

与蒸馏技术相比，膜分离技术（图示为 MWFI 设备）在经济性和生态学方面更加有益



图片来源：Syntegon

清澈的注射用水

PROCESS-Tip

* 更多信息请登录：
pharm.vogel.com.cn
* 反馈编码：201220

注射用水（WFI）膜分离工艺面临的挑战和机遇——欧盟认为不可能实现的事情已经实现 3 年了。如今可以利用膜分离技术生产注射用水，但这一技术仍然面临着挑战。虽然官方主管部门对于注射用水提出了众多要求，但这些要求并不适用于注射用水的生产过程。从长远发展的角度来看，膜分离技术能够长期占据主导地位吗？

文 / Susanne Handrick, Nils Ern

在所有国家的药典中，饮用水都是生产制药用水的原材料。但国际药典将制药用水的等级分为两级：纯化水（PW）和注射用

水（WFI）。大多数情况下，纯化水主要用于制备更高等级的制药用水和生产纯蒸汽；注射用水则主要用于制备注射和输液用的液体。不同药典都对纯化水和注射用水的生产制造过程制定了相应的标准。2017 年以前，欧盟药典的注射用水规定仍然与其他药典有着明显的差异。例如，与美国或者亚洲一些国家的药典不同：

蒸馏是欧洲药典中生产注射用水的唯一方法。

从热到冷

可以说，欧盟药典注射用水专篇 0169 的修订是一次小小的革命。自 2017 年 4 月 1 日正式生效以来，欧盟开始允许使用等同于蒸馏技术的方法来生产注射用水，例如，利用膜分离反渗透

本文作者 Susanne Handrick 系德国德累斯顿市 Syntegon 公司市场和销售部员工；Nils Ern 系 Syntegon 公司制药部门膜分离技术主管。

法、结合超滤步骤的电去离子技术等。与蒸馏技术生产注射用水相比较,膜分离技术在经济性和生态环保性能方面都更具优势,也更加高效。这是因为过程中省去了生产热蒸汽所需的许多设备,节约了大量的能源,因此生产成本更低。但时至今日,市场中还没有出现哪种工艺技术生产出来的注射用水是最佳注射用水的定论。

当前,许多制药企业都在对膜分离技术进行测试。制药行业的变革需要时间来沉淀——毕竟制药行业的变革最终影响的是患者的人身安全。正因如此,药监局等主管部门对注射用水有着非

常严格的监管。但是,尽管欧洲药品管理局(EMA)和世界卫生组织(WHO)以及国际制药工程协会(ISPE)这样的专业技术组织都对这一话题进行了广泛而深入的讨论,但迄今为止,还没有就统一的生产制造工艺过程做出详细的规定或者建议。仅仅达成了一个共识:在设备规划设计和生产运行过程中,基于风险分析的技术方法是必要的。因此,如果当前的试点项目能够稳产、高产,且成本效益高,就不会有妨碍推广、应用的阻力。

利用风险分析的方法实现目标

至于哪种生产工艺过程生产出的注射用水最适合制药生产厂家使用,首先取决于微生物的风险评估——微生物的滋生如不能得到有效控制将会带来严重的后果。因此,最重要的问题就是:如何尽可能地使生产出的注射用水最安全、最可靠?为了使膜分离技术生产出来的制药用水满足所有的质量标准要求,就必须进行潜在污染的风险评估并将其控制在最小程度。

在注射用水生产过程的起始端,饮用水的预处理起着至关重要的作用。预处理过程旨在清除水中的后续有损于膜分离技术的有害成分或者水中的沉积物。预处理时采用的工艺技术方法则取决于水中含有的成分,并且可以按照不同的先后顺序或者对其进行组合一同使用,以清除水中的有害成分。为了清除水中较粗大的颗粒物,建议采用不同过滤等级的过滤技术。预处理时还必须考虑同时清除水中的氧化物质、微生物和有机碳(TOC)。利用活

性炭吸附有机碳时,水中的微生物会因这一过程使用到的氯或者臭氧等氧化物而被化学方法杀死;此外,还可以通过紫外线灭活微生物。

消毒是决定性的因素

钙或镁在水中易形成不溶性化合物,经软化处理的饮用水可以防止水质“硬度增加”。此外,还可以利用阻垢剂来提高水质硬化剂的溶解度极限,这也是一种水质软化的替代解决方案。在某些情况下,生产厂家必须向主管当局证明自己所生产的最终产品中不再含有阻垢剂。因此,利用阳离子交换树脂软化水质是更可取、更可靠的解决方案。但水质软化也给制药用水带来了更大的污染风险。因此建议在生产过程中用热水对树脂进行杀菌消毒。

为了把制药用水受到污染、滋生细菌的风险降低到最小程度,杀菌消毒在整个制药用水的生产、处理过程中至关重要——可以使用化学药品,也可以使用滚烫的热水。化学消毒所需的投资较少,但仅能实现部分自动化,而且效果也不如热水消毒。

随后的反渗透(RO)过程则是专门清除水中的离子和残留的颗粒物、微生物和其他成分。采用反渗透技术净化制药用水时始终会产生一些废水,可以利用流程工艺技术将这些废水限制在最低程度内。因此,借助于合适的生产设备,制药企业就可以兼顾可持续发展和节约资源两个方面的问题了。

如何控制电导率?

反渗透技术不会截住溶解在

连续电去离子技术下游的超滤模块用于将内毒素和细菌分离出来,从而使最终的制药用水符合技术标准极限值的规定



图片来源: Syntegon

水中的 CO₂，这提高了水中的电导率。除去游离在水中的 CO₂ 的最多的方法就是在带气生产运行工况下采用渗透膜脱气技术。这一技术解决方案相对来讲比较简单，并且具有更好的成本效益，因为它不需要额外使用氮气或者真空设备。

连续电去离子技术 (EDI) 是一种将电渗析和离子交换相结合的新技术，其最终产品制药用水的电导率数值在 0.2 μS/cm 以下。之后超滤模块将会把内毒素和细菌分离出来，从而使最终的制药用水符合技术标准极限值的规定。可以通过将超滤 (UF) 后的废水再次回输到反渗透设备的上游，这样就不会产生废水了。定期检

查跨膜压差、定期进行完整性测试可以得到有关过滤膜状况和分离效果的信息。

凭借流程工艺专业知识获得成功

如果注射用水的所有生产过程都按照最佳的规划设计完成，制药企业就能从能源核算中节省出一大笔费用，并且从最佳的环保平衡中受益。因此可以说，欧盟药典注射用水专篇 0169 修订版来得非常及时。其他国家和地区没有像欧洲这么高的能源成本费用，也没有像欧洲这样关注可持续发展的流程工艺技术。如果生产注射用水的膜分离技术在欧洲生根开花，那么欧洲的跨国公

司、跨州公司一定会将这一工艺技术扩展到其他国家和地区。

但这中间还有很长的路要走。当前的首要任务是：从正在进行的试点项目中得出正确的结论，对其进行调整并在本地区大力推广。

勇气和远见

在新技术领域中投资首先需要勇气，当然还需要有远见的卓识——制药行业的变革需要时间的沉积和彻底变革的方法。除此以外，一个良好的合作伙伴也是必要的：不仅能够提供生产设备，而且还拥有流程工艺专业知识，并具备风险评估、规划设计、审核认证和文件支持的能力。

智能数字在线传感器 — 发酵生产实时监控

- 可消毒和高温灭菌—适用于发酵生产过程
- ISM 智能传感器管理技术—轻松进行校准与维护，智能管理传感器全生命周期
- 精准测量和快速响应—pH、溶氧、二氧化碳控制，帮助维持细胞生长条件



METTLER TOLEDO

简单填写杂志广告问卷调查，前100名反馈者即有机会获得精美礼品一份！



扫码赢大礼

访问网站或拨打服务热线，了解更多信息。

▶ www.mt.com/cn-Magazine

☎ 4008-878-788



MTPROC

广告