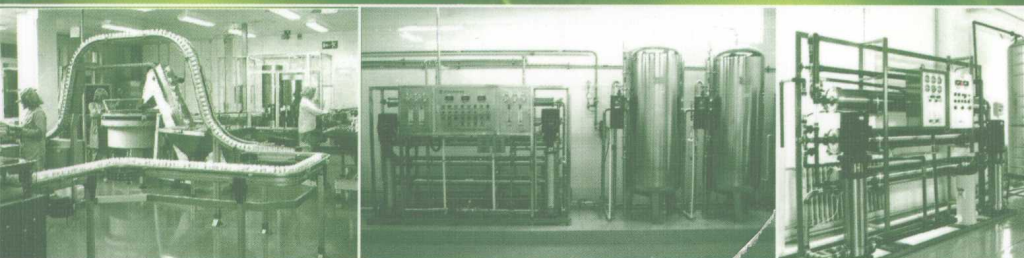




高职高专“十一五”规划教材



制药工艺给水系统



杨丽芳 主编

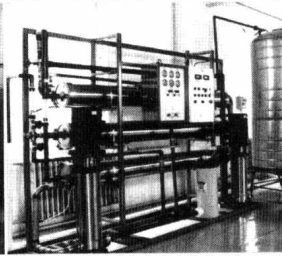
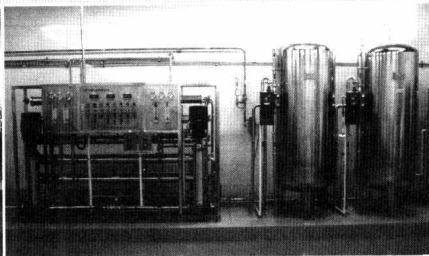
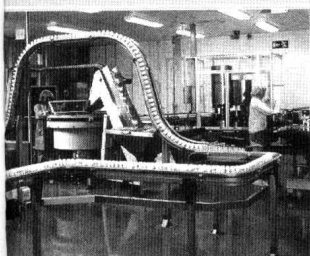


化学工业出版社



高职高专“十一五”规划教材

制药工艺给水系统



杨丽芳 主编



化学工业出版社

· 北京 ·

本书介绍了制药企业的生产工艺用水、锅炉用水和循环冷却水（包括蒸汽冷凝水）的处理工艺和设备，侧重于工艺用水方向。内容包括常用水质指标的介绍、制药企业的用水标准及相关规范、生产工艺用水的净化工艺和设备、锅炉用水系统的处理工艺和设备、循环冷却水系统的净化工艺和设备、蒸汽冷凝水的回用工艺和设备。重点阐述了生产工艺用水的贮存、分配及其生产和使用过程中的污染控制、日常运行管理，还吸纳了给水处理的一些设计规范，对给水系统的工艺设计、设备和管道的布置、安装和管理提供借鉴和参考。

本书以“工程实用”为原则进行编写，可作为高职高专相关专业的教材，也可供制药生产企业的工程技术人员参考。

图书在版编目（CIP）数据

制药工艺给水系统/杨丽芳主编. —北京：化学工业出版社，2007.6

高职高专“十一五”规划教材

ISBN 978-7-122-00413-0

I. 制… II. 杨… III. 药物-生产工艺-给水系统-高等学校：技术学院-教材 IV. TQ460.6

中国版本图书馆 CIP 数据核字（2007）第 066752 号

责任编辑：王文峡

文字编辑：汲永臻

责任校对：顾淑云

装帧设计：韩 飞

出版发行：化学工业出版社（北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011）

印 装：北京云浩印刷有限责任公司

850mm×1168mm 1/32 印张 10 字数 271 千字

2007 年 6 月北京第 1 版第 1 次印刷

购书咨询：010-64518888（传真：010-64519686） 售后服务：010-64518899

网 址：<http://www.cip.com.cn>

凡购买本书，如有缺损质量问题，本社销售中心负责调换。

定 价：20.00 元

版权所有 违者必究

前 言

本教材是根据教育部有关高职高专教材建设的文件精神，以高职高专制药技术类专业学生的培养目标为依据编写的。教材在编写过程中广泛征求了制药企业技术人员的意见，并调查了多个化学制药厂和生物制药厂给水系统，因此实用性较强。

给水系统是制药企业的“生命线”，掌握给水系统的组成、安装和日常维护管理，是保证企业正常生产的重要条件。制药企业的给水系统主要由生产工艺用水系统、锅炉给水系统和循环冷却水系统（包括蒸汽冷凝水系统）组成，本教材主要介绍这三类水的生产工艺、主要设备（构筑物）、管路系统的组成以及设备和管道布置的原则和规范，同时还针对生产工艺用水系统的洁净度要求高的特点，重点介绍了工艺用水管路系统的安装及处理、工艺用水在日常生产中的贮存和分配方式及系统的污染控制及日常运行管理。为了让学生能够了解主要净水设备的设计计算，教材还编入了给水系统中部分核心设备（离子交换器、电渗析器、反渗透）的设计计算示例。

教材在编写过程中，理论以够用为度，突出工程应用特点，旨在培养高职高专学生的实际应用能力，反映高职高专特色。

本书由杨丽芳主编，张永明为副主编，参加编写的人员有杨丽芳（第一章、第三章和第四章第一节），李然（第二章第一节、第二节），张永明（第二章第三节至第七节和附录），徐静（第四章第二节，第五章第一节），仝向荣（第五章第二节），余良谋（第五章第三节）。本书由杨丽芳统稿，由王宜明教授全面审核。

本书在编写过程中得到王宜明和高红武的支持和指导，同时得到化学工业出版社的大力支持，在此一起表示感谢！

由于编者水平所限，时间仓促，书中难免有不妥之处，欢迎读者批评指正。

编者

2007年4月

目 录

第一章 绪论	1
第一节 制药工艺的化工单元操作与给水系统的关系	1
一、制药工艺用水系统	2
二、锅炉用水系统	6
三、循环冷却水系统	7
第二节 常用水质指标与制药厂供水水质标准	7
一、常用水质指标	7
二、制药工艺用水的水质标准	12
三、锅炉用水的水质要求及标准	21
四、循环冷却水水质标准	23
思考题	24
第二章 制药工艺用水制备的工艺与设备	25
第一节 原水预处理的常用方法	25
一、混凝沉淀法	25
二、过滤法	39
三、吸附法	50
四、离子交换法	59
第二节 纯化水的制备工艺与设备	77
一、离子交换除盐法	77
二、电渗析法	87
三、反渗透法	93
四、超过滤法	100
五、电去离子 (EDI) 法	101
第三节 注射用水的制备	103
一、多效蒸馏水机	104
二、气压式蒸馏水机	109

三、塔式蒸馏水机与电热式蒸馏水器	111
第四节 灭菌注射用水及纯蒸汽的制备	111
一、灭菌注射用水的制备	111
二、纯蒸汽的制备	111
第五节 GMP 对纯化水、注射用水系统的规定	112
一、纯化水、注射用水的特点	113
二、纯化水、注射用水系统的基本要求	113
三、纯化水和注射用水系统的运行方式	117
四、纯化水、注射用水系统的日常管理	117
第六节 纯化水系统的验证	118
一、纯化水系统安装确认所需文件	118
二、纯化水系统安装确认的主要内容	118
第七节 GMP 对制药用水制备装置的要求	120
思考题	121
第三章 制药工艺用水系统的污染控制及运行管理	122
第一节 制药工艺用水系统的污染及控制	122
一、制药工艺用水的污染	122
二、制药工艺用水系统污染的警戒和纠偏	124
三、制药工艺用水污染菌的检测及鉴别	126
四、制药工艺用水系统的消毒和灭菌	128
五、制药工艺用水中热原的去除	138
第二节 制药工艺用水系统的运行管理	140
一、系统的预防性维护保养	140
二、预防性维护保养的标准操作程序示例	141
三、工艺用水系统的日常在线监控、间隙监控及取样分析	154
思考题	157
第四章 制药工艺循环冷却水和锅炉用水系统的净化	159
第一节 循环冷却水系统及其处理概况	159
一、循环冷却水系统	159
二、水的冷却原理及主要冷却构筑物	165
三、敞开式循环冷却水系统存在的问题	168

四、循环冷却水系统的水质控制	171
五、循环冷却水系统的日常运行	196
六、蒸汽冷凝水处理	202
第二节 锅炉用软化水的制备原理、工艺及运行管理	209
一、锅炉用地表水预处理系统	211
二、锅炉用地下水预处理	212
三、锅炉用自来水预处理	217
四、锅炉用高硬度与高碱度水预处理	220
思考题	228
第五章 制药工艺给水系统的设计	230
第一节 制药工艺给水系统的设备布置	230
一、生产工艺对设备布置的一般要求	230
二、设备安装对设备布置的要求	233
三、制药工艺用水净化车间的设备布置要求	233
四、循环冷却水系统设备布置的原则	234
五、锅炉给水系统布置的原则	234
第二节 制药工艺用水系统管路设计	235
一、制药工艺给水贮存和分配原则	235
二、制药工艺用水的贮存与分配输送	236
三、制药工艺用水的管路设计	243
四、制药工艺用水系统的安装及处理	254
第三节 制药工艺给水系统的设计计算举例	264
一、离子交换系统设计的主要参数	264
二、离子交换软化系统计算示例	265
三、离子交换除盐计算示例	276
四、电渗析除盐计算	284
五、反渗透法除盐设计计算	289
思考题	292
附录	293
一、常用单位的换算	293
二、某些气体的重要物理性质	295

三、某些液体的重要物理性质	296
四、干空气的物理性质 (101.33Pa)	297
五、水的物理性质	298
六、饱和水水蒸气热力性质表	300
七、饱和水蒸气热力性质表	303
八、管子规格 (摘录)	306
九、IS 型单级单吸离心泵性能表	308
参考文献	311

第一章

绪 论

第一节 制药工艺的化工单元操作 与给水系统的关系

药物 (drugs) 是指能够用于治疗、预防或诊断人类和动物疾病以及对机体生理功能产生影响的物质。药物制造的全过程分为制药和制剂两个阶段。制药过程为原料药生产阶段,是将各种原材料放入特定的设备中进行一系列的复杂反应,物质的结构和形态不断发生变化,最终获得原料药。制剂生产阶段,是以各加工工序为主,如粉碎、混合、灌装、包装等操作最终获得产品,这一阶段不涉及物质化学结构的变化,也称为制剂工程,属于加工工业范畴。

制药工程基本涵盖化学制药、生物制药、中药制药和工科药物制剂。随着中国加入 WTO (世界贸易组织),医药行业的发展以及国家药品 GMP 认证制度的不断推行,在新的形势下,将制药、制剂与 GMP、药厂总体规划、车间设计、设备选型、公用设施和辅助设施有机地结合在一起进行研究与教学已成为制药工程专业和工科制药专业教学和科研的当务之急。

制药从其本质上来讲仍属于化学工程的范畴,因而制药生产也与化工基本过程、化工典型设备及操作等密切相关。尽管化学工业的门类繁多,产品和生产方法复杂多样,但在生产过程中都要用到一些类型相同、具有共同特点的基本过程和设备,例如流体的输送、沉降、过滤、加热、冷却、蒸发、精馏、吸收、萃取、干燥、冷冻、结晶等。制药生产的公用系统与化工等生产过程类似,其给水系统是完成制造原料药及药物制剂生产系统正常运行所必需的辅

助系统，是符合 GMP 规范要求的环境和条件。

给水系统作为药厂的一个重要组成部分，既包括饮用水、纯化水、注射用水、灭菌注射用水等工艺用水，也包括锅炉用水、循环冷却水等非工艺用水。制药工艺比其他生产工艺对水质的要求范围更宽，与其他行业相同的是要用到清洗水、饮用水、洗涤水、循环水、锅炉给水等，不同的是还要用到高品质的行业专用的制药工艺用水。制药工艺用水包括以下几方面：成方及单味制剂生产；使用过程中用作药材的净制、提取或制剂配制；溶剂、稀释剂及制药器具的洗涤清洁等。《中华人民共和国药典》（2005 年版）中制药工艺用水包括饮用水、纯化水、注射用水和灭菌注射用水。一般应根据各生产工序或使用目的与要求选用适宜的制药用水。天然水不得用作制药用水。

下面通过几个药品生产的实例进一步说明制药工业给水系统的重要性。

图 1-1 所示为阿司匹林的生产工艺流程，在该化学原料药的生产过程中，需要自来水、水蒸气和冷却水，而水蒸气由锅炉供给，冷却水则由全厂循环冷却水系统供给；图 1-2 和图 1-3 分别为小容量注射剂和大容量输液的生产过程，在这两种制剂的生产过程中，需要饮用水、纯化水和注射用水。

由图 1-1~图 1-3 可以看出，制药工业用水与其他工业用水相似，除了工艺用水外，还包括循环冷却水和锅炉用水等公用工程用水。锅炉用水是将直流水经过离子交换树脂等处理而成的软水，循环水则用于生产设备的传热介质或其他二次利用的场合。显然，制药工艺用水随工艺与过程的不同在数量和质量上都有不同要求。因此，制药工艺给水系统有自己的独特性。

一、制药工艺用水系统

药品生产和生物制药领域中，大量使用饮用水、去离子水、纯化水和注射用水。水质的优劣影响药品质量。人们越来越清醒地认识到，工艺用水技术是制药工艺的重要组成部分及必要的技术支撑。

工艺用水是药品生产工艺中使用的水，其中，饮用水是制备其

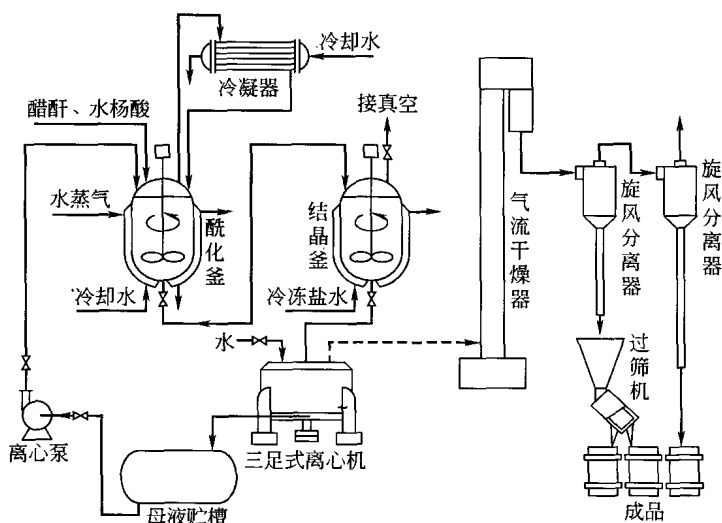


图 1-1 阿司匹林的生产工艺流程图

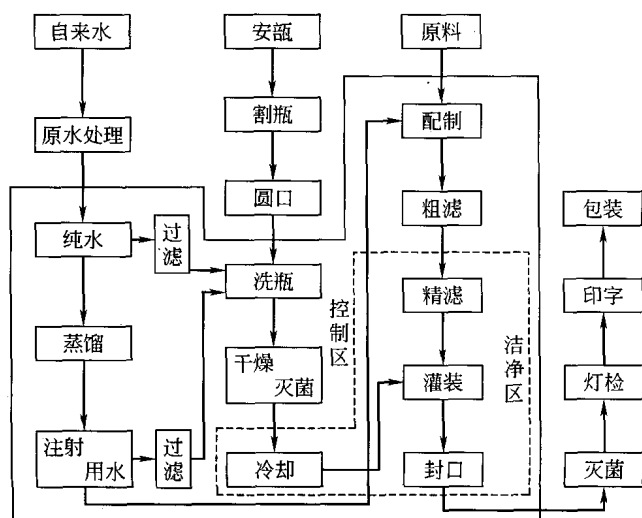


图 1-2 小容量注射剂工艺流程图

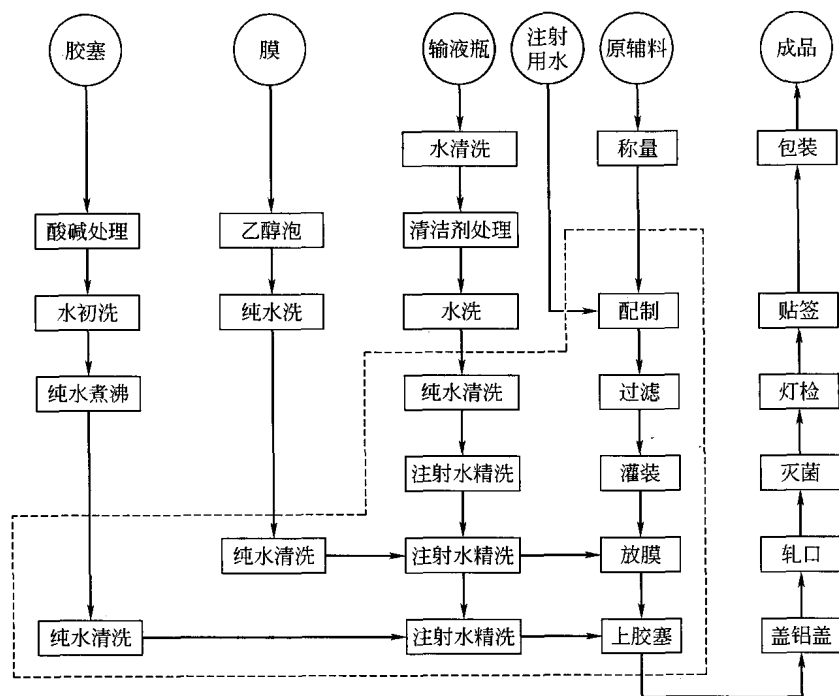


图 1-3 大容量输液生产工艺流程图

他工艺用水的原料水；纯化水和注射用水为制剂生产的法规用水，是药品成分水。工艺用水是制药工艺中用量最大、用途最广、不可或缺的物质，是保证产品质量的关键因素。各国药典和 GMP 制定了相应的质量标准及选用原则，根据《中华人民共和国药典》（2005 年版）二部规定：制药用水分饮用水、纯化水、注射用水、灭菌注射用水四种。对以上四种不同水质的水，其制取工艺也有所规定：纯化水为采用蒸馏法、离子交换法、反渗透法或其他适宜的方法制得的制药用水；注射用水为纯化水经蒸馏所得的水；灭菌注射用水为按照注射剂生产工艺制备所得的水。

① 饮用水 为天然水经净化处理所得的水，其质量应符合现行国家标准《生活饮用水卫生标准》（GB 5749—2006）。

饮用水可作为药材净制时的漂洗、制药器具的粗洗用水。除另有规定外也可作为普通制剂所用药材的提取溶剂。

中药注射剂、滴眼剂等灭菌制剂用药材的提取不得用饮用水。

② 纯化水 为饮用水经蒸馏法、离子交换法、反渗透法或其他适宜方法制备的水。其质量应符合《中华人民共和国药典》(2005 年版)二部纯化水项下的规定。纯化水不含任何附加剂,可作为中药注射剂、滴眼剂等灭菌制剂所用药材的提取溶剂;普通制剂配制用溶剂或稀释剂;非灭菌制剂用器具的精洗用水。必要时也用作非灭菌制剂用药材的提取溶剂。纯化水不得用于注射剂的配制与稀释。

纯化水制备过程中应防止微生物污染。用作溶剂、稀释剂或精洗用水,一般应临用前制备。

③ 注射用水 注射用水一般用纯化水通过蒸馏法(还有反渗透法和超滤法)制得,化学纯度高达 99.999%,其质量应符合《中华人民共和国药典》(2005 年版)二部注射用水项下的规定。

注射用水可作为配制注射剂和滴眼剂的溶剂或稀释剂,静脉用乳状液型注射剂的水相及用于注射用容器的精洗。

为保证注射用水的质量,必须随时监控蒸馏法制备注射用水的各生产环节,定期清洗与消毒注射用水制造与输送设备,严防内毒素产生,一般应在 80℃ 以上保温、65℃ 保温循环或 4℃ 以下的无菌状态下存放,并在制备后 12h 内使用。

④ 灭菌注射用水 为注射用水按照注射剂生产工艺制备所得,经灭菌所得的制药用水,其质量应符合《中华人民共和国药典》(2005 年版)二部灭菌注射用水项下的规定。

灭菌注射用水主要作为注射用无菌粉末的溶剂或注射剂的稀释剂,因此,灭菌注射用水灌装规格应适应临床需要,避免大规格、多次使用造成的污染。

⑤ 纯蒸汽 纯蒸汽作为灭菌消毒的一种介质,是利用纯化水或注射用水再次加热蒸发产生的。

药品生产工艺用水的用途见表 1-1。

表 1-1 药品生产工艺用水

水质类别		用 途	水 质 要 求
饮用水		1. 制备纯化水的水源 2. 口服剂瓶子初洗 3. 设备、容器的初洗 4. 中药材、中药饮片的清洗、浸润和提取	应符合《生活饮用水卫生标准》(GB 5749—2006)
纯化水	去离子水	1. 口服制剂配料、洗瓶 2. 注射剂、无菌冲洗剂瓶子的初洗 3. 非无菌原料药精制 4. 制备注射用水的水源	电阻率 $>0.5\Omega\cdot\text{cm}$ (电导率 $\leq 2\mu\text{S}/\text{cm}$)
	蒸馏水	1. 溶媒 2. 口服制剂、外用药配料 3. 非无菌原料药精制 4. 制备注射用水的水源	应符合《中华人民共和国药典》(2005 年版)二部注射用水项下的规定
注射用水		1. 注射剂、无菌剂冲洗剂配料 2. 注射剂、无菌冲洗剂洗瓶(经 $0.45\mu\text{m}$ 滤膜过滤后使用) 3. 无菌原料药精制	应符合《中华人民共和国药典》(2005 年版)二部注射用水项下的规定
灭菌注射用水		注射用无菌粉末的溶剂或注射剂的稀释剂	应符合《中华人民共和国药典》(2005 年版)二部注射用水项下的规定

二、锅炉用水系统

制药工艺中的换热器普遍使用工业蒸汽为供热介质，锅炉是一种产生蒸汽的换热设备，它通过煤、油或天然气等燃料在炉膛内燃烧释放出热能，再通过传热过程把热能传递给水，使水转变成蒸汽。不管锅炉蒸发量大小或蒸汽参数高低，使用合格的水质，是锅炉能够安全、经济、可靠而稳定地运行，以及生产出合格的蒸汽或热水的前提。水质不良会导致锅炉结垢、损坏。实践证明，大多数燃煤（或燃油）蒸汽锅炉和废热锅炉的损坏与水质不良有关。显然，熟悉锅炉用水，了解水质不良对锅炉的危害，掌握水、汽质量

标准，作好锅炉用水处理，并在运行中严格按标准要求监督水、汽质量，以确保锅炉的用水水质、蒸汽质量及锅炉安全经济运行是极其重要的。

三、循环冷却水系统

在制药生产中广泛使用冷却水，通过间接冷却（通过夹套或盘管）的方式冷却设备或产品，有些制药企业用于冷却的水量很大，为了缓解我国水资源紧张的问题，应大力推进水的循环利用，提高循环水的利用率，既节约了水资源和能源，又有利于环境的改善和推进循环经济。

用于间接冷却的废水，要进行降温，其水质观上虽不如直接冷却水那样浑浊，但在循环过程中会因水中某些溶解物浓缩、尘土积累、微生物滋长等原因，造成设备内污垢沉积或者对金属设备产生腐蚀作用，因此除降温外，还要防止垢物沉积和设备腐蚀，才能使循环水系统正常运行。

第二节 常用水质指标与制药厂供水水质标准

一、常用水质指标

水质表示水和水中杂质共同表现出来的综合特性。衡量水质好坏的标准和尺度，称为水质指标。水质指标是判断水质能否满足某种特定要求的具体衡量尺度，表示水中杂质的种类和数量。同时针对水中存在的具体杂质或污染物，提出了相应的最低数量或浓度的限制和要求，即水质的质量标准。水质指标包括物理指标、化学指标和生物指标。

（一）物理指标

1. 固体物质

水中固体物质包括悬浮固体和溶解性固体两大类。

悬浮固体也称悬浮物质或悬浮物，是指悬浮于水中的固体物质，是反映水中固体物质含量的一个常用的重要水质指标，常用SS表示，单位为mg/L。在水质分析中，将水样过滤，凡不能通

过过滤器的固体物质称为悬浮固体。

溶解固体也称溶解物，是指溶于水的各种无机物质和有机物质的总和。在水质分析中，是指将水样过滤后，将滤液蒸干所得干的固体物质。

悬浮固体与溶解固体两者之和称为总固体物质。在水质分析中，总固体物质是将水样在一定温度下蒸干后所残余的固体物质总量，也称蒸发残余物。

2. 浊度

水中含有的细砂、泥土、有机物、无机物、浮游微生物等悬浮物和胶体物质都可以使水体变得浑浊而呈现出一定浊度。它是从外观上判断水是否被污染的主要特征之一，在水质分析中规定 1L 水中含有 1mg SiO_2 所构成的浊度为一个标准浊度单位，简称为 1 度。

控制水的浊度是工业水处理的重要内容，也是制药用水控制的主要质量指标。

3. SDI（淤积密度指数）和 FI（污染指数）

SDI 和 FI 均为膜过滤法测定水中细小微粒的方法，适用于浊度较低（ $<1.0\text{FTU}$ ）的水中微粒的测定。

4. 温度

水温是最常用的重要水质物理指标之一。由于水的许多物理特性、水中进行的化学过程和微生物过程都同温度有关，所以它经常是必须加以测定的，通常用精度为 0.1°C 的温度计测定。

5. 臭和味

臭和味是判断水质优劣的感官指标之一。臭味的表示方法现行是用文字描述臭的种类，用强、弱等表示臭的强度。比较准确的定量方法是臭阈法，即用无臭水将待测水样稀释到接近无臭程度的稀释倍数表示臭的强度。

6. 色度和色泽

色度是指废水所呈现的颜色深浅程度。色度有两种表示方法：一是稀释倍数法，将废水按一定的稀释倍数，用无色水稀释到接近

无色的稀释倍数；二是采用铂钴标准比色法，规定在 1L 水中含有氯铂酸钾 (K_2PtCl_6) 2.491mg 及氯化钴 ($\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) 2.00mg 时，也就是在 1L 水中含铂 (Pt) 1mg 及钴 (Co) 0.5mg 时所产生的颜色深浅为 1 度。

色泽是指水的颜色种类，水的颜色可用表色和真色来描述。表色为未经静置沉淀或离心的原始水样的颜色，用定性文字描述；真色为除去悬浮物杂质后的水，由胶体及溶解杂质所造成的颜色。水质分析中一般对天然水和饮用水的真色进行定量测定。

7. 电导率

电导率又称比电导。电导率表示水溶液传导电流的能力，表示水中电离性物质的总数，间接表示了水中溶解盐的含量。电导是电阻的倒数。单位距离上的电导称为电导率。电导率的大小同溶于水中的物质浓度、活度和温度有关。电导率的单位为 S/cm 或 $1/(\Omega \cdot \text{cm})$ 。

电导率通常用于检验蒸馏水、去离子水或高纯水的纯度，监测水质受污染情况及用于锅炉水和纯水制备中的自动控制等。

(二) 化学指标

1. 一般指标

(1) pH 水的 pH 是常用的水质指标之一，表示水中酸、碱的强度。天然水 pH 一般在 7.0~8.5。各种用水对 pH 都有一定的要求，如规定饮用水 pH 在 6.5~8.5 之间；锅炉用水 pH 在 7.0~8.5 之间，pH 过高，水垢成分 (CaCO_3 、 MgCO_3 等) 的溶解度变小，使水垢析出容易。

(2) 酸碱度 酸碱度是水的一种综合性的度量，只有当水样中的化学成分已知时，它才被解释为具体的物质。水的酸度是它与强碱定量作用至一定 pH 的能力，以 CaCO_3 计，用 mg/L 表示，一般测定的酸度数值大小与所用指示剂和滴定终点的 pH 有关。水的酸度是水中给出质子物质的总量，可反映水源水质的变化情况。酸度包括强酸 (如 HNO_3 、 HCl 、 H_2SO_4 等)、弱酸 (如碳酸、醋酸、单宁酸等) 和水解盐 (如硫酸亚铁和硫酸铝等)。