

制药用水系统 设计与实践

钱应璞 编著



化学工业出版社
教材出版中心

制药用水系统 设计与实践

钱应璞 编著

化学工业出版社
教材出版中心
·北京·

(京)新登字 039 号

图书在版编目(CIP)数据

制药用水系统设计与实践/钱应璞编著. —北京:
化学工业出版社, 2001. 6
ISBN 7-5025-3296-X

I. 制… II. 钱… III. 药物-制造-给水-设备
IV. TQ460.5

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2001) 第 038921 号

制药用水系统设计与实践

钱应璞 编著

责任编辑: 何曙霓

责任校对: 马燕珠

封面设计: 郑小红

*

化学工业出版社 出版发行
教材出版中心

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

发行电话: (010) 64918013

<http://www.cip.com.cn>

*

新华书店北京发行所经销

北京市彩桥印刷厂印刷

三河市前程装订厂装订

开本 850×1168 毫米 1/32 印张 11¼ 字数 315 千字

2001 年 6 月第 1 版 2001 年 6 月北京第 1 次印刷

印 数: 1—6800

ISBN 7-5025-3296-X/R · 87

定 价: 45.00 元

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责退换

序 言

药品生产和生物技术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。人们越来越清楚地认识到,工艺用水技术是制药工艺的重要组成及必需的技术支撑。掌握工艺用水系统的理论与实用技术是实施 GMP、保证用药安全、改善人们生活质量的需要。然而,对制水系统理论及实用技术的研究,在一段时期并不尽人意。制药及相关领域中,对水系统的控制停留在水的最终化验结果的概念并非个别现象,但这种状况正在改变。

改革开放及入世所面临的机遇与挑战,给制药用水系统理论的研究及应用技术的采用创造了良好的条件,我国制药用水技术这些年来取得了长足的进步与发展。例如,在纯化水制备系统中,采用反渗透、电法去离子、超过滤膜分离等技术用于源水的除盐,大大地降低了水中的含盐量。又如,采用巴氏灭菌、紫外线杀菌和纯蒸汽灭菌等消毒灭菌措施,大大地提高了工艺用水系统抗微生物污染的能力。再如,注射用水系统中越来越多地采用多效式蒸馏水机和汽压式蒸馏水机等新型蒸馏水设备,提高了注射用水的水质。人们正在把目光从最终检验转移到水系统的设计、运行、监控、验证等各个方面,因为只有合理设计、适当建造、经过验证的并处于有效监控条件下的水系统,才能稳定地生产出符合质量要求的制药用水,满足药品生产的特殊要求。

本书作者长期以来在制药企业工作,在实际工作及与中外专

家交流中积累了大量资料。他从制药用水系统的设计为出发点，较全面地阐述水系统设计、建造、运行、监控等方面的要求及实践，并以大量实用性资料，回答如何建好、管好、用好水系统的实际问题。

叶瑛瑛
2001 年 4 月

前 言

为了与国际上制药用水系统技术发展的潮流相适应,中国药典 2000 年版在制药工艺用水——理论纯化水、注射用水、灭菌注射用水——的内容和要求上作出了相应的加强。尤其是 1998 版 GMP 规范及其附录,对制药工艺用水系统的有关内容较 1992 版 GMP 规范进行了较大的修订和强化;并对制药工艺用水系统的验证第一次提出了明确的要求。

本书针对近年来国内制药用水的现状及当今世界制药工艺用水系统的先进技术、新理论,结合笔者本人在制药用水系统方面的一些研究、设计与产践尝试,按照新版国内外药典及 GMP 对制药用水的要求,参照有关资料,并根据水系统的设计及运行实践编写而成。笔者力图从水系统合理设计的高度上,阐述管好、用好水系统的理念。

全书共分 9 章。前三章分别阐述水质标准,现代制药业常用制水方法,制药用水及纯蒸汽的分配系统,它们是制药用水系统的基础。第 4 章介绍了水系统的警戒标准及纠偏限度,引入了水系统运行标准的新理念,为理解并有效的控制药用水系统的污染提供理论基础。第 5 章介绍制药用水贮存与分配系统的设计,阐述了不同设计方案的适用范围,并比较了它们的优缺点,较为详细地介绍了各种系统管网结构形式对工艺用途的适用性,结合 GMP 规范的要求,具体地分析了一些系统结构类型的实例。第 6 章阐述制药用水系统设备选型的依据和要求,对制药用水系统中采用的设备,例如纯化水的处理水泵、蒸馏水机、贮罐、泵、热交换器,以及纯化水系统的设计、制药用水系统验证中常见的问题等,进行了详细技术性讨论。第 7 章阐述制药用水系统的安

装及处理，对制药用水管道可能选用的材料作了比较详细的介绍，希望从制药用水系统选择材料的组分层面上，解决制药用水管道系统材料的理性化选择；并用较大篇幅介绍材料的连接技术（TIG 轨迹焊接、卫生连接等），表面处理技术（抛光、钝化等），材料表面处理结果与制药用水质量之间的有机联系以及与微生物控制的关系等。第 8 章为水系统的运行及管理。第 9 章主要立足从适用和可操作的角度来阐述制药用水系统的验证技术，重点放在验证方案的编写，水系统验证的特点描述和验证过程的运作上。

全书大量采用了目前比较珍贵的图片和实际的工程设计例图，力求真实形象地介绍制药用水领域内的一些新理念和发展。希望本书既能够帮助与制药用水的使用有关的技术人员对水的知识性了解，又能够满足从事制药用水系统工程设计、安装和管理的人员对水系统更深入了解的要求。以达到笔者追求的本书具有知识性、技能性与可操作性的目的。

本书系国内制药用水系统的第一本专著，可供从事水系统安装和调试的专业公司以及制药企业的工程技术人员参考，也可作为药品监督管理人员、高等院校相关专业师生的参考书，还可为药厂技术人员培训提供合适的教材。

本书汇集了近年来国际、国内制药业对制药用水及其系统实践与研究的有关成果。在此，笔者由衷的感谢瑞典阿法拉伐（Alfa Laval）公司流体设备部门、乔治·费歇尔管路系统有限公司、深圳海普瑞生物技术有限公司、华瑞制药有限公司、上海宝矩环保工程公司等同仁给予的支持，其中代表性的内容是：

- 瑞典阿法拉伐（Alfa Laval）公司流体设备部门 制药用流体设备、不锈钢管道与阀门材料及连接方式技术资料；
- 乔治·费歇尔管路系统有限公司 非金属管道与阀门材料及连接方式的有关资料；
- 深圳海普瑞生物技术有限公司 制药用水系统的微生物

控制技术支持；

- 上海宝矩环保工程公司 制药用水管道系统的安装与系统验证有关内容。

在这里，特别要感谢华瑞制药有限公司邓海根先生，他为本书的结构策划、内容安排和修改提出了大量宝贵建议，并为本书提供了部分重要插图。还要感谢深圳海普瑞生物技术有限公司李锂先生和李坦女士，他们为本书提供了宝贵的技术支持和实践。

钱应璞

2001 年 4 月

目 录

第 1 章 水质概论	1
1.1 天然水	1
1.1.1 各种天然水的特性	1
1.1.2 天然水中的杂质及危害	2
1.2 制药用水标准及其选用	5
1.2.1 饮用水	5
1.2.2 纯化水	7
1.2.3 注射用水	9
1.2.4 注射用水与纯化水的水质区别	11
1.3 蒸汽	11
1.3.1 工业蒸汽	12
1.3.2 纯蒸汽	13
第 2 章 制药用水、汽的制备	15
2.1 制药用水及制水方法的选择	15
2.1.1 如何选用制药用水	15
2.1.2 制药用水制备方法选定原则	17
2.2 纯化水制备常用的水处理技术	19
2.2.1 源水预处理的必要性及常用手段	19
2.2.1.1 纯化水常用的源水预处理方法	23
2.2.1.2 混凝	24
2.2.1.3 过滤	28
2.2.1.4 吸附	29
2.2.1.5 软化	32
2.2.2 离子交换	33
2.2.3 电渗析	38
2.2.4 电法去离子及其与普通离子交换技术的比较	42

2.2.5	反渗透	44
2.2.6	超过滤	57
2.2.7	微孔过滤	61
2.2.8	过滤器的组合形式	68
2.3	注射用水的制备	69
2.3.1	蒸馏设备	70
2.3.2	反渗透法	84
2.3.3	超过滤法	85
2.3.4	蒸馏法的优点及法定地位	86
2.4	工业蒸汽及纯蒸汽的制备	87
2.4.1	工业蒸汽的制备	88
2.4.2	纯蒸汽的制备	90
2.4.3	工业蒸汽与纯蒸汽的质量差异	96
第3章	制药用水的贮存与分配输送	97
3.1	制药用水系统的贮存	97
3.1.1	贮罐及其选用	99
3.1.2	贮罐设计中应注意的问题	106
3.1.3	贮罐设置的位置	107
3.1.4	贮罐的材料及制造要求	107
3.2	制药用水的分配系统	108
3.2.1	制药用水分配系统的设计原则	108
3.2.2	纯化水的分配	109
3.2.3	注射用水的分配	110
3.2.4	纯蒸汽的输送	113
第4章	制药用水系统的污染及控制	115
4.1	制药用水系统的污染	115
4.1.1	水系统的外源性污染	115
4.1.2	水系统的内源性污染	116
4.1.3	特殊污染物——细菌内毒素	117
4.1.3.1	细菌性热原的组成	118
4.1.3.2	细菌性热原的理化性质	118
4.2	制药用水系统污染的警戒和纠偏	119

4.2.1	警戒水平和纠偏限度	119
4.2.2	系统运行内控标准	122
4.3	制药用水污染菌的检测及鉴别	122
4.3.1	检测方法选定原则	122
4.3.2	微生物的培养	123
4.3.2.1	经典微生物培养法	123
4.3.2.2	仪器法	124
4.3.2.3	常规方法	125
4.3.2.4	微生物的鉴别	126
4.4	制药用水系统的消毒和灭菌	126
4.4.1	热力消毒和灭菌	126
4.4.1.1	巴斯德消毒	128
4.4.1.2	蒸汽灭菌	130
4.4.2	化学消毒	134
4.4.3	紫外线消毒	140
4.5	制药用水中热原的去除	145
4.5.1	反渗透法	145
4.5.2	超过滤	145
4.5.3	吸附法除热原	147
第5章	制药用水贮存与分配系统的设计	149
5.1	制药用水系统设计的一般原则	149
5.1.1	制药用水贮存分配系统设计的选择	150
5.1.2	制药用水的贮存分配方式介绍	151
5.1.3	贮存分配系统应用实例	153
5.1.4	系统支管上设置热交换器的结构	160
5.2	配管的坡度	162
5.3	配水管道参数的计算	162
5.3.1	生产工艺用水点情况和用水量标准	163
5.3.2	系统设计流量的确定	164
5.3.3	管道内部的设计流速	164
5.3.4	制药用水系统管道的阻力计算	168
5.4	典型制药用水系统设计实例	172

5.4.1	典型纯化水系统流程设计要点	172
5.4.2	典型注射用水系统流程设计要点	178
第6章	制药用水系统设备选型	185
6.1	制药用水系统设备的特殊要求	185
6.1.1	对纯化水系统设备的特殊要求	185
6.1.2	对注射用水系统设备的特殊要求	186
6.1.3	对纯蒸汽系统设备的特殊要求	186
6.2	制药用水系统中公用设备的选用	186
6.2.1	水泵	187
6.2.2	换热器	198
6.2.3	灭菌消毒设备	203
6.2.4	过滤器	207
第7章	制药用水系统的安装及处理	211
7.1	管道材料及安装	211
7.1.1	金属材料及其对不同用途工艺用水管道的适用性	212
7.1.2	非金属材料及其对不同用途工艺用水管道的适用性	215
7.1.3	制药用水系统结构材料的比较	223
7.2	制药用水管道的连接	224
7.2.1	连接方式	225
7.2.2	不锈钢管道及阀件的连接	226
7.2.2.1	不锈钢管道的标准及材料组分	226
7.2.2.2	不锈钢管道的焊接	228
7.2.2.3	TIG 焊接质量的验收标准	236
7.3	不锈钢管道的内表面处理	238
7.3.1	不锈钢管道的脱脂处理	238
7.3.2	不锈钢管道的清洁	238
7.3.3	不锈钢管道的钝化处理参考例	240
7.3.4	不锈钢管道压力试验	242
7.4	不锈钢管道的卫生连接	243
7.5	非金属材料的安装连接	245
7.5.1	普通塑料管道的安装连接	245
7.5.2	PVDF 材料的连接	246

7.5.3	PVC、PE、PP、PVDF、HP 等非金属管道的焊接	249
7.5.4	管道安装的文件支持	254
7.6	制药用水系统阀门管件及其安装	254
7.6.1	制药用水系统阀门的选用及安装	254
7.6.2	设备、管道、阀门管件内表面抛光处理对系统的影响	265
7.6.3	压力表与温度计	266
7.6.4	清洗用喷淋装置	268
第 8 章	制药用水系统的运行管理	269
8.1	系统的预防性维护保养	269
8.2	预防性维护保养的标准操作程序参考例	270
8.2.1	水泵的维护	270
8.2.2	离子交换装置的维护	271
8.3	反渗透系统的维护	276
8.3.1	反渗透系统的运行控制	277
8.3.2	反渗透膜的使用	279
8.3.3	反渗透装置的保养	280
8.3.4	反渗透膜的污染特征	281
8.3.5	反渗透膜的清洗处理	282
8.4	制药用水系统的日常在线监控、间隙监控及取样分析	285
8.5	制药用水系统日常监测取样点布置	286
8.6	制药用水系统管道的维护	287
第 9 章	制药用水系统验证	289
9.1	验证的目的	289
9.1.1	工艺用水的属性	290
9.1.2	验证的重要性	290
9.2	验证的基本思路	290
9.3	验证的准备	291
9.4	工艺用水系统验证程序概述	293
9.4.1	水系统待验证项目分析	294
9.4.2	验证方案的编写	308
9.4.3	验证的实施过程	309
9.4.4	编写验证总结报告	312

9.4.5	验证确认后的监控和变更控制	313
9.4.6	工艺用水系统的再验证	318
9.4.7	工艺用水系统验证的注意事项	319
9.5	工艺用水系统验证文件参考实例	320
9.5.1	纯化水系统验证报告实例	320
9.5.2	注射用水系统验证报告实例	328
9.5.3	制药用水管道输送系统验证实例	337
参考文献		341

第1章 水质概论

水是一切有机化合物和生命物质的源泉，是人类赖以生存的宝贵资源。水也是药品生产不可缺少的重要原辅材料。制药工业中所用的水，特别是用来制造药物产品的水（纯化水和注射用水）的质量，直接影响药物产品的质量。因此它必须同药品生产的其他原辅材料一样，达到药典规定的质量指标。

1.1 天然水

制药工业中大量使用的工艺用水的源水，来自自然界。天然条件下的水在自然界的循环过程中，通过不断与空气、地表、地层接触以及对岩石与土壤的溶解等作用而被污染，含有各种杂质。各国药典均要求，制药用水应以符合饮用水标准的水为源水。但不同国家的饮用水标准并不完全相同。有些企业因受地理条件的限制，以地下水或其他形式的地表水作为源水。因此，在制药用水系统的设计及管理中，必须考虑天然条件下的源水的水质、源水中常见污染物的特点及其对制药用水质量的影响。

1.1.1 各种天然水的特性

(1) 水库与湖泊水源

① 水库与湖泊中的水由于流动性较小，其长期处于自然沉淀的状态而使水中悬浮物比较少。

② 其水质由于蒸发浓缩，含盐量较高。

③ 由于水的流动性小，十分有利于藻类和浮游微生物的生

长，因而水库与湖泊水中的腐殖质含量比较高。

(2) 江河水源

① 悬浮物和胶体含量较高，并受地理环境和气候条件的影响差异很大，而且随季节波动。

② 水中含盐量和硬度较低，受水文、气象条件的影响较大，水质容易变化，且不稳定。

③ 江河水源容易受到工农业废水、城市生活污水的污染。

(3) 深井地下水

① 由于深井地下水在流经地层时，地层土壤起了过滤作用，悬浮物和胶体含量较少，水质清澈透明。

② 水质和水温都较稳定，受外界影响较小。

③ 由于水流经岩层时溶解了岩层中的可溶性矿物质，因而深井地下水中硬度、含盐、含铁等矿物质的量通常比地表水高得多。

1.1.2 天然水中的杂质及危害

在自然界中，天然水中的杂质通常可以分为三类：第一类是悬浮物，指颗粒粒径在 10^{-4} mm 以上的杂质，其主要成分是泥沙、粘土、动植物残骸、微生物、有机物等；第二类是胶体，颗粒直径在 $10^{-5} \sim 10^{-4}$ mm 范围内的杂质，胶体颗粒是许多分子或离子的集合体，这种细小颗粒具有较大的比表面积，从而使它具有特殊的吸附能力，而被吸附的物质往往是水中的离子，因此胶体微粒带有一定的电荷；第三类杂质是溶解物，溶解物的直径在 10^{-6} mm 以下，以分子或离子状态存在。溶解物又可分为以下 3 种。

① 盐类 又称矿物质。盐类物质均以电离状态存在于水中，其主要的阳离子是 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Na^{+} 、 K^{+} 、 Fe^{2+} 、 Mn^{2+} 等，主要的阴离子是 HCO_3^{-} 、 Cl^{-} 、 SO_4^{2-} 、 CO_3^{2-} 、 NO_3^{-} 、 HSiO_3^{-} 、 PO_4^{3-} 等。

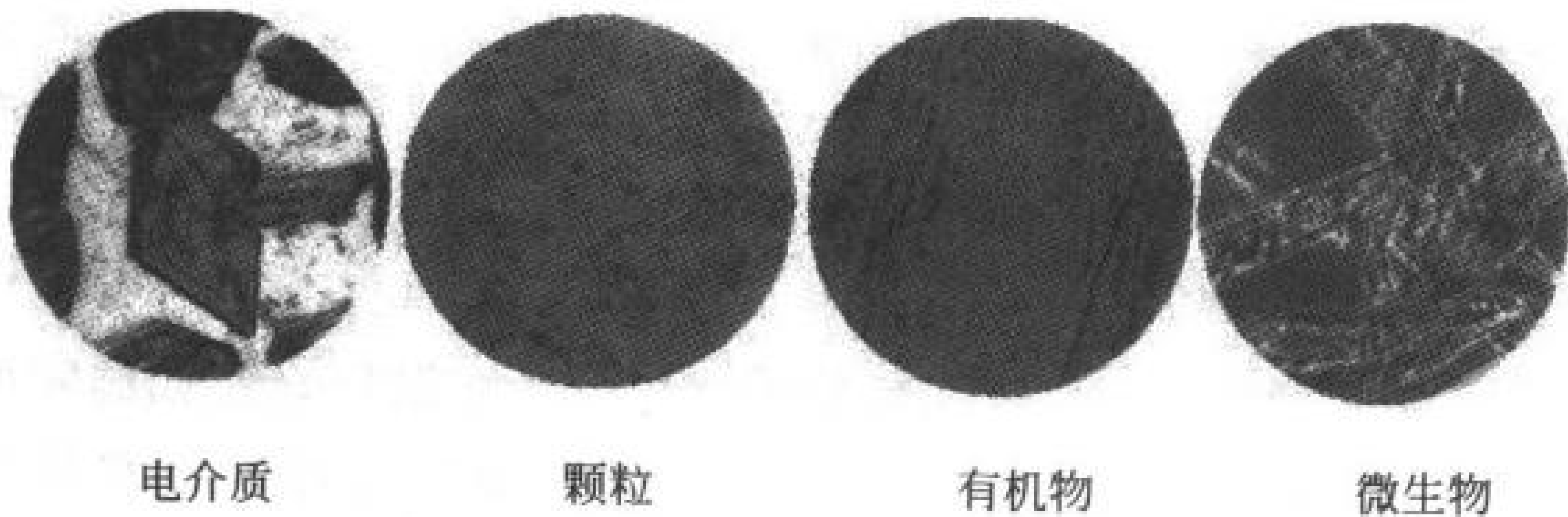
② 气体 氧气和二氧化碳。天然水中的溶解氧来自于空气

中的氧气，含量与水温、气压及水中有机物含量有关。天然水中氧的含量一般在 $5\sim 10\text{mg/L}$ ，污染严重的水含氧量较低，地下水含氧量比地表水低，深层地下水含氧量几乎为零。通常，二氧化碳在地下水含量较高，在地表水中含量较低。

③ 有机物 天然水溶解的有机物主要为腐殖酸和富维酸。

当水源受到工农业废水污染时，水中溶解物的组成极为复杂，而且具有不确定性。

制水工艺中需要去除天然水中的各种杂质，可用下图表示：



天然水中需要去除的有关杂质

(1) 水中的悬浮物

① 藻类与原生动物 它们使天然水具有臭味、呈浑浊状态并产生污泥，使水体含有色度。

② 泥沙和粘土 它们使水体产生粘稠状的污泥，水呈浑浊状态。

③ 细菌 水中的细菌可以产生粘稠状的污泥，对材料产生腐蚀，对水体产生污染，使人、畜致病。

④ 不溶性物质 其在水体中产生沉淀。

(2) 溶解状物质

① 盐类物质 主要是钠盐、钙镁盐和铁锰盐。

• 钠盐：水中的酸式碳酸钠、碳酸盐、硫酸盐、氯化物和氟化物同属于钠盐类。其中酸式碳酸钠和碳酸盐会在水体中产生碱度，硫酸盐会产生含盐量，氯化物会产生盐类和气味，而氟化物