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

王 海，申 峰
（中国医学科学院医学生物学研究所，云南昆明 650106）

摘要：纯化水是制药生产过程中非常重要且大量使用的工艺用水，对药品安全至关重要。本试验采用国际认可和通用的纯化水处理工艺“反渗透”体系作为模型，对处理工艺中必须加入的几种化学溶液，即次氯酸钠（NaClO）溶液、亚硫酸氢钠（$NaHSO_3$）溶液、氢氧化钠（NaOH）溶液的浓度进行计算，用科学的观点阐述以上几种化学溶液的加注原因，并基于余氯和 pH 值的测定结果以定量分析的方法确定配制浓度与加注量，用以指导纯化水的工艺工程操作。

关键词：制药用水；反渗透法；纯化水；次氯酸钠溶液；亚硫酸氢钠溶液；氢氧化钠溶液；余氯；pH 值
中图分类号：TQ085 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2022)07-1043-06
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.07.018

Reason Analysis and Concentration Calculation of Chemical Solutions Filling in Reverse Osmosis Purified Water System

WANG Hai, SHEN Feng
(*Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences, Kunming 650106*)

ABSTRACT: Purified water is very important and widely used in pharmaceutical production as process water, which is crucial for the drug safety. The internationally recognized and generally accepted purified water treatment process, "reverse osmosis" system, was adopted as the model, and the concentrations of several chemical solutions were calculated, such as sodium hypochlorite (NaClO) solution, sodium bisulfite ($NaHSO_3$) solution and sodium hydroxide (NaOH) solution, which must be added in the treatment process to ensure the quality of purified water for pharmaceutical use. From a scientific point of view, the reasons for adding of above chemical solutions were explained, and the concentrations and adding amounts were determined based on the determination results of free chlorine residual and pH values by quantitative analysis method, for guiding the operation procedure of purified water generation.

Key Words: pharmaceutical water; reverse osmosis method; purified water; sodium hypochlorite solution; sodium bisulfite solution; sodium hydroxide solution; free chlorine residual; pH value

水在制药工业中既作为原料又作为清洗剂，各国药典对制药用水的质量标准、用途，都有明确的定义和要求。各个国家和组织的GMP 将制药用水的生产和储存分配系统视为制药生产的关键系统，对其设计、安装、验证、运行和维护等提出明确要求。《中华人民共和国药典》2020 版（ChP 2020）收载的制药用水，因其使用的范围不同分为饮用水、纯化水、注射用水和灭菌注射用水。饮用水应用于药品包装材料粗洗，中药材和中药饮片的清洗、浸润、提取等。饮用水是天然水经净化处理所得，其质量必须符合《生活饮用水卫生标准》（GB 5749-2006）[1]。纯化水可作为非无菌药品的配料，直接接触药品的设备、器具或包装材料的最后一次洗涤用水，非无菌原料药精制工艺用水，注射用水的水源，直接接触非最终灭菌棉织物的包装材料粗洗用水。同时纯化水可作为中药注射剂、滴眼剂等灭菌制剂所用饮片的提

收稿日期：2021-07-09
作者简介：王 海（1986—），男，本科，从事过程装备与控制工程研究。
E-mail：tim_wanghai@163.com

取溶剂，口服、外用制剂配制用溶剂或稀释剂，非灭菌制剂用器具的精洗用水等。纯化水是饮用水经蒸馏法、离子交换法、反渗透法或其他适宜的方法制得的，其质量应符合 ChP 2020 二部“纯化水”和四部“制药用水”“制药用水电导率测定法”章节的规定。

从以上内容可以看出纯化水是制药生产过程中承前启后、非常重要且需大量使用的工艺用水，对药品生产和药品使用者的安全至关重要。由此，必须对纯化水的生产、制备，特别是从原料水到纯化水进入储罐的生产工艺环节投入百倍的关注。

纯化水的质量标准依据美国药典（USP）、欧洲药典（EP）、美国注射剂协会（PDA）指南等，而系统的工程设计、建造、运行、维护等参考的是国际制药工程协会（ISPE）制药工程基本指南第四卷“水和蒸汽系统”。国内法规依照 ChP、药品生产质量管理规范（GMP）、水系统 GMP 实施指南等[1—3]。针对反渗透法必须添加的次氯酸钠（NaClO）溶液、亚硫酸氢钠（$NaHSO_3$）溶液或焦亚硫酸钠（$Na_2S_2O_5$）溶液、氢氧化钠（NaOH）溶液，以上法规、标准中均描述了加入的目的，但并没有对配制浓度与添加量做具体要求和规定。据了解，目前一部分药厂采用 PID 控制器自动调节、加注固定浓度溶液的方法；一部分药厂按照各自需求配制溶液，并通过人工手动调节到合适的加注流量。总结下来，药厂实际配制浓度都是依照经验来确定的，没有依据或相关统一标准。本试验选择国际普遍认可和通用的纯化水处理工艺“反渗透法”（工艺流程见图 1）作为典型例子，对处理工艺中必须加入的几种化学溶液浓度进行计算，用科学的观点阐述其加注原因，以定量分析的方法确定其配制浓度、加注量。

照图 1 所示路线，首先阐述并计算与次氯酸钠溶液有关的内容。

1　次氯酸钠溶液

常用的含氯消毒剂为氯气、次氯酸钠、次氯酸钙，它们在水中可迅速水解成次氯酸，而次氯酸

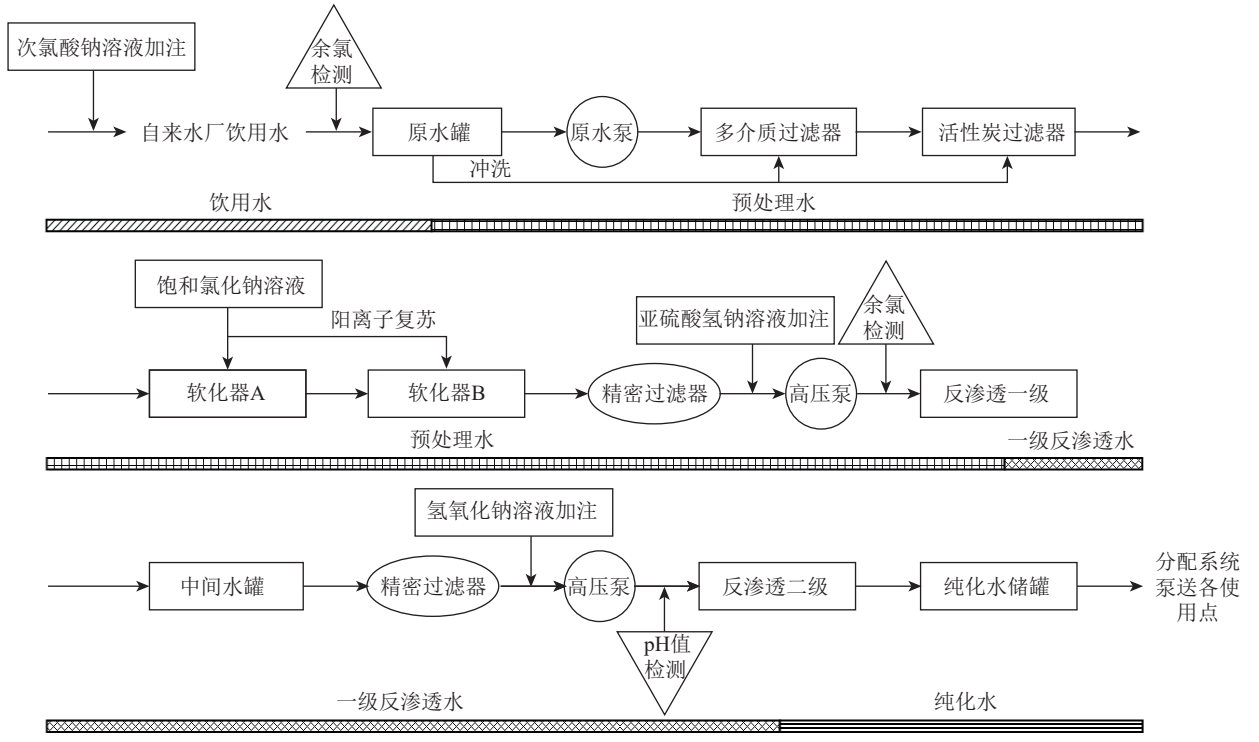


图 1　反渗透法制备纯化水的工艺流程

Fig.1　Process Flow for Preparing Purified Water by Reverse Osmosis

在水中会分解成氢离子和次氯酸根离子。其中 Cl_2、NaClO、$Ca(ClO)_2$、HClO、ClO^- 的总和称为自由氯或残留余氯（以下称“余氯”）；氯与水中的氨类物质反应将形成氯胺，称为结合氯或结合余氯。余氯和结合氯的总和称为总残留氯。

次氯酸比次氯酸根的杀菌效力要高 100 倍，余氯的杀菌效率与未分解的次氯酸浓度成正比。未分解的次氯酸的浓度随 pH 值的降低而增加：在 pH 7.5［25 ℃，总溶解性固体（total dissolved solids，TDS）=40 mg/L］时，仅有 50%的余氯以次氯酸存在，但在 pH 6.5 时，90%为次氯酸。次氯酸的浓度也随温度的降低而增加：在 5 ℃时，次氯酸的浓度是 62%（pH 7.5，TDS=40 mg/L）；在高含盐量条件如海水中，次氯酸的浓度也很低（当 pH 7.5、25 ℃、TDS=40 000 mg/L 时，浓度是 30%左右）。

应监控原料水以及除余氯之前的预处理水中余氯的浓度，当原料水中余氯浓度低于《生活饮用水卫生标准》(GB 5749-2006) 中规定的 0.3 mg/L 时[1]，次氯酸钠溶液加注系统将控制计量泵加注已配制好的次氯酸钠溶液。

1.1 加注原因

自来水厂为了保证“杀死细菌和微生物的可能性”，会添加过量的氯气以维持供应水中余氯的残留量。但如果供水存在被有机物严重污染的情况，氯离子可能会发生反应并形成特定的氯化碳氢化合物（如三卤甲烷）。其他情况下，余氯也可能会消散，如在饮用水分配系统的偏远端，余氯的残留量可能为 0。

对于原料水取自地表水的纯化水系统，通过维持水中余氯浓度就可以防止纯化水预处理阶段（图 1）的微生物污染，此过程需维持 20 ～ 30 min（即原料水首先要进入原水罐缓存）。照《生活饮用水卫生标准》(GB 5749-2006) 中对氯气及游离氯浓度的要求[1]，出厂水中余氯浓度需大于等于 0.3 mg/L。

1.2 配制浓度与加注量

以产水量为 15 000 L/h 的两级反渗透纯化水系统为例，依据陶氏反渗透膜废水比例中的推荐比例 15%～ 25%，计算两级反渗透供需水量：反渗透二级，当产水率为 85%时，每小时生产 15 000 L 纯化水将需要 17 647 L 进水；当产水率为 75%时，每小时生产 15 000 L 纯化水将需要 20 000 L 进水。以此类推计算出反渗透一级供需水量。原料水需求量见表 1。

表 1 两级反渗透系统中的供需水量

Tab.1 Water Supply and Demand in Two-stage Reverse Osmosis System

项目	反渗透二级	反渗透一级
纯化水产水量/L·h^{-1}	15 000	20 000
反渗透膜组产水率/%	85～75	85～75
反渗透进水需求量/L·h^{-1}	17 647～20 000	23 529～26 667

因有储罐存在，另外还有水泵的泵送功率、管道的管阻、多介质过滤器和活性炭过滤器的阻力等因素影响，前端水供给量应明显大于后端水需求量才能使水处理系统正常运行，不至于因低压停机，所以计算原料水供水量时，原料水需求量应至少达到 26 667 L/h。

在计算次氯酸钠溶液的配制浓度和加注量前，需要分析原料水也就是饮用水中的余氯浓度。表 2 为 3 年内在 2 个取样点取样、测得的饮用水中余氯的浓度。

表 2 饮用水中余氯的测定浓度 /mg·L^{-1}

Tab.2 Determination Results of Free Chlorine Residual in Drinking Water/mg·L^{-1}

检测日期	用水点1	用水点2
2017年7月4日	0.15	0.10
2018年1月9日	0.10	0.05
2018年7月10日	0.10	0.10
2019年3月4日	0.20	0.40
2019年8月29日	0.10	0.70

分析表 2 数据可见，自来水厂管网末端的饮用水中余氯浓度在不同季节、不同用水口是不同的。饮用水中的余氯浓度受水厂氯气加注量、管网长度、季节、气候与气温影响较大，同时受余氯检测仪精度、响应时间等影响，浓度检测结果也存在误差。因此，把饮用水中余氯浓度设定为检测得到的最低浓度 0.05 mg/L，然后计算将饮用水中余氯浓度从

0.05 mg/L 提高到 0.30 mg/L 需要加注的次氯酸钠溶液的浓度。

照表 1 得出的原料水需求量计算次氯酸钠溶液的加注浓度，也就是次氯酸钠溶液的配制浓度。计量泵加注流量设为 20 L/h，按原料水供水量为 26 667 L/h、原料水中余氯浓度应为 0.30 mg/L 计算，由式①反推出次氯酸钠溶液的配制浓度 c_1 为 333.6 mg/L。

$$\frac{(0.05\ \text{mg/L}\times 26\ 667\ \text{L/h}+c_1\times 20\ \text{L/h})\times 1\ \text{h}}{(26\ 667\ \text{L/h}+20\ \text{L/h})\times 1\ \text{h}}=0.3\ \text{mg/L}\qquad \text{式①}$$

1.3 小结

对于上述模型，当原料水中余氯浓度为 0.05 mg/L、供水流量为 26 667 L/h、加注用计量泵流量为 20 L/h 时，要使原料水中进水余氯浓度达到 0.3 mg/L，需要配制浓度至少为 333.6 mg/L 的次氯酸钠溶液。次氯酸钠溶液的配制浓度 c_1 推导公式 $c_1=\frac{b}{d}(0.3-a)+0.3$。式中，$a$：原料水中余氯浓度 /mg·L^{-1}；$b$：原料水供水流量 /L·h^{-1}；$c_1$：次氯酸钠溶液的配制浓度 /mg·L^{-1}；$d$：计量泵加注流量 /L·h^{-1}。

2　亚硫酸氢钠溶液

2.1 加注原因

以反渗透水处理系统普遍使用的陶氏反渗透膜 FT30（FilmTec 反渗透和纳滤膜元件，美国陶氏化学公司）为例，其材质为全芳香高交联度聚酰胺，具有一定程度的抗氯性，膜元件在出现短暂性接触余氯的系统里仍有良好的性能表现。与含有 1 mg/L 余氯的液体接触 200～1 000 h，可能会出现膜的降解。在碱性条件下，余氯对膜的氧化速率比在中性或酸性条件下快。同时，余氯可导致去离子树脂的降解、脆化和失去功能（根据树脂类型不同，产生不同的后果）。另外，余氯还会在高温条件下腐蚀不锈钢，并可能在蒸馏系统中污染注射用水。为防止反渗透膜被氯气或次氯酸氧化、树脂降解及不锈钢腐蚀等情况，反渗透膜组的进水应进行脱氯处理。综上所述，反渗透膜组前的进水余氯浓度应小于 0.1 mg/L。

余氯可被活性炭物理吸附或通过化学还原剂还原成无害的氯离子。焦亚硫酸钠或亚硫酸氢钠都具有还原性，是最常用的去除余氯以及抑制微生物活性的化学还原剂，当焦亚硫酸钠溶于水中时会形成亚硫酸氢钠，亚硫酸氢钠可还原氯气（图 1 中活性炭过滤器完全失效不能吸附氯气时）和次氯酸（活性炭过滤器能够完全吸附氯气时）。因此，原料水照图 1 的工艺流程得到预处理水后再进行一次余氯检测，如果此时原料水中余氯浓度仍然≥ 0.1 mg/L，则需在前端添加亚硫酸氢钠溶液，操作时通过控制计量泵进行加注。

2.2 配制浓度与加注量

设原料水供水量为 26 667 L/h，反渗透膜组前预处理水中余氯的检测浓度为 f（假设为表 2 中检测到的最高余氯浓度 0.7 mg/L），计量泵加注流量 g 为 20 L/h，亚硫酸氢钠溶液配制浓度应为 c_2，以保证 f 小于 0.1 mg/L。

余氯与亚硫酸氢钠按照 1 ∶ 1 反应，二者关系见式②（因溶解氧较少，在此模型中忽略不计）。

$$\frac{M_{\text{HClO}}\times 1\ \text{h}}{M_{\text{HClO}}}=\frac{M_{\text{NaHSO}_3}\times 1\ \text{h}}{M_{\text{NaHSO}_3}}\qquad \text{式②}$$

式②中，次氯酸和亚硫酸氢钠的摩尔质量为 52 和 104 g/mol，则式②可转化为式③，得出亚硫酸氢钠溶液配制浓度，即 $c_2=2\ 666.7\times(f-0.1)$。

$$\frac{(f-0.1)\times 26\ 667\ \text{L/h}\times 1\ \text{h}}{52\ \text{g/mol}\times 1\ 000}=\frac{c_2\times 20\ \text{L/h}\times 1\ \text{h}}{104\ \text{g/mol}\times 1\ 000}\qquad \text{式③}$$

当饮用水中检测到的余氯浓度 f 为 0.7 mg/L 时，假设活性炭过滤器完全失效，此情况下为保证进反渗透膜组水中余氯浓度小于 0.1 mg/L，亚硫酸氢钠溶液的配制浓度 c_2 应为 1 600.02 mg/L。

2.3 小结

同样，对于上述模型，原料水供水流量为 26 667 L/h，其中余氯浓度为 0.7 mg/L，考虑到活性炭过滤器完全失效、亚硫酸氢钠计量泵加注流量为 20 L/h 的情况，为保证进反渗透膜组水中余氯浓度小于 0.1 mg/L，亚硫酸氢钠溶液的配制浓度 c_2 至少应为 1 600.02 mg/L。c_2 的推导公式为：$c_2=2\frac{b}{g}(f-0.1)$。式中，c_2：亚硫酸氢钠溶液配制浓度 /L·h^{-1}；b：原料水供水流量 /L·h^{-1}；f：预处理水中

余氯检测浓度 /mg·L^{-1}；g：计量泵加注流量 /L·h^{-1}。

在水溶液中，亚硫酸氢钠溶液会随时与空气中的氧气发生氧化还原反应生成硫酸氢钠，因此配制好的亚硫酸氢钠溶液应该封盖使用。另外，根据水系统 GMP 实施指南中描述，由于亚硫酸氢钠储罐中有微生物生长的可能性，需要频繁（小于 5 d）配制新鲜亚硫酸氢钠溶液，并根据实际使用情况确定使用有效期。

3 氢氧化钠溶液

氢氧化钠属于强碱，易溶于水且不与水反应，不会生成新的物质，会放出大量热量并完全解离成钠离子与氢氧根离子。

氢氧化钠溶液可与任何质子酸进行酸碱中和反应，也可与盐溶液发生复分解反应。照图 1 所示的纯化水生产工艺流程，一级反渗透水在进入二级反渗透器之前将经过 pH 值检测，前端会设置氢氧化钠溶液加注系统，通过控制计量泵加注已配制好的氢氧化钠溶液，以调控酸碱度值使纯化水的 pH 值在法规要求范围内。

3.1 加注原因

水能溶解气体，尤其是二氧化碳。二氧化碳在水中以 2 种状态存在，一是二氧化碳与水分子形成碳酸的动态平衡状态；二是气体状态。反渗透膜不能去除二氧化碳气体（根据反渗透膜的技术与特性，它能阻挡所有溶解性盐及相对分子质量大于 100 的有机物），但可截留住碳酸。通过反渗透膜后，因为水中碳酸浓度下降，动态平衡被打破，部分气体二氧化碳转化成碳酸，导致水的电导率升高、pH 值降低。如果在通过反渗透膜前加入氢氧化钠，就可以把溶解在水中的二氧化碳消耗掉，使通过反渗透膜后的水中不产生碳酸，因此 pH 值不下降，电导率也不会升高。

从以上原理可以看出，通过反渗透膜前加入氢氧化钠溶液可以调节膜前进水 pH 值，使反渗透膜后产水的 pH 值和电导率更加稳定。

3.2 配制浓度与加注量

ChP 2020 二部“纯化水”项下酸碱度规定：取待检纯化水 5 ml 置试管中，加甲基红指示液 2 滴，不得显红色；另取待检纯化水 10 ml，加溴麝香草酚蓝指示液 5 滴，不得显蓝色。ChP 2020 四部收载：甲基红指示液变色范围 pH 4.2 ～ 6.3（红 → 黄），溴麝香草酚蓝指示液变色范围 pH 6.0 ～ 7.6（黄 → 蓝），可得出纯化水的 pH 值控制范围为 4.2 ～ 7.6（25 ℃）。

同样，设定原料水供水量 26 667 L/h，根据表 1 中两级反渗透模型供需水量，当二级反渗透膜组产水率为最大 85%时，进水需求量为 20 000 L/h。再根据图 1 所示的工艺流程，一级反渗透水在进入二级反渗透膜组之前经过 pH 值检测，得到氢离子浓度 j，计量泵加注流量 k 设定为 20 L/h，计算氢氧化钠溶液配制浓度 c_3，以保证进二级反渗透膜组前的水 pH 值为 4.2 ～ 7.6（25 ℃）。

碳酸与氢氧化钠的反应实质是酸碱中和反应，照 1 ∶ 1 反应。

当 pH 4.2 时（25 ℃），氢离子浓度 j 可写作式④（其中氢氧化钠摩尔质量 M_{NaOH}= 40 g/mol），计算得到氢氧化钠溶液配制浓度：$c_3=4.0\times10^{7}j-4.004\times10^{2.8}$。推导公式为式⑤。

$$\frac{j\times20\ 000\ \text{L/h}\times1\ \text{h}-(c_3\times20\ \text{L/h}\times1\ \text{h})/(40\ \text{g/mol}\times1\ 000)}{20\ 000\ \text{L/h}\times1\ \text{h}+20\ \text{L/h}\times1\ \text{h}}=1\times10^{-4.2}\ \text{mol/L}\qquad\text{式④}$$

$$c_3=1\ 000\ \frac{M_{NaOH}}{k}(ij-iq-kq)\qquad\text{式⑤}$$

式中，c_3：需要配制的氢氧化钠溶液质量浓度 /mg·L^{-1}；M_{NaOH}：氢氧化钠摩尔质量；k：氢氧化钠溶液计量泵加注流量 /L·h^{-1}；j：由二级反渗透膜组进水 pH 值得到的氢离子浓度 /mg·L^{-1}；i：二级反渗透膜组进水流量 /L·h^{-1}；q：加注氢氧化钠溶液后，pH 4.2 时溶液中的氢离子浓度 /mol·L^{-1}。

当 pH 7.6 时（25 ℃），氢氧根离子浓度可写作式⑥，计算得到氢氧化钠溶液配制浓度：$c_4=4.0\times10^{7}j-4.004\times10^{0.6}$。推导公式为式⑦。

$$\frac{(c_4\times20\ \text{L/h}\times1\ \text{h})/(40\ \text{g/mol}\times1\ 000)-j\times20\ 000\ \text{L/h}\times1\ \text{h}}{20\ 000\ \text{L/h}\times1\ \text{h}+20\ \text{L/h}\times1\ \text{h}}=K(\text{W})/1\times10^{-7.6}\ \text{mol/L}\qquad\text{式⑥}$$

$$c_4=1\,000\frac{M_{NaOH}}{k}\left(\frac{K(W)i}{q}+\frac{K(W)k}{q}+ij\right)\qquad 式⑦$$

式中，q：加注氢氧化钠溶液后，pH 7.6 时溶液中的氢离子浓度 /mol·L^{-1}；K（W）：25 ℃时水的离子积常数为 1×10^{-14}。

3.3 小结

对于上述模型，原料水供水流量为 26 667 L/h，当二级反渗透膜组产水率为最大 85％时，进水需求量为 20 000 L/h，计量泵加注流量设定为 20 L/h，为保证进二级反渗透膜组前的水 pH 值为 4.2 ～ 7.6（25 ℃），则得出，氢氧化钠溶液的配制浓度 c 表达为 $4.0\times10^7j-4.004\times10^{2.8}\leqslant c\leqslant 4.0\times10^7j-4.004\times10^{0.6}$ 或者 $1\,000\frac{M_{NaOH}}{k}(ij-iq-kq)\leqslant c\leqslant 1\,000\frac{M_{NaOH}}{k}\left(\frac{K(W)i}{q}+\frac{K(W)k}{q}+ij\right)$。

4 结语

根据对以上 3 种已配制好的化学溶液每天连续采样、持续 1 个月，并做渗透压分析发现，在 1 个月内其并没有产生浓度分层与沉淀情况，常温环境基本不会挥发，浓度基本不受存放时间长短的影响。但由于亚硫酸氢钠储罐会有微生物生长的可能性，另外氢氧化钠溶液放置时间过长，表面会与空气中二氧化碳发生反应，因此如果长期使用以上溶液需要定期检测以确认其成分有效期与配制周期。

参考文献：

[1] 国家市场监督管理总局, 国家标准化管理委员会. 生活饮用水卫生标准: GB 5749—2006 [S]. 北京: 中国标准出版社, 2006: 7-15.

[2] 中华人民共和国住房和城乡建设部. 城市供水水质标准 CJ/T 206—2005 [S]. 北京: 中国标准出版社, 2005: 2-7.

[3] 国家市场监督管理总局, 国家标准化管理委员会. 饮用水化学处理剂卫生安全性评价GB/T 17218—1998 [S]. 北京: 中国标准出版社, 1998, 附录A: 22-26.