

---

**JM Hyde Consulting, Inc.**

**ASEPCO Mixer Cleaning  
Study Report**

An Evaluation of Mixer Cleanability



6685 Gunpark Drive, Suite 230, Boulder, CO 80301

---

## 1. 前述部分

### • 摘要

在医药和生化制药工业中,通过有效控制污染,进而保证产品的纯结度是至关重要的,而清洁验证是产品批次间防止交叉污染的基本方法之一。由于这是基本方法,因而要求清洁验证过程必须是可靠并可重现的。为达到此目标,几个重要参数,如温度、时间、清洁剂浓度、及施加的机械(搅拌)能量,每次、每个周期都必须有效控制和重复再现。更进一步,每个过程所及设备的配置必须在设计阶段就将可清洁因素等加以考虑,因为整个系统的清洁度依赖于每个分阶段与产品相接触设备的清洁状态。真是因为此原因,用户在选用医药、生化生产设备时必须慎之又慎。

为推动这方面工作,ASEPCO进行了清洁验证研究,以证明新型的、底部安装的Polymixer™搅拌器相当或超越当前使用中的搅拌器。为了证实Polymixer™的清洁性能,ASEPCO外包独立第三方设计一个原位清洁系统(Clean in place system,以后缩写为CIP),此可重现的CIP过程与目前医药工业广泛使用的(技术)相似,并用流行的自动清洁方法设计出测试流程。在同样的生产和测试条件下,证明采用Polymixer™搅拌器,总体残留要显著低于其它品牌的搅拌器。

### • 评价清洁度的方法

#### a. 研究方法

为测试此可重现、可靠的新型搅拌器的清洁性能,选用了-一个与实际生产相一致的环境和地理位置。

每个参与测试的搅拌器都被安装在相同的1000升的反应器上,然后经过相同的处理过程。

用于检验搅拌器清洁性能的CIP是一个可重现的、能有效控制每个清洁环节及参数的单一反应器。在CIP后跟着一个清洁环节,容器喷雾经过测试可覆盖此1000升反应器。

在研究搅拌器的检验过程中,模拟生产BSA(牛血蛋白),然后用所设的CIP进行清洁和干燥。

在清洁环节中的最后冲洗前、后,抽取样品进行检验清洁效果。而这个检验是通过全自动的、在线TOC及电导分析仪来取样和测量;同时,也人工采集水样,再实验室检测,以确证自动测定的数据。最后,采用表面刮擦法(Swab Samples)采集各点的样品,以验证各清洁过程中去除残留的能力。本文随后也有较详细的、有关采样的描述。

#### b. 分析方法

作为一种灵敏的、总量分析方法,总有机碳(TOC)分析方法被选用来评估清洁度,测试的样品既有冲洗水,表面刮擦法所采集的样品,也用于在线直接测试冲洗水的TOC和电导率。由于TOC分析扮演如此重要的角色,其分析方法必须合适制定和存档保留。

#### c. 方法制定

为确保所采用的TOC分析方法是可靠,特制定一个测试方法。用于离线分析的仪器是GE分析仪器公司的900TOC分析仪。选用此900TOC分析仪是基于分析性能(量程)、便携性和使用的方便性。900TOC分析仪采用专利技术,在ppb数量级的TOC测量上提

供了优异的灵敏度，在高含量 TOC 样品测量表现出精确的准确度；单点校正即可确保整个工作曲线范围的准确度和精度。同时，900TOC 分析仪还采用专利的取样装置——内置在线取样器（IOS），用一个 40mL 的玻璃采样瓶可实现分析仪在线连续测量和离线测量间快速切换。所用型号是 900 系列中的便携式 TOC 分析仪，完全内置——无需外加试剂，也无载气，在检测点间非常方便移动和使用。表面刮擦法（的测试）也同样适合。

考虑环境变化因素，TOC 表面刮擦法取样方法应包括这些因素，如污染残留量，水质量，取样的材质，溶解溶剂，因人而异的取样技术等。

针对用于模拟污染反应器和搅拌器的 BSA，制备一系列稀释液并用离线 TOC 分析仪分析。BSA 测定显示可准确制备污染液，并可应用于生产搅拌器的材料上。316 升电抛光不锈钢相当于搅拌器刀片（面积）；然后清洁，再用相应的 BSA 模拟生产过程污染容器，并与对照品对比测试回收率。

阳性对比样品是简单地用相当于进入样品瓶的、用于刮擦测试取样的同等量（来模拟）。不锈钢器皿用酸、碱清洁，然后在无有机物环境中干燥，以免增加 TOC 读数。为可靠使用 TOC 表面刮擦法取样以评估搅拌器的清洁度，对于取样和环境变量等可能影响清洁研究的标准操作规范必须建立，如采样人员的操作手法，用于清洁过程中的水质量（譬如 TOC 背景值）。

在本研究中，另一个计量是定量下限（LOQ）。LOQ 被定义为测量的响应水平，且清楚地与噪声相区别和被定量测定。

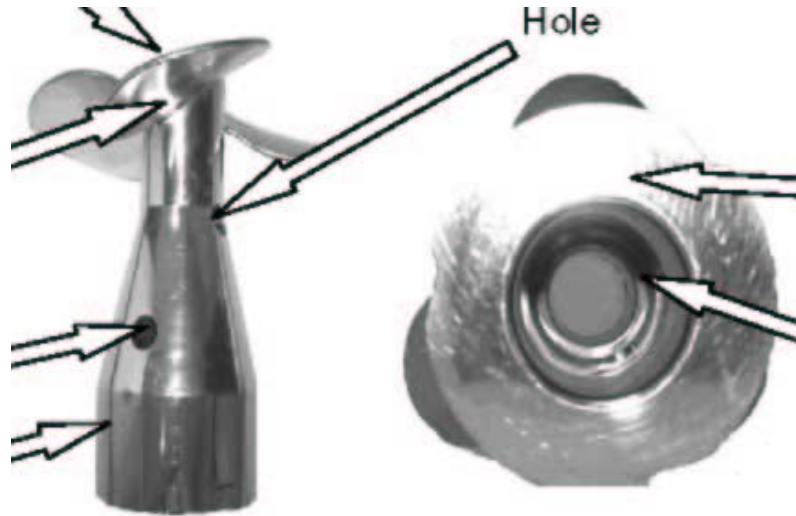
在制定完成表面刮擦法 TOC 测量方法后，采样方法的标准工作程序以及分析人员资格要求的标准工作程序应记载实验室记录本内，确保方法的一致性和重现性。

d. 取样技术：

为评估搅拌器的清洁度，直接和间接的两种方法都使用。间接的采样方法是从最后循环的冲洗水中取样。直接取样方法是用聚脂刮擦材料，用清洁水湿润，从反应器上擦下残留物并转移至装有刮擦法湿润溶剂的样品瓶中。转移的残留物在允许的时间内、在相应的溶剂中萃取，并最后分析。进一步，在清洁的每一过程中，目视检查设备，确保没有明显的污点，无异常或明显的残留。

而选择刮擦点位置的原则是选最容易洗的点和最不容易洗的点，以验证 ASEPCO Polymixer™ 的主设计特性是满足合理设计的 CIP 环节，尽可能减少污染的（要求）。下图示例为刮擦法的取样点。

图 1：刮擦法取样点示例



一个最易清洗的代表点是叶轮刀片的上平面，因为从容器清洁喷雾器喷出的清洁剂直接接触此点；相反，搅拌器的轴和安装轴杆相交的环纹处不会接触到直接喷出的清洁剂，如果不能被循环清洁溶剂洗到，较易累积残留物，因而这两处成为最不易洗清点的。

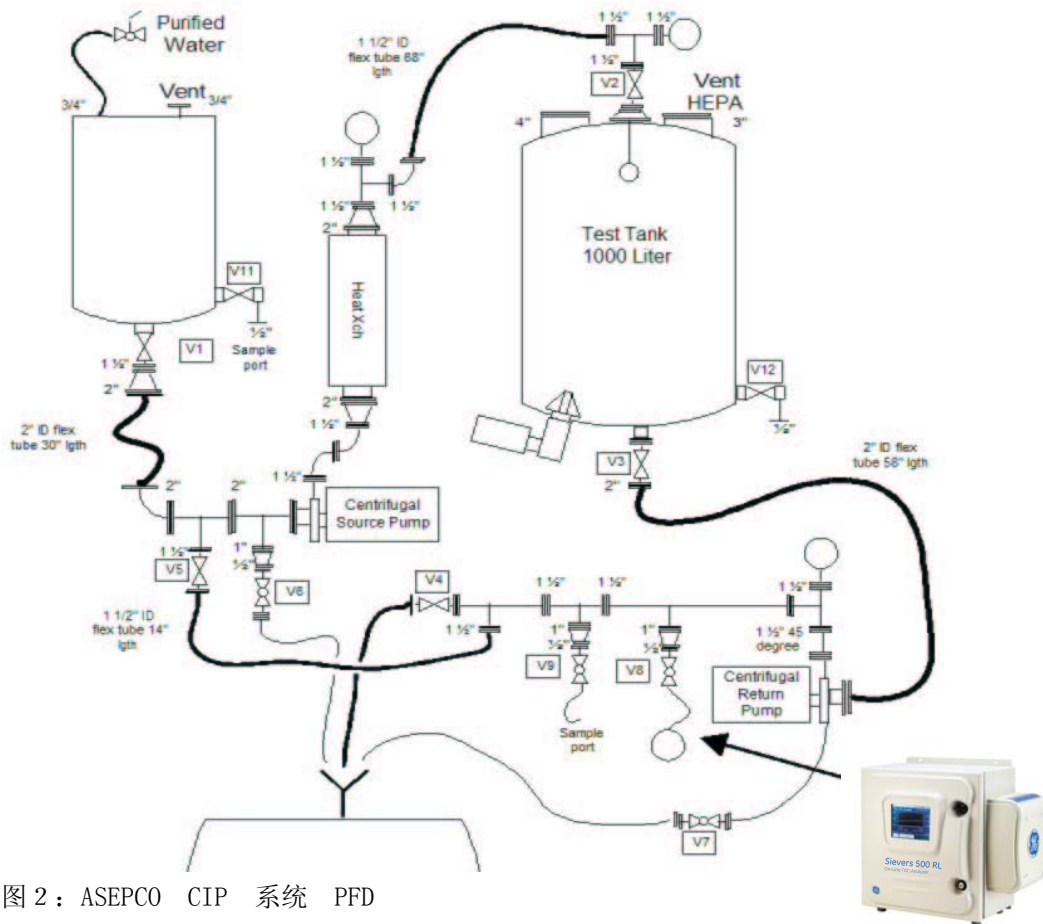


图 2：ASEPCO CIP 系统 PFD

e. 试运转和环节设计

为保证清洁参数是可重现的，化费了大量时间设计出针对 1000L，装备有 Polymixer™ 搅拌器的反应器、主要的、可重现的 CIP 过程。这要求匹配进水和出水流速的水压，以保证设备内表面上形成清洁剂水膜的水量。搅拌速率设计成足够保证清洁溶剂有良好的溶出能力，以带走残留；其清洁效率是传统方法的 1000 倍 [i]。

进水流速可依据有关反应器中以保证产生涡流液膜的文献 [ii] 中经验关系来确定。出水速率可依据与进水速率相匹配和从反应器带出残留的情况而定。必须要避免在反应器底部形成静水的状态，因为它将妨碍清洁效果。

在确定进水和出水速率后，测试核黄素喷雾覆盖率，这是为保证喷雾器覆盖方式能够分布清洁溶剂至设备所有表面，无论是通过直接喷射，还是间接通过涡流。

清洁剂浓度，清洗水温，循环时间段也通过实验来确定。本研究所选定的（这些参数）值与医药工业中常用 CIP 的值相一致，并与 Polymixer™ 在医药和生化领域实际使用值相吻合。

f. 清洁环节

本研究设计了五个独立的、可重现的阶段：（1）第一次冲洗和排放，（2）循环碱洗和排放，（3）中间冲洗和排放，（4）循环酸洗和排放，（3b）中间冲洗和排放，（5）最后循环冲洗。

第一次冲洗阶段去除水溶残留和从设备表面冲洗掉颗粒。这个阶段及中间冲洗阶段一旦完成就直接排放或至脱污车间。清洁管线和设备接着应尽可能地排除可溶残留和过程产物，然后进入碱洗。

碱洗又名溶胶，碱洗可水解粘附在设备上的大颗粒，不溶或变性蛋白，变成小、可溶的蛋白片段，又名胶体。碱洗液在 CIP 环路中循环并保持预设定的温度和清洁剂浓度一段时间。碱洗液主要含有氢氧化钾或钠，外加表面活性剂以帮助湿润设备表面，进而帮助洗去污染物。此阶段完成后，先放出碱液，然后排空溶液，再用纯化水冲洗 CIP 管线。

在第二步化学品冲洗阶段中，磷酸用于去除不溶无机氢氧化物沉淀，这些沉淀是缓冲液和碱洗中的产物。酸同时也担当了中和未排除净的碱洗液。如同碱洗，酸洗液同样在 CIP 环路中循环并保持预设定的温度和清洁剂浓度一段时间。此阶段完成后，放出酸液，然后排空溶液，再用纯化水冲洗 CIP 管线。

为方便在线 TOC 分析仪分析，我们在清洗环路中将最后冲洗液送至在线 TOC 仪进行 TOC 和电导测量。最后，手工取冲洗液样品（进行测量 TOC 和电导）。

g. 性能验证测试

一旦清洁过程和所需的用于评估清洁过程的分析方法设定，多次重复清洁并测试以确保再现性。

反应器和搅拌器用浓缩 BSA 溶液直接让设备和搅拌叶片污染。为模拟经常发生在生产环境中的各个时段，在清洁开始之前，BSA 先被干燥。当清洁开始后，如同真实工厂生产一样，先是重复三次清洗，然后用前述的取样方法和技术测量（各）环节。

在最后冲洗循环中，取样分析 TOC 和电导。完成清洗环节后，目视检查以确保无明显的污点，然后刮擦法采样测量 TOC。

## 2. 结果部分

### a. 回收率和采样人员验证

作为方法制定的第一个步骤，用于污染实验的 BSA 的碳原子含量先被测定。先制备 10 % 重量体积比的 BSA 储备液 (g BSA 对 mL 水)，然后多步稀释。表 1 为测定结果。

表 1 — 测定 BSA 的碳原子含量

Sample ID	Blank Corrected TOC (ppm)	Standard Deviation	% RSD
BSA_10	11.99	0.252	2.07
BSA_7.5	8.92	0.115	1.27
BSA_5	5.76	0.101	1.72
BSA_2	2.09	0.059	2.62
BSA_1	0.756	0.012	1.32

**TOC Determination Linearity Evaluation**

Blank Corrected Measured TOC (ppm)

Target Concentration (ppm)

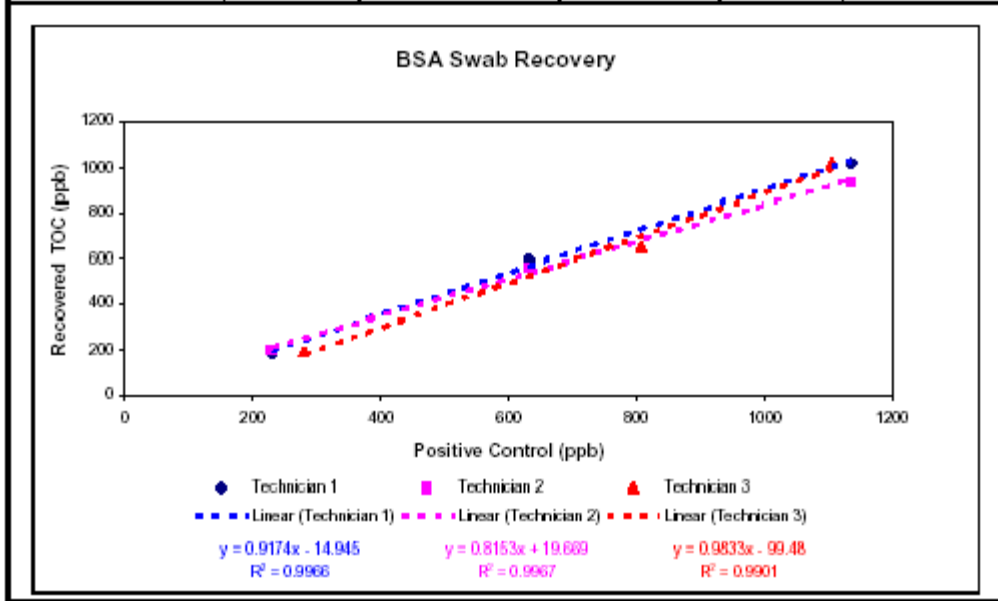
基于第一个样的分析，我们测定出 BSA 储备液约含 5995 ppm TOC。所有从此储备液制备的稀释液都以此数值为据。分析仪和制备液的精度和线性度是可接受的，其线性回归系数和标准偏差见表 1。

不锈钢器皿然后被已知浓度（按表 2 样品编号相对应下的）的 BSA 喷洒。为验证不同个体操作变异性带来的变化，我们共用三位技术人员来做刮擦采样。验证方法为检测不同技术人员刮擦取样的回收值，并与对比样品的 TOC 值相对照。对比样品采用如下方法制备：喷洒相当量于样品瓶中，此量相当于喷洒在相应器皿的表面上（的量）。

表 2 — 第一次刮擦（取样）验证分析

Table 2 - First Swab Qualification Execution

Sampling Technician	Sample ID	Blank Corrected TOC (ppb)	Standard Deviation	% RSD	Percent Recovery
1	250	181	9.85	2.9	78.5
	500	594	23.90	3.2	93.8
	1000	1016	35.12	3.0	89.3
2	250	194	44.00	12.4	84.1
	500	561	122.66	17.0	88.5
	1000	936	90.74	8.3	82.3
3	250	193	36.91	9.6	68.8
	500	649	68.77	8.2	80.2
	1000	1017	70.00	5.8	92.0



针对每个技术员的刮擦回收值和回归值等见表 2。直线的斜率表征各技术员在所有各点的回收，精确度用各点的相对偏差来表征。当评估技术员的采样可靠性时，其数据平行性是第一要点。而基于斜率作为指标来定量回收，个体间的差异表明需要一个综合性的模型来考虑这些不一致性。回收率被归于一组进行分析而不是针对每个技术员单独进行装判断，作为整体数据组并线性回归分析的结果见表 3。

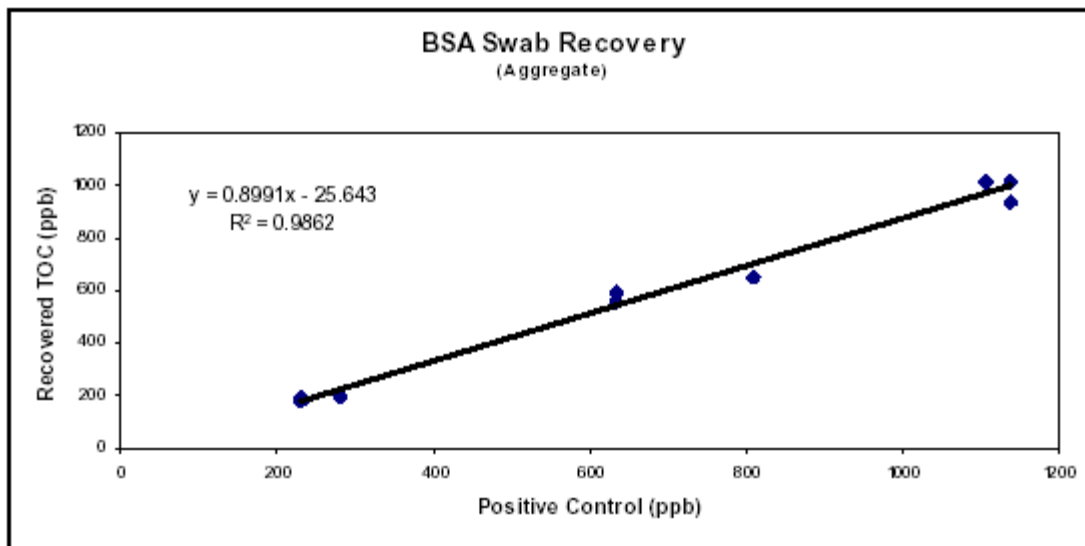


Figure 3: Aggregate Surface Swab Recovery Data  
图 3 整体表面刮擦回收数据

根据每个技术员的离散相对标准偏差数字和  $R^2$  值，对于清洁验证测试而言，表明表面刮擦法采样具有足够的一致性。因此，对于清洁后设备表面残留有机物的测定，采用这个方法被认为是合适、可靠的。

通过计算测量回收 TOC 值与预计的每个对照器的值间的差，可以确定检测限 (LOQ)。计算公式如下：

$$LOD = \frac{3.3s}{m}, \text{ 和 } LOQ = \frac{10s}{m}$$

在上述公式中，s 代表方差，m 代表线性回归的斜率 [iii]。

从第一个等式得出表面刮擦方法的 LOD 是 78ppb TOC。但从用于研究的不锈钢器皿上所测的背景 TOC 经验估算，这并不是作为表面刮擦方法的最佳值。

如同表 3 所示，从 (10) 个业已清洁的 316 升不锈钢器皿上所测 TOC 平均值约为 161ppb，标准偏差是 9.3%。因为一般而言，测得的背景值要高于计算所得的 LOD，故我们认为 161ppb 是最合适的 LOD。

从第二个等式得出的 LOQ 是 238ppbTOC。尽管保守，238ppbTOC 值还被用作清洁验证的可接受标准值（通过刮擦法所测 TOC 低于 238ppb，被认为器皿业已清洗干净）。更进一步，这些极限值是一个指标，可用于评估每步清洁的程度，表面经过清洁，业已低于这种清洁方法的测量下限。对于那些结果超过上述的限值，将被用于评估清洁过程是失败还是有效。

Table 3: Coupon Blank Results

Stainless Steel Coupon Blanks	
SS1	164
SS2	143
SS3	154
SS4	139
SS5	174
SS6	160
SS7	160
SS8	155
SS9	191
SS10	167
Average	160.7
Standard Deviation	14.93727627
%RSD	9.295131466

b. 搅拌器清洁效果研究

在清洁过程中的酸洗环节，通过测定电导来验证清洁液中的洗洁净的浓度。电导率是手持式电导计。在酸洗和碱洗过程中，电导率显示为 12-13mS/cm。对于碱洗液，采用 TOC 转换法 [iv]，电导率为 12-13mS/cm 的（碱洗液）相当于 261ppm TOC。

在最后循环冲洗过程中，GE 分析仪器公司的 500RL 在线 TOC 分析仪被用于分析冲洗水，在该仪器上，对每个清洁环节中的冲洗水测出 TOC 和电导率读数。同步获取的这两个数据表征 CIP 循环中业已清除了无机物和有机物，而且在人工采样而后测试之前即可获知。

通过测量最后冲洗水中的电导和 TOC，任何可探测到的 TOC 肯定是来自于过程中的污染模拟物或洗洁精中的表面活性剂。超出背景电导率期望值的（冲洗水电导率）部分必定来自于酸洗过程中的磷酸，或清洁剂中的无机物。

c. 结果评述

对于参予测试的所有搅拌器，从整体看，TOC 下降了约三个数量级 ( $2.1 \times 10^3$ )，电导下降了二个数量级，其总体效果在医药和生化工业中都是可接受的。

对比刮擦验证结果和先前测定的 LOQ 238ppbTOC，ASEPCO 的 Polymixer™ 搅拌器的设计更稳定、有利于去除清洁过程残留，而其它 A, B 两种搅拌器都至少有一次，其清洁后的 TOC 超出 LOQ。见如下图 4 - 刮擦法平均 TOC 结果。

Figure 4: Average TOC Swab Results

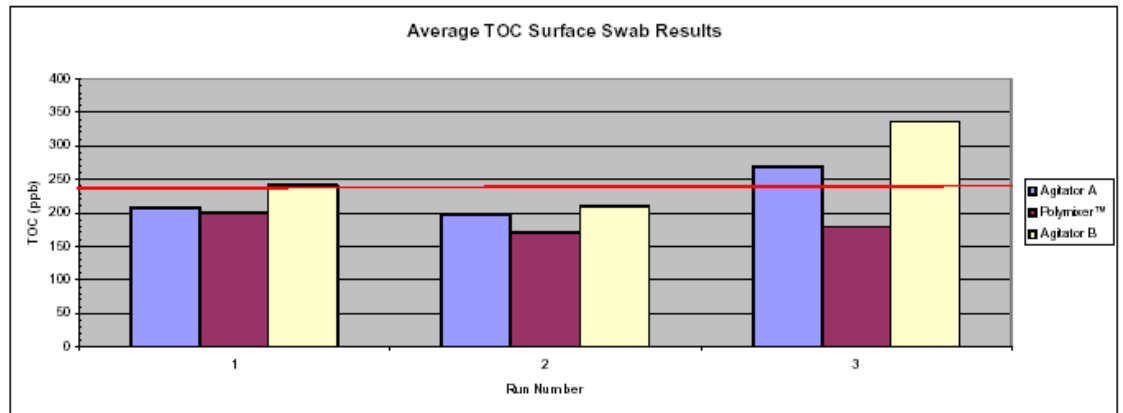
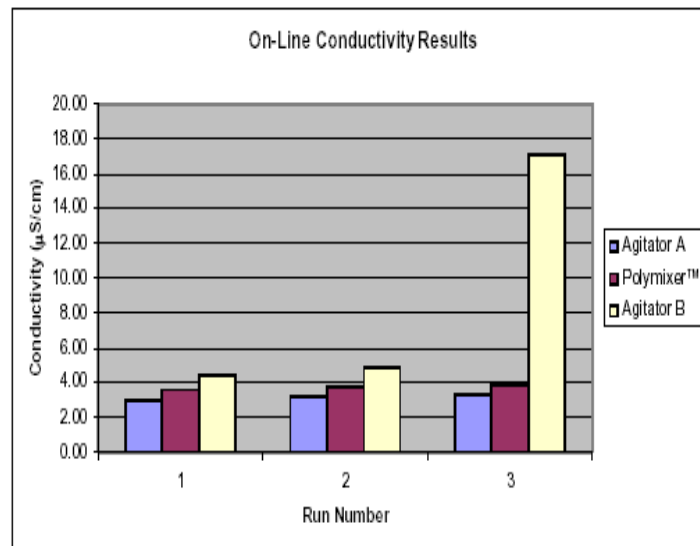


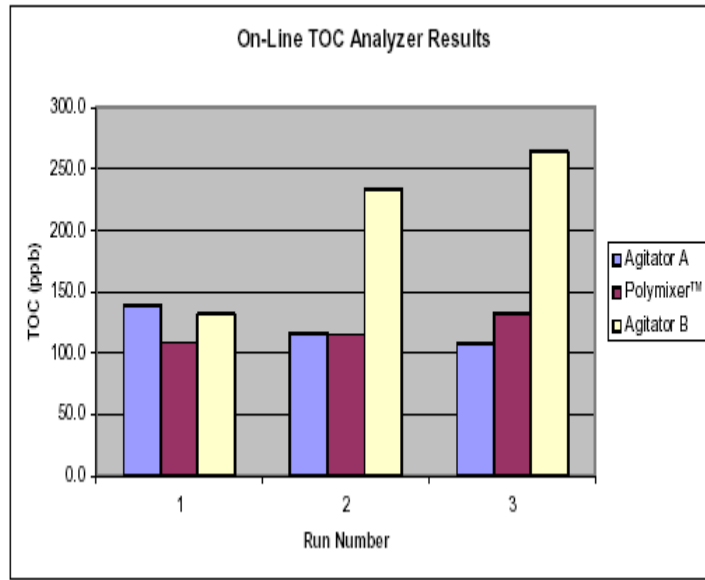
Figure 5 - On-Line Conductivity Results



搅拌器 A 和 B 在第三次测量结果平均起来都高出第一、二次的（如果）。图 5 为电导率，图 6 为 TOC 结果。

检查搅拌器 B 的其余结果，第三次运行显示出高供水 TOC 和从出水手工取样测得的高冲洗水 TOC。事实上，平均起来，搅拌器 B 的

Figure 6 - On-Line TOC Results



大部分基线要高于 Polymixer™ 搅拌器或搅拌器 A。为进一步从理论上明白为什么这些结果要高，我们对比了冲洗水在线结果和离线结果，并研究实施过程中的事件，和任何与时间相关而会影响结果的事件，最终搅拌器间的设计差异会导致每个清洁运行过程中残留累积。

回顾实施记录，在第 10 次运行时，偏离原来设计的 CIP 循环导致相对高的结果。

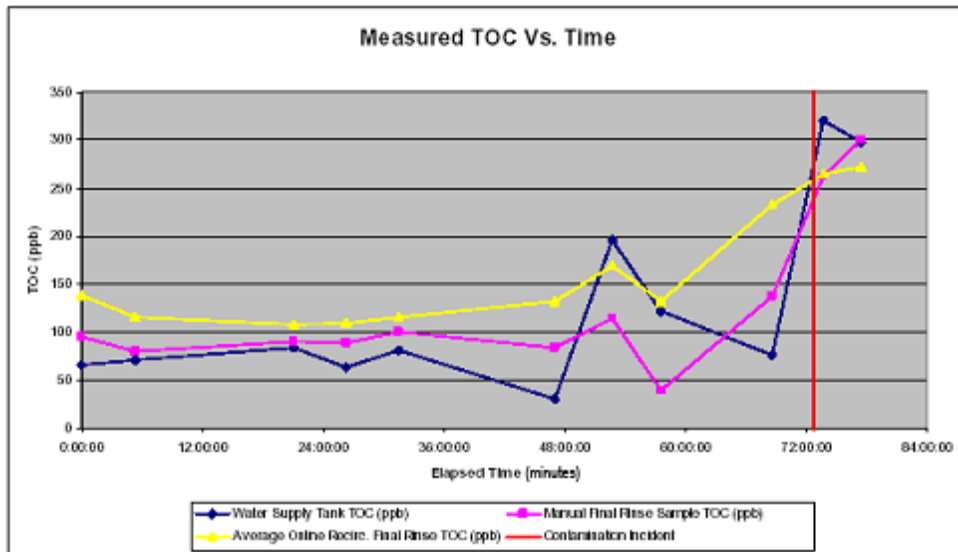
在图 6 的竖轴约 72:45:00 处发生一错误。

针对搅拌器 A 第 3 次运行，在线 TOC 和电导率数据，及人工采样均未显示尖峰，因此必须进一步研究造成 TOC 变高的根本原因。

表 4 显示了三个搅拌器测试的顺序，以及每个运行所收集的 TOC 冲洗液和刮擦法样品的结果。在最后一次运行中，当水位超出了水槽的高限[1]，搅拌器 B 的进水在不注意间被污染了。

尽管表面看起来是一个小小的失误，但它导致了第 10 次测试（搅拌器 B 测试 3）和第 11 次测试（搅拌器 B 空白）的高 TOC 和电导率。因此，为比较这三个搅拌器的清洁效率，第 10 次的测试将不予考虑在内。图 7 为清洁循环中采集样品所得的 TOC 值与每个测试所对应时间的趋势图，在这趋势图右边的红线表明污染发生的时间点。

Figure 7: TOC Rinse Sample Results vs. Elapsed Time



1, 污染物是从用于密封供水水槽的聚合物盖子中引入

**Table 4: Execution Sequence and Cleaning Validation Sample Results Summary**

Run #	Run Designation	Manual Final Rinse Sample TOC (ppb)	Average Online Final Rinse TOC (ppb)	Manual Final Rinse Conductivity (μS/cm)	Average Online Final Rinse Conductivity (μS/cm)	Average TOC Swab (ppb)
1	Agitator A	96	139.0	3.47	2.97	207
2	Agitator A	80.1	116.4	3.67	3.26	197
3	Agitator A	90.9	108.3	4.09	3.31	268
4	Agitator A Blank <sup>2</sup>	114	168.7	4.72	4.58	237
5	Polymixer™	89	109.3	4.03	3.58	200
6	Polymixer™	100	115.3	3.87	3.74	172
7	Polymixer™	84.1	132.0	4.38	3.83	179
8	Polymixer™ Blank <sup>1</sup>	114	168.7	4.72	4.58	237
9	Agitator B	39.4	132.0	4.77	4.40	241
10	Agitator B	138	233.3	6.07	4.86	211
11	Agitator B	262	264.7	19.37	17.14	337
12	Agitator B Blank <sup>1</sup>	300	272.7	36.26	31.14	307

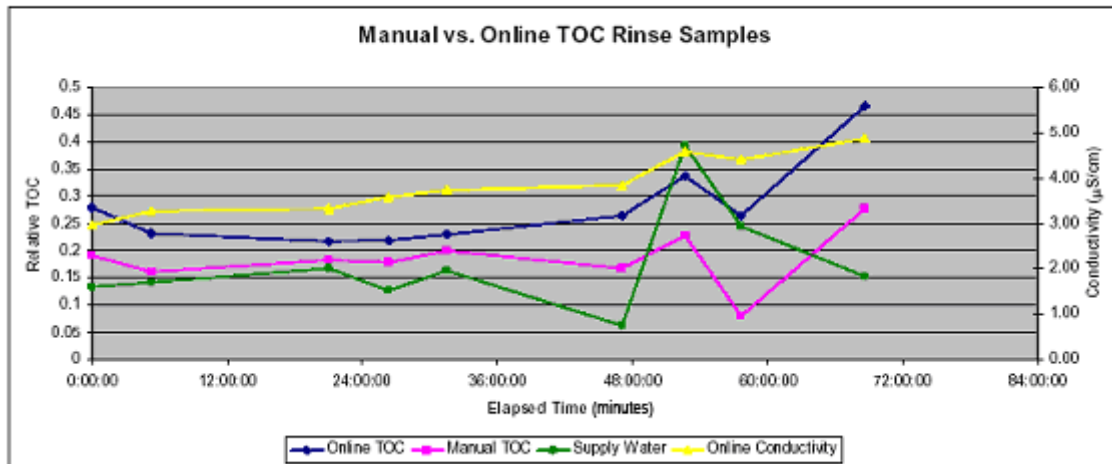
表 4：运行测试顺序和清洁验证样品结果汇总

表 4 中人工收集的电导率样品都大于在线仪表上的值，这是非常典型的（结果），因为较好设置的在线分析仪直接从过程水流中测量，避免人工采样可能带入的污染。但对 TOC 并不一定正确，因为 TOC 测量更灵敏，它与在线仪采样管线设置，采样位点，死角等都有关系，一定要确保管线在进行清洁验证取样前进行良好冲洗。

检查冲洗水 TOC 结果时，一看就知其明显而又基本的事实是 CIP 循环的效率与用于冲洗的水质紧密相关。第二，当出水样品测试结果低于 CIP 供水 TOC，则可减少 CIP 环节。一个重要的概念是用相对于冲洗水的可接受标准的尺度来解释这些结果（比值法）。图 8 显示相对应于 500ppbTOC（可接受标准）时冲洗水的 TOC 比值（去除第 10 次测试）。通过跟踪供水 TOC 增加或减少这个相同趋势，可减少分析试验中结果的变异。

图 8:冲洗液样品结果

**Figure 8: Rinse Sample Results**



d. CIP 良好设计元素

为控制批次间的交叉污染，大多无菌搅拌器设计为引入一个开口混合搅拌头结构而苦思冥想。一个开放结构可让清洁剂接触搅拌器的所有表面，包括轴承表面。另外，因大部分搅拌器的轴承间表面是较小的，开放结构可让过程流体如润滑剂般进入缝隙。

轴承表面也是磨擦的问题，当设计一个底端安装搅拌器时，而且往往是两个配置中的一个。首选，也是最传统的设计是球轴或轴连杆，其次是套筒式设计。在第二种设计中，轴承材料是有硬质陶瓷材质制成，如硅或碳合金材料。

一种用于提高轴承表面以适合进程速率的方法是（采用）一种混合陶瓷球轴。这种设计中，轴承是钢化陶瓷球绕着合金轴杆。因为轴杆是暴露于大批产品液体中，冲向轴承的液体流速要远大于常规的套筒式轴承设计。

Polymixer™ 搅拌器的设计为开口结构，外有陶瓷套筒，可承受顶头加样装置的直接喷射。另外，此设计还引入混合器的接口。在 CIP 过程中，开放式的混合器，结合较慢的转速，可让清洁液到达轴承表面和去除中间过程的残留。在 CIP 中采用较慢的转速可防止轴承表面承受过高应力，同时又能提供足够动力完成清洁。

另一个增强点是 Polymixer™ 搅拌器是一个简单，当启动搅拌时产生非水平的涡流；而其它的搅拌器通常是多平面，需要特殊定位以能抽干叶片上的流体。Polymixer™ 搅拌器可以在较大角度或范围内变动，仍能保持高效的排空。

传统设计的搅拌器由 A, B 搅拌器代表。这些特点包括：多平面刀片，开放设计，内有混合和陶瓷套筒轴承。

如同在取样技术一节所述，为评估每个搅拌器的所有设计特征（效果），刮擦样品分别是被认为易清洁点和难清洁点取样。从这些点获取的数据（表 5）显示，当分别评估每个搅拌器时，并不能一致地看到某点一直较高或较低，这表明，较有上下波动的 TOC 结果代表了手工取样产生的随机误差。但时，对比不同搅拌器的同一取样位点时，搅拌器 B 有着最高的 TOC 值（排除第 10 次测试），而搅拌器 A 次之，Polymixer™ 搅拌器的 TOC 值最低。

表 5: 清洁验证结果

Table 5: Cleaning Verification Results for Agitators A and B

Cleaning Sample Results (ppb TOC)												
Sample Site Description	Agitator A				Polymixer™				Agitator B			
	Run 1	Run 2	Run 3	Avg.	Run 1	Run 2	Run 3	Avg.	Run 1	Run 2	Run 3	Avg.
Inlet (Rinse)	66.1	71.1	83.9	73.7	63.4	81.1	30.8	58.4	122	76.6	321	173.2
Outlet (Rinse)	96	80.1	90.9	89.0	89	100	84.1	91.0	39.4	138	262	146.5
Bearing 1	208	242	215	221.7	218	189	144	183.7	243	255	277	258.3
Bearing 2	209	198	556	321.0	206	197	275	226.0	273	189	316	259.3
Body	202	193	675	356.7	196	185	194	191.7	257	215	324	265.3
Under	192	209	216	205.7	182	204	198	194.7	327	173	272	257.3
Blade 1 (top)	243	175	196	204.7	228	163	162	184.3	238	197	297	244.0
Blade 2 (top)	207	190	175	190.7	207	169	196	190.7	217	199	284	233.3
Blade 3 (top)	211	195	168	191.3	208	156	161	175.0	223	213	278	238.0
Blade 4 (top)									241	167	261	223.0
Blade 1 (bottom)	181	184	157	174.0	180	186	160	175.3	205	296	469	323.3
Blade 2 (bottom)	244	208	165	205.7	205	176	184	188.3	210	248	457	305.0
Blade 3 (bottom)	173	179	160	170.7	204	173	156	177.7	238	196	502	312.0
Blade 4 (bottom)									225	180	305	236.7
Hole					190	166	141					
Hole					185	140	174					
Hole					212	155	179					
Hole					185	142	179					
Run Average	207	197	268	224	200	172	179	189	241	211	337	263

## 2. 结论

### a. 总结

采用合理的工具和技术，演示 ASEPCO 底部安装的 Polymixer™ 搅拌器的无菌设计特征。一个核心的、用于演示（这种设计）合理性的工具是设计出一个合理的分析方法。这个分析方法使用了在线及离线 TOC 直接和间接分析，相应地，也获取了足够、必要的、评估各搅拌器的相对效能。

（本方法）未涉及产品加料（方式）或毒性，分析方法（只）探讨了 TOC 分析参数以确定检测限，进而确认了清洁验证可接受限。当测定这些限值时，将环境变量因素一并考虑在内，并相应调整限值参数也是相当重要的。需考虑的环境变量包括：污染残余，原位水质、取样点材质、溶解刮擦样品的溶剂、以及取样人和取样技术的不同。此法中的 LOQ 提供了评估 Polymixer™ 搅拌器清洁效率的一个不可或缺的测定参数，同样也可应用于底部安装的其他搅拌器的灭菌过程应用。

心管还不是真正的过程分析技术（PAT），（但）使用在线 TOC 分析仪还是提供了极具价值的、实时的信息，快速及时评估各类搅拌器的清洁效率。进一步，比较在线 TOC 值和离线 TOC 值，对于分析评估数据中的突兀点非常有用，使得（不同搅拌器清洁验证效果）对比更可信和可靠。这类应用技术是项目或运营评估的真正资产，关键所在，无论是从时间还是费用上来考虑。

---

## REFERENCES

<sup>i</sup> Fundamentals of CIP Design, David DeLucia, ASME Bioprocess Engineering Seminars, Boston, MA November 1998.

<sup>ii</sup> Ibid.

<sup>iii</sup> Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2(R1), International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use.

<sup>iv</sup> The Determination of CIP 100 in Solutions by Total Organic Carbon (TOC) Analysis, Steris Analytical Method # 3409.

<sup>v</sup> Clean in Place (CIP) Design Considerations for Bottom Entry Magnetically Driven Mixers, Gambrell, Jeffrey S., Interphex West 1996 Conference, San Diego, California, October 8 1996