

注射用水系统的设计

中国石化集团上海工程有限公司(200120) 王志敏

摘要 本文以前文《影响注射用水系统水质的主要污染因素及其原因》为依据,在注射用水系统的制备、运行、贮存、输送、和消毒灭菌方式综合考虑的基础上,阐明了注射用水系统工艺流程的优化设计,设备的合理选型及配管的正确设计。

关键词 注射用水系统 流程设计 设备选型 配管设计

1 前言

影响注射用水水质的最大污染风险是微生物和热原,它包括外源性污染和内源性污染。外源性污染系注射用水系统的进料水——纯化水及系统外部原因带入系统内的污染,如排气口、排水口或由于系统存在泄漏而与外界污染接触所致;最主要的内源性污染则可能是水处理单元设备、贮存与分配系统的设计、选材、安装、运行、维护和使用不当产生利于微生物生存、繁殖的生物膜所致。因此,如何合理优化注射用水系统的设计是控制注射用水水质免受微生物和热原污染关键的第一步。

2 设计的基本原则和基本特点

注射用水系统的设计应遵循的基本原则为:出水质量符合药典规定的要求,系统运行监控可靠,操作维护简单及低的运行费用。其中为了制取合格的注射用水,注射用水系统设计的基本特点为:从传统的单向流改为循环回流,采用严密的消毒灭菌设施。

3 注射用水系统包括的内容及相互关系

注射用水系统可分为注射用水的制备、贮存和配送及消毒灭菌三部分,这就要求选用能生产出符合质量要求的蒸馏水制备设备,贮存与输送系统中要求能有效地控制微生物的滋生与繁殖,并在一定周期内,根据水质监控情况对注射用水系统进行彻底地清洗与消毒灭菌。

4 注射用水系统的优化设计

注射用水系统优化设计的重点是注射用水制备的运行方式、注射用水的贮存方式和配送方式,以及清洗消毒灭菌方式,其目的在于防止和抑制系统内微生物的滋生繁殖,以免最终在运行中导致注射用水水质的不合格。

4.1 注射用水制备的运行方式及其制备

4.1.1 注射用水制备的运行方式

对注射用水而言,现行欧洲药典规定:蒸馏水机

生产开始的第一部分蒸馏水应当弃去,然后收集次后的蒸馏水。由此可见,在一定的注射用水使用量和贮存量的条件下,如何保证蒸馏水机处于连续制水的运行状态,是获取恒定的注射用水水质不可忽视的问题之一,它可免受由于不断开停机可能造成水质的波动,或由于操作不当,将不合格水混入合格水中。蒸馏水机能否连续运行与系统的制水量、贮水量和用水量有关,在工艺生产管理上,应根据各用水点的使用时段、用水量及持续时间,尽可能做到整个系统各时段用水量的相对均衡(不足或多余部分依靠贮水罐来调节),以与蒸馏水机的制水量相匹配,即希望能以较小的蒸馏水机在更近于理想的动态方式连续运行。

4.1.2 注射用水的制备

注射用水的制备是注射用水系统水质保证的源头,只有制备出合格的并且尽可能少的微生物和热原存在的注射用水(由于没有绝对的无菌),才能减轻注射用水贮存与配送系统为控制微生物污染应采取的措施的负担,才可能将贮存与配送系统受微生物和热原污染降至最低程度。通常,注射用水的制备应充分注意以下几个问题:

4.1.2.1 注射用水制备方法的选择

从工艺流程而言,注射用水生产可有蒸馏法、反渗透法和超滤法三种。

蒸馏法系以纯化水为进料水,通过加热蒸发、汽液分离和冷凝等过程达到水中的化学物质和微生物的净化,从理论上讲,它能有效地除去水中细菌、热原和其他大部分有机物质,并且方法简单、易行、可靠,因此该法为各国药典所收载,是国内外公认的最常用的注射用水制备方法。

反渗透法是一种膜分离技术,用一个高压使水通过半透膜(反渗透膜)的办法来改善水的化学物质、微生物和内毒素方面的质量指标。它具有良好

的除菌、除热原和除盐功能,完全能达到注射用水标准,并且具有能耗低、效率高和易操作等优点,因而《美国药典》从19版开始就已收载反渗透法,将其作为制备注射用水的法定方法之一,但在我国目前还未能广泛地使用此法来生产注射用水,且中国药典也尚未将其收载为法定的方法之一。从总体上来说,反渗透系统在常温条件下运行,反渗透滤器并不具备可靠的抗微生物污染的能力,即经反渗透膜后无热原和微生物的注射用水,有可能受膜下游设备的污染,因而其操作的稳定性不如蒸馏法,在国外使用也不普遍。

超滤法也是一种膜分离技术,与反渗透法不同,它不是靠渗透而是靠机械法,采用错流的超滤过程,用来除去水中的有机体、各种细菌以及多数病毒和热原。据报道,使用超滤技术获得的水质可以达到注射用水的要求。由于同反渗透相同的原因,制备的水有可能受膜下游设备的污染可能,因而目前尚未列入中国药典正式收载的注射用水制备方法。

4.1.2.2 纯化水制备及其工艺流程选择

鉴于我国药典明确规定注射用水为纯化水经蒸馏所得的水,即指定了生产方法为蒸馏法,又指明了进料水为纯化水。虽然药典也明确规定纯化水为蒸馏法、离子交换法、反渗透法和反渗透与离子混床或EDI组合工艺。由于蒸馏法脱盐能耗大,大多数的工业生产都不会采用此法;离子交换法由于须用酸、碱定期再生处理,产生酸碱废水,操作复杂,装置占地大,近来随着膜技术的发展,大有被反渗透法取代的趋势。反渗透法具有工艺简单、流程短、可连续操作、且脱盐率高、水回收率高、酸碱及电的消耗小,占地面积小,同时可除去细菌、内毒素及其他有机质的优点,综上所述,如条件允许,当以反渗透法或反渗透与其它组合工艺制备纯化水为好。

4.2 注射用水的贮存方式

4.2.1 贮罐的作用

由于没有绝对的无菌,因此作为一个整体的注射用水制备,尤其是贮存与配送系统,总希望系统内水容积减至最小,对贮罐来说改为零贮存,即取消贮罐。因为,虽然系统的水质可能是合格的,其微生物也控制在标准内,但如由于系统制备能力的增大,相应增加了系统内微生物的绝对量,而在合适条件下,微生物的滋生繁殖又是很快的,也即一旦监控有所失控,系统遭受微生物污染,以致造成水质不合格的可能性也愈大。但真正要取消注射用水贮罐又是困难的,其原因在于很难使各时段的用水量保持均衡,

同时蒸馏水机不易也难以迅疾控制,调节其制水量与用水量相匹配,这就需设置注射用水贮罐。设置贮罐的其他作用是,通过贮罐夹套的加热或在贮罐前管路中放一个热交换器来保持热循环系统所需的温度;可使水处理系统能以更近于理想的连续动态方式运行。

4.2.2 贮罐容积的确定

由上可知,贮罐设置既然是调节系统内不平衡的用水量所必需的,那么贮罐的大小如何确定呢?应该说,贮罐的大小首先应能满足各种工艺用水条件下的存水量,而该存水量的大小,根据“在有利于微生物生长的条件下,水保存的时间越短越好”的原则,应该确定一个贮罐的最小贮水量。一般,贮水量的大小应该能满足系统循环时、蒸馏水机能保证连续运行;能满足用水点的平行的以及顺序的各种加工要求;运行时贮罐内水位不低于泵所需的吸入高度;同时也应储备足够的水量,以保证制水设备进行维修和在出现紧急情况时,仍能维持一定时间的正常生产(这取决于工艺生产及企业对停水所能接受的程度而定);除了满足使用要求的高峰流量外,不会在较长时间内贮存大量的水,即水贮存量的最小化概念。另外一个有关贮罐大小值得考虑的问题是,使循环回流的注射用水在始终处于巴氏消毒状态(80℃保温)的贮水罐内有一定的停留时间,以达到消毒目的。对纯化水系统而言,常要求维持1~2小时,对注射用水系统,一则其系统内微生物控制得比纯化水系统严,二则系统始终处于热状态(80℃保温,65℃循环),因此在运行中微生物滋生的可能性比纯化水系统的更小,故停留时间可相对缩短,尽可能做到最小贮存水量。为满足停留时间的贮水量应与管路系统的最大流量有关。

当对上述考虑因素作出全面正确的估计困难时,通常可用 $V = Q_t$ 的经验公式来确定贮罐容积的大小,其中 Q 为连续生产时,一天中每小时的平均用水量(m^3/h), t 为每天最大连续出水的持续时间(h)。若上述数据也难以收集时,则可根据每天工艺用水量的百分数(经验值)来确定,例如,对每天工艺用水量不大的场合,其容积可取用水量的50~100%;对用水量较大的场合,则可取25~30%。

4.2.3 贮存方式

在解决了贮水量后,另一个水量的贮存方式问题尚需考虑,即注射用水的贮存系统是以“批”的方式还是以“连续动态”的方式向各使用点供水。所谓分批概念至少采用两个贮罐,当一个罐正用来向不

同用户供水时,另一罐正在充水,在测试合格后,该罐的水才可投入使用,即罐中的水处于 QA/QC 的严格控制下,每批使用的水都能够被跟踪,且可有标志加以识别。一般,贮罐内的水应在 24 小时后排空,再贮水前,应对该罐及相应的配管系统作卫生。而连续动态的概念则使用一个贮罐,在向不同使用点供水的同时,也在同时接受蒸馏水机新产出的新鲜水,其特点是使用周期成本较低,贮罐周围的管道比“批”分配概念的简单,使用操作更简单。从理论上讲,“批”分配的供水方式要优于“连续动态”的供水方式。

4.3 注射用水的输送方式

4.3.1 输送方式的选择

如何有效控制配水管路内微生物的滋生、保持恒定的注射用水水质,是配水系统设计的主要考虑因素。实践证明,采用循环供水方式是行之有效的,因为不断循环的水系统容易维持正常的供水系统中微生物的控制水平,这主要是基于保证输水管道内的一定流速和尽量减少盲管段等死水区,以减少水在管道内的停留时间,即流水不腐是循环输送方式的设计依据。另外,循环的配水系统,可使管路系统在任何时间内相对于外部大气保持正压,免受外部空气的污染。对于非循环的配水系统(即单向流),由于在用水低谷时,水容易滞留在管路中,滋生微生物,不仅影响水质,而且势必增加管路的消毒次数,因此 FDA 不主张采用非循环回路的输水系统,但 FDA 也认为,不能因为仅是一个单向流系统,就轻易地将其否定,因为系统的设计、运行及管理均影响系统的状态,根据验证及监控的数据确立标准操作规程(SOP),按照 SOP 每天用热水对该系统进行冲洗也是可行的。

4.3.2 循环管路的流速

当表示流体流动状态的雷诺准数达到 10000,即有稳定的湍流时,才不会由于流速过小使管壁处形成较厚的边界层,避免微生物轻易构筑自己的温床—生物膜,也即由于湍流,水在管内其粒子除作向前运行外,还向管壁方向作激烈的脉动,此时所形成的边界层才会显得十分微薄。除了过低的流速外,管壁粗糙,管路存在盲管,选用结构不适当的阀门等,都有可能形成生物膜,为注射用水系统的运行及日常管理带来风险和麻烦。在注射用水(包括纯化水)系统的设计中,出于防止微生物污染的考虑,常将循环回路流速适当提高,其最小流速为 2m/s 左右,如此可保持对管道内壁较大的冲刷能力,将系统

中微生物或细小的固体颗粒被带走,极大提高系统的抗微生物污染能力,同时可延长系统清洗消毒的周期。循环管路中流速高固然能有效防止微生物的污染,但过高的流速也势必增加管道阻力,增加动力消耗,这需要慎重考虑。

4.3.3 循环系统的流量

当管路流速确定后,循环管路的管径就与管路流量有关,而管路流量则与工艺用水量 and 循环流量有关。工艺用水的设计秒流量为 $q = (nq_{max}c)$,其中 q_{max} 为用水点的最大出水量(m^3/h); n 为用水点与用水设备的数量; c 同时使用系数,根据工艺特点予以决定。循环流量的加入可使管路内的注射用水在各种使用条件下都处于流动状态,而合理的循环流量可确保系统内水始终处于湍流状态,同时又不致由于流速的过分增加造成能耗的增加。一般,循环流量取使用量的 30%~100%,即管路的泵流量为最终使用量的 1.3~2 倍,此时循环系统的回水流量有可能为最终使用量的 0.3~2 倍(即该时段实际用水量或者是 100%,或者是零),这表明在每一假定循环流量和流速条件下,当管路系统出现二种极端的回水流量时,其管路的管径可相差 1.4~2 倍;反之,当流量和管径一定时,其管内流速可相差 2~4 倍。如此大变化的实际流量,将是确定管路、管径时需要认真考虑的,因为当选用大管径时,高用水量条件下会使管内流速降低、用水点将可能导致真空,因此由于不能保持相对于外部大气的正压,可能会对系统产生意外的微生物污染;或者当选用小管径时,由于较高的流速,会增加管道阻力与动力消耗。当循环回路较复杂时,如何保证每一个循环回路,总的循环回路既有一个相对合理的流量、流速与管径,管内始终保持正压,又有一个合理运行费用,是配水系统设计成败的关键。此时,通常可使用压力控制阀门或采用每个环路单独配置水泵的办法来解决。

贮罐的设置引入一个水流缓慢的区域,该区域可能会促进细菌生长,但在大多数的消毒条件下(包括在热贮存方式和臭氧条件下)贮水时,贮罐内贮水的循环率就不那么重要,否则,罐内的水循环量是每小时 1~5 个贮罐内的贮水量。

4.3.4 配水系统的循环方式

4.3.4.1 基本循环方式

常用的注射用水循环供水方式有单管式和有独立回水管的双管式循环管道系统(图 1)。其中单管式主要用于用水点少或相对较集中、管线较短的场

合;双管式主要用于用水点较多或较分散、管线较长的场合。不管何种循环方式,均要遵循有利于形成湍流的设计原则。

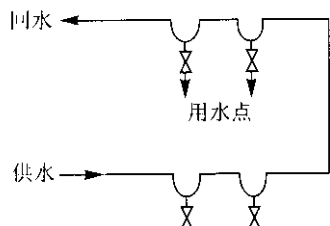


图1 单管式循环系统(a)

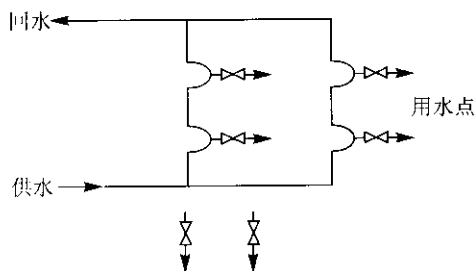


图1 单管式循环系统(b)

4.3.4.2 典型的注射用水配水方式

对热状态下循环的注射用水系统,其温度的控制是很重要的,这一方面是在系统的运行过程中不希望出现有助于微生物滋生繁殖的温度(15~55℃),也即多数水生细菌不能在大于55℃的条件下增殖,这就是注射用水最起码要求在65℃以上保温循环的根本原因。这种热贮存、热循环、热分配(>65℃)的注射用水配水系统能极好地提供微生物控制水平,且日常操作简单、安全可靠,消毒频率低,能为有关管理部门认可。另一方面,为满足循环系统中热贮存、冷使用的原则,经常需要对系统进行冷却和重新加热,致使该系统结构比其他形式的系统结构会消耗更多的能量。有鉴于此,一方面,要尽量限制系统内流动的水温变化量,如使水在保持80℃以上的贮存温度下在输送系统内循环;另一方面,在保证工艺及安全用水要求的前提下,尽量减少冷使用点与用水量,同时对串联成冷环路的各冷使用点,要尽可能合理安排其各时段用水量的平衡,也即尽量减少需变温的水流量。为避免对80℃回水管路内水温的变化,冷回水管应直接至换热设备重新加热。该系统的缺点是能耗较高,因为不管系统是否从配水系统中吸出水使用,它都需要既冷却,又需要再加热循环之水。当然,冷使用系统也可设计成用一台换热器冷却和串联的单向流管路组成,因为FDA认为,不能因为仅是一个单向流(非循环回路系统),抗微生物污染能力较差,就轻易将其否定。这是由

于如按照根据验证及监控的数据确立的标准操作规程,每天用热水或纯蒸汽对该系统进行冲洗也是可行的。该系统用于用水点较少且连续用水场合,由于持续不断而稳定的用水条件,客观上也起到了相似的循环作用,系统使用较稳定。但在用水点较分散且较多时,正如4.3.1节所述那样,由于不使用时系统内水处于停滞状态,利于微生物生长,微生物污染的风险就会上升。另外,如冷使用点少,且相互距离较远,则可在每个冷使用点处设置换热器,注射用水经冷却后可直接使用,此种设计对于用水流量较小,且又有高效率、小体形换热设备配套的话,将是很经济实用的,因为该系统仅当从大循环系统吸水时才采取冷却措施,将能量需求降至最低:如注射用水用于配液时,由于配液罐带有夹套冷却且换热面积较大时,可不必设置热交换器。

为保持80℃以上贮存,加热所需的换热器常设在进入注射用水贮罐前的循环回路上(也有设在注射用水输送泵后的循环供水管路上),同时对贮水罐进行夹套保温。

典型的注射用水配水系统为单贮罐、有独立回水管的双管式循环系统,即由一个热贮罐、一个热分配环状管路和一个冷却环状管路(需重新加热)或一个冷却单向流管路。二个配水管路并联供水。这在用水点多、用水点温度要求不同、用水区域范围较大,单循环配水环路供水不经济、或不宜采用加大流速的情况下是非常合理的注射用水工艺流程。

4.4 注射用水系统的消毒灭菌方式

4.4.1 消毒的目的

对于水系统中的微生物控制,围绕着注射用水制备系统、贮存单元和配水系统的消毒灭菌,将微生物的数量控制在生产工艺所要求的标准内。显然,消毒灭菌措施的采用与循环的输水措施对注射用水系统内微生物控制组成双保险,但其控制的含义应该说有质的不同,即基于流水不腐原理的循环流动仅仅是使系统内的微生物处于不利于其滋生繁殖的“无法安宁”的环境条件下,并最大程度地限制难以用常规方法可除去的微生物滋生的温床—生物膜的形成。而消毒灭菌的控制则是使微生物处于不断地被杀死乃至全部被杀死的状态,也即常采用连续运行状态下的巴氏消毒法和定期进行的在线纯蒸汽消毒灭菌法。

4.4.2 运行状态下的消毒

对纯化水系统通常采用的巴氏消毒法,即用80℃的热水循环1~2小时,而对注射用水贮存系统

常要求 80℃ 下贮存的道理即在于此。至于循环时间,一则注射用水是在 65℃ 热状态下的循环流动,不同于冷状态下流动的纯化水,故在前面贮存章节已提及可缩短在 80℃ 贮罐内的停留时间;因为经典的巴斯德消毒温度在 65~85℃,再则如循环流动的回水温度也保持在 80℃ 以上的话,就可理解为注射用水系统在任何时段均处于巴氏消毒状态,因而循环回水在贮罐内的停留时间就不那么重要了。热力消毒的另一特点是与湍流状态的循环流动一样,可防止注射用水系统内生物膜的形成和发展,但它与紫外线消毒、一般化学消毒剂消毒一样,并不能去除已形成的生物膜,此时只能用达百万分之三百浓度的卤化物消毒剂,才有可能对生物膜发生作用,而此时过高浓度的消毒剂又往往对设备产生腐蚀,故这是另一方面要极力避免生物膜形成的重要原因。

4.4.3 定期消毒

对定期的清洗消毒灭菌,在正常的连续生产时,一般每月一次,停产三天(含三天)清洗、消毒,或按验证及监控结果制定清洗、消毒周期。或当注射用水水质劣化、系统存在耐热孢子污染、微生物指标超过纠偏限度时就需临时决定进行清洗消毒灭菌。注射用水系统的定期消毒灭菌常采用纯蒸汽,可采用纯蒸汽发生器供汽,也有利用多效蒸馏水机一效出口蒸汽。纯蒸汽发生器可以用注射用水为源水,也

可用纯化水为源水。

消毒灭菌前要放尽系统内滞留水,以利于消毒灭菌效果;纯蒸汽灭菌可用压力蒸汽灭菌法或者流通蒸汽法;灭菌时间一般为 1 小时以上,确保使用点达到消毒灭菌要求;消毒完毕后,用注射用水进行最终冲洗,直至检查符合质量要求。

4.5 注射用水系统中过滤器的使用

应该明白,水系统中过滤器的设置主要是保安过滤,即尽量减少前级水的各种杂质和微粒,为后道处理工序的正常运转起保障作用,设置这些过滤器并非为除菌过滤。过滤器虽然可以改善其下游的微生物指标,但过滤器本身却是个积累微生物的污染点,当系统停止或运行后又停止时,即系统内部水不再流动时,被截留在除菌过滤器上游的微生物就可能重新成为系统中的污染源,尽管膜孔的尺寸在理论上可能比细菌小,由于细菌可能在过滤膜的上面生长,并在最后流出的一侧才被发觉,因此,它仍是一个污染的潜在危险。另外,由于膜介质上营养物的积累还可能会提高微生物生长的机会。因此,系统中的微生物控制并不应依赖对贮罐流出物进行过滤来达到,过滤器仅设置于系统循环干管外的用水点上,来满足具体的工艺用途。

4.6 典型的注射用水工艺流程(见图 2)

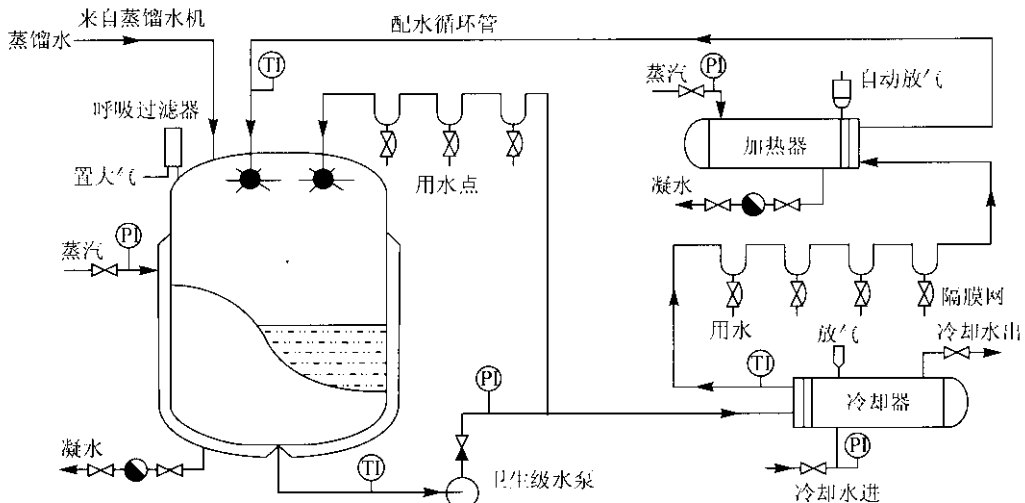


图 2 典型的注射用水工艺流程

5 设备选型

一个优化的注射用水工艺流程,是保证注射用水系统可生产出合格的注射用水,并在贮存与输送系统中保持系统不受微生物污染的前提,同样,一个合理与正确的设备选型,则是获得上述结果的源头。

5.1 制水设备的选型

蒸馏水机是注射用水的制备设备,其性能的优劣对注射用水系统的稳定性与可靠性至关重要。通常,衡量蒸馏水机性能的好坏,主要集中在设备的产水量、去除热原和微生物的能力,单位条件下的产水

量和纯蒸汽冷却后的蒸馏水是否易受到冷却水的污染。因此,蒸馏质量控制方法的可靠性成为蒸馏水机选型的首要因素。

(1)提高蒸馏器汽液分离的可靠性,提高分离去除热原的能力;

(2)采取有效措施解决蒸馏水冷凝器的冷却水对被冷凝蒸馏水可能的污染,以及1#蒸馏柱工业蒸汽对进料水(纯化水)或纯蒸汽可能的污染;

(3)蒸馏装置本身应具有消毒灭菌能力;

(4)正确的排水,并防止排水倒流造成的污染;

(5)对系统使用在线电导率测试,且能够自动将不合格的水分向回收装置。

5.1.1 蒸馏水机的分类及比选

蒸馏水机按工作原理可分为塔式重蒸馏水机、多效蒸馏水机和热压式蒸馏水机。其中塔式单效重蒸馏水机由于结构不合理,对进水水质要求高,去除热原的能力较弱,致使制取的蒸馏水水质差,且不能自动排出不合格的蒸馏水,蒸汽和冷却水耗量大,因此已在1987年被七部委判为淘汰产品,并于1990年1月1日起停止生产。热压式蒸馏水机主要优点是充分利用热交换和回收热能,节能效果更明显,且整个生产过程不需要冷却水,进水质量要求低,得到的注射用水水质好,可任意调节获得25~85℃的水,产量大,但该机耗电量大,运转时有一定噪音,调节系统复杂,整机启动较慢(约需30~45min),而且其主机容积式或离心式压缩机构造复杂,维护要求高,因此在我国使用不多。而多效蒸馏水机由于结构紧凑、简洁合理,性能优良,产水量大,整机启动快(约需10~15min),水质稳定,能重复使用热能,使蒸汽的潜能得到充分利用,因而能耗少,且冷却水耗量低;运行过程中无运转部分,动力消耗小;同时该机型自动化程度高,能自动运行于较佳工作状态,操作方法简单,易行、可靠,操作过程安静、维修量小,寿命长,因此被广泛地应用于国内需要制备注射用水的医药行业。

5.1.2 多效蒸馏水机分类及比选

注射用水与纯化水的最大区别在于无热原,因此多效蒸馏水机的结构除了在加热蒸发方式有所不同外,其去除热原的方式也各异。

5.1.2.1 蒸发方式

一般来说,多效蒸馏水机的加热蒸发方式按其工作原理可分为自然循环蒸发,盘管降膜蒸发和列管降膜蒸发等多种形式,其中自然循环蒸发,传热系数小,在传热温差降低时,其传热系数显著降低,出

水量明显减少,不适于供汽压力较低和效数较多的情况,故一般制药企业均不愿采用。盘管降膜蒸发虽有体积小、传热系数比列管降膜式大的优点,但由于目前加工条件限制,其中盘管组件的加工精度、分布器筛孔和盘管的对中问题未能很好地解决,直接影响到出水水质和生产效率,目前使用范围也较小。而列管降膜蒸发器的制造则相对容易控制其精度,可确保使用中形成均匀水膜蒸发,同时该机型传热系数大,从启动到出水的时间短,受加热蒸汽波动的影响较其它型式少,设备紧凑,因此该机型在GMP认证中得到专家们的首肯,是制药企业的首选机型。

5.1.2.2 去热原方式

蒸馏水机去热原的机理是基于热原既有水溶性又有不挥发性的特点,对含有热原的纯化水经加热蒸发再经汽液分离来制取无热原的注射用水,由此可见汽液分离装置分离效果的好坏决定着注射用水的质量。目前多效蒸馏水机内的汽液分离装置基本上属于螺旋板式和丝网除沫式二种,或是二者的组合及其变形。相对来说,丝网除沫式结构属机械阻挡,阻力大,汽液通过时速度下降,汽液分离不彻底,特别当蒸发器内液位一旦失控,很易造成液滴夹带;而且汽液分离时被阻挡下来的液滴部分将附着在丝网上,使其处于潮湿状态,在适宜的温度下将成为微生物滋生的温床,停车期间更是如此。而螺旋板式的汽液分离技术是采用离心分离的原理,利用热原的水溶性与不挥发性的特点,将含有热原的纯化水经加热蒸发后形成不含热原的蒸汽和含热原的液滴混合体(其质量之比相差若干几何级数)、以很高的速度通过由螺旋板组成的螺旋通道时,致使湿蒸汽中的液滴在强大离心力作用下被抛掷至容器壁上,并沿着螺旋板与容器壁的间歇顺流而下,纯蒸汽则继续上升,从而使蒸汽与热原彻底分离(蒸汽经冷凝冷却后得到符合质量要求的注射用水)。根据螺旋板分离结构所处位置的不同又有外螺旋和内螺旋之分,所谓外螺旋是指分离室环绕在蒸发室外壁,而内螺旋分离室则布置在加热蒸发室的内中间。对内螺旋由于这种结构限制,内螺旋分离半径不可能做大,离心力就有限,其分离效果显然不如外螺旋,最终常加以丝网除沫器进行再次分离,以确保效果。而外螺旋式的分离结构由于分离半径大,离心力大,分离效果好,热原分离彻底,且整个分离过程中,分离结构通道始终保持干燥,可以抑制微生物的滋生,同时该形式的汽液分离装置螺旋通道阻力小,热损失小,因此赢得广大用户的认可,也是国内众多蒸馏

水机制造商选用的分离装置机型。纯蒸汽发生器的选型要求与多效蒸馏水机相似。

5.2 热交换器的选型

为防止锅炉蒸汽、冷却水泄漏时分别与原水(纯化水)和成品水(注射用水)产生交叉污染,影响出水水质,常有压差监控计,以保证热交换器中注射用水一侧具有较高的压力,以便当出现泄漏时防止低质量介质流向高级质量侧,或不会很快就对注射用水系统造成严重污染,或既使倒流也不会产生污染。但最根本的应对措施还是从蒸馏水机的蒸发器、蒸馏水冷凝器及配水系统中的热交换器和冷却器的结构设计上来解决问题。

防止方法是对蒸馏水机的 1# 蒸馏柱及其它管壳式换热器采用双管板式的设计,其构造和防止交

叉污染的原理见图 3。不锈钢管与二块不锈钢端板分别以胀管和焊接形式密封连接,端板之间保持一定间距,此时,无论是壳程或管程内介质在密封处发生泄漏时,只能流至换热器外,二个系统不会直接相混,避免交叉污染。为防止微生物和杂质滞留,更为合理的结构设计是将换热用不锈钢管做成波纹管结构形式,使管内外流体均易形成湍流,微生物不易生长,微生物和杂质不易滞留;同时,该结构极大增加换热面积和传热系数,极大提高换热效率。配水系统中的另一种换热器是板式换热器,由于具有高性能、省空间、省能源、维护简单等优点而获得了肯定,但该设备也有看得见的污染风险,因此在结构设计上同样要求采用双壁板形式,或注射用水侧应在更大的压力下操作(与加热或冷介质相比)。

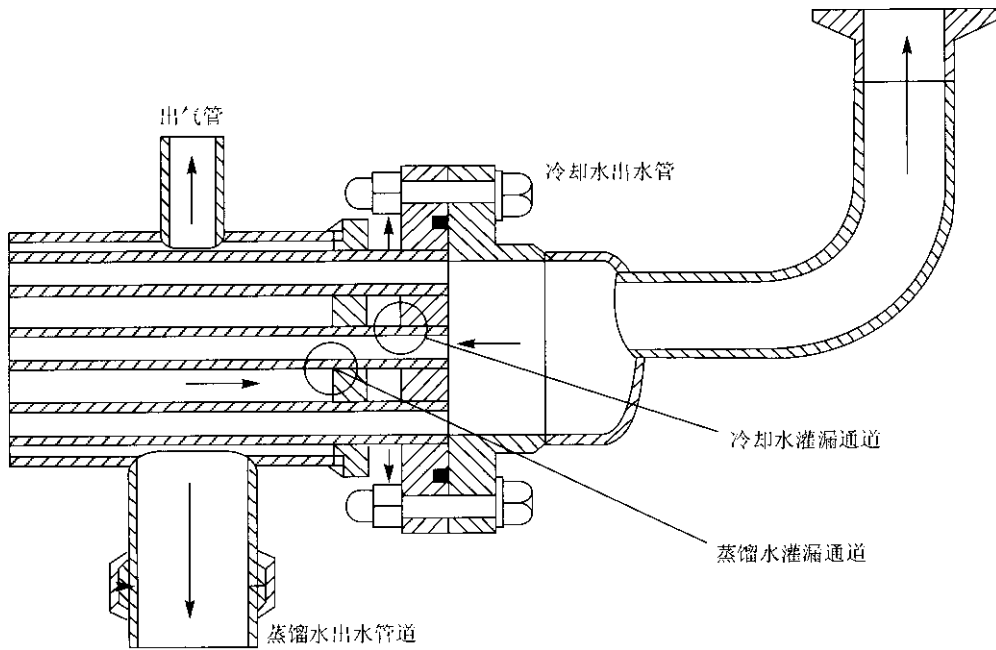


图 3 换热器的双管板式结构示意图

5.3 贮存设备选型

注射用水常用的贮罐类型有立式和卧式两种,其中立式贮罐由于安装要求的厂房面积小、贮罐容积的利用率高、罐内死水容积相对较小、较容易满足输送泵对水位的要求、罐顶喷淋球设计可更为简单、制造成本较低等优点,故在实际使用中较多地采用。但是,当安装贮罐的空间高度较低时,也可采用卧式贮罐。为满足纯蒸汽灭菌要求,贮罐应是耐压容器。

贮罐应配置疏水性呼吸过滤器,以减少外界微生物和粒子对注射用水的污染。疏水性的滤材是聚四氟乙烯(PTFE)或聚偏二氟乙烯(PVDF),它们可

以防止过滤器被弄湿长菌,过滤器的孔径通常为 $0.22\mu\text{m}$ 。为有效地缓解因高温消毒循环而生成的负压,过滤器的规格型号应与贮罐的最大进水或出水率相适应,同时还要能满足耐受纯蒸汽灭菌温度。对于热贮存贮罐的呼吸过滤器,为最大限度地减少湿蒸汽的冷凝,应对呼吸过滤器加以保温。

贮罐顶部通气区域存在低温点是水系统污染的风险因素应予以高度重视,通常,贮罐顶部配置喷淋球或喷淋管,利用循环回水的动力形成对罐体的清洗状态,保持贮罐内部罐顶及四周的湿润和温度状态,基本上与贮水的部分保持一致,不受罐内贮水位变化的影响,以最终达到控制微生物滋生繁殖的目的。

的,同时有助于降低腐蚀和提高进行热消毒时处理过程的完整性。

为保持罐内水温和监测罐内水位,一般贮罐均设有夹套和液位计,对注射用水贮罐,理想的是电磁感应式液位计,应避免使用玻璃管液位计,因为玻璃管内的注射用水往往是死水段,会造成微生物的污染,且不便清洁和消毒。

5.4 输送泵的选型

注射用水的循环输送系统通常通过离心泵的运转来实现。输送泵的选型,除了应满足系统运行过程中可能提供的流量范围、系统管道阻力较大情况下的系统压力,以保证整个循环回路始终处于较高流速(2m/s 以上)和相对于外部大气正压状态外,还应考虑防止微生物污染和在系统具有一定汽蚀条件下可以正常运转。

为防止外界微生物对注射用水的污染,水泵应采用卫生设计。例如,泵上所有与注射用水接触的零部件表面,均需经过表面处理,以获得一个均匀表面, $R_a = 0.8\mu\text{m}$ 通常已可满足便于清洁的要求。就卫生和清洁而言,泵应该设计成易拆卸的结构形式,采用易清洁的开式叶轮,采用无油及无其它污染的端面密封方式,例如采用碳化硅/碳化硅(SiC/SiC)配置的动静环密封面,并以注射用水作为环间的润滑剂。同时,水泵应能满足进行纯蒸汽消毒灭菌的要求,因此在泵体低水位应设有余水排放管路,在消毒前排尽泵体内的滞留水。

由于是热状态下的注射用水输送,故应充分重视泵的性能曲线和吸水压头关系,避免产生汽蚀,影响泵能够在含蒸汽、热水的湍流状态下的正常运转。同理,泵出水最好采用 45° 角的设计,使泵内上部空间无容积式气隙,避免纯蒸汽灭菌后残余蒸汽聚集在泵体的上部,从而影响泵的运转。

通常,水系统中周期性运转的泵若处于静止状态,则与其贮罐、循环管路同属静态区域,在此条件下,系统静止的部分因有水贮存,故随时间的延续渐生微生物。因此,注射用水系统的循环供水泵多设置一台,而非传统的一用一备设计方案,同时对配置的泵也往往要求其能连续地运转。

5.5 阀门

注射用水系统中使用的阀门,应着眼于控制阀门对水系统可能带来微生物污染,目前趋向于使用隔膜阀。因为从流体动力学观点来看,球阀、闸阀、截止阀等存在水难以流动的盲区,有利于生物膜的生成,例如,球阀处于关闭状态时,其中心部位存留

有不流动的死水,是一个死角,可以躲藏和繁殖微生物,可能成为水系统中微生物的一个发源地,因此 USP24 明确提出应避免使用上述阀门。而隔膜阀却不存在死水区,属于零死水段的卫生阀门,不利于微生物生长且能经受清洁及灭菌。该阀门结构简单,便于维修,流体阻力小,而且其密封性好,关闭时不易漏水,从微生物控制角度来讲,阀体应采用不锈钢锻造,因其材料比铸造的致密而无空隙。对所用隔膜阀的阀片除要求内表面光滑外,还要求膜片是卫生、无毒、无析出物、不脱落,对注射用水介质没有溶出性,具有良好的抗挠性,经久耐用,最好能有经过有关部门验证的证明文件。目前广泛使用的有 TFE 和 PTFE,它们都能抗热、抗臭氧和化学消毒。弹性膜板应有复合层结构,绝大多数采用 EPDM(三元乙丙橡胶)材料。注射用水系统采用 PTFE,使用 EPDM 垫衬,两者的连接还要适合于在线灭菌。由于不锈钢隔膜阀的阀体几乎终身不需要维修,因此采用焊接方式连接阀门最为理想。近来,国外已推出一种新型的流体阀,它实际上是一种三通阀,解决了一般三通阀易形成盲管的问题,当液体循环时,它通过阀芯侧面保持循环回路畅通;当支路需用水时,上移阀芯,三通打开,循环回路及支路均有液体通过。

6 注射用水系统的配管设计

对一个优化设计和合理设备选型的注射用水系统来讲,虽然已经具备了取得如下特点的必要条件:

可使注射用水水质始终维持在一个可接受的质量控制范围内;

可在控制系统内生物膜形成所要求的流速和温度下将水送到各使用点;

系统的制造成本和操作费用与质量、安全的性能比良好。

但上述优化的工艺流程和合理选型的设备,尚需配以合理的配管设计这个充分条件,才能确保取得上述成果。如下一些建议,是配管设计中应引起重视的:

由于技术夹层高度有限、夹层内管线繁复及为方便注射用水管道进行全自动焊接,应在设计前确定配水系统管道的走向和标高,与其他管线的走向和标高有一个相对明确和合理分区范围;

循环干管应避免袋型或气袋型,因为停车时有积水,除非袋型处有用水点或另设排水点;

异径管应采用偏心异径管,焊接时应管底平齐,保证停车放尽时管内不积水;

确保注射用水系统的独立性,不同水质的管路间无交叉污染的风险。例如有时为了操作的灵活,在不同水质的管路间设置了带阀门的旁通管,故一旦旁通阀失灵,不同水质的水就会进入注射用水系统,使注射用水系统遭受污染,并使控制污染的各种努力化为乌有;

用水点阀门与使用工序之间及与辅助设备之间应直连,应就近连接至设备,否则使用点阀门后的配管会成袋型,因而需再增设排水阀,例如当洗瓶机设备布置在洗瓶间中间,循环干管为布置美观而靠墙敷设时就会产生上述现象;

从循环管道内流出的注射用水,还应防止倒流回被控制的系统中去。例如往高位输送的支管,当停车时,由于误操作或阀门问题,高位使用点的水就会倒流回被控制的系统中去;

整个输送管线应无盲管、无死角;应预留清洗口,不应出现不易清洗部位,清洗口一般设在制水间;

为监控系统的动态运行,应设置取样口。除了各使用点可作为取样口外,还应在制水和纯蒸汽出口、总送水管和总回水管设置取样口;

在排水管道中安装单向阀门,隔离注射用水与大气的联系。

7 结论

注射用水制备的生物控制三大要素是:制水系统应能产出符合质量要求,且微生物和热原质尽可能少的注射用水;贮存与输送系统应能有效地抑制

微生物的繁殖滋生;消毒系统应能在运行状态和定期地对系统内微生物进行及时的消毒,并将其杀死和除去。

(1) 蒸馏法制备注射用水能有效去除水中微生物、热原和其它大部分有机物质,其操作方法简单、易行、可靠,是为各国药典所收载、公认的最常用的注射用水制备方法。

(2) 控制微生物滋生繁殖的最基本应对措施是选择和安装内壁经抛光的 316L 不锈钢材质的设备、管道和管件,无死水段和以湍液状态循环流动的贮存和输送系统。

(3) 注射用水系统消毒灭菌的最基本措施是在 80℃ 下贮存、65℃ 下循环的热贮存、热循环、热分配系统,即常采用连续运行状态下的巴氏消毒法和定期进行的在线纯蒸汽消毒灭菌法。

参考文献

- 1 张亚丰主编.《国药企业 GMP 与 GMP 认证实务全书》.吉林摄影出版社,2002 年
- 2 钱应璞.《制药用水系统设计与实践》.北京:化学工业出版社,2001 年
- 3 陈霖新,等.《洁净厂房的设计与施工》.北京:化学工业出版社,2003 年
- 4 安康,杨兆庆.《医药工程设计杂志》.2002,23(4):23
- 5 谈公力.《医药工程设计杂志》.2000,21(3):32
- 6 曹祥龙.《制药机械》.2000,(3):12

收稿日期:2003-12-15

珍珠岩助滤剂在林可霉素发酵液过滤中的应用

安徽省皖北药业股份有限公司(234000) 颜景斌 黄伟 董玉乐

摘要 林可霉素发酵液的粘度一般为 $60 \times 10^{-3} \text{ Pa} \cdot \text{S}$,板框压滤机过滤时阻力大、滤速慢、滤液质量差。在以往的生产中多采用加热过滤的方法,此法虽解决了过滤速度慢的问题,却因料液温度的升高,进而影响滤布的孔径,导致后续溶媒提取时出现乳化现象。通过在发酵液中添加 4%—5% 的珍珠岩助滤剂,使过滤效率提高了 30%,去除了发酵液加热手段,同时解决了溶媒提取出现乳化的问题,使成品灰份由 2.3% 降至 1.1%。

关键词 林可霉素发酵液 板框过滤 乳化现象 珍珠岩助滤剂 成品灰份

GK-110 珍珠岩助滤剂是一种由惰性非晶玻璃体粒子组成的白色固体粉末,其主要成分为钾、钠和铝硅酸盐,无任何异味,本身不含有机物。珍珠岩是一种含结晶水的酸性硅质火山玻璃熔岩。它的微

粒经高温锻烧处理,岩石中的结晶水蒸发,珍珠岩以原体积的 15—20 倍比例急剧膨胀,于是形成富含闭口和开气孔的膨胀珍珠岩,再经仔细研磨和风选后,便形成具有特殊性能的 GK-110 珍珠岩助滤剂。