

制药行业纯净蒸汽系统设计关键点探讨

作为常用加热和灭菌介质的纯净蒸汽——在制药工艺中被广泛地使用。因此，各国的制药规范中都对纯净蒸汽的品质做出了严格的规定。本文将从制药蒸汽工艺应用的角度出发，探讨洁净蒸汽系统的设计要点，以及如何保障灭菌工艺效果。

文 / 杜云川

PROCESS-Tip

* 更多信息请登录：
pharm.vogel.com.cn
* 反馈编码：220516

纯净蒸汽系统是药物生产的重要组成部分，本文将从“质量源于设计”的角度出发，通过介绍纯净蒸汽的品质要求、潜在风险点以及纯净蒸汽系统设计的关键点，给出符合 GMP（药品生产质量管理规范）要求的系统设计解决方案。

1 纯净蒸汽的质量标准

在讨论纯净蒸汽的纯度要求之前，有必要先考虑用于药物生产的水的纯度要求。这是因为蒸汽的纯度常常是由其冷凝物的纯度定义的，并且在判定冷凝物的纯度时，通常会参照已公布的水纯度标准之一。所以纯净蒸汽的纯度要求通常为，蒸汽冷凝水的纯度达到注射用水标准。

从灭菌效果来看，除了纯度之外，纯净蒸汽的品质也是核心的控制因素。蒸汽品质为气体中饱和蒸汽所占百分比，或者更确

切地说，为气体中蒸汽与汽水混合物的质量比。欧洲标准机构已经为用于设备消毒的蒸汽制定了专门标准（EN285，HTM2010 和 HTM2031 标准），其中涵盖了饱和蒸汽的干度标准、过热程度及存在的不凝气的体积标准。

2 纯净蒸汽系统设计的关键问题

在设计生物制药行业的纯净蒸汽和冷凝水系统时，必须考虑两个关键问题：腐蚀问题和微生物滋生的预防。

2.1 腐蚀问题

纯净蒸汽系统的电导率非常低，导致其中的介质非常具有侵蚀性，离子也特别活跃。同时，与一般的工业蒸汽系统不同，洁净和纯净蒸汽系统中不含腐蚀抑制剂。这意味着，在工业蒸汽系统中常用的碳钢、铜锡合金和青铜组件，在洁净和纯净蒸汽系统中将很快就会遭受腐蚀。因此，用于这些系统的金属组件的材质至少要为 316L 不锈钢。使用的非金属材料则包括 EPDM（三元乙

丙橡胶）和 PTFE（聚四氟乙烯）。

但即便是使用了 316L 不锈钢的组件，在高纯度蒸汽系统中也经常会遇到被称作“过氧化腐蚀”的特殊形式的腐蚀。在这种腐蚀中，不锈钢表面的钝化膜会被破坏，形成一层红色、棕色或黑色的膜。这层膜通常是稳定的，不会对药物产品造成威胁。然而，有时形成的膜是粉末状的，它会与表面分离，使得与蒸汽接触的设备发生褪色。如果这种情况发生，并且药物制造商认为这可能会对产品造成污染，蒸汽发生器和系统就需要清理；此时，采用的是一种被称为“去除过氧化腐蚀”的工艺。清理的方法有很多种，但它们全都需要用化学处理的方式去除表面层，实质上是一种腐蚀工艺。在去除过氧化腐蚀后，必须采用特定工艺重新使不锈钢表面形成钝化层，因为该钝化层可以起到防腐作用。

2.2 预防微生物的生长

在一定运行压力下的蒸汽可以杀死细菌和它们的孢子，所以在纯净蒸汽系统中持续与蒸汽接

本文作者系斯派莎克工程（中国）有限公司制药行业拓展经理。

触的部分都是无菌的。然而，如果冷凝水在系统中积聚并发生了冷却，那么这些积聚的水可能会提供一个非常适合细菌生长的环境。尽管这些细菌碰到蒸汽时可能还是会被杀死，但它们的分解产物，包括内毒素在内，仍有可能存在，因为通常的洁净和纯净蒸汽系统内的温度并不能破坏内毒素。

3 纯净蒸汽系统的一般设计要求

用于洁净和纯净蒸汽系统的给水纯度非常高，这使得它的腐蚀性非常强，可以使得常用于工业蒸汽系统的碳钢迅速就被腐蚀。这不仅会损坏组件和管道，而且还会导致蒸汽的污染。系统中组件的任何腐蚀都能迅速扩散，导致“过氧化腐蚀”现象形成。腐蚀产物也将被蒸汽沿系统夹带到其他使用蒸汽的地方。为了避免这种情况发生，用于高纯度蒸汽系统的组件必须由耐腐蚀的不锈钢制造。常用的不锈钢以及其成分组成如表 1 所示。

对于非金属材料（如塑料、合成橡胶或粘结剂）的使用，则取决于制药企业的具体需求，材质应符合 FDA 21 CFR Part 177（《联邦法规 21 章》第 177 款）和美国药典（USP）VI 级的相关要求。

表面光洁度是系统设计需要考虑的另外一个核心关键点。提高表面光洁度，主要是为了降低微生物在表面缝隙生长的风险，从而维持系统的无菌状态。由于蒸汽温度很高，大部分菌体都会被杀死。然而，热原质、菌体死细胞是无法去除的，这将导致不可容许的污染。另外，对材质表面进行抛光也是为了提高材质的

表 1 纯净蒸汽常用不锈钢的成分组成

常用不锈钢 元素\型号	AISI 304	AISI 316L	AISI 316Ti
	质量占比 (%)		
铁 (Fe)	66.4 - 74	65	65
碳 (C)	最高 0.08	0.03	0.08
铬 (Cr)	18 - 20	17	16 - 18
锰 (Mn)	最高 2	2	2
镍 (Ni)	8 - 10.5	12	10 - 14
磷 (P)	最高 0.045	0.045	0.04
硫 (S)	最高 0.03	0.03	0.03
硅 (Si)	最高 1	1	1
钼 (Mo)	—	2.5	2 - 3
钛 (Ti)	—	—	最高 0.7

耐腐蚀性。由于制药企业对于生物制药业中洁净系统（洁净和纯净蒸汽、注射用水、纯水和洁净气体等）的无菌要求非常高，管道系统、设备和组件都需要达到特定的表面光洁度。通常以机械“粗糙度”（单位为微米或微英寸，Ra 即表示算术平均粗糙度）或“粒度”（如 180 粒度）对表面光洁度进行度量。

4 纯净蒸汽的产生

常见的纯净蒸汽发生器有两种：热虹吸型发生器和降膜式蒸发器。

热虹吸型发生器如图 1 所示，有一个连接到立式再沸器的立式压力容器。蒸汽在再沸器的管壳表面产生，并被排放到容器的气相空间中。当蒸汽在再沸器中生成并被排出时，就会形成压差，使更多的水从容器流至再沸器。因为容器中的水接近沸点，有一些液体会闪蒸成蒸汽，这会在洁净蒸汽中生成一些液滴。在设计上，压力容器相对较大、较高，这可以降低蒸汽的速度，从而达到分离出水滴的目的。此外，热虹吸型发生器通常还会在出口处安装一个除雾器或者挡板。

降膜式蒸发器如图 2 所示，

其中的水会沿着管束流下，在下落过程中被加热。在管束底部，蒸汽会被排放到围绕着管束的夹套底部。这样的设计使得保有的水量非常少，将排放的要求降到了最低，并减少了因闪蒸而产生的水滴。设置在管束外壁和夹套内壁间的挡板使蒸汽以螺旋的路线向上移动。蒸汽中混入的任何液滴都可以通过与挡板或壁的碰撞除去。

由于在纯净蒸汽发生器中不能使用防腐剂，但制药企业对于蒸汽纯度又有着较高要求，且给水的离子俘获能力极强，所以发生器中与产品接触的表面材质必须耐腐蚀，通常使用 316L 不锈钢。纯净蒸汽发生器的卫生型结构包括，在一切可能之处使用环形轨道钨极惰性气体保护 (TIG) 焊接，

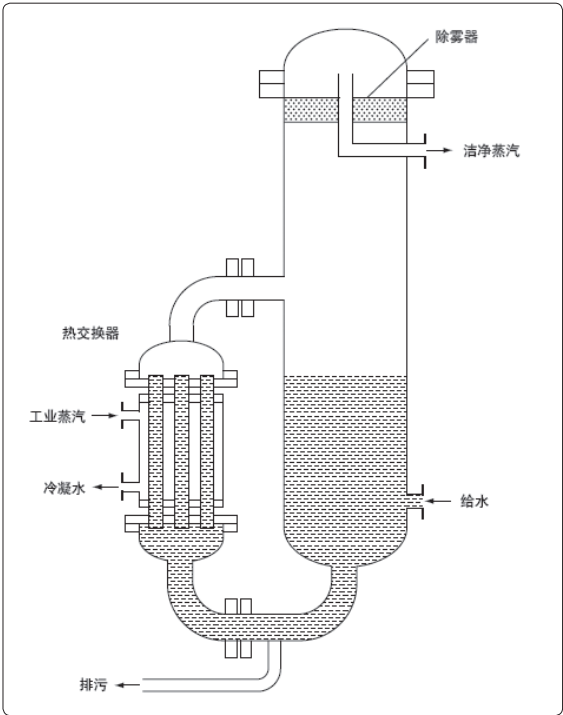


图 1 热虹吸型发生器

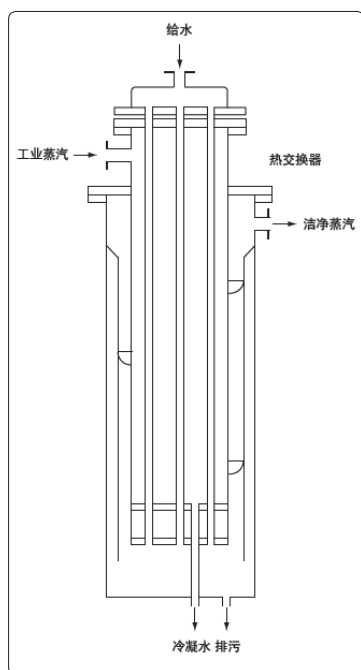


图2 降膜式蒸发器

或使用机械焊接并在焊接后将内表面研磨光滑。另外，所有可拆卸的连接都应设计为卫生型设计；推荐使用管道对接焊或采用卫生型卡箍连接，应注意法兰和螺纹连接不属于卫生型连接。为了避免可能的交叉污染，应使用工业蒸汽作为热源的热交换器，而蒸发器也应为双层管板，管形设计如图3所示，这样才能防止纯净蒸汽被加热介质污染。

在配置上通常还会使用一台装有电导率仪和报警装置的取样冷却器，用来监测纯净蒸汽冷凝水的纯度。冷凝水的电导率可以提供有关分配蒸汽是否适合及适用方面的信息，决定它最终是否可以使用。

5 纯净蒸汽的分配

纯净蒸汽分配系统的关键要求是将蒸汽输送至使用点，并确保蒸汽无污染，保持干燥、饱和的状态，且不能过热。用于一般蒸汽分配系统的基本原理也同

样适用于洁净和纯净蒸汽系统，但是有一些显著的差别，主要体现在对结构材质和卫生设计的要求上。

5.1 管道口径

与工业蒸汽一样，应确定正确的纯净蒸汽分配系统管线尺寸，以防止腐蚀和噪音。通常发生器压力保持在3~4 bar g，以尽量减少管线口径、降低热损失、减少安装费并提升蒸汽的干度。管道选型的流速不宜过快，最高不得超过35 m/s。主管道流速应控制在10~15 m/s，分支管道流速应控制在25 m/s左右。

5.2 排除空气

在启动或停止运行时，分配系统中会不可避免地存在空气或其他不凝气体。这些气体必须除去，否则就会造成制程中杀菌的不充分。这是因为空气是有效的绝热体（即便是混在蒸汽中）——1 mm厚的空气膜与一层15 m厚的铜墙具有相同的热阻，在实际运行过程中，存在于换热表面或杀菌表面的这层空气膜，将会降低冷凝水膜接触面的温度，从而导致杀菌不充分。为了有效、自动地将空气和其他不凝气体排出

分配系统，应将压力热平衡式洁净型排空阀安装在下列设备上：输送主管、分离器、反应器、高压灭菌器及其他设备。

5.3 排除蒸汽中携带的水滴

一般而言，制药企业会要求由纯净蒸汽发生器产生的蒸汽非常干燥，因为夹带的水滴会影响蒸汽的电导率和纯度等级。然而，只要蒸汽离开发生器进入分配系统，由于发生热损失，水蒸汽就会开始凝结，这将导致蒸汽品质的降低。

在蒸汽到达用汽点前，降低压力可以排除其中的水滴，使蒸汽在要求的压力下达到饱和温度。从系统的设计来看，只用疏水阀可能不能完全将水滴从蒸汽中除去，因此还需要在用汽点调节阀前后安置一个汽水分离器。如果分离器位于调节阀的上游，还可保护调节阀以免发生水锤（抽丝现象），使调节阀膜片免受冲击损坏。

5.4 取汽

良好的工程惯例指出，从主管或输送管线取汽应从管道的顶部，而不是底部取汽，如图4所示。这种做法将有助于保证蒸汽在从

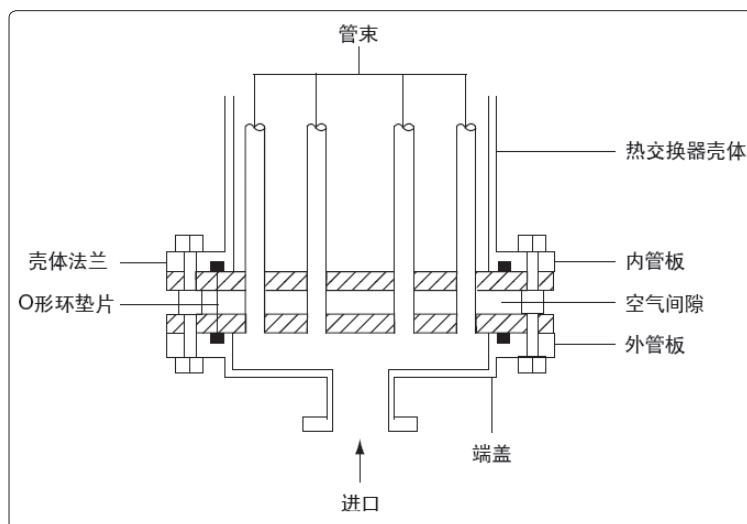


图3 管型设计

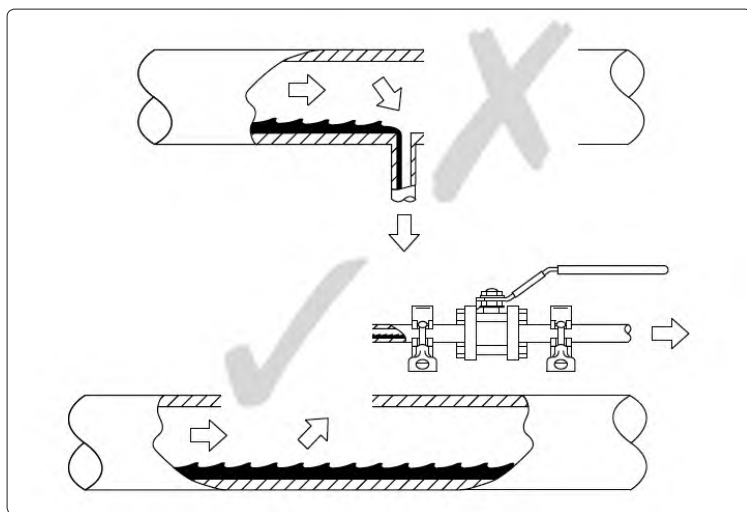


图 4 取汽方式

主管线输送到支管线的过程中保持干燥状态。

5.5 冷凝水排除

积聚冷凝水的区域可能是细菌和微生物繁殖的理想环境。由于细菌和微生物可能会产生系统不可接受的大量内毒素，所以它们是导致系统失效的潜在因素。为了尽可能地减少分配系统内的冷凝水积聚，应遵守下列通用性指南：

- 管道应保证倾斜，使冷凝水直接向下安装疏水阀的位置流动；典型水平管道的倾斜度应至少为 1 : 100。

- 管道应支撑良好，避免下垂，从而尽可能地减少可能积聚冷凝水的死点。

- 应在冷凝水可能积聚的所有位置安装疏水阀。例如，在控制阀和隔断阀的上游、直管道的底部和任何系统的低位上，至少应每间距 30 m 就安装 1 个疏水阀。

- 对于 4" 以内的输送管道，集水槽的尺寸应与之相同，对于 6" 或更大的管道，集水槽的尺寸应比其小一号或两号。集水槽应安装在底部，避免造成冷凝水的再次积聚。

- 疏水阀应垂直向下地排放集

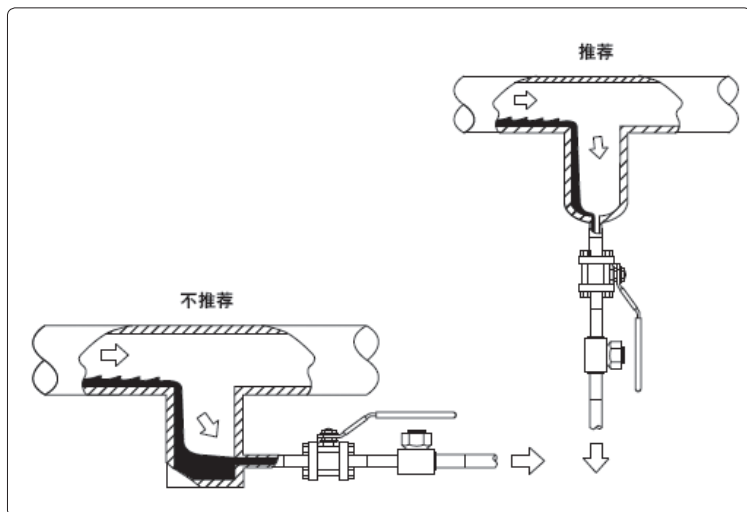


图 5 排水方式



上海意发玛制药设备有限公司

E-PHARMA (SHANGHAI) PHARMACEUTICAL EQUIPMENT CO., LTD



We are **E-Pharma**
sanitary heat exchanger
supplier

我们是 **意发玛**
卫生级换热器提供商

Your good **Partner**
良好的 **合作伙伴**

Specialized, Focus, Try for the Best
专业、专注、精益求精

Web: www.epharmatech.com

E-mail: info@epharmatech.com

Tel: +86-21-32503721 32503722

No.39, Xinjin Road Qingpu District, Shanghai, PRC

中国·上海市青浦区新金路39号

广告

水槽中的冷凝水，避免冷凝水积聚，如图 5 所示。

6 关键阀门的选择

6.1 蒸汽疏水阀

简单地说，蒸汽疏水阀的目的是自动排放冷凝水，保持系统中蒸汽的干度。用于洁净和纯净蒸汽系统的疏水阀通常有以下两类：①主管疏水阀，用于除去制程连接上游的主输送管道系统中的冷凝水；②制程排液疏水阀，用于除去制程中的冷凝水，如在工艺管道、储罐、反应器等上的 SIP（就地消毒）应用。

对于实际应用，本文推荐两种不同类型的疏水阀：

①热动力型疏水阀。其运行基于速度原理，会将速度较低的低温冷凝水排出，当受到速度较高的高温冷凝水或蒸汽冲击时，阀门就会关闭。这种疏水阀防止堵塞的能力较差，因而不能应用在蒸汽可能夹带固体残留物的场合，如生物反应器的 SIP 中。当出现故障时，这种疏水阀通常会处于打开的状态。热动力型疏水阀适合用在洁净蒸汽的输送主管，和疏水阀持续暴露在蒸汽下的场合。

②压力平衡式热静力疏水阀。其运行原理是利用蒸汽和冷凝水之间的温差进行疏水。这种疏水阀有一个填充酒精 / 水混合物的液囊，在一定的温度下会膨胀，堵住蒸汽流；但是会对低温的冷凝水打开。这种疏水阀在安装上需要在阀前有一段散热直管段，对于低于饱和曲线 $2 \sim 5^{\circ}\text{C}$ 的液囊，散热直管段需要 300 mm 到 450 mm 左右的长度。

如果是工艺制程应用的疏水阀，还需要增加以下标准：

- 良好的排水能力 / 清洁能力，内表面光洁度通常要达到 180 粒度或 $0.5 \sim 0.6 \mu\text{mRa}$ （即 $20 \sim 25$ 微英寸）。这样便可以使所有的制程杂质在 SIP 循环中都能轻易地流过疏水阀；

- 为了能快速拆分阀体，便于清洁和维护，通常采用卡箍型阀体；往往需要频繁地拆分腔体，有时在每个批次之后都要进行拆分；

- ASME BPE 2007 规定了疏水阀底部的排液角度应至少为 15° ，以便于排液。

6.2 隔断阀

纯净蒸汽系统中用于隔断的阀主要有两种类型：隔膜阀和球阀。虽然选择哪种阀门取决于实际应用，但从卫生的角度看，隔膜阀更好。然而，隔膜阀不适合在蒸汽压力超过 $1.5 \sim 2.0 \text{ bar g}$ （即 $20 \sim 30 \text{ psi g}$ ）的环境下连续使用，并且其阀门是常开的。因此，对于这种情况下的分配系统，应选择卫生设计的球阀，因为其设计坚固，可以连续使用。如前文所讨论的，如果蒸汽供给是连续的，蒸汽的自杀菌特性应能保证无菌运行。

6.3 压力控制

用汽点减压最简单的方法就是采用一个卫生设计的直接作用减压阀。蒸汽会进入阀门底部的进口并穿过阀座。作用于膜片下侧的压力会抵消弹簧力，该弹簧力可以通过调节螺栓进行设定。调节阀门开度可以保持力平衡，提供稳定的下游压力。对于需要非常精确的压力控制或需要非常大的压力降的应用情况，应使用卫生设计的电动或气动控制阀。

需要注意的是，任何用于蒸汽系统的调节控制装置，如压力

控制阀，必须供给干燥的蒸汽，蒸汽不能夹带水滴，以避免阀座表面发生抽丝现象。因此，还需要在阀前安装高效汽水分离装置。

6.4 取样

根据工艺需要，应通过可接受的取样技术检测蒸汽的纯度。蒸汽的一部分气流可以通过一个装有取样阀的取样冷却器。如果取样的目的是为了检测内毒素或热原质，取样冷却器、管道和阀门应为卫生型结构。取样冷却器通常安装在发生器、输送管道上的各点和 / 或用汽点上。在发生器处安装取样冷却器时，通常还会安装电导率监测仪和报警装置。

结语

在设计纯净蒸汽系统时，制药企业应从制药 GMP 的角度出发，在设计阶段就开始考虑如何控制污染，防范风险，以确保蒸汽在达到制程时具备良好的品质和纯度。本文主要从纯净蒸汽系统关键设计点的角度出发，提出了一些见解，希望能够为制药企业在提升纯净蒸汽系统质量方面提供有益的参考。