生物制药管罐系统 CIP 过程中的常见问题

黄思源　侯泽铭

珐成制药系统工程（上海）有限公司

摘要：在某些生物制药罐管系统项目的 CIP（原位清洗）过程中，存在一个经常被忽视的问题：CIP 清洗程序完成后，目标罐的呼吸器滤壳内部 pH 值检测结果呈现碱性（见图 1）。这个问题发生在较为隐蔽的位置，通常用户或供应商很少会检查此处，导致问题常常难以察觉。CIP 问题一直是大型生物制药罐管系统工程中的一个棘手问题和挑战。因此，本文针对 CIP 过程中出现的常见问题，开展了深入讨论。

关键词：生物制药；管罐系统；CIP 清洗

在生物制药罐管系统中，绝大多数容器通常采用无菌压缩空气进行物料传输。因此，如果呼吸器及其附属管道残留有碱性成分，可能会污染容器内的产品，从而影响产品质量；对于没有缓冲体系的产品，还可能造成 pH 值急速上升，干扰产品的正常生产工艺。

另外，呼吸器内残留的碱性物质会加剧缝隙腐蚀现象。在 SIP 或其他某些生产工况下，呼吸器内可能处于潮湿环境，残留的碱性物质会提高潮湿部分的离子浓度，尤其是在呼吸器滤芯与滤壳底座之间的缝隙处，缝隙腐蚀相较于其他位置会更加显著，如图 2 所示。

1　原因分析

检测结果显示呼吸器内部呈碱性，这主要是由于 CIP 过程中的稀碱液的渗入所致。为了解决这一问题，珐成浩鑫逐一排查了以下潜在影响因素：

- 喷淋球在喷淋过程中导致 CIP 清洗液溅射至放空管道内部；
- 对于那些在清洗过程中需要罐内加压的容器（其进气口与放空口共用），清洗阀门与补气阀门未实现互锁，导致阀门同时开启；
- 放空管道与呼吸器之间的阀门存在泄漏问题。

经过深入分析，珐成浩鑫发现造

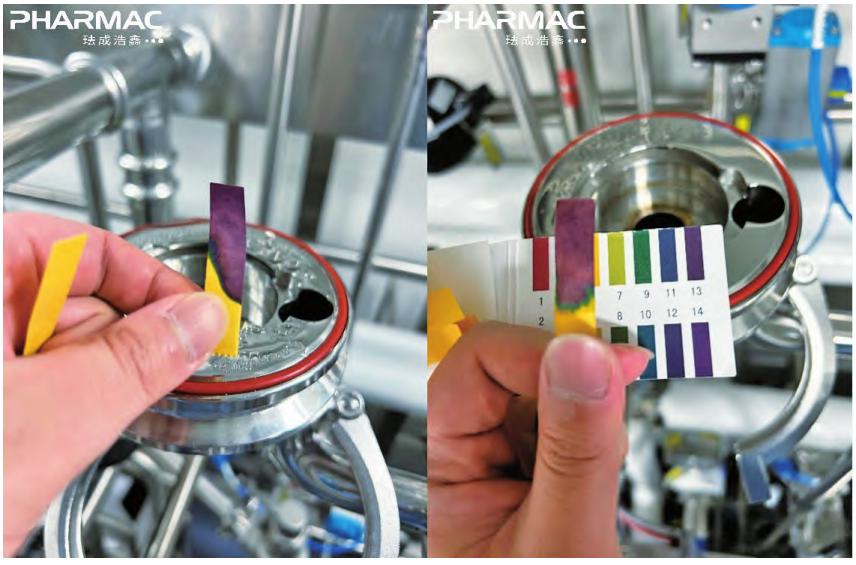

图 1　目标罐的呼吸器滤壳内部 pH 值检测结果呈现碱性

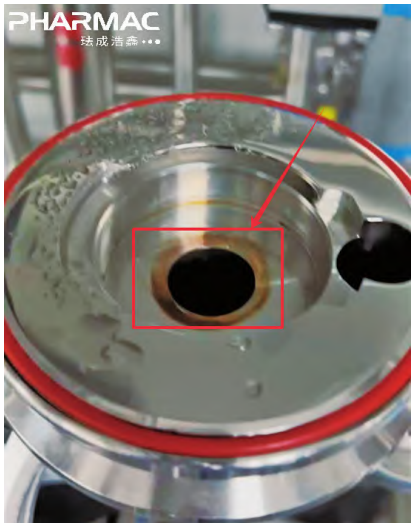

图 2　在呼吸器滤芯与滤壳底座之间的缝隙处，缝隙腐蚀相较于其他位置更显著

成这一问题的主要原因是：CIP 过程中碱洗后吹扫放空位置不当。

在正常情况下，容器的 CIP 过程至少包括以下步骤：

- 使用纯化水进行预冲洗；
- 采用约 70℃的氢氧化钠稀溶液进行循环清洗；
- 使用压缩空气进行吹扫；
- 使用注射水进行最终淋洗；
- 最后用压缩空气吹干。

在上述过程中，氢氧化钠稀溶液循环清洗结束后，为了回收氢氧化钠稀溶液并节约后续步骤中纯化水淋洗的用量，珐成浩鑫会用压缩空气将系统内的氢氧化钠稀溶液吹回到 CIP 站的稀碱罐中。这一过程结束后，容器内会保持一定的微正压，同时容器内壁仍会残留一些稀碱液。此时，如果从呼吸器进行放空，部分气体可能会夹带液滴状态的氢氧化钠溶液从放空口进入呼吸器内，如图 3 所示，由于呼吸器通常采用疏水性的除菌滤芯，它会将氢氧化钠溶液全部阻拦在呼吸器滤壳内，而外部不会有任何异常迹象，从而导致了上述问题。

2 处理方式

基于上述原因分析，需要解决放空位置选择的问题。建议将放空位置从排气口改为从罐底排放。通过罐底

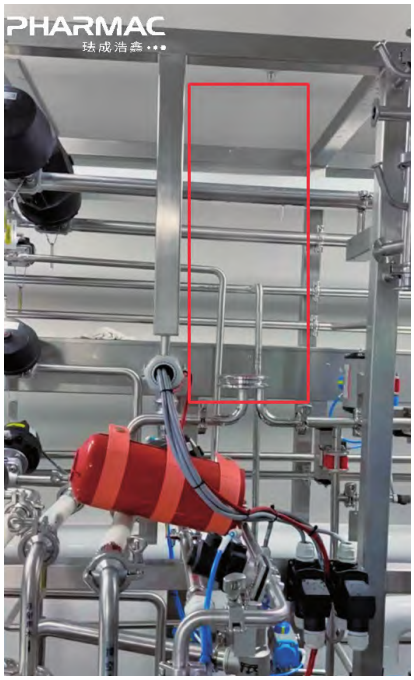

图 3　如果从呼吸器进行放空，部分气体可能会夹带液滴状态的氢氧化钠溶液从放空口进入呼吸器内

疏水实现罐内泄压，泄压完成后，再打开排气口与大气相通。

经过重新测试，使用 pH 试纸对呼吸器内部进行再次检测，结果显示为中性，如图 4 所示。这表明该处理方式具有可行性，并能有效解决碱液水雾进入呼吸器的问题。

除了上述解决方案，珐成浩鑫还提供其他多种方案。各种方法并无优劣之分，关键在于它们是否适应用户的实际工况。

图 4　经过重新测试，使用 pH 试纸对呼吸器内部进行再次检测，结果显示为中性

3 引申问题

同样地，由于罐内压力作用，罐内气雾或粉尘的排放现象在其他场合也有所体现。例如，在浓碱配制过程中采用密闭投片碱工况时，含有氢氧化钠的烟雾会从放空口排出。如果操作员位于排气口附近或下方，可能会面临安全及健康风险。

3.1 问题分析

片碱的特性：片碱，也称为火碱或烧碱，是固态氢氧化钠的一种形态，一般呈现片状或块状。物理特性上，它易溶于水，并在溶解过程中释放热量，最终形成氢氧化钠溶液。

浓碱配碱步骤：在进行浓碱配制

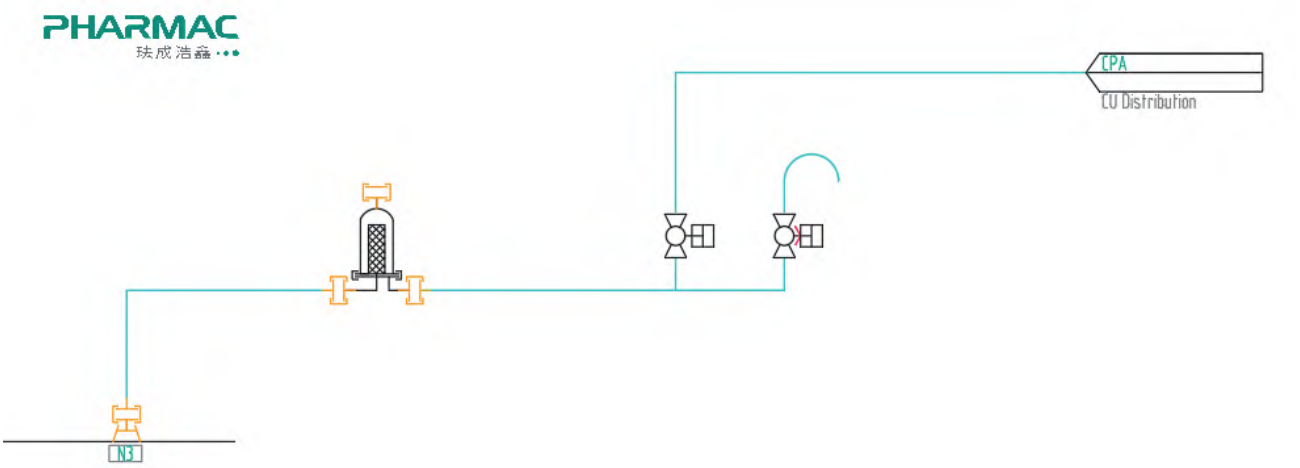

图 5　常规设计为过滤器连接罐子，后端连接放空管路

时，首先在罐中加入一定量的纯化水，然后将片碱投入罐中进行溶解。溶解过程中需要持续搅拌，以防止片碱入水后结块，并加快散热冷却。

原因分析：由于氢氧化钠溶解时会放热，片碱投入罐中会导致局部液体温度升高，引起罐内气体急速膨胀并产生大量水雾；同时，袋装片碱中含有的氢氧化钠粉末颗粒，在片碱投入时会悬浮于罐内。这两种因素共同作用，在密闭投碱的工况下，迅速膨胀的气体带着水雾和氢氧化钠粉尘通过放空口排出。

3.2　处理方式：

通过处理排出的氢氧化钠粉尘，可以解决含氢氧化钠的烟雾从放空口排出的安全隐患。

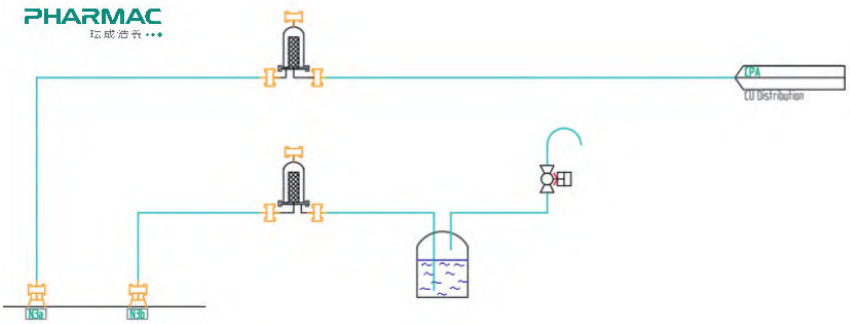

图 6　可以对排气口设计进行改进，将放空管路分为两路，一路用于补气，一路用于排气，并在排气处增设水封

常规设计（见图 5）为过滤器连接罐子，后端连接放空管路。这种设计存在雾气夹带氢氧化钠粉末排出的可能性。

可以对排气口设计进行改进，将放空管路分为两路，一路用于补气，一路用于排气，并在排气处增设水封，如图 6 所示。该设计通过增加水封，可将排出的含氢氧化钠的烟雾引导至水封容器的液位以下。容器内的水会吸收氢氧化钠粉末，而气体则从液位以上排出。

广告