

GMP 制药企业 纯化水预处理超滤工艺

目前,大多数制药企业的纯化水系统采用的是传统预处理工艺——超滤(UF)作为纯化水预处理工艺,已经得到了部分药企的青睐,在较大处理量情况下,如大于10 t/h的用量,超滤的前期投入、运行成本与出水质量相对传统工艺有其优势。本文针对制药生产用纯化水的预处理超滤工艺进行讨论,但经纯化水设备(EDI)处理之后采用超滤来降低纯化水内毒素不在本文讨论范围之内。

文 / 贺振宇

PROCESS-Tip

* 更多信息请登录:
pharm.vogel.com.cn
* 反馈编码: 210650

1 超滤膜与工艺简介

1.1 超滤工艺简介

传统制药软化水系统包括多介质过滤器、软化器及活性炭处理,可作为纯化水后处理工序制备原水。超滤工艺可完全替代多介质过滤器,其出水品质完全超过多介质过滤器,大大减轻了后续水处理过程的负担。

完整的超滤水处理系统一般

本文作者系广东安普泽生物医药股份有限公司验证总监。

由预处理部分、超滤膜装置部分和辅助设备部分(如反洗、气擦洗和就地化学清洗设备)组成。超滤系统可以去除水中的悬浮物、胶体颗粒、细菌以及大部分病毒和大分子有机物等杂质。根据行业要求不同,为了达到最终产品水的水质要求,有时还需要采用后续处理步骤,比如采用纳滤(NF)和反渗透(RO)或者离子交换树脂进行除盐。

超滤膜装置本身包括:超滤

膜组件、给超滤系统供水的进水泵、恢复超滤膜过滤性能的反洗泵和气擦洗压缩空气系统、自清洗过滤器、仪表、管道和阀门等。超滤系统设计还包括设置就地化学清洗设备,以对超滤膜进行定期化学清洗。

根据原水类型或超滤进水水质的波动等情况,超滤前也可选用其他预处理技术,如凝聚/絮凝、澄清/沉淀、气浮或颗粒介质过滤等,原水水质达到超滤进水标准的话可不需要进行上述预处理,只需配备预过滤器即可。

超滤工艺是一种过滤精度更高的水处理技术,具有抗污染、药剂用量少、水回收率高、占地面积小的特点,是用于反渗透系统预处理工艺的理想选择。

1.2 超滤膜性能特点

超滤膜组件采用高强度、中空纤维膜制造而成,具有如下优点:

- 公称孔径为 $0.03\ \mu\text{m}$,可以有效滤除细菌、病毒以及胶体等微粒,以便保护反渗透膜等;
- PVDF聚合中空纤维强度高且耐化学物腐蚀性能好,可延长膜的使用寿命;
- 亲水纤维膜丝,便于清洗,可湿性好,有助于保持性能长期稳定;

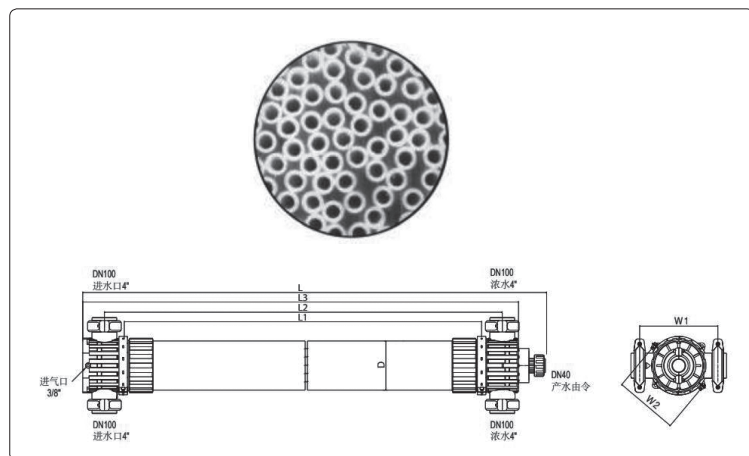


图1 中空超滤膜

● 外压式设计允许较大粒径的固态物进入,可降低对预处理工艺的要求;

● 采用 U-PVC 外壳,可避免使用成本较高的压力容器。

中空超滤膜如图 1 所示,其相关参数为:

- 结构参数:
公称膜孔径约 0.03 μm ;
公称切割分子量 MWCO 约 150 000 dal ;
过滤方式为外压式或内压式。

● 膜材料:
聚偏氟乙烯 (PVDF) 或亲水聚醚砜 (PES): 通常改性 PVDF 化学稳定性优于 PES 耐受氧化剂能力。

- 性能参数参考如下:
产水浊度 ≤ 0.1 NTU ;
> 2 μm 颗粒去除率 > 4 log ;
细菌去除率 > 4 log ;
过滤污泥密度指数 (SDI) ≤ 2.5。

● 运行参数参考如下:

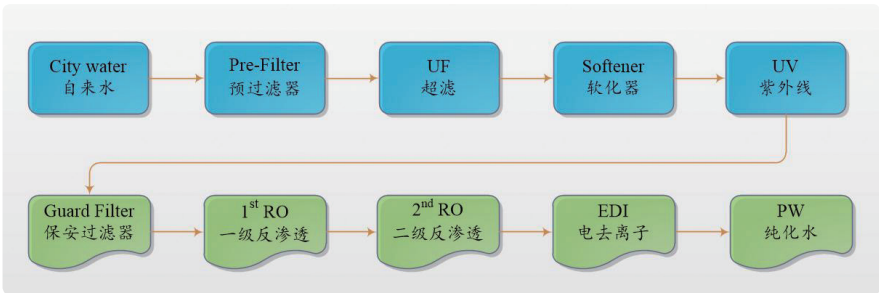


图 2 纯化水制备工艺流程简图

过滤通量 @25℃ 40~120 l/m²/hr ;
运行时 pH 值为 2 ~ 11 ;
温度为 1 ~ 40 ℃ ;
最大 NaOCl 耐受浓度为 2 000 mg/l ;
浊度 (最高耐受度) 为 300 NTU。

1.3 超滤膜组件的操作条件
超滤膜组件推荐的最大限值和设计基准适用条件见表 1。

1.4 超滤膜运行步骤
超滤膜通常采用全流过滤模式,大大节约了运行能耗。由于其运行采用的是保持产水量恒定 (即恒流) 的控制方式,因此超滤

膜跨膜压差 (TMP) 将随着过滤过程的进行不断升高。这就需要每隔一段时间,就进行一次气擦洗辅助反洗,以此来控制 TMP 的升高。在膜丝表面截留的固体颗粒,通过定期的气擦洗辅助反洗加以去除,这种反洗不必加入任何的化学清洗剂。固体污染物在定期的气擦洗辅助反洗中被除去,因此避免了其在膜丝表面的沉积。吸附在膜丝表面而不能被反洗去除的污染物,可通过在线的化学加强反洗去除。在化学加强反洗过程中,在反洗水中加入少量的化学药剂,通过短时间的浸泡 (通常为 5 ~ 10 min) 后,将化学药剂排出,超滤膜可以恢复到接近初始状态。另外,还需要对超滤膜系统进行定期的就地化学清洗 (CIP),以彻底去除污染物,恢复超滤膜性能。CIP 药剂可采用氢氧化钠、次氯酸钠、盐酸、柠檬酸等。超滤膜系统运行主要包括过滤、气擦洗、底部排水、上反洗、下反洗、正洗、化学加强反洗以及就地化学清洗几个步骤。

表 1 超滤膜组件推荐的最大限值和设计基准适用条件

参数	单位	设计基准 ⁽¹⁾	最大限制 ⁽²⁾
TSS	mg/l	< 50	100
浊度	NTU	< 50	300
TOC	mg/l	< 10	40
进水颗粒最大粒径	μm	150	300 ^d
COD _{Mn}	mg/l	< 20	60
油脂	mg/l	0	< 2
pH 范围,连续运行		6 ~ 9	2 ~ 11
pH 范围,短期清洗		1 ~ 12	1 ~ 12
操作温度	℃	25	40 ^b
运行压力	bar	3	6
跨膜压差	bar	0.2 ^a	2.1
游离氯含量,连续运行	mg/l	0.5 ^c	200
游离氯含量,短期清洗	mg/l	2000	5000

备注:
(1) 根据水源水质条件,设计基准值可以是范围;
(2) 在最大限值水质条件下运行,需要评估对系统运行性能的影响。
a: 初始运行跨膜压差值;
b: 最高温度值为短期运行,而非连续运行;
c: 按照产水 0.5 mg/l 余氯值考虑,以保证持续杀菌效果;
d: 根据水源水质和实际项目情况可以进行优化选择。

2 PW 工艺流程与讨论

前处理工艺及后处理工艺可参考纯化水制备工艺流程简图,如图 2 所示。

2.1 清洗与消毒

由于在膜上形成固体物质积



图3 纯化水前处理超滤单元



图4 纯化水后处理单元

累时膜通量会衰减,但膜组件采用周期性频繁反冲洗的方式可恢复通量。膜自身具备的良好化学稳定性、耐污染、耐余氯及耐化学清洗等特点,能够满足进行化学清洗和化学增强反洗的需求。

由于超滤工艺中通常不配置活性炭处理工艺,所以整个纯化水前处理都处于有余氯的状态(图3)。超滤不可采用巴氏消毒法,这是因为中空超滤膜不耐高温,故要采用化学消毒的方法。

2.2 除余氯

进反渗透(RO)膜之前必须去除余氯,因为RO膜不耐受余氯。超滤工艺中将采用紫外(UV)的方法来去除余氯,紫外强度可通过计算得出,并由余氯计来检查是否达到标准,如余氯未达标将通过加药(NaHSO_3)来补充,因此不再采用活性炭处理的工艺。活性炭在去除余氯后,本身也比较容易滋生微生物,但不可否认其还有去除异味及有机物的作用。通过有效去除微小颗粒、胶体、细菌、病毒及去除大分子有机物可降低总有机碳(TOC)含量。

2.3 软化器的设置

传统的软化器仍然设置在超滤工艺后,软化器的设置可降低

水的硬度,有利于更好地保护反渗透膜,并且与传统工艺一样采用热消毒的方法,这也是比较保险的做法。目前也有工艺不设置软化器,而是采用除垢剂,其化学成分及残留还需要进一步的观察,当前并不推荐更多地引入其他化学物质。

2.4 其他设计思考

两路超滤设计可同时使用50%负荷,当一路超滤需要清洗、更换或膜损坏时,另一路超滤单独运行也可达到生产保障。当然,一路超滤冗余设计通过在线完整性测试及跨膜压差监测,可发现损坏的膜,将损坏的膜两端阀门关闭,使用其他未损坏的滤膜,也能达到要求的产能及设计风险控制的目的。

两级RO中,第一级RO采用非耐高温膜作为前处理,第二级RO膜与EDI为后处理工艺,也是一种思路,这样可以采用非耐高温RO来降低膜成本。后处理即使仅采用一级RO和EDI也不会违反GMP的要求,后处理段仍然采用耐高温RO及EDI保持巴氏消毒的能力(图4)。因此将第一级RO设置于前处理不存在违反法规的风险。

后处理过程仍然建议采用传统RO和EDI的方式进行,本文不再赘述。

结束语

目前,超滤工艺作为纯化水制备的前处理在制药行业的使用并不广泛,大多数企业还是采用传统的纯化水前处理工艺,究其原因主要在于超滤工艺作为纯化水制备的前处理,成本比传统的多介质过滤器略高,用于处理水量较高的工厂才能达到投入成本的平衡。另外,工程人员习惯于传统工艺,不愿意进行新的尝试,担心出现工艺上的风险,或者未完全理解超滤工艺及整体工艺设计的风险控制手段。超滤工艺的出水水质明显优于传统多介质过滤器,这也减轻了后续工艺的压力,确保了纯化水或者注射用水的品质。超滤工艺的维护相对容易,反洗为自动持续进行,根据跨膜压差及产能下降的程度进行化学清洗,大约3~5年更换超滤膜即可。膜技术也在不断地发展中,目前主流制药纯化水机供应商均具备成熟的超滤前处理工艺,也不断有国内制药企业新建项目陆续投入使用。