



瑞永源
RUI YONG YUAN

水处理系统
解决方案服务商

制药用水系统百问百答



制药用水系统百问百答

无论从药品生产质量管理规范（GMP）和药典的角度来看，还是从良好的工程管理规范（GEP）和经济的角度来看，制药用水和制药用蒸汽的质量标准都非常重要，以全生命周期质量管理原则出发，制药生产企业必须证明其所使用的制药用水与制药用蒸汽能始终如一地达到制药用水标准体系规定的质量标准。

1、碳达峰与碳中和对制药用水的意义是什么？

答：气候变化是人类面临的全球性问题，随着各国二氧化碳排放，温室气体猛增，对全球生态系统造成了威胁。在这一背景下，世界各国以全球协约的方式减排温室气体，中国由此提出碳达峰和碳中和目标。碳达峰就是指在某一个时点，二氧化碳的排放不再增长达到峰值，之后逐步回落。碳中和是指企业、团体或个人测算在一定时间内直接或间接产生的温室气体排放总量，通过植树造林、节能减排等形式，以抵消自身产生的二氧化碳排放量，实现二氧化碳“零排放”。中国政府承诺，二氧化碳排放力争于 2030 年前达到峰值，努力争取 2060 年前实现碳中和。2019 年，全球碳排放量为 401 亿吨二氧化碳，其中 86% 源自化石燃料利用，14% 由土地利用变化产生。这些排放量最终被陆地碳汇吸收 31%，被海洋碳汇吸收 23%，剩余的 46% 滞留于大气中。碳中和就是要想办法把原本将会滞留在大气中的二氧化碳减下来或吸收掉，它作为一种新型环保形式，被越来越多的大型活动和会议采用，推动了绿色的生活、生产，实现全社会绿色发展。“碳”即二氧化碳，“中和”即正负相抵。排出的二氧化碳或温室气体被植树造林、节能减排等形式抵消，这就是所谓的“碳中和”。减少二氧化碳排放量的手段，一是碳封存，主要由土壤、森林和海洋等天然碳汇吸收储存空气中的二氧化碳，人类

所能做的工作是植树造林；二是碳抵消，通过投资开发可再生能源和低碳清洁技术，减少一个行业的二氧化碳排放量来抵消另一个行业的排放量，抵消量的计算单位是二氧化碳当量吨数。一旦彻底消除二氧化碳排放，人类就能进入净零碳社会。

对于制药用水系统，工业蒸汽与原水消耗非常大，采用新理念、新材料、新工艺与新技术科学实现制药用水的制备与管理在节能减排方面尤为关键；

无机陶瓷膜技术、节能型升膜式蒸发技术、热压蒸馏技术和 RMM 技术值得关注；常温制备、储存与分配注射用水的设计理念与应用将会越来越普及；制药用水标准体系提升也是关键，质量源于设计、过程分析技术与参数放行等诸多全新理念将有助于制药行业更好地管理连续化生产的制药用水。

2 、 市政供水是否符合饮用水标准？

答：我国制药企业使用的原水主要来源于两个途径，一是天然水，如井水或地表水等；

二是市政供水。在当下，我国大部分地区的天然水和市政供水在抵达制水间处的取样检测都不一定符合国家饮用水标准，因此，制药企业可能需要先把天然水或市政供水处理成符合国家饮用水标准的高品质饮用水。需要说明的是，自来水属于散装饮用水，市政供水并不代表符合自来水水质。

3 、 水系统可以使用球阀吗？

答：球阀不推荐用于液态形式的纯化水与注射用水系统。主要是因为球阀关闭时会导致一部分水被封闭在其中，长期会增加微生物风险，再者其阀杆的密封也是一个问题。卫生型设计的球阀在制药用蒸汽系统中可以使用。其主要原因是隔膜

阀在高温高压蒸汽工况下常常会损坏，球阀虽然在卫生程度方面比不上隔膜阀，但它在安全方面的长处让企业可以接受其在卫生方面的略有不足，同时，没有液态水的工况（高温纯蒸汽或常温压缩空气）对预防微生物孳生非常有利，可以放心使用球阀。在我国的材料供应链体系中，暂时还没有制药领域需要的 316L 材质球阀，市面上的球阀均为 CF3M 铸造材质。另外，球阀在我国饮用水系统中也有非常普遍的应用。

4 、 PQ 阶段，初次设定水分配系统消毒周期有何建议？

答：纯化水分配系统如果有 UV 灯进行日常消毒，周期性巴氏消毒建议每 3 个月一次，没有 UV 灯的纯化水分配系统巴氏消毒建议每 1 个月一次；高温循环的注射用水周期灭菌建议每 3~6 个月进行一次，以上只是初次设定的工程建议，制药企业需要经过验证，按实际水质情况缩短或延长。如果水系统设计并不良好（质量源于设计），半个月或一周消毒一次也有可能，企业需要验证一个合理的消毒周期。

5 、对原水水质进行定期监测，是制药企业制水岗位自己检测吗？

答：规模大一些的制药企业制水岗位在工程设备部下管理，规模小的制药企业归生产部或车间管理。企业可自己定期检测，自行制订内控标准。定期监测主要是为了观测水质的变化情况。建议检测电导率、TOC、硬度、pH、微生物、SDI 与硝酸盐等项目，每 1~3 个月检测一次；另每年枯水季和丰水季建议送到专业检测机构进行检测。其中，原水电导率变化是导致纯化水电导率变化的主要因素之一，强烈建议加装在线电导率检测装置。对于较大规模的原水处理系统，制药企业可进行集中软化并安装必要的监测仪器（在线硬度、在线电导率与在线 TOC

等)；对于较小规模的原水处理系统，如果原水没有在线 TOC 与在线硬度，建议定期（每个月）检测此项。

6、纯化水分配系统需要加在线 TOC 仪吗？

答：在线监测可方便地对水的质量进行实时测定并对水系统进行实时流程控制，可以及时发现水系统 TOC 超标事件；而离线测定则有可能带来许多问题，例如被采样、采样容器以及未受控的环境因素（如有机物的挥发）等污染。在线仪器采购价格是比较贵的，但是考虑到技术发展的趋势、及时发现 TOC 风险，在线和离线在人力管理上的成本对比（如大幅降低离线 TOC 检测频率），建议具备条件的企业应该采用在线测量方式。

目前，2021 版《WHO GMP:制药用水》已明确规定：散装纯化水与散装注射用水应提供在线测量的总有机碳（TOC）、电导率和温度仪表。

7、死角的量化定义是什么？

答：各种规定和提法甚至测量的方法不尽相同，但是目前的所有提法都不是“法规”，而是工程的建议和量化标准。目前比较正式的死角量化定义：①1993 年美国《高纯水检查指南》中的由主管中心开始测到阀门密封点的 6D。②2001 年《国际制药工程协会基准指南第 4 卷：水和蒸汽系统》从主管外壁到支管阀门密封点的长度 3 倍支管直径 D。

③2009 年《国际制药工程协会 基准指南 第 4 卷：水和蒸汽系统》从主管内壁到支管盲端或阀门密封点为 L，支管内径为 D， $L \leq 2D$ （推荐值，非强制）。

8、TOC 超限的可能原因是哪些？

答：可能的原因包括：环境中有机物污染，例如常见的油漆挥发、酒精挥发、冷冻

机组检修机组内有机物挥发等；原水为地表水或地下水，出现了农药化肥、污水倒灌等污染。从长江、黄河等大型河流直接取水的原水，在春季容易发生因农业灌溉与化肥使用导致的 TOC 超标，推荐制药企业采用预防的管理方式，对原水的电导率和 TOC 进行密切监测（如在线监测）。

9、水分配系统的建议消毒方法有哪些？

答：纯化水分配系统建议采用巴氏周期消毒+UV 灯日常消毒，也可以采用间歇式或连续式臭氧+UV 设计进行消毒；采用多效蒸馏 / 热压蒸馏的注射用水高温制备系统，推荐采用热储存 / 热循环系统或热储存/旁路常温循环系统，采用膜过滤 / 热压蒸馏的注射用水常温制备系统，推荐采用连续臭氧消毒系统。

10、注射水分配管道在运行了一段时间后，取样发现个别用水点微生物超标是什么原因造成的，要怎么处理？

答：有两个可能：①水系统已经出现了生物膜，生物膜的出现并非均匀浓度，具有不定期脱落的偶发性，在该用水点继续取样无法实现结果的重复性；②取样阀外侧因管理不善或取样阀选型有误导致污染，在该用水点继续取样可以实现结果的重复性，需要更换不产生虹吸现象的卫生型专用取样阀，且通过定期离线清洗 / 消毒进行管理。

11、请问微生物、电导率与 TOC 都正常的情况下，《中国药典》的纯化水硝酸盐超标是什么原因引起的？

答：常见原因是检测试剂的更换、原水受到雨水污染或反渗透膜酸碱洗。法规层面的解决办法是修订《中国药典》纯化水的电导率测定法，采用注射用水一样的三阶段法进行测定，则不会出现硝酸盐超标的现象。