处理的预处理液体冲洗残余的已处理过的工艺流体，以最大限度进行回收。

2.4.3.5 后续工作

业主 / 用户须规定，在处理过程结束时，是否需要在清洗前先对 HTST 或 UHT 设备用水进行冷冲洗，以减少污染物积聚。后续工作应是使系统排净或迅速启动 CIP 程序。

2.4.4 系统设计

(a) 系统应监测和控制下列参数：加热器出口温度；冷却器出口温度；流量；背压。

(b) 系统应监测如下的参数：保持管段出口温度。

(c) 业主 / 用户应规定该系统是否需要采用药典规定用水进行预处理（从一个隔断水箱或从一个防回流直接供水系统接口）或采用工艺流体进行灭菌和预处理。

(d) HTST/UHT 系统设计选材时应考虑以下因素：温度和压力循环工况可能缩短材料使用寿命；高温溶液会加速金属材料腐蚀或加速弹性体 / 聚合物降解；UHT 系统使用的高温操作条件可能超过了典型的生物工程设备或部件的额定温度。

(e) 尽管 UHT 处理条件超出了一般情况下的正常温度极限，用于该系统的工艺接触材料应选择满足该工艺较高温度的要求。

2.4.4.1 换热器

换热器的设计应满足 ASME BPE 标准 SD-6.4.2 和 SD-3.6 中相关要求。换热器设计时，在换热器工艺接触侧、在生产或 CIP 时应完全满足湍流条件。除非业主 / 用户已经评估了替代设计方案的风险，换热器的设计和操作在热处理时，被处理的工艺流体压力应高于公用工程侧或不需处理的工艺流体侧压力，以降低工艺流体被污染的风险。业主 / 用户应确定减少工艺流体结垢或提高清洗性能所需的任何要求（如减小雷诺数或流速和 / 或提高工艺接触表面温度）。

冷热两侧工艺流体热量直接回收的换热器，在两侧都应是卫生级设计；热量间接回收的换

热器在工艺流体侧应该是卫生级设计。

热处理系统可使用以下类型的换热器：

(a) 管壳式。管壳式换热器可以是直管或 U 型管。在换热设计中应考虑阀帽排放槽的旁通效应以及阀帽与管板之间滑移的影响。

(b) 壳内盘管式。壳内盘管式换热器应垂直安装在可自排放的方位。

(c) 电加热式。电加热换热器应能加热均匀，如电流直接作用于与工艺接触管道。

(d) 套管式。工艺流体在内管中流动，在热量直接回收的换热器中，工艺流体也可在外管中流动。

(e) 板式。若使用板框式换热器，请参照 ASME BPE 标准 SD-3.6 的相关要求。

2.4.4.2 蒸汽喷射器

(a) 蒸汽喷射器将蒸汽（通常是纯蒸汽）直接引入工艺流体中。

(b) 蒸汽喷射器安装时应应在所需出口温度下实现单相流，推荐在蒸汽喷射器下游安装视镜，从而观察确认单相流。

(c) 蒸汽喷射器应安装在允许 CIP 的位置，或在业主 / 用户同意的情况下为可拆卸结构，便于离线清洗（COP）。当蒸汽喷射系统可 CIP 时，应可自排放，并且暴露在通过蒸汽喷射阀阀座的 CIP 溶液中。

(d) 系统设计时，应考虑在保持时间内，增加的冷凝液所引起的介质稀释和变化。

2.4.4.3 泵

HTST/UHT 系统中与工艺介质接触的泵应为卫生级设计。

2.4.4.4 保持管段

(a) 考虑到管道中的轴向扩散，达到业主 / 用户规定所需平均停留时间以满足所要求的停留时间。

注：应规定平均停留时间，以满足业主/用户规定的各种可能工况，确保每一种工艺流体颗粒达到所需停留时间。假设管子弯曲程度可忽略不计，对于湍流中轴向扩散、在25mm保持管中处理温度为102℃处理时间为10s，液体为类似水状，可用泰勒方程式来确定由于轴向扩散所需的保持管理论增加长度。事实上，在流量为35L/min、所需的停留时间低于10s时，为了保证10¹²个活性粒子中不超过1个，保持管段长度将增加24%。保持管的几何形状，如弯头、盘管或U型弯数量和半径都可能会影响这一结果。

(b) 保持管段直径不应大于系统主管直径，以减小因轴向扩散对停留时间的影响。

(c) 保持管段设计时，应可在管段入口端和出口端进行目视检测。业主/用户应规定是否需要在正常操作时和/或在确认清洗效果时检查管内两相流情况。

(d) 保持管段设计时，应使热处理过程中管内温度保持一致（如管道保温，并不应有可能导致局部低温的支管或三通）。

(e) 不允许将保持管段中部分管段短路（如设旁通阀），以补偿管内工艺流体流速变化。

(f) 保持管段坡度应符合 ASME BPE 标准中 GSD3 级，朝向出口段连续向上倾斜，以保证在操作过程中可以将空气从保持管段中排出，在清洗和/或灭菌时应可自排放。

(g) 不应位于入口和出口温度传感器之间的任一部分保持管段再进行加热。

2.4.4.5 流量控制

应控制和监测流量，以确保系统正常运行。

2.4.4.6 背压控制

系统设计应保证加热换热器或蒸汽喷射器下游压力大于工艺流体沸腾压力，直到被处理的流体冷却或直到流体进入快速冷却室，推荐压力至少高于沸腾压力 0.7bar。

2.4.4.7 系统接口

(a) 业主/用户应规定系统出口和排放口处

的最大允许排放温度。

(b) 业主/用户应规定系统（消毒/灭菌）是否在系统边界内结束，还是延伸到系统边界外的上游或下游设备。

(c) 设计与前端系统和后端系统相连的接口时，业主/用户应提供该系统的既定目的和在工艺中的功能位置（如灭菌过滤器上游或下游）。业主/用户应规定热处理系统是作为部分开放、功能性封闭还是仅仅暴露于工艺流体中。

2.4.5 降低生物负荷的措施

2.4.5.1 可排放性

系统中与工艺接触的部分应具有可排放性。

2.4.5.2 可清洗性

热处理系统中与工艺接触表面应能 CIP，除非规定了不同的清洗方法。如受热面可能结垢，在清洗和操作规程（如目视检测）中应列出潜在结垢部位。在非循环模式时，当使用隔断贮罐中药典规定用水来调节和冲洗系统时，至少应规定该隔断贮罐及管线需要进行灭菌处理。

2.4.5.3 化学消毒/灭菌

如果需要对系统进行化学消毒/灭菌，无菌区域和无菌边界内均应暴露于灭菌剂中并能去除灭菌剂使系统保持无菌状态。

2.4.5.4 热消毒/灭菌

如果需要对系统进行热消毒/灭菌，无菌区域和无菌边界内均应暴露于 SIP 或可用热的液体进行消毒/灭菌。

2.4.6 测试

业主/用户应规定 HTST 或 UHT 系统中需要测试的性能要求（如一定温度下的停留时间），系统设计应考虑到验证工艺参数和确认控制/监控工艺性能所需的测试仪表。

(a) 温度应使用独立于系统仪表的测温设备

在保持管段入口端和出口端进行验证。独立的传感器应安装在允许测量流体温度的位置。

(b) 应确定平均停留时间，可用保持管段容积除以已测得的流量来确定。

(c) 如果业主 / 用户限制了表面温度范围，则应验证加热表面的温度。对于电加热管，可以测量外表面温度，以对管内表面提供间接但保守的温度值。对于蒸汽 - 液体或液体 - 液体换热器，可测量公用介质侧（如蒸汽或热水）入口温度，以对管内表面提供间接但保守的温度值。

(d) 首次测试新设备时应记录满足工艺要求所需的供热量，记录所提供的热量可测算电加热管的输入功率、蒸汽换热器的蒸汽压力以及液体 - 液体换热器非工艺液体侧入口和出口温度。

(e) 首次测试系统性能时应记录稳定状态下泵的速度、压差、流量、系统背压和背压控制阀位置。

2.5 浸泡式清洗机

2.5.1 概述

本文描述用于生物工程的浸泡式清洗机相关要求，用于部件拆离安装位置后的离线清洗。浸泡式清洗机是离线清洗机（包括前述的柜式清洗机）的一个种类。当使用浸泡式清洗机时，在整个清洗循环中，部件完全浸没在浸润罐内。本节要求适用于浸泡式清洗机，也可适用于其他类型的清洗机。

本文采用的术语定义如下：

特制浸泡式载物篮 / 架：在特定、可重复的装载方式下放置部件的篮子或架子。载物篮或架用于几何尺寸复杂的部件，这些部件从可清洗性角度考虑需要有特定的摆放方向或摆放位置，或在系统排放后仍有残液或在清洗循环中会夹带空气。

底部喷嘴区：在浸泡罐内产生端 - 端流动的带喷嘴或喷射球的液体回路。

通用浸泡式载物篮 / 架：不用于特定的装载方式或部件摆放方位的篮子或架子。通用载物篮 / 架用于几何尺寸简单的部件（如垫片）和 / 或非工艺接触表面部件（如卡箍、工具），清洗时这些部件对重复摆放方位不是很关键。

浸泡罐：用于储存或输送清洗液的容器，待洗部件浸泡在清洗液中。

部件：在浸泡式清洗机内清洗的任何部件，如管道、软管、卡箍、垫片、管件及附件等。

侧面喷嘴区：在浸泡罐内产生旋转流动的带喷嘴或喷射球的液体回路。

2.5.2 系统性能要求

浸泡式清洗机经过各阶段的清洗循环后，能向部件表面输送清洗液，也能从部件表面去除清洗液。浸泡式清洗机可自带清洗液或从 CIP 系统接收清洗液。浸泡式清洗机清洗循环的典型阶段包括：预冲洗；清洗；冲洗；最终冲洗。

设计浸泡式清洗机时应允许在清洗过程中使用多种化学添加剂。所有阶段的液压条件（如压力和流量）应与清洗阶段相同，以确保对部件、浸泡罐内表面和液压回路的清洗条件一致。最终冲洗可循环使用最终冲洗水并排放，以去除残留清洗液。设计时，应能提供较高温下（如大于 65℃）的最终冲洗水，以便提升空气干燥效率。

2.5.3 操作性能和系统功能

(a) 在清洗和冲洗阶段，浸泡式清洗机应控制和监视暴露时间（接触时间）。

(b) 在清洗和冲洗阶段，浸泡式清洗机应控制和监视清洗液温度。

(c) 浸泡式清洗机应监视送入浸泡罐内和 / 或载物篮 / 架中的清洗液压力和 / 或流量。

(d) 浸泡式清洗机设计时，应能提供对最终冲洗水水质的分析确认（如电导率、TOC、最终冲洗次数）。

(e) 浸泡式清洗机化学添加剂添加要求与柜式清洗机相同。

(f) 浸泡式清洗机循环泵的要求参见柜式清洗机循环泵要求。

(g) 浸泡式清洗机的水泵应具有足够的性能(流量和/或压力),以满足清洗机内所有区域的要求。

(h) 浸泡式清洗机换热器的要求与柜式清洗机换热器相同。

2.5.4 浸泡式清洗机的系统设计

(a) 浸泡式清洗机载物篮/架(通用或特制)应包含热塑或热固塑料,以防止擦伤部件和/或浸泡罐内壁。

(b) 浸泡式清洗机与工艺接触表面的材料应与柜式清洗机要求相同。

(c) 浸泡罐的设计和选材要求遵循容器通用设计要求,真空工况要求不适用于浸泡罐。

(d) 浸泡罐内表面、工艺接触管道表面和任何其他工艺接触表面的表面处理应由业主/用户确定粗糙度,浸泡罐不需要电解抛光处理。

(e) 浸泡式清洗机载物篮/架、支架、温度计套管、护栏和其他罐内部件应与浸泡罐的内表面处理要求相同,对载物篮/架的所有表面进行确认是不现实的。

(f) 浸泡罐罐盖内表面处理要求应与浸泡罐内表面处理要求相同。

2.5.4.1 分区设计

(a) 浸泡式清洗机的设计可包含多个分区,以便通过各种方法清洗部件。分区内的管道设计需遵循卫生级设计要求,并考虑到每一阶段在支管连接处保持开启状态以避免交叉污染。所有分区的共同目标是在每一阶段均可提供连续冲洗。

(b) 浸泡清洗机内保持湍流对清洗是非常关键的,分区设计应能为所有部件表面提供足够的

湍流。如管道或类似部件,在侧面喷嘴区中,其内表面没有暴露在湍流中,就可能需要从底部喷嘴区或直接连接到某一分区以给其内表面提供足够的流量。

(c) 在浸泡罐、载物篮和/或架内带集管时,集管的制作应符合 ASME BPE 标准中 SD-3.1 的相关要求。

2.5.4.2 罐和罐盖开孔

(a) 浸泡罐和罐盖开孔应与柜式清洗机要求相同。

(b) 浸泡罐侧壁接管应采用卫生级设计(见图 18)。

(c) 浸泡罐罐盖设计应能减少操作人员暴露在溅出物中并能减少对周围湿度的影响,允许采用密封和不密封结构。

(d) 密封(如垫片或 O 型圈)的浸泡罐盖设计应防止清洗循环中清洗液泄漏。

(e) 非密封的浸泡罐盖设计应能减少清洗循环中清洗液泄漏。

(f) 密封和非密封式浸泡罐设计时应减少在浸泡罐和已装载部件上形成液滴。

(g) 浸泡罐内工艺接触静密封件应符合 ASME BPE 标准中 SG 要求。

(h) 外表面(如框架,浸泡罐外表面)应满足业主/用户对设备安装位置的规定。

(i) 外表面应保温,以减少热散失。

2.5.4.3 载物篮和载物架

(a) 通用载物篮/架应能容纳各种装载方式和装载数量,用于载物篮/架的部件不需要在某一方位以满足自排放或防止空气夹带要求。

(b) 特制载物篮/架应可重复装载,并当业主/用户要求时能验证,以确保已去除夹带空气。装载物及特制载物篮/架应可自排放。

(c) 所有载物篮/架应可拆装,便于检查和

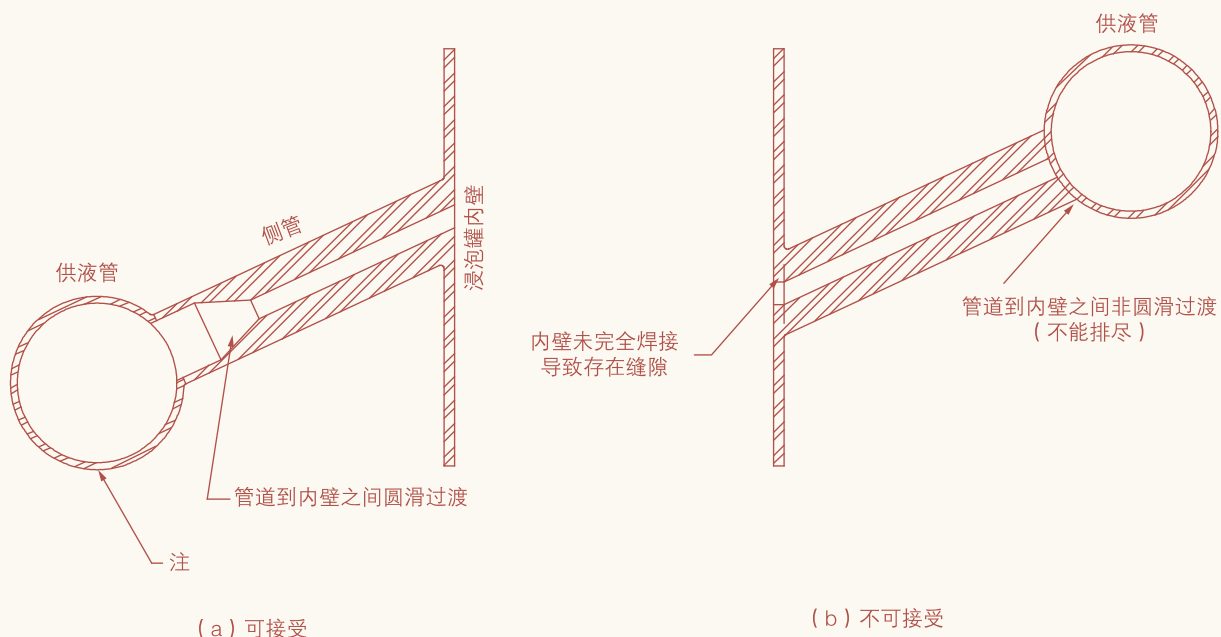


图18 浸泡罐侧壁接管设计

注：供液管及所有侧壁管应可排尽，无论是返回供液管集管还是进入浸泡罐。

维护。

2.5.4.4 接口

浸泡式清洗机应在相同洁净区域 / 房间分区中装载和卸载。如果工艺流体要求洁净部件和污染部件区域分隔离开，则不能采用浸泡式清洗机。

2.5.5 降低生物负荷的措施

2.5.5.1 可排放性

(a) 浸泡式清洗机与工艺接触表面应具备可排放性。

(b) 方形浸泡罐可坡向中心点和坡向长边，长边最小坡度为 GSD3 级以便自排放，罐内其他表面坡向排放口的最小坡度推荐为 GSD3 级。

2.5.5.2 可清洗性

浸泡罐内表面及载物篮 / 架等部件表面是与工艺接触表面，应符合 ASME BPE 标准中 SD-2.4.2 相关规定。这些表面还包括浸泡罐溢流口以上内表面以及浸泡罐盖内表面，因为液滴可能会

潜在地滴落到已清洁部件表面。

(a) 允许与工艺接触表面部件的外表面进行蚀刻或浮饰（用于标识或可追踪性），如清洗机内工艺接触管道外表面，蚀刻或浮饰仅限于唯一标识或可追踪性的部件。

(b) 浸泡罐溢流口以上内表面以及浸泡罐盖内表面由业主 / 用户根据被清洗部件的重要性来考虑是否需符合 ASME BPE 标准中 SD-2.4.2 (a) 的要求。

(c) 最终冲洗时罐液位应高于清洗液冲洗液位，以促进较快地达到最终冲洗条件。

带嵌入孔或孔隙的部件不应在浸泡式清洗机内清洗，存在夹带空气或排放不充分的风险会妨碍清洗液的暴露或去除。

2.5.6 可服务性、可检查性和可操作性的设计

浸泡式清洗机设计时，应考虑可拆装易磨损的部件、定期校准的仪表等，以便进行检查和维护。

2.5.7 测试

2.5.7.1 流量覆盖性测试

可重复装载使用的特制浸泡式清洗车载物篮 / 架应进行流量覆盖性测试（如核黄素）以确认部件表面的流量覆盖性。本文 3.1 节中喷淋球覆盖性测试要求也适用于浸泡式清洗机的流量覆盖性测试。在考虑下列附加因素后，ASME BPE 标准中非强制性附录 M 的规定也适用于浸泡式清洗机：

（a）核黄素的适用范围和期望去除量应形成文件并经各方同意（如仅用于部件和载物篮 / 架；部件、载物篮 / 架和浸泡罐工艺接触表面等）。

（b）核黄素可在部件装入载物篮 / 架并放入浸泡罐后喷加，也可在部件装入载物篮 / 架之前和 / 或放入浸泡罐之前喷加。对核黄素不易接近的区域，如管道内部，在装入载物篮 / 架前需要喷加核黄素。

（c）浸泡罐应按正常运行的方式加水至正常操作水位。如果浸泡式清洗机单次冲洗不可行，那么，需要加满水，分区冲洗且排放次数不少于两次。核黄素测试时分区冲洗的最大次数（加满水后排放）不应该超过业主 / 用户正常加满水后排放清洗循环的操作阶段总数，这仅适用于被测部件所在分区，并应记录有关信息，如分区情况、冲洗时间和分区清洗顺序等。

（d）检查核黄素残留时，装载部件可仍在罐内，也可移至罐外，或两者综合。对不易接近的区域，可能需要移至罐外后再检查核黄素残留。部件从载物篮 / 架或从浸泡罐内移出时，要特别注意避免因核黄素残液从其他部件转移至装载物上而导致结果不合格。

通用浸泡式清洗车载物篮 / 架不需要进行同样的测试，因为对被清洗的部件来说不需要可重复性、不指定特殊的装载条件和参数。

2.5.7.2 可排放性

浸泡式清洗机的排尽试验应采用本文 3.4 节

中容器排尽试验测试方法，并考虑以下附加因素：

（a）浸泡罐至少应加水至完全浸没罐底部。

（b）确保浸泡罐可排放性的排尽试验应在不安装载物篮 / 架的情况下测试。

（c）正常运行时需安装的出口过滤器或过滤网均需要安装到位。

（d）排尽试验也可在特制载物篮 / 架和装载物已安装的情况下进行，以验证这些部件的表面可排放性，应记录载物篮 / 架、装载物信息和装载情况；同时，浸泡罐加水后，液位至少高于载物篮 / 架或装载部件最高点。

2.6 隔离器系统

2.6.1 概述

隔离器系统（以下简称“隔离器”）用于为生物工程生产和质量控制测试创造一个受控环境，使操作人员和背景环境相互隔离。本文描述了两类隔离器的设计要求，具体如下：

（a）无菌隔离器，用于保护工艺操作不受环境影响，能进行无菌操作（如细胞库操作，最终产品的罐装）。

（b）密闭隔离器，用于保护操作人员不受工艺环境影响，操作人员能在一个隔离的环境里安全操作烈性化合物（或其他危险物）。

本节未列出隔离器内使用的设备和部件，隔离器内的工艺和工艺设备要求由业主 / 用户提出。本节不适用于限制进入屏蔽系统（RABS），这种系统限制进入但不提供环境隔离。

2.6.2 系统性能要求

应确定以下系统性能要求：

（a）隔离器内外环境分级。

（b）单向流或湍流时的气流条件。

（c）相对于背景环境的目标压差。

（d）灭菌的对数降。

(e) 灭菌和通风的总循环时限。

(f) 温度操作范围。

(g) 湿度操作范围。

(h) 循环空气、补偿空气和总排气量极限值。

(i) 通风结束时，为保护产品允许的灭菌剂（如汽化过氧化氢）浓度。

2.6.3 操作性能和系统功能

2.6.3.1 压差控制

压差调整范围应为 15Pa~45Pa。隔离系统内不同操作阶段的转变（如加料到通风，通风到生产）应予以控制，且不会破坏业主 / 用户规定的周围房间里的压力平衡。

为满足产品生产要求，按照业主 / 用户规定，隔离器与周围房间的压差为正压或负压都是允许的。压差（隔离器内部和外部之间）应保持在设置压差的 $\pm 5\text{Pa}$ 范围内。

2.6.3.2 温度和湿度

隔离器设计时，应可监视操作过程、灭菌过程和通风过程，并使温度保持在业主 / 用户规定范围内。

根据使用场合要求进行加湿，但加湿必须经业主 / 用户同意。在灭菌、生产、潜在产生静电和隔离器或所连接的设备（如冻干机）内产生冷凝水时，需要考虑加湿要求。

2.6.3.3 灭菌

除非业主 / 用户另有规定，灭菌循环应使微生物有 5 个对数降。完整的灭菌循环应包括泄漏测试、预处理、灭菌和残余灭菌剂的排出。隔离器设计时，应能降低残余灭菌剂含量至业主 / 用户规定浓度。如果用汽化过氧化氢灭菌，通过通气降低残余汽化过氧化氢浓度至规定操作温度下小于 1.0ppm，以利于操作人员安全。隔离器设计时应有防止灭菌时隔离器敞开的措施（如门、

窗互锁）。

2.6.3.4 通风时的排气

隔离器设计时应通过专门通风系统安全地排出灭菌气体。当排出过氧化氢气体时，可能需要安装建筑支架或催化剂过滤器以安全地将过氧化氢转换成水蒸汽和氧气后排放到大气中。

2.6.4 隔离器的系统设计

隔离器系统包含的生物工程设备通常没有与产品接触表面，业主 / 用户需规定：与产品接触的表面要求；隔离器类型，无菌隔离器和 / 或密闭隔离器；产品对灭菌剂的敏感度；具体环境要求（如惰性气体覆盖）。

工艺接触表面对清洗剂 / 灭菌剂应是不渗透、不反应、无添加物、能耐受。除非业主 / 用户另外批准，与工艺接触金属表面应由 316 型或 316L 型不锈钢材料焊接而成，外部非工艺接触表面可由 304 型或 304L 型不锈钢材料焊接而成。

所有设备应与业主 / 用户规定的清洗剂和灭菌剂兼容（化学耐受、不渗透），清洗剂或灭菌剂有杀孢子剂、过氧乙酸、过氧化氢气体或 70% 异丙醇（IPA）等。

手套口，由手套和套袖组成并密封连接到隔离器壁或窗板上，应采用能耐受灭菌剂和消毒剂 / 清洗剂的材料制成（如硬质镀铝、不锈钢、UHMWPE 等）。

除非业主 / 用户另外批准，与工艺接触金属表面粗糙度应为 $Ra \leq 0.89\mu\text{m}$ ，金属结构外表面（非工艺接触表面）粗糙度应与相应的环境等级兼容，如果外部环境为 ISO8 级，推荐金属结构表面粗糙度为 $Ra \leq 1.2\mu\text{m}$ 。

2.6.4.1 隔离器壳体

隔离器壳体（隔离器主工作室），可能包括窗户、照明和开孔，应与内部设备一起设计，并

具备人机工效操作。隔离器壳体结构设计应补偿因规定压差产生的壳体变形。隔离器变形量限值应考虑开孔因素，这些开孔处可能安装脆性材料，如玻璃窗和照明等。

为保证隔离器壳体密封完整性，隔离器壳体和连接点的允许偏差应考虑到潜在的焊接热变形。除非业主 / 用户规定，壳体制作时应采用焊接方式连接。

隔离器壳体内角和焊缝半径应 $\geq 15\text{mm}$ ，以便于清洗。

无菌隔离器设计时应提供屏障或充分的空间，以便在产品罐装时与产生颗粒的操作（如加塞和压盖）有效隔离。

2.6.4.2 隔离器底板

隔离器底板（隔离器内表面与隔离器壳体相接的最低部位）设计时应与底板下面的环境区域隔离，底板下可安装驱动装置、马达及电气设备或其他部件。隔离器底板暴露在隔离器环境内的表面应视为与工艺接触表面。隔离器底板贯穿件应与隔离器一起设计，并密封良好，形成压力边界，以避免污染。贯穿件应圆角过渡、最小半径为 15mm ，以便于清洗。

隔离器底板厚度应可支撑业主 / 用户规定的工艺设备。

当隔离器可 CIP 和液体清洗时，底板应有坡度并坡向底板上的一个或多个排放口。

当隔离器制造商不自制底板时，应由业主 / 用户或底板制造商向隔离器制造商提供底板尺寸和允许偏差，以便壳体和底板紧密连接成一体。

2.6.4.3 门 / 窗

设计、制作、安装门 / 窗时，应确保壳体完整性和可清洗性。设计时应考虑可接近窗户，以清洗内表面。

固定式和开启式窗户都是允许的。门和开启式窗设计应考虑互锁，以防止灭菌时处于开启状态。

2.6.4.4 照明

设计、安装、密封照明设备时，以便为隔离器内提供照明，同时应确保壳体完整性和不降低可清洗性。业主 / 用户应规定产品敏感的某一特定波长或照度要求。工位处光源种类和照度应由业主 / 用户规定，以满足人体功效学要求（萤光照明 $0.026\sim 0.028\text{lm/m}^2$ 或 LED 照明 $0.016\sim 0.017\text{lm/m}^2$ ）。如有规定，设计时应考虑隔离器内不同照度水平（至少一处用于生产，一处用于清洗 / 灭菌）。照明设备的安装位置和方位应能减少窗户处的反射和刺眼。

2.6.4.5 手套口

隔离器设计时应模拟操作以确定手套口的最终位置。模拟操作应包括包含与实物大小一样的隔离器和计划用于隔离器内的设备，以确认人体功效学和设备的可接近性。允许椭圆形或圆形手套口。隔离器内手套密封应无缝隙、无螺纹紧固件或其他任何难以清洗和灭菌的区域。设计时，手套口应能与隔离器之间实现完全完整。

对密闭隔离器，手套口设计时应允许更换手套但操作人员不会暴露在已使用过的手套中。

2.6.4.6 ULPA/HEPA 过滤器

对无菌隔离器，采用 ULPA 或 HEPA 过滤器，总的非活性粒子浓度应满足 ISO5 级要求。应在散流器下方 $152\text{mm}\sim 305\text{mm}$ 处检测，正常操作下单向流（向下）流速为 $0.45\text{m/s} \pm 20\%$ ，在灭菌和排气时允许湍流工况。

对密闭隔离器，推荐采用 ULPA（超高效空气过滤器）。除非业主 / 用户另有规定，手套口中心气流速度（如在敞开的手套口处测量）应在 $0.51\text{m/s}\sim 0.64\text{m/s}$ 之间。

2.6.4.7 传递口

无菌隔离器设计时应能为操作所需部件进行无菌传递（如罐装时的压盖、加塞），并应考虑到首次启动及正常操作时重新加料所需部件的传递。

隔离器内从最终过滤器到罐装口之间的管道应与隔离器壳体密封完好，推荐最终过滤器安装在隔离器外面。

快速传递口（RTP，有时指 $\alpha - \beta$ 阀）是隔离器和其他容器或系统对接的接合面、其接合面是互锁时暴露阀表面的密封面，设计时应保持与隔离器的完整性，以便于向隔离器送入或从隔离器送出材料。快速传递口的接合面能起密封作用，在开启接口时隔离器内环境不会暴露在未经灭菌处理的环境中。

快速传递口应安装在操作人员通过手套便于操作的位置，并在开启时与隔离器内的设备之间有充分的空间。应规定 RTP 尺寸并包括对接时 β 容器的密封间隙。在使用密闭隔离器时，应采用机械互锁装置以防止当 β 容器没有对接时就打开 α 阀。不允许使用与密封面直接接触的传递粉尘的快速传递口。

与快速传递口（RTP）使用相同接口技术的分流阀，除连锁作用像蝶阀一样外，可用于隔离器内添加液体或固体，分流阀允许用于无菌隔离器和密闭隔离器中。

袋进 / 袋出孔（在操作状态下，允许传送材料进入和 / 或移出隔离器的开孔），在灭菌时应从门外侧密封。无菌隔离器不允许在无菌操作时袋进 / 袋出孔的门开启并停留在某一位置。隔离器设计时，在正常操作下，袋进 / 袋出孔敞开时，应维持一定压差和空气流速。

2.6.4.8 气锁 / 灭菌室

气锁 / 灭菌室，带内侧门和外侧门并用于向隔离器送入或从隔离器移出材料的隔间，应设置

双连锁门以防止在内侧门（朝隔离器侧）打开时外侧门（朝房间侧）也打开。灭菌时两扇门也应设置连锁，防止同时打开。内侧门应连锁以确保只有在灭菌成功后才可以开启。

2.6.4.9 内件

对管道，所有与工艺接触的湿润管道应符合 ASME BPE 标准相关要求，并有坡度和 / 或进行空气吹扫以便管线排放。应优先采取焊接接头连接。如果需要从管线系统拆卸，应采取卫生级连接件，在隔离器内应避免存在暴露螺纹（如卫生卡箍外部）。

在无菌过滤器内部，支架或其他设备不应直接位于敞开式容器之上。

2.6.4.10 仪表

（a）过氧化氢检测仪。当过氧化氢作为灭菌剂时，为了产品和人员安全，系统应能检测超出规定关键水平的残余过氧化氢浓度。对于人员安全，残余过氧化氢浓度应低于 1ppm；业主 / 用户应规定残余过氧化氢浓度限值以保护产品安全。传感器的测量原则和探测限值应由业主 / 用户及制造商商定，传感器应安装可监视到隔离器内最差工况的位置。

（b）活性粒子指示器。提供 ISO5 级环境条件的隔离器，应能连续、主动地对空气进行取样，以便在工作期间监视活性粒子。

（c）非活性粒子指示器。提供 ISO5 级环境条件的隔离器，应能连续监视，以检测非活性粒子。

2.6.4.11 密封

所有弹性密封件应满足 21CFR177.2600 或相当规定要求。隔离器中使用的密封垫片或 O 型圈不作为与产品接触表面，但应暴露在无菌环境时不产生脱落。当密封面暴露在清洗和 / 或灭菌介质中时，应作为工艺接触表面并应能耐受清洗

剂和 / 或灭菌剂。与工艺接触的弹性材料应符合 ASME BPE 标准 PM 和 SG 中的相应要求。在选择密封材料时, 应考虑材料的降解作用、化学吸收作用和解吸附作用的潜在可能性。例如, 硅胶和 EPDM 可耐受多种清洗剂和灭菌剂。

允许使用充气式密封和静密封。例如, 在启动和清洗时处于开启状态的门、窗允许使用充气式密封, 有潜在咬合风险的区域应采用充气式密封, 充气式密封应采用恒压或恒流量的方法进行连续检漏。

隔离器壳体和与其相接的设备 (如除热原隧道、冻干机) 之间的密封, 设计时应考虑到设备配合面的热膨胀 / 热收缩效果。选择密封材料时, 应考虑接口处的温度条件。

如果隔离器系统由多个隔离器联接组成, 在灭菌时, 隔离器之间的密封表面应暴露在灭菌剂中。隔离器灭菌室之间允许单面密封或双面密封结构。

2.6.4.12 外表面

隔离器外表面设计应符合 ASME BPE 标准中 SD-2.4.4.2 的规定, 无菌隔离器外表面应与其相连接的环境级别兼容。应考虑下述设计方法:

(a) 所有电缆应盖住。

(b) 隔离器和其他设备之间的间隙, 如除热原隧道、冻干机应进行密封处理。

2.6.5 降低生物负荷的措施

2.6.5.1 可排放性

隔离器中与工艺接触水平表面应可自排放。如隔离器进行 CIP, 所有永久安装的内部液体分配管道 (如喷雾棒) 应满足 ASME BPE 标准中 GSD2 级的坡度要求, 或按相关规定进行空气吹扫, 以允许管线排尽。

2.6.5.2 可清洗性

选择清洗剂时应考虑与工艺接触的所有材料包括弹性密封件和传感器。如隔离器进行 CIP, 所有与工艺接触表面应暴露在清洗液中, 并可进行目视确认。

2.6.5.3 化学消毒 / 灭菌

所有传送系统应设定某一位置 (或运行状态), 以便所有与工艺接触表面都暴露在灭菌化学试剂中。

2.6.5.4 使用后储存

无菌隔离器设计时, 在业主 / 用户规定的时间内应在动态和静态条件下均保持 ISO5 级的无菌环境。静态条件下使用后的储存时间应由业主 / 用户规定, 并通过环境监视来确认。

2.6.6 可服务性、可检查性和可操作性的设计

隔离器系统设计时, 应有安全通道, 以便检查、维护磨损部件, 并定期校准仪表。

隔离器系统设计时, 应提供足够空间, 以便维护时可接近机械部件。

2.6.7 测试

2.6.7.1 隔离器泄漏测试

采用压力衰减和压力保持方法测试泄漏率都是可以接受的。选择压力测试方法时, 应综合考虑隔离器尺寸大小、所需测试时间和可能影响测试效果的外部因素 (如房间温度变化、房间压力变化) 等。

在所有袋进 / 袋出孔和快速传递口关闭、密封的情况下 (ISO14644-7:2004, ISO10648-2:1994 第 3 级), 每小时最大泄漏率不大于隔离器容积的 1%。经业主 / 用户同意, 泄漏率测试压力应选择工作压力的 3~5 倍, 测试期间温度变化

不大于 0.5℃。

2.6.7.2 手套泄漏测试

系统完整性应由手套泄漏测试来确认，推荐采用手套完整性测试仪来确定手套的泄漏情况，推荐同时测试手套因安装可能的泄露和手套本身破损产生的泄露。

ISO14644-7 中的泄漏测试方法是可以接受的。除非业主 / 用户另有规定，推荐每小时最大允许泄漏率为手套容积的 0.5%，推荐采用全自动设备按照预先设定的方法来测试。

2.6.7.3 ULPA/HEPA 测试

隔离器应设置分散油微粒（DOP）或全合成机油（PAO）测试口，以便进行高效过滤器（HEPA）的完整性测试，测试介质为邻苯二甲酸二辛酯或其他经批准的气溶胶挑战物。对于无菌隔离器，测试方法应与 ISO 5 级房间认证标准一致。

2.6.7.4 模拟测试

除非业主 / 用户另有规定，无菌隔离器制作之前，应在隔离器制造厂或用户现场模拟测试，以评价通过手套口的无菌操作和相关人体功效学性能。可能时，设备实物或模型应准备就绪以备模拟测试时使用。

2.6.7.5 气流流型确认和目视检查

无菌隔离器气流流型设计应经确认可保持 ISO 5 级环境条件。

气流流型的可视化研究应在规定条件下（如 ISO 5）进行，证实单向流以减少操作期间污染产品的风险，并证实气流对已灭菌设备、产品、容器和密封环境产生旋刮作用。

气流流型的可视化研究应记录静态条件下、动态（操作）条件下以及所有干预活动期间（如清洁已堵塞的药瓶）的气流流型。

3 设计符合性测试

设计符合性测试不应造成任何形式的表面异常或污染。所有设计符合性测试与测试结果均应形成文件、记录日期和时间。每份测试文件应记录测试执行人和结果，确认人员信息。

3.1 喷淋装置覆盖范围测试

ASME BPE 非强制性附录 M 提供了可接受的喷淋装置覆盖范围测试程序。测试目的是证明和记录与工艺接触表面的液体覆盖范围。该测试提供了关于液体覆盖范围的信息和实现这一覆盖范围的必要条件，这些条件是清洗工艺设备的前提。使用荧光溶液和紫光灯或业主 / 用户及制造商同意的其他方法，通过目测确定有效覆盖范围。最低可接受水质是非药典规定的纯水（如反渗透水或去离子水）。验收标准与覆盖范围测试方案应由业主 / 用户与制造商确定。

覆盖范围测试目的不是证明系统可清洗性。可清洗性通过设备设计、喷淋装置设计、了解污染物的特性、选择清洁剂种类和确定清洗工艺参数来实现，可清洗性是在清洁验证时按照清洁验证方案执行完整的 CIP 来确认的。

3.2 清洗、蒸汽灭菌与生物负荷控制测试

清洗、蒸汽灭菌与生物负荷控制测试（在喷淋装置测试之外）应获得业主 / 用户的同意，并符合公认的行业标准。

3.3 用于泄漏测试的介质要求

当需要进行泄漏测试时，应使用以下流体：

（a）除非业主 / 用户另有约定，水压测试应使用经 25μm 或更高过滤标准过滤的纯净水或去离子水。

（b）除非业主 / 用户另有约定，气压测试应使用经 25μm 或更高过滤标准过滤的无油、洁净

和干燥的空气、氮气或惰性气体。

3.4 容器排尽测试

生物工程中的特定步骤与操作可能需要容器具备自排尽能力。此类容器的排尽测试应以各方同意的方式进行。作为建议的测试程序，应考虑到以下内容：

(a) 容器应在其预期的操作方位，处于业主 / 用户认可的允许偏差范围内。

(b) 容器的加注水位应大致在容器筒体与下封头的焊缝线附近。

(c) 出水阀应打开，容器应与大气相通，并可通过重力排放。

(d) 容器底部不得有超过业主 / 用户及制造商认可范围的残留积水存在。

一般来讲，残留水可能会以液滴的形式出现，液滴直径通常不超过 5mm。残留水滴由于表面

张力而附着在工艺接触表面，这并不能代表容器的排尽能力。用直径 25mm 的橡胶棒垂直下压水滴，如散开的水滴重新聚集，则表明该位置是平的或存在不允许的低点，需要对这一区域进行返修至业主 / 用户满意；用直径 25mm 的橡胶棒垂直下压水滴，如散开的水滴不再回到原来位置，则只视为大液滴，不应认为测试不合格。

4 结语

在生物工程设计中，相应的系统、设备、部件除满足强度要求外，还应符合 GMP 要求，特别是可排放、可清洗、可灭菌的要求，对清洗和微生物控制，防止药品污染，保证药品生产的质量、患者的安全及健康非常重要。本文对生物工程中的几个典型工艺系统、辅助系统的洁净设计、制造、安装提出了要求，也可为制药行业其他有卫生洁净要求的系统、设备和部件满足 GMP 标准提供参考。

(来稿日期：2020 年 2 月)

参考文献

- [1] ASME-BPE 2014 Bioprocessing Equipment.
- [2] ASME-BPE 2016 Bioprocessing Equipment.
- [3] ASME-BPE 2019 Bioprocessing Equipment.

主要作者简介

高贤申（1970—），男，工程师，现就职于上海森松制药设备工程有限公司，主要研究方向为制药工程质量和验证管理。

制药机械术语（二十）

Terms of pharmaceutical machinery

3.9.3.3 电磁干燥器

electromagnetic dryer

物料在电磁场的作用下，水分气化的辐射干燥器。

3.9.4 介电加热干燥器

dielectric heating-up dryer

物料在高频电场（频率 < 300MHz）的作用下，水分气化的干燥设备。

3.9.5 微波干燥器

microwave dryer

物料在波长为 1m~1mm 的电磁波的作用下，水分气化的干燥设备。

3.9.6 声波干燥器

sound-wave dryer

利用声波使物料产生振动，经加热除去水分的干燥设备。

3.9.7 热泵干燥器

heat pump dryer

压缩二次蒸汽，将温度提升后作为热源使物料干燥的设备。

3.10 贮存设备

storage equipment

贮存物料的容器。

3.10.1 立式贮存器

vertical storage equipment

壳体轴线与水平面垂直或基本垂直的贮存设备。

3.10.1.1 立式平底平盖容器

vertical vessel with flat top and flat bottom

底和盖均为平板封头的立式容器。

3.10.1.2 立式平盖无折边锥形底容器

vertical vessel with flat cap cone bottom

盖为平板封头，底为无折边锥形封头的立式容器。

3.10.1.3 立式平底锥盖容器

cone-cap vertical vessel with flat bottom

底为平板封头，盖为锥形封头的立式容器。

3.10.1.4 立式无折边球形封头容器

round cap vertical vessel without hem

盖和底均为无折边球形封头的立式容器。

3.10.1.5 立式 90° 折边锥形底椭圆形封头盖容器

vertical 90° hem taper bottom and ellipse capped end container

盖为椭圆形封头，底为 90° 折边锥形封头的立式容器。

3.10.1.6 立式椭圆形封头容器

vertical vessel with elliptical head

底、盖均为椭圆形封头的立式容器。

征稿启事

为了推动科技创新和管理创新，在行业内部营造良好的发展环境，提高行业整体技术水平、管理水平和人员素质，中国制药装备行业协会创办《医药&装备》，赠予制药、保健品、兽药、制药装备等行业工作者，以及相关大专院校、科研院所的专家学者和学生。

规划的栏目包括制药工艺与设备、制药工程设计、研究与创新、标准与验证、自动化与控制、观察与思考、短讯、知识园地等，以科学性、学术性和实用性为宗旨，力求及时、准确地反映国内外医药与装备相关领域的最新科研动态、科技创新成果，以及新方法、新理论、新动态，用科学的、先进的技术指导行业工作者，为广大读者提供学习、交流的平台，有利于开拓国际视野，全面提高从业者的综合素质。诚挚欢迎制药装备企业、科研院所、大专院校从事医药、制药装备相关领域理论研究和技術工作的人士踊跃投稿。

>> 来稿须知

1. 文章要求论点明确，论据充分，论证严谨，文字精练，数据准确，具有一定的先进性和实用性。
2. 文章中需要列出摘要、关键词，参考文献按引用的先后顺序列于文末。
3. 文中图表均应标有序号和名称，与正文必须相互呼应。图片要清晰（尽量同时提交电子版），表格设计要合理。
4. 计量单位以国家法定计量单位为准。
5. 文章末尾写明作者简介，包含姓名、性别、出生年份、籍贯、职称、职务、工作单位、研究方向即可。

>> 联系方式

地址：北京市丰台区草桥欣园一区四号 中国制药装备行业协会

邮编：100068

电话：010-87584931-118

邮箱：wanglili@phmacn.com

联系人：王莉莉





发送对象：制药装备行业相关企业

印刷单位：北京中石油彩色印刷有限责任公司

印刷日期：2020年12月

印 数：5000册