# 制药用水循环分配系统的污染风险及消毒灭菌方法

# Contamination Risk and Sterilization Method of the Pharmaceutical Water Storage and Distribution System

吴　雨，喻博文，赵兴平，陈富超，杨　磊*

（中国医学科学院医学生物学研究所，云南昆明 650118）

WU Yu, YU Bowen, ZHAO Xingping, CHEN Fuchao, YANG Lei*

(*Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences, Kunming 650118*)

**摘要：**制药用水循环分配系统在日常运行中虽然是“密闭”系统，但产水设备的不确定性、循环分配系统的设计及结构合理性、运行的维护和保养均存在潜在的污染风险。为了规避循环分配系统所存在的潜在风险，同时消除已造成的系统污染，该文将制药用水循环系统的污染分为内源性和外源性 2 个方面来进行讨论，针对不同类型的系统污染提出合理的应对措施，并进行比较分析，以期为循环分配系统的设计和日常运行维护提供一定的参考。

**关键词：**制药用水；循环分配系统；污染；消毒灭菌

**中图分类号：**TQ460　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1001-8255(2025)04-0559-05

**引用：**吴　雨, 喻博文, 赵兴平, 等. 制药用水循环分配系统的污染风险及消毒灭菌方法 [J]. 中国医药工业杂志, 2025, 56(4): 559-563. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.04.019

制药用水在生物药、化学药、中药等药品的生产过程中都是用量大且广泛的工艺辅料，其质量直接关乎终产品质量。ChP 2020 年版四部通则《0261 制药用水》中提到，制药用水因使用范围不同，主要分为饮用水、纯化水、注射用水和灭菌注射用水。

在常规药品的生产中，制药用水主要通过循环分配系统进行供应，所以水污染的风险控制主要在于控制循环分配系统的污染风险。循环分配系统的污染主要分为外源性污染和内源性污染，前者集中在循环分配系统之外，主要是水制备设备引入的污染；后者则来源于循环分配系统内，主要体现出系统设计和维护阶段的问题。

本文着重分析、讨论了相关的污染风险，并提出针对不同类型系统污染的合理应对措施，为制药用水的质量控制提供思路及理论基础。

**收稿日期：**2024-11-26

**作者简介：**吴　雨 (1992—)，男，工程师，从事机械工程、电气工程、暖通空调、给水排水工程、生物制药工程的研究。

**通信作者：**杨　磊 (1976—)，男，工程硕士，高级工程师，从事给水排水工程、暖通空调、生物医药工程、消防安全技术及工程项目管理的研究。

E-mail：719479918@qq.com

## 1　循环分配系统

制药用水循环分配系统的主要作用是在药品生产过程中提供纯化水和注射用水，具有“密闭”特性，在整个生产中用于生产相关器材或设备的清洗以及溶液的配制。若循环分配系统出现污染，则代表整个生产过程中的设备、器材和溶液都可能出现污染和交叉污染，进而导致企业遭受严重的经济损失。

如图 1 所示，循环分配系统主要由储水罐、循环泵、换热器、循环管路、使用点和自控系统构成。储水罐中的水通过循环泵以合适的压力和流量，借由循环管路输送到各个使用点，整个过程都配有自控系统，可根据用水情况实时调节系统状态，以保证水的温度和流量等参数满足生产工艺需求。其中，水的质量指标主要通过日常的在线分析和离线取样分析来进行监控。

## 2　循环分配系统的污染

循环分配系统的污染主要分为内源性和外源性两类。外源性污染的来源主要为制水设备。控制外源性污染需对制水设备进行合理管理，确保制水设备正常工作。制水设备的管理涉及其结构分析和关

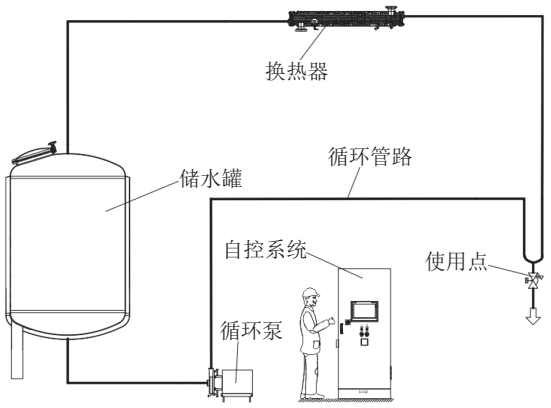



**图 1　循环分配系统示意图**

Fig.1　Schematic Diagram of Storage and Distribution System

键环节维护及保养等方面，不同类型的制水设备需具体分析。新安装的循环分配系统出现污染，可能是因为系统设计缺陷和安装不当，而长期运行后突然出现的污染多由系统运行、维护、保养等环节出现偏差导致。

**2.1**　外源性污染

目前广泛使用反渗透（reverse osmosis，RO）和电去离子（electrodeionization，EDI）技术制备纯化水。如图 2 所示，RO 端的常用形式为双极反渗透（RO+RO）；如果原水的水质较差，可使用双极反渗透加电去离子（RO+RO+EDI）形式。RO 是重要的纯化水制备环节，能阻挡所有溶解性盐及相对分子质量大于 100 的有机物进入循环分配系统，但允许水分子透过。同时，RO 膜还能过滤除去直径 >$10^{-3}$ μm 的污染物，有效降低循环分配系统的潜在污染风险，所以合理设计和维护 RO 体系能保证制取的纯化水安全。

制备纯化水主要以饮用水为原水［需满足《生活饮用水卫生标准》（GB 5749—2022）的要求］，同时需要控制微生物和颗粒物污染等一些关键指标。因此，原水需要经过多介质过滤、活性炭过滤、软化等预处理（图 2）。多介质过滤器包含 2 种以上且直径不同的过滤介质，目的是去除水中悬浮的大颗粒杂质。活性炭过滤器主要采用椰壳活性炭吸附水中的有机物和细小悬浮物等杂质。软化器的作用主要是通过软化树脂去除水中的钙镁离子。

即便是正常运行，随着使用时间的推移，也存在部分小粒径过滤介质在反洗过程中被冲走，或因使用时间过长而性能降低的情况。这将导致过滤和软化效果下降、预处理水的浊度和硬度等参数达不到设计要求，造成 RO 膜的堵塞和结垢，最终使产水质量达不到纯化水的要求，污染后端纯化水循环分配系统。因此，在日常运行中应关注相关过滤介质的状态，通过添加或更换措施来保证预处理阶段产水性能的稳定。

除了预处理阶段的过滤、吸附和软化等步骤之外，还需考虑化学品的添加与控制。例如，添加次氯酸钠一直是纯化水制备系统中微生物控制的常规手段。在水中，液氯、次氯酸钠、次氯酸钙经过与细菌、有机物等反应后剩余的氯量称为游离氯（以下称为“余氯”）[1]。《生活饮用水卫生标准》（GB

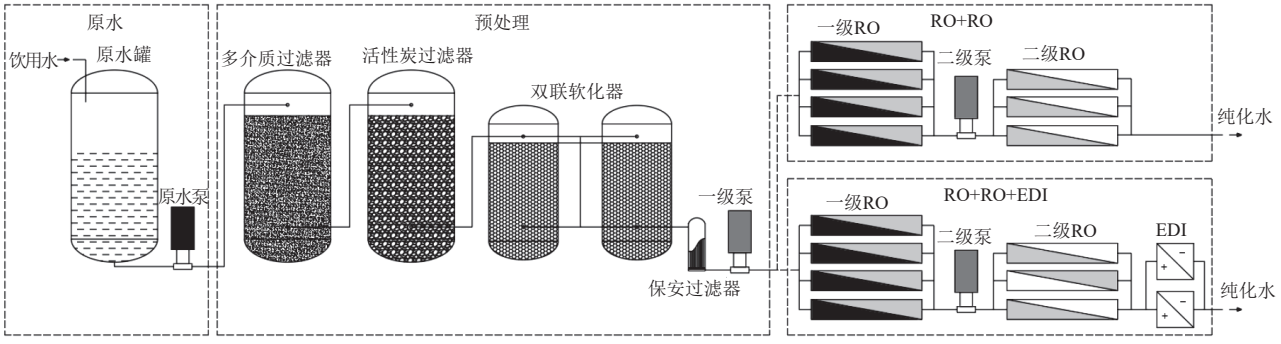



**图 2　RO 体系流程图**

Fig.2　Flow Chart of RO System

5749—2022）要求，经该方式消毒后水中的余氯浓度应≥ 0.3 mg/L[2]。因此，需实时监测制备过程中原水进水中的余氯浓度，当余氯浓度 <0.3 mg/L 时，需要通过计量泵向原水中加注配制好的次氯酸钠溶液来维持余氯的浓度。缺失该环节或维护不到位可能会导致制水设备的微生物负载增加，从而降低制备效率，并可能对 RO 膜造成损害。当微生物负载达到设备的承受极限时，还会增加污染产水的风险。

控制余氯浓度≥ 0.3 mg/L 是为了降低预处理阶段系统的微生物负载，但在 RO 的进水端却需要将余氯浓度控制在 <0.1 mg/L。因为 RO 膜长期与高浓度余氯接触会被氧化，导致脱盐性能下降，降低产水质量。所以在 RO 膜的进水端也需要实时监测余氯浓度，在浓度≥ 0.1 mg/L 时添加还原剂进行去除。常用的还原剂为焦亚硫酸钠，浓度则应根据所选用的消毒剂类型、实际检测的余氯浓度和加药泵的最高流量等因素来作调整，从而达到进水余氯值 <0.1 mg/L 的目标。该环节的缺失或维护不到位将直接影响产水质量，增加循环分配系统的污染风险。

注射用水目前多采用多效蒸馏水机来制备。在对产水量和产水质量有更高要求的场景，会使用热压式蒸馏水机。注射用水的整个制备过程均处于高温状态，微生物污染风险较低，但多效蒸馏水机和热压式蒸馏水机的连接结构复杂、安装要求高、维护点多，可能会因为选型不当、安装不规范、运行维护不到位、操作失误等原因，导致制备过程中因蒸发而影响设备的分离能力，甚至出现泄漏等问题，最终导致后端循环分配系统污染。同时，作为注射用水产水原料的纯化水也是风险点之一。纯化水循环分配系统若出现微生物污染，也会直接导致注射用水细菌内毒素的增加，影响产水质量。

**2.2** 内源性污染

根据《药品生产质量管理规范（2010 年修订版）》第九十八条的规定，“纯化水、注射用水储罐和输送管道所用材料应当无毒、耐腐蚀”。考虑到循环分配系统必须能够承受消毒和灭菌过程，行业通常选用 316L 不锈钢材料。然而，对于管道的抛光度，目前并没有明确的法规强制性要求。在国际制药工程协会（The International Society for Pharmaceutical Engineer，ISPE）发布的指南文件“Baseline Volume 4: Water and Steam Systems”中的“Process/Product-Contact Surface Finishes”章节中提到，在高纯度水的应用中，建议采用的表面抛光度范围为 15 μin（即 0.38 μm）至 30 μin（即 0.76 μm），抛光形式多为机械抛光或电化学抛光。不锈钢管道内表面的高抛光度能保证更光滑的表面、更小的粗糙度，从而提高消毒和灭菌的效果。同时，若管道的抛光度低，微生物也易在管道和储罐的内表面形成生物膜，造成系统污染[3]。

管道的焊接至关重要。在系统管道的焊接过程中，热加工和机械加工均会产生一些氧化物附着在不锈钢的焊接面，这些氧化物和杂质是重要的风险控制点。必须对管道焊接过程中所有的焊缝执行酸洗、钝化处理，并通过蓝点试验来检测钝化效果。若省略了管道焊缝的酸洗和钝化步骤，将导致管道的抗腐蚀性能下降。同时，部分氧化物和离子的析出会增加循环分配系统的电导率。此外，焊缝区域也更易形成系统红锈，进而污染整个系统。

循环分配系统的关健运行参数设定同样是系统风险控制的重要手段。在“Baseline Volume 4: Water and Steam Systems”中的“Distribution Loop Velocity”章节中提到：细菌会附着在循环分配系统内表面，形成脆弱的生物膜结构。当水在管道中流动时，若雷诺数 >4 000，则流动类型为湍流，而湍流能破坏生物膜。当循环分配系统的设计流速≥ 3 ft/s（0.91 m/s），就能使整个循环分配系统中的水流保持湍流状态。因此，常规系统设计时需保证管道的设计流速≥ 3 ft/s（即 0.91 m/s）。当泵的选型和系统管道的匹配设计达不到要求时，可能会导致系统运行过程中出现管道流速 < 3 ft/s（即 0.91 m/s）的区域，这将会增加系统微生物污染的风险[3]。

透气过滤器是储罐内部环境与周围环境之间的重要屏障，随着储罐中液位的升降，负责将空气吸入或排出储罐。为了防止颗粒物或微生物侵入储罐导致水污染，透气过滤器必须配备 0.20 或 0.22 μm 的除菌级疏水性滤芯，并且要能够耐受蒸汽的高温

灭菌。过滤器安装不当或损坏，都会直接引起系统污染。新安装的过滤器（或更换的滤芯）在投入使用前必须经过完整性测试，确保滤芯本身无泄漏及其他缺陷，以防止系统污染。

在美国机械工程师协会（American Society of Mechanical Engineers，ASME）发布的“BPE-Bioprocessing Equipment 2024”中，定义死角为系统设计和操作条件导致工艺流体流动不足的空间，其存在将导致颗粒、化学或生物污染的风险[4]。图 3 所示为系统管道安装中计算死角的长（L）以及直径（D）。“BPE-Bioprocessing Equipment 2024”中明确指出，L/D ≤ 2 可以防止支路形成死角。设计管道和管道仪表以及相关连接点时，在可行的情况下，也应符合 L/D ≤ 2 的要求，当不满足该要求时，也可能会增加系统微生物污染的风险[4]。

在循环分配系统中，多个关键部件通过不同的方式相互连接。尽管在系统启动初期已经进行了详尽的性能评估，但所有连接点的密封件都有其固有的使用寿命。若维护不当或遭遇意外的系统故障，这些连接点的密封垫可能会发生泄漏，进而直接导致循环分配系统的污染。

## 3　循环分配系统的消毒和灭菌

循环分配系统中的流体主要为纯化水和注射用水。在系统已出现污染时，应该第一时间停止供水，并分析污染原因，从而进行维修。在维修完成以后，为了让系统重新投入生产活动，需要对循环分配系统进行消毒和灭菌。另外，为了保证循环分配系统的质量稳定性，也需要定期进行消毒和灭菌。根据纯化水和注射用水循环分配系统的不同要求，所选择的系统消毒和灭菌的方式也各不相同。通常情况下，纯化水循环分配系统污染后应进行系统消毒，注射用水系统污染后应进行系统灭菌。

### 3.1　循环分配系统的消毒

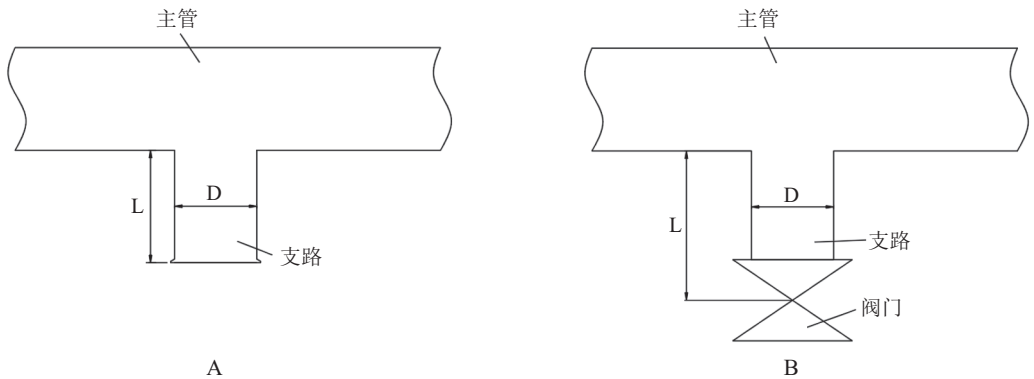
消毒是用物理或化学方法杀灭或清除传播媒介中病原微生物的繁殖体，使其达到无害化。在循环分配系统中使用的主要消毒方式有巴氏消毒、紫外线消毒和臭氧消毒。

#### 3.1.1　巴氏消毒

此法是以工业蒸汽为加热介质，通过循环分配系统上的主换热器进行整体加热。利用病原体和微生物不耐热的特点，以 80 ℃循环至少 60 min 的方式对系统进行消毒。在整个系统完成消毒后，关闭工业蒸汽的供应，排空换热器，并通入冷却水对系统进行降温。当降至日常运行温度后，消毒完成，可恢复正常运行。巴氏消毒过程只需要借助常规设计的回水控温式主换热器即能完成，是循环分配系统最常使用的消毒方式。

#### 3.1.2　臭氧消毒

臭氧属于强氧化剂，在水中会分解产生非常活跃、具有强氧化能力的 $O^{\cdot}$、$OH^{\cdot}$，通过氧化作用破




A—支路未连接阀门的情况；B—支路连接阀门的情况。

**图 3　死角示意图**

Fig.3　Dead Angle Diagram

坏微生物膜的结构，从而起到杀菌消毒的作用。微生物菌体既可与溶于水中的臭氧直接反应，又可与臭氧分解产生的 $OH^{\cdot}$ 反应，因此臭氧消毒效果出色[5]。但在实际操作中需要考虑臭氧发生器的维护、注入效果的检测和循环效果的检测等诸多环节，这使其应用实例相对于巴氏消毒法少。

**3.1.3** 紫外线消毒

紫外线消毒主要是利用适当波长的紫外线破坏微生物细胞中 DNA 或 RNA 的分子结构，使其失活而达到消毒的效果。作为一种物理消毒方法，同化学消毒剂相比，紫外线消毒具有杀灭微生物种类范围广、效率高、无二次污染、不产生耐药性、消毒后物品可直接使用等优点[6]。其中，波长 253.7 nm 的紫外线消毒能力最强，故常规设计中多采用低压高强度汞灯。该类汞灯的石英灯管耐高温、污染系数小，能稳定地放射波长 253.7 nm 的紫外线，透过率高，适合水系统的消毒。紫外线消毒法的杀菌效果依赖于作用时间，多用作控制微生物的常规手段，定期消毒或紧急情况下的消毒多需要采用巴氏消毒法和臭氧消毒法。

**3.2** 循环分配系统的灭菌

灭菌是用物理或化学方法消灭所有活的微生物，包括细菌的繁殖体和芽孢、真菌及病毒。用在循环分配系统中的主要灭菌方式包括过热水灭菌和纯蒸汽灭菌，均属于湿热灭菌法。

**3.2.1** 过热水灭菌

过热水灭菌法通过使用高温、高压的热水对整个系统进行持续一段时间的处理，利用蛋白质在持续的湿热状态下发生变性的原理，达到系统灭菌的目的。在进行过热水灭菌时，首先要将循环分配系统的液位降至接近系统设计的最低循环液位，然后通过回水温控式主换热器，以工业蒸汽为加热介质进行持续升温，达到设定的灭菌参数并维持一定的灭菌时间后（按照超量杀灭法处理，一般为 121 ℃、15 min）排空换热器，通入冷却水对系统进行降温，降至日常运行温度后即完成灭菌，可立即恢复正常运行。同巴氏消毒法一样，过热水灭菌过程仅需借助常规设计的回水控温式主换热器即能完成，是循环分配系统最常用的灭菌方式。

**3.2.2** 纯蒸汽灭菌

该法通过直接向循环分配系统通入纯蒸汽来进行系统灭菌。原理同样是利用高温、高湿条件使蛋白质变性，从而达到杀灭微生物和细菌的目的。区别于过热水灭菌法，纯蒸汽灭菌前需要将系统排空，并在系统的所有最低点设置疏水装置以保证低点灭菌效果。这导致系统设计时必须考虑更多的因素，增加了系统运行和维护的复杂性。虽然纯蒸汽灭菌法的效果优于过热水灭菌法，且耗费时间更短，但实际中应用较少。

## 4 总结

本文从循环分配系统的内源性污染和外源性污染两方面，分析并指出了诸多污染风险点，同时提供了污染发生后的消毒灭菌方法，可作为该类系统相应设计和日常运行维护中的参考。

## 参考文献：

[1] 王 海，申 峰. 反渗透法纯化水系统中化学溶液的加注原因分析与配制浓度计算 [J]. 中国医药工业杂志，2022, **53**(7): 1043-1048.

[2] 国家市场监督管理总局，国家标准化管理委员会. 生活饮用水标准：GB 5749—2022 [S]. 北京： 中国标准出版社，2022.

[3] International Society for Pharmaceutical Engineering. ISPE Baseline® guide: volume 4: water and steam systems [M]. [S.l.]: ISPE Headquarters, 2019.

[4] ASME BPE Committee. BPE - Bioprocessing Equipment 2024 [M]. New York: American Society of Mechanical Engineers, 2024.

[5] 齐建军，孙红霞，赵建利. 食品工业中常用消毒剂的分析与应用 [J]. 中国洗涤用品工业，2021, (5): 70-74.

[6] 朱仁义，张玉成，田 靓. 紫外线消毒新技术的应用进展 [J]. 上海预防医学，2024, **36**(9): 823-829.