

浅谈制药行业 纯化水系统微生物控制

纯化水是制药生产的重要组成部分——纯化水具有理化指标与微生物指标，前者一些小型水处理厂家都能够达到，但后者却不是所有设备厂家都能达到的。纯化水系统微生物滋生的原因有哪些？设计上又有哪些需要注意的潜在风险？本文将从“质量源于设计”的角度出发，为读者们进行分析，并给出推荐的解决方法，从而帮助制药企业在满足药典标准的情况下尽可能地延长纯化水系统的消毒周期。

文 / 张春红 赵家照 王飞来 周荣兵

PROCESS-Tip

* 更多信息请登录：
pharm.vogel.com.cn
* 反馈编码：220726

一些制药企业虽然安装调试了纯化水系统，但在其消毒周期内却频繁遇到微生物指标超出《中华人民共和国药典》（以下简称“药典”）规定的 100 CFU/ml 标准，最终被迫不断缩短进行巴氏消毒的周期。曾有人对国内制药企业的消毒周期进行了统计，得出纯化水分配系统最长的消毒周期是 6 个月，最短的消毒周期是 2 周。频繁的消毒不仅会造成水系统各部件功能下降，而且会对企业的生产排产计划造成一定影响。那么如何才能做好纯化水系统的微生物控制？本文接下来将对其进行探讨。

纯化水系统总体分析

纯化水系统通常由制备和分配系统两部分组成，制备系统的功能是通过多道工序步骤将原水（通常是自来水）处理为符合药典

标准的水。分配系统的功能是通过分配泵将符合药典标准的水输送到各个使用点。整个水系统的微生物控制不仅要求施工、安装和运行参照 GMP（药品生产质量管理规范）法规、ASME/ISPE（美国机械工程协会 / 国际制药工程协会）指南等要求进行，还要求在水系统设计阶段就要对微生物控制加以考虑。

制备系统微生物控制

制备系统的目标是将原水中的微生物去除，从设计上要考虑的是通过不同工序步骤将微生物逐

步去除，而不能仅仅用一个工序步骤进行去除，同时要尽可能避免自身微生物的快速滋生。常规纯化水系统处理工序如图 1 所示。

在制备系统中，多介质过滤器用于悬浮物、大颗粒物和胶体等杂质的初步去除；软化器主要用于降低 Ca^{2+} 和 Mg^{2+} 等离子的浓度，从而降低水的硬度；活性炭过滤器作用是去除余氯和降低 TOC（总有机碳）——由于活性炭具有巨大的表面积，可以很好地吸附和降低 TOC，但在吸附有机物的同时，这也导致活性炭过滤器成为微生物滋生的天然温

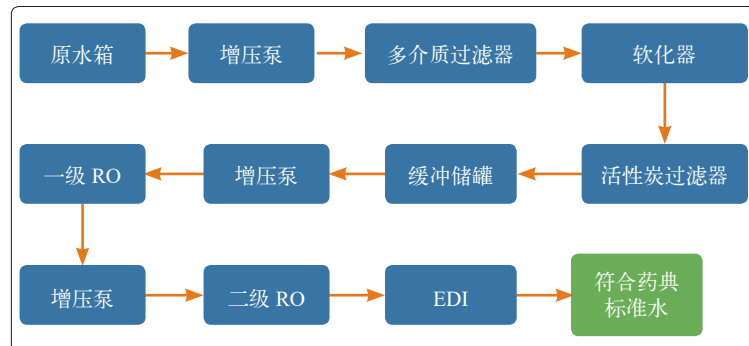


图 1 常规纯化水系统处理工序（RO：反渗透；EDI：电去离子）

本文作者均就职于无锡药明合联生物技术有限公司。

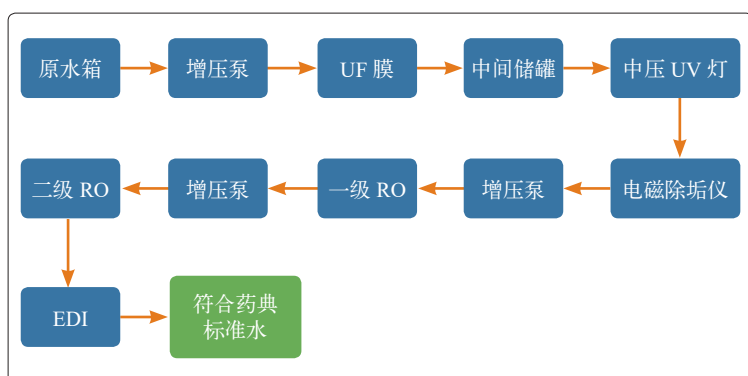


图2 推荐的纯化水系统处理工序

床。由于多介质过滤器、软化器和活性炭过滤器自身都没有去除微生物的能力，反而会导致微生物快速滋生，这就要求制药企业定期对多介质过滤器、软化器和活性炭过滤器进行巴氏消毒。活性炭过滤器由于更容易导致微生物的滋生，部分企业甚至不得不采用工业蒸汽的方法来保证微生物杀灭效果。

基于“质量源于设计”的理念，我们应采用UF（超滤）膜替代多介质过滤器和活性炭，用电磁除垢仪替代软化器，用中压UV（紫外线）灯替代活性炭来去除余氯。推荐的纯化水系统处理工序如图2所示。

UF膜属于一种膜过滤技术，采用错流过滤方式。UF膜不仅对悬浮物、大颗粒物和胶体有一定去除能力，还可以对病毒和微生物等进行有效拦截和去除。为了防止膜丝表面污堵，UF膜需要定时进行气水洗。在气水洗过程中添加次氯酸钠，就可以对膜丝表面的微生物进行杀灭控制。

电磁除垢仪通过电磁感应线圈对水施加一定磁场来改变水及溶解离子特性，从而达到降低水硬度的目的。在降低水硬度的同时，磁场能量还能控制原水中微生物的繁殖和生存。

UV灯的主要作用是去除余氯，保护后面工序的RO膜不被氧化。但是UV灯在去除余氯的同时也可以破坏微生物体内的RNA（核糖核酸）和DNA（脱氧核糖核酸），从而破坏细胞的代谢、遗传和变异功能，最终导致细胞结构死亡。ISPE中推荐的用UV灯去除余氯的照射剂量是其消毒剂量的20倍以上，所以在用UV灯去除余氯的同时还可以将微生物杀灭，杀灭后产生的内毒素可

以被后面工序的RO膜有效拦截去除。UV灯对微生物细胞破坏机理如图3所示。

本文推荐使用中压紫外灯，这是因为中压紫外灯相比低压紫外灯具有一大优点：照射后的微生物细胞不可修复。中压多波段和低压单色紫外灯对微生物杀灭对比如图4所示。

采用UF膜替代多介质过滤器和活性炭，用电磁除垢仪替代软化器，用中压UV灯替代活性炭后，整个制备过程中产生的微生物都可以得到逐步的去除。此时再辅以周期性对RO膜和EDl设备进行巴氏消毒或是化学消毒，整个制备系统中的微生物就可以得到很好的控制，其产水微生物数量即可远低于药典中的微生物指标。

这里还需要特别说明一点，通常纯化水制备系统在待机情况下，会设置小循环来防止微生物快速滋生。在小循环状态下管路

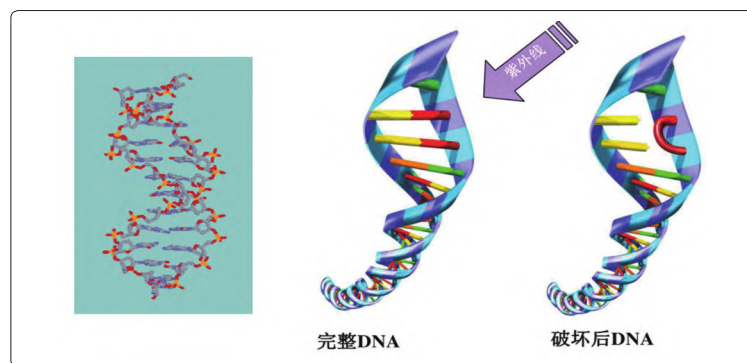


图3 UV灯破坏微生物细胞的机理

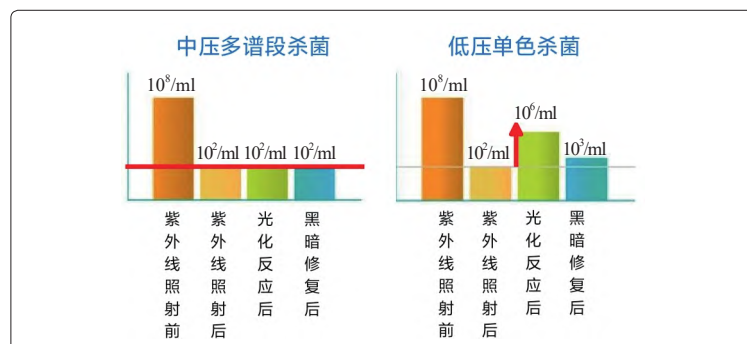


图4 中压多波段和低压单色紫外灯杀菌效果对比

依旧达不到湍流状态, 因此最好在设计上取消小循环, 通过其他手段来保证制备系统一直处于正常产水状态。

分配系统微生物控制

在讨论分配系统的微生物控制之前, 我们需要先了解一下微生物的生长规律。典型的微生物生长曲线包括 4 个时期: 迟缓期、对数期、稳定期、衰亡期, 如图 5 所示。

• 迟缓期

在这一时期, 微生物生长速率常数为 0, 菌体粗大、RNA 含量增加, 代谢活力强、对不良环境的抵抗能力下降。

• 对数期

该时期是微生物生长速率最快的时期, 在这时期微生物代谢旺盛、酶系活跃, 活细菌数和总细菌数大致接近, 细胞的化学组成形态、理化性质基本一致。

• 稳定期

这一时期是活细菌数保持相对稳定、总细菌数达到最高水平、细胞代谢产物积累达到最高峰的时期, 微生物营养的消耗大, 营养物比例失调。

• 衰亡期

在这一时期, 细菌死亡速度大于新生长速度, 整个群体出现

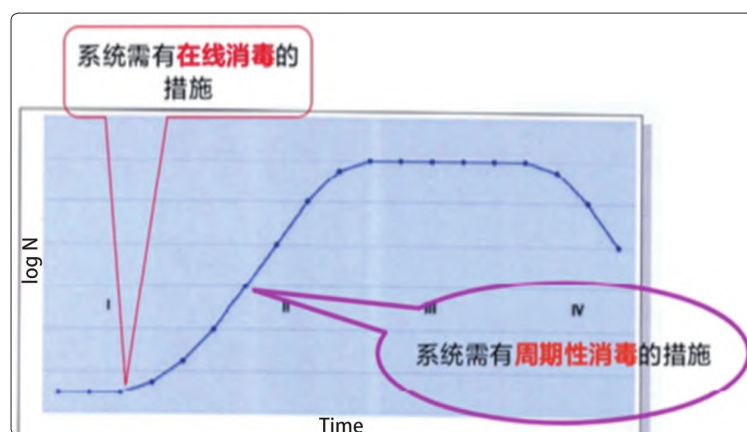


图 6 微生物控制曲线

负增长, 细胞开始畸形, 细胞死亡并出现自溶现象。

纯化水并不是无菌的物料, 只是其中不含营养物质, 不利于微生物生长而已。根据如图 6 微生物控制曲线所示, 分配系统必须有在线消毒措施和周期性消毒措施, 在线消毒是将微生物压制在迟缓期, 而在系统微生物存在向对数期发展的趋势时, 则需要进行周期性的离线巴氏消毒。所以纯化水分配系统消毒推荐采用在线中压 UV 灯消毒 + 周期性离线巴氏消毒的方式。

在分配系统中, 如果能够做好对微生物的控制和在线消毒, 能够始终将微生物压制在迟缓期, 那么就可以延长分配系统的离线消毒周期间隔。反之, 如果分配系统中没有降低微生物负荷的手

段, 又没有在线消毒的配置, 那么系统中的微生物将很快进入对数期, 离线巴氏消毒的周期自然就会相应变短。这也是本文推荐在纯化水分配系统中采用在线中压 UV 灯消毒 + 周期性离线巴氏消毒方式的原因。

结语

做好整个水系统的微生物控制不仅要求制药企业在系统施工、安装和运行时参照 GMP 法规、ASME/ISPE 指南等要求进行, 还要求企业在制备系统设计工序上考虑采用多道工序对微生物进行逐步去除, 在分配系统设计上考虑采用在线的消毒措施, 再辅以周期性的巴氏消毒。只有这样, 微生物才可以得到很好的控制, 系统的消毒周期可以得到一定延长。在本文中, 笔者主要从纯化水设计理念上提供了一些见解, 希望能够为制药企业解决微生物控制提供有益的参考。

【参考文献】

- [1] 钱应璞. 制药用水系统设计与实践 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2001.
- [2] 靖大为, 席燕林. 反渗透系统优化设计与运行 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2016.
- [3] 张功臣. 制药用水系统 (第二版) [M]. 北京: 化学工业出版社, 2016.

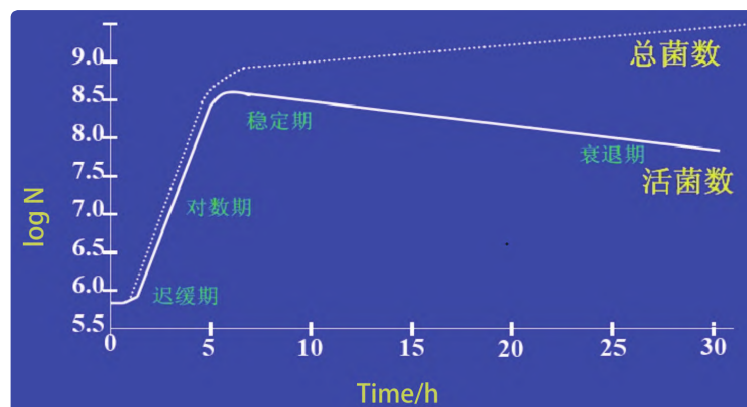


图 5 典型的微生物生长曲线