

# 山东省医疗器械工艺用水现场检查指南

# 目 录

一、适用范围.....	1
二、工艺用水基础知识.....	1
(一) 工艺用水的定义及用途.....	1
1. 定义.....	1
2. 用途.....	2
(二) 工艺用水制备方法及系统.....	3
1. 工艺用水系统处理的对象.....	3
2. 纯化水制备方法及系统.....	4
3. 注射用水制备方法及系统.....	9
(三) 工艺用水系统的确认.....	10
1. 安装确认 (IQ) .....	11
2. 运行确认 (OQ) .....	13
3. 性能确认 (PQ) .....	14
4. 再确认.....	16
(四) 质量控制.....	16
1. 质量控制要求.....	16
2. 工艺用水检验所需条件.....	17
(五) 运行维护.....	18
1. 工艺用水系统的日常维护保养.....	18
2. 工艺用水系统的清洗、消毒或灭菌.....	19
三、检查要点及常见问题.....	20

(一) 现场观察企业工艺用水系统及制备环境.....	21
1. 检查要点.....	21
2. 常见问题.....	22
(二) 查阅企业工艺用水有关的管理文件、记录.....	23
1. 检查要点.....	23
2. 常见问题.....	25
(三) 其它.....	25
四、附录.....	27
(一) 工艺用水的检验要求及检验方法.....	27
(二) 工艺用水系统组件的作用.....	37
(三) 常见的工艺用水系统的维护保养方法.....	38
(四) 参考文献.....	40

# 山东省医疗器械工艺用水现场检查指南

为规范医疗器械现场检查，提升检查员现场检查能力，指导检查员对医疗器械生产企业工艺用水控制情况的检查，提高企业工艺用水质量安全保证水平，依据《医疗器械监督管理条例》《医疗器械生产监督管理办法》《医疗器械生产质量管理规范》等法规、规章、标准及规范性文件制定本指南。

本指南不作为法规强制执行。本指南是在现行法规、标准体系及当前认知水平下制定的，随着法规、标准体系的不断完善和科学技术的不断发展，本指南相关内容也将适时进行调整。

## 一、适用范围

本指南可作为山东省药品监督管理局组织、实施的《医疗器械生产许可证》核发、变更、延续等现场检查、医疗器械注册质量管理体系核查、医疗器械生产质量管理规范检查、医疗器械生产监督检查等各项涉及工艺用水检查的参考，也可为医疗器械生产企业工艺用水管理提供参考。

## 二、工艺用水基础知识

### （一）工艺用水的定义及用途

#### 1. 定义

本指南所指工艺用水是医疗器械产品实现过程中使用或接触的水的总称，主要包括符合《中华人民共和国药典》规定的纯化水、注射用水和灭菌注射用水，还包括体外诊断

试剂用纯化水、血液透析及相关治疗用水、分析实验室用水等。

1.1 纯化水是指原水（通常为生活饮用水）经蒸馏法、离子交换法、反渗透法或其它适宜方法制备的水，不含任何附加剂。主要用于零部件的清洗、生产工艺用冷却、工位器具清洗、洁净室和工作台面清洗、消毒液配制、内包装清洗、作为配料水以及制备注射用水等。

1.2 注射用水是指纯化水经蒸馏法所得的水，也可以是用超滤法制备的具有同等要求的水。应符合细菌内毒素实验要求。主要用于与药液直接接触的零配件的末道清洗、产品配料用水、储水器清洗、内包装清洗等。

1.3 灭菌注射用水是指注射用水按照注射剂生产工艺制备所得的水。

#### 1.4 其它

生活饮用水是指供人生活的饮水和生活用水，常用作纯化水原水，也可能用于设备冷却、某些零部件、工位器具清洗等。

## 2. 用途

根据法规要求，工艺用水主要适用于无菌医疗器械、植入性医疗器械、体外诊断试剂等生产企业产品生产过程中用于产品清洗、配制、洁净服清洗、工位器具清洗、环境清洗环节以及作为检测试剂制备的底液等。生产企业应当结合实际生产需要选择合适的工艺用水，同时采取适当的措施，避免或降低微生物污染。

对于需清洁处理的无菌医疗器械/植入医疗器械的零配件，末道清洁处理应当在相应级别的洁净室（区）内进行，末道清洁处理介质应当满足产品质量的要求。与人体组织、骨腔或自然腔体接触的无菌医疗器械，末道清洗用水应使用符合《中华人民共和国药典》要求的纯化水。

对于植入性医疗器械和直接或间接接触心血管系统、淋巴系统或脑脊髓液或药液的无菌医疗器械，若水是最终产品的组成成分时，应使用符合《中华人民共和国药典》要求的注射用水。若用于末道清洗，应使用符合《中华人民共和国药典》要求的注射用水或用超滤等其他方法产生的同等要求的注射用水。

以非无菌状态提供的植入性医疗器械，应当在确认过的清洁条件或净化条件下进行末道清洗和包装，清洗水质至少为纯化水。

用何种工艺用水清洗洁净服和工位器具，总的原则是要与物品所处的洁净区（室）的洁净级别相匹配，分别清洗，不对所接触零配件造成污染。洁净工作服的末道清洗至少用纯化水。工位器具的清洗用水要视洁净级别和要接触部件的用途而定，设备、工装上与产品直接接触的部位及工作台面、工位器具应定期清洗、消毒、保持清洁。洁净区（室）内的工位器具应在洁净区（室）内用纯化水进行清洗、消毒。

## （二）工艺用水制备方法及系统

### 1. 工艺用水系统处理的对象

水是一种良好的溶剂，能溶解各种固态、液态和气态的

物质，天然水中还存在大量的非溶解物质，另外还包括由于排放造成的废水、溶解在水中的废气和废渣等有害的物质。天然水中含有各种颗粒物质、电解质、有机物、微生物、溶解气体等各类物质，不同的水源中杂质的成分、种类和含量也不同，它们就是工艺用水系统处理的对象。

天然水中的颗粒物质包括泥沙、尘埃、有机物、微生物及胶化颗粒等，可用颗粒计数器来反映这类杂质在水中的含量。

电解质是指水中以离子状态存在的物质，包括可溶性无机物、有机物及带电的胶体离子等状态存在于水中，可通过测量水的电导率反映这类电解质在水中的含量。

水中所含有机物主要指天然或人工合成的有机物质，如有机酸、有机金属化合物等。这类物质体积庞大，常以阴性或中性状态存在。通常用总有机碳(TOC)测定仪或化学耗氧量法分析此类物质在水中的含量。

水中的微生物包括细菌、浮游生物、藻类及线虫类，具有个体非常微小、种类繁多、分布广、繁殖快、容易发生变异等特点。可用培养法或膜过滤法测定其中含量。

水中溶解气体，包括  $\text{CO}_2$ 、 $\text{CO}$ 、 $\text{H}_2\text{S}$ 、 $\text{Cl}_2$ 、 $\text{O}_2$ 、 $\text{CH}_4$ 、 $\text{N}_2$  等，可用气相色谱、液相色谱和化学测定其含量。

## 2. 纯化水制备方法及系统

纯化水系统的设计及建造必须考虑到原水的水质、原水中常见污染物的特点及对生产的影响。对某一独特的水源，应根据其水质特性及供水对象来设计净化系统。应当根据工

艺用水种类和用量确定适宜的制水系统，确保制水系统的功能及配备的设施与工艺用水的制备相适应。

纯化水的制备是以原水(一般为饮用水)为原料，经逐级提纯水质，使之符合要求的过程。纯化水系统通常由预处理系统、制备系统（脱盐）、后处理系统、分配系统、控制系统组成。

2.1 预处理是通过物理方法、化学方法、电化学方法去除原水中的悬浮物、胶体、微生物等并消除原水中过高的浊度和硬度。其中物理方法有如澄清、砂滤、脱气、膜过滤、活性炭吸附等。化学方法有混凝、加药杀菌、消毒、离子交换、氧化-还原等。电化学方法有电凝聚等。

应根据原水特点配备相应的预处理设备，预处理部分包括多介质过滤器、活性炭过滤器、树脂软化器(或加药设备)、精密过滤器(5 $\mu\text{m}$ )等。

原水中悬浮物含量较高的需设置过滤装置(多介质过滤器)；原水中硬度较高时，需设置软化装置(树脂软化器或加药阻垢设备)；原水中有机物或氯气含量较高，需增加凝聚、活性炭吸附(活性炭过滤器，要设有巴氏消毒装置)；原水中氯离子较高的，为防止对后工序如离子交换、反渗透的影响，需加脱氯装置( $\text{NaHSO}_3$ 加药装置)；细菌多，需采用加氯或臭氧，或紫外线灭菌；用反渗透法制备纯化水的，防止大颗粒固体物划伤反渗透膜应设置5 $\mu\text{m}$ 精密过滤器。

2.2 制备过程是对预处理后的水进行脱盐、纯化，除去水中的绝大多数的离子、细微杂质、有机物、重金属、细菌、

病毒、热原及其它有害物质。脱盐过程典型的处理方法为阴阳离子交换、蒸馏冷凝法、电渗析、反渗透、EDI等，其中最常见的是反渗透和EDI。

反渗透法（RO）：利用反渗透膜，并借助于外界施加的压力（如水泵压力）为动力，强制原水中的水分子透过有选择性透过膜达到除盐、除杂质的目的，使水得到纯化。这种方法操作方便，出水量大，无污染，近年来已被广泛地使用。

制备过程：反渗透（RO）是压力驱动工艺，利用反渗透膜去除水中溶解盐类，同时去除一些有机大分子、前阶段没有去除的小颗粒等。RO反渗透膜孔径小至纳米级（1纳米=10<sup>-9</sup>米），在一定的压力下，H<sub>2</sub>O分子可以通过RO膜，而原水中的无机盐、重金属离子、有机物、胶体、细菌、病毒等杂质无法通过RO膜，从而使可以透过的纯水和无法透过的浓缩水严格区分开来。

预处理系统的产水进入反渗透膜组，在压力作用下，大部分水分子和微量其他离子透过反渗透膜，经收集后成为产品水，通过产水管道进入后序设备；水中的大部分盐分、胶体和有机物等不能透过反渗透膜，残留在少量浓水中，由浓水管道排出。

典型的反渗透系统包括反渗透给水泵、阻垢剂加药装置、还原剂加药装置、5微米精密过滤器、一级高压泵、一级反渗透装置、二级高压泵、二级反渗透装置以及反渗透清洗装置等。

电去离子（Electrodeionization，简称EDI）法：是一种

将离子交换技术，离子交换膜技术和离子电迁移技术相结合的纯水制造技术。具有产水水质高而稳定；连续不间断制水，不因再生而停机；无需化学药剂再生；设想周到的堆叠式设计，占地面积小；操作简单、安全；运行费用及维修成本低；无酸碱储备及运输费用；全自动运行，无需专人看护等优点。

制备过程：它将电渗析和离子交换技术相结合，利用两端电极高压使水中带电离子移动，并配合离子交换树脂及选择性树脂膜以加速离子移动去除，从而达到水纯化的目的。在 EDI 除盐过程中，离子在电场作用下通过离子交换膜被清除，同时，水分子在电场作用下产生氢离子和氢氧根离子，这些离子对离子交换树脂进行连续再生，以使离子交换树脂保持最佳状态。

EDI 系统中设备主要包括反渗透产水箱、EDI 给水泵、EDI 装置及相关的阀门、链接管道、仪表及控制系统等。EDI 单元不能去除水中所有的污染物，它主要是去除离子的或可离子化的物质，但对微生物没有去除功能。当选用一级 RO+EDI 时，其中间水箱应具备消毒装置。

2.3 后处理是脱盐以后水质处理的统称。一般包括用终端离子交换去除离子痕迹、超过滤、臭氧杀菌等。

#### 2.4 分配系统

按一定温度、流速输送至使用点；维持水质，防止退化。包括工艺用水储罐、纯水增压泵、换热装置和输送管道。应当确定工艺用水的传输形式，用量较大时应当通过管道输送至洁净室（区）的用水点。通过管道输送时，应当对工艺用

水种类、流向进行标识。

## 2.5 控制系统

常用形式：PLC、PC+PLC。通常具有自动控制、手动控制功能，自动控制系统用于日常运行控制，手动控制用于紧急情况的控制。

预处理部分控制系统常见功能：原水系统高低液位自动控制补水和原水泵的运行；计量泵自动在线加入絮凝剂，与原水泵同步；介质滤器、活性炭滤器手动、自动冲洗、反冲洗；软水器手动、自动运行、再生，自动切换。

纯化水制备部分控制系统常见功能：RO 自动、手动运行、冲洗；不合格水自动回流；运行参数自动监测。EDI 自动运行，不合格水回流，运行参数自动监测。

注射用水制备部分控制系统常见功能：电导率：进水电导率（不合格自动停机、报警）、产水电导率（不合格自动排放）；出水温度、加热蒸汽压力、冷却水压力、压缩空气压力不合格自动停机、报警；液位异常检测、末效浓水自动排放；水机与储罐液位连锁控制。

分配系统常见控制功能：储罐高低液位自动控制；循环泵变频器根据回水流量检测信号与设定值比较，对循环泵进行连续 PID 控制；送水的温度、电导率、压力自动检测、报警；回水的流速、温度、电导率自动检测、报警，不合格自动排放；热交换器：主回路热交换器进出口温度检测；分配系统的温度和消毒模式控制。

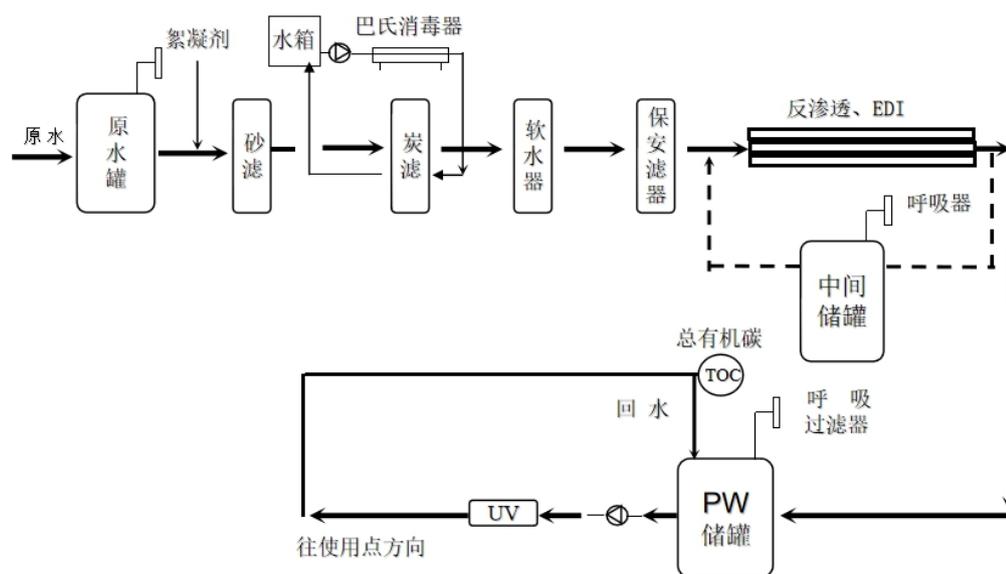


图 1 典型纯化水系统综合配置图

### 3. 注射用水制备方法及系统

注射用水一般由纯化水通过蒸馏等方法制得。注射用水制水装置除具备纯化水工艺用水系统还包括蒸馏器，分配系统还包括注射用水储罐。

#### 3.1 蒸馏法

蒸馏法是分离、纯化液态混合物的一种常用的方法，将液体沸腾产生的蒸气导入冷凝管，使之冷却凝结成液体的过程。蒸馏是分离混合物的一种重要的操作技术，尤其是对于液体混合物的分离有重要的实用意义。

制备过程：将纯化水经蒸馏水器或蒸馏塔，经过多效蒸馏，制得注射用水。

常用的制备设备为多效蒸馏水机。包括多效蒸发器、冷凝器、热交换器等。多效蒸馏水机应具备以下功能：

- (1) 可以实现产水温度、电导率自动检测，不合格水

自动排放。（2）在设备开机使用前，进行不合格水排放；可以将不合格排放阀组安装到储罐顶部，对水机与储罐之间的管路进行冲洗或灭菌。（3）运行参数可设定、显示，并有超限报警。

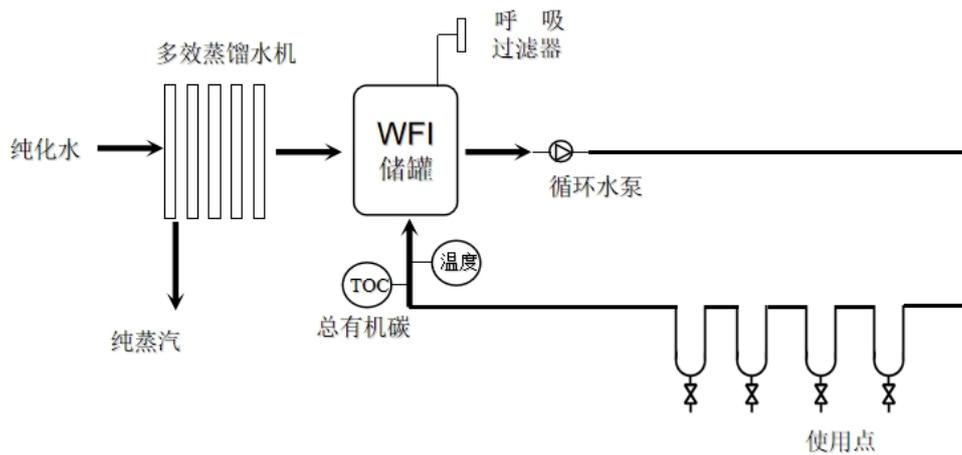


图 2 典型注射用水系统综合配置图

### 3.2 超滤法

超滤是一种加压膜分离技术，是通过膜表面的微孔结构对物质进行选择分离。即在一定的压力下，使小分子溶质和溶剂穿过一定孔径的特制的薄膜，而使大分子溶质不能透过，留在膜的一边，从而得到纯化。能除去水中细菌、铁锈、胶体、大分子有机物、热原等。此种方法在国内较少见，多见于国外。

制备过程：利用一种压力活性膜（或中空纤维超滤器），在外界推动力（压力）作用下截留水中胶体、颗粒和分子量相对较高的物质，而水和小的溶质颗粒透过膜的分离过程。

#### （三）工艺用水系统的确认

应当对制水系统的安装、运行和性能等进行验证和确认，

确保制水系统持续、稳定生产出符合标准、适合产品生产要求的工艺用水，并保存制水系统验证计划、方案、报告以及再确认等相关技术资料。

## 1. 安装确认 (IQ)

纯化水系统的安装确认主要是根据生产要求，检查水处理设备和管道系统的安装是否合格，检查仪表的校准以及操作、维修规程的编写。

### 1.1 纯化水制备装置的安装确认

纯化水制备装置的安装确认是指机器设备安装后，对照设计图纸及供应商提供的技术资料，检查安装是否符合设计及规范。

纯化水系统安装确认所需文件主要有：①由质量、技术或相关部门认可的流程图、系统描述及设计参数；②水处理设备及管路安装调试记录；③仪器仪表的检定记录；④设备操作手册及标准操作、维修规程 SOP。

纯化水处理装置主要有机械过滤器、活性炭过滤器、软化器、精密过滤器、脱盐装置、水泵、蒸馏水机等，检查的项目有电气、连接管道、蒸汽、压缩空气、仪表、供水、过滤器等的安装、连接情况。

### 1.2 分配系统的安装确认

应当确保与工艺用水直接接触的储罐、输送管道的材质不对工艺用水造成污染和影响，设计安装方式应避免死角盲端，以防止微生物的滋生。

#### (1) 管道及阀门的材料

管道选用不锈钢(304、316L等型号)。不锈钢材料的特点是：①钝化后呈化学惰性；②易于消毒；③工作温度范围广。

因隔膜阀便于去除阀体内的溶解杂质，微生物不易繁殖，应采用隔膜阀。

## (2) 管道安装要求

与工艺用水接触的表面应抛光，表面粗糙度  $0.25\ \mu\text{m}$ — $0.65\ \mu\text{m}$  为宜，表面的光洁度较低时，细菌容易附着于系统内壁，利于生物膜的生成。输送管道的焊接要求焊缝光滑平整，无焊接缺陷。

管道安装须保持坡度，一般规定为管长的 1%，保证所有管内的水都能排净避免盲管、死水段，不可避免时符合 3D 规则。管内如有积水，必须设置排水点或阀门，注意排水点数量应尽量做到最少。

## (3) 管道试压

为了防止系统存在泄漏风险，管道安装后通常需要对机械强度和连接严密性进行水压试验，管道机械强度试验压力管道无异常现象，压力不下降即为合格。严密性试验焊缝无泄漏，压力不下降或下降不超过规定压力即为合格。

## (4) 管道的清洗、钝化、消毒

不锈钢管道的处理(清洗、钝化、消毒)可大致分为纯化水循环预冲洗→碱液循环清洗→纯化水冲洗→钝化→纯化水再次冲洗→排放→纯蒸汽消毒等几个步骤。上述清洗、钝化、消毒过程及其参数应加以记录。

### 1.3 仪器仪表的校准

工艺用水处理装置上所有的仪器仪表必须定期校准或检定，使误差控制在允许的范围内。纯水处理常用的仪表有：电阻(导)仪、时间控制器、流量计、温度控制仪 / 记录仪、压力表以及分析水质用的各种仪器。需要强调的是紫外灯(UV)等应引起格外的重视，紫外灯校准的参数是：波长、光强度以及显示使用时间的时钟。

### 1.4 操作手册和 SOP

列出纯化水系统所有设备操作手册和日常操作、维修、监测的 SOP 清单。

## 2. 运行确认(OQ)

水系统的运行确认是为确定工艺用水系统能够按照设定的参数运行，并产生符合标准要求的工艺用水而进行的实际运行试验。主要通过工艺用水系统试运行，确定预处理系统、脱盐装置、后处理装置、贮存装置、控制系统和仪器仪表能够按照预定的设计参数及上下极限参数正常运行，并能生产出符合标准要求的工艺用水。主要内容包括在所有的水处理设备均开动的情况下，检测系统操作参数和预先测试纯化水水质。

### 2.1 系统操作参数的检测

①检查纯化水处理各个设备的运行情况。逐个检查所有的设备，如机械过滤器、活性炭过滤器、软水器、混合床、蒸馏水机运行是否正常，检查电压电流、压缩空气、工业蒸汽、供水压力。

②测定设备的参数。制水设备的各组成部分有不同的功能，通过化验分析每个设备进、出口处的水质来确定该设备的去除率、效率、产量，看是否达到设计要求。水质分析的指标应根据该设备的性质和用途来定，可对照操作手册上的参数来进行。

③检查管路情况，堵漏、更换有缺陷的阀门和密封圈。

④检查水泵，保证水泵按规定方向运转。

⑤检查阀门和控制装置工作是否正常。

⑥检查贮水罐的加热保温情况，纯化水可在(60~70)℃左右贮藏。纯化水也可采用常温循环储存等措施。

## 2.2 纯化水水质的预先测试分析

在正式开始纯化水监测(验证)之前，先对纯化水水质进行测试，以便发现问题及时解决。测试项目主要是化学指标及微生物指标，测点可选择在脱盐装置(如反渗透装置、蒸馏水机)出口处。

## 3. 性能确认(PQ)

性能确认旨在通过客观证据，证明在规定的条件下，能持续的生产出符合要求合格的工艺用水。系统按照设计要求正常运行后，记录日常操作参数，然后取样测试。

3.1 本部分验证是为了保障工艺用水系统的稳定性和可靠性，一般分为三个阶段。

第一阶段是用2-4周的时间对工艺用水系统进行全面的监测，在这一段时间内，工艺用水系统应能连续运行，无故障和性能的波动。该阶段主要确定合适的操作范围；制定和

最后确定操作、清洁和维修步骤；论证生产和输送水符合质量；确定工艺用水系统的相关管理和操作规程及工艺用水系统相关记录表单。该阶段生产的工艺用水不可用于实际生产。

第二阶段是在第一阶段完成后，在制定所有改进后的制度、操作规程的同时进行 2-4 周的全面的监测。旨在确认系统能够在确定的范围内运行，持续证明生产和输送水符合质量要求。

第三阶段是在第二阶段完成后，进行持续一年的连续监测，以证明工艺用水系统能够长时间的稳定运行，确认季节变化和原水质量的波动对系统稳定性的影响。

第一阶段和第二阶段应汇总各个取水点的监测数据，进行统计分析，确定水质监测的警戒线和行动限。

3.2 应当制定详细的取样计划，确定工艺用水取样点，制定取样点分布图，取样点至少应当包括总送水口、总回水口及管路最远端，在取样计划中给出取样点选择的依据并规定各个取样点的取样频率，确保取样点设置合理。

第一阶段：一般应每天针对每个取样点进行全项目检测。

第二阶段：一般应每周针对每个取样点至少进行一次全项目检测，但应每天至少针对一个取样点做一次全项目检测。

第三阶段：取样点、取样频率和检测项目可基于前两个阶段的情况制定，可逐步简化到正常的监测模式，但一般应每周至少针对每个取样点做一次全项目检测。

对于注射用水，应每天至少针对一个取样点进行全项目检测，并且保证每周针对每个取样点至少进行一次全项目检

测。

3.3 应制定取样程序，参照实际用水的方法来规定用水点如何取样。例如，用水点连有软管的话，取样应该在软管的末端；如果操作规程规定在使用前应先冲洗管道，那在这个用水点取样的时候，也要在冲洗后取样。

#### 4. 再确认

再确认是指一项生产过程、一个系统（设备）或者一种原材料经过验证并在使用一个阶段以后，为证实其验证状态没有发生漂移而进行的确认。一般针对以下情况应重新确认：

（1）生产一定周期后应对工艺用水系统进行再确认，或可采取对历史数据的回顾和总结的方式对水系统进行再确认。

（2）工艺用水系统搬迁的应进行再确认。

（3）工艺用水系统的维护、部件更换后，生产企业对变化情况进行记录。同时，还应根据变更部分对整体系统运行质量和稳定性的影响进行评价，必要时应进一步开展检测和再确认工作。

注射用水正常运行后一般循环水泵不得停止工作，若停用，在正式生产 3 个星期前开启水处理系统并做 3 个周期的监控。

#### （四）质量控制

##### 1. 质量控制要求

应当制定工艺用水检验规程，确定工艺用水的检验项目、方法和检验周期，按照法规及相关标准要求对工艺用水指标

进行定期检验，并保存工艺用水检验记录。对于法规及标准尚未明确规定的，企业应当对水质检验的项目、检验周期进行验证和确认。工艺用水检验依据以及结果应符合《中华人民共和国药典》等相关规定。

表 1 中国药典 2020 年版纯化水和注射用水检验项目

检验项目	纯化水	注射用水
性状	符合规定	符合规定
酸碱度	符合规定	-
pH	-	5.0~7.0
硝酸盐	<0.000006%	同纯化水
亚硝酸盐	<0.000002%	同纯化水
氨	<0.00003%	<0.00002%
电导率	符合规定（不同温度有不同规定值）	符合规定（不同温度有不同规定值）
总有机碳	<0.50mg/L	同纯化水
易氧化物	符合规定	-
不挥发物	1mg/100mL	同纯化水
重金属	<0.00001%	同纯化水
细菌内毒素	-	<0.25EU/mL
微生物限度	100CFU/mL	10CFU/100mL

注：纯化水总有机碳和易氧化物两项可选做一项。

一般而言，工艺用水的检验分为日常检验和周期检验。日常检验项目为每次制水时的检验项目，包括 pH 值、电导率和氯化物、氨。周期检验为全项目检验。

## 2. 工艺用水检验所需条件

（1）检验设备、器具：试管、恒温水浴锅、纳氏管、滴定管、移液管、具塞量筒、蒸发皿、分析天平、电导率仪、微生物限度检查用培养基、培养箱、薄膜过滤仪、压力蒸汽灭菌器、超净工作台等。其中周期检验一般使用 pH 计、电

导率仪。微生物限度检测涉及薄膜过滤仪或微生物限度检测仪、培养箱、超净工作台；细菌内毒素检测涉及恒温水浴锅。

(2) 检验试剂：甲基红、溴麝香草酚蓝（检酸碱度）；硝酸、硝酸银、氯化钡、草酸铵（检氯化物、硫酸盐与钙盐）；氯化钾、二苯胺硫酸、标准硝酸盐溶液（检硝酸盐）；对氨基苯磺酰胺的稀盐酸溶液、盐酸萘乙二胺溶液、标准亚硝酸盐溶液（检亚硝酸盐）；碱性碘化汞钾试液、氯化铵溶液（检氨）、氢氧化钙试液（检二氧化碳）；稀硫酸、高锰酸钾滴定液（检易氧化物）；醋酸盐缓冲液、硫代乙酰胺试液、标准铅溶液（检重金属）；鲎试剂、细菌内毒素工作标准品、细菌内毒素检查用水（检细菌内毒素）。其中周期检验需要甲基红、溴麝香草酚蓝（检酸碱度）；硝酸、硝酸银（检氯化物）；碱性碘化汞钾试液、氯化铵溶液（检氨）。鲎试剂、细菌内毒素工作标准品、细菌内毒素检查用水（检细菌内毒素）。

(3) 进行微生物限度、细菌内毒素项目的检查时，需要在相适应的受控环境下进行，微生物限度项目需具备超净工作台。

#### (五) 运行维护

系统的风险贯穿于其生命周期，初始的验证可以表明系统是稳定并符合预期，但是在此后的运行过程中应进行日常运行管理与维护保养、持续监控和再验证，以此来维持系统的验证状态。

### 1. 工艺用水系统的日常维护保养

基于部件关键性评估的结果，重点对关键部件进行日常管理和维护保养，如：紫外灯强度、管道和阀门是否存在泄漏、呼吸器完整性检测、系统消毒等；多介质、活性炭过滤器日常定期反洗、消毒，必要时重新更换填料；软水器定时再生，必要时重新更换填料；RO系统定期清洗，达不到产生质量时更换膜元件；仪表、传感器的校准等。

维护保养的频次规定以部件生产厂商的规定为依据，企业可依据制水系统的使用频次和制水量的大小等因素进行维护保养频次的规定，必要时形成验证文件。

## 2. 工艺用水系统的清洗、消毒或灭菌

微生物的控制是通过对水处理设备和分配系统管道的消毒灭菌来达到的，目的是将出水中的微生物数量控制在标准之内。应当确定对制水系统适宜的消毒方法和频次，并予以验证。清洗消毒方法不得污染水质，不得对储罐、输送管道等造成影响，并保存储罐、输送管道清洗消毒、验证等记录。

通常纯化水的设备和管道消毒方法有巴氏消毒、臭氧消毒、蒸汽消毒、紫外线消毒等，注射用水的分配系统主要是纯蒸汽消毒。

(1) 化学消毒：常用的有甲醛（35%~40%的甲醛水溶液）、双氧水、次氯酸钠等，其中双氧水使用较多，浓度3%，消毒时间0.5小时以上。

(2) 臭氧消毒：目前在纯化水系统中能连续去除细菌和病毒的最好方法，但需在使用点前安装紫外线灯，保证水

中无臭氧残留。

(3) 巴氏消毒：纯化水系统采用，较少见。通常使用热交换器，以蒸汽或电加热作为热源，消毒的介质则是系统中的纯化水本身；也可以直接将贮罐中的纯化水加热(通过夹套)作为消毒器。水温应控制在 80℃ 以上，开启水泵循环冲刷水处理设备和管道(30~60)分钟。适用于活性炭过滤器、软化器和储存循环管路。

(4) 蒸汽消毒：多见于制备注射用水。注射用水管系统要能用纯蒸汽(如 121℃, 0.2 MPa)灭菌。贮罐/管道须有灭菌、消毒接口，若采用蒸汽灭菌，应设置足够的疏水器。适用于耐压容器和管道。

(5) 紫外线消毒：可与热消毒法或化学消毒法配合使用，有利于过氧化氢和臭氧的降解。波长 200nm~300nm 的紫外线有较强的杀菌能力，在 253.7nm 的光线效果最好，安装位置离使用点越近越好。紫外灯灭菌的光强随时间衰减，应有光强度检测或时间记录仪，以便定期清洗或更换紫外灯管。

### 三、检查要点及常见问题

以下检查要点的表述主要分为现场观察企业工艺用水系统及制备环境和查阅企业工艺用水有关的管理文件、记录两部分，检查工艺用水的种类、使用环节、制备方法、使用过程、存储的规定，及工艺用水有关的法规文件、技术标准，应有明确的工艺用水的标准。在实际检查过程中应特别注意现场查看、询问、记录的情况与企业的规定、文件、记录的

符合性。对于现场检查的情况，检查人员应进行适当的记录。

## （一）现场观察企业工艺用水系统及制备环境

### 1. 检查要点

（1）检查工艺用水的种类，确保根据工艺用水有关的法规文件、技术标准及所生产产品特性使用的工艺用水符合法规及相关标准规定。

（2）检查制水系统的适宜性，确保制水系统的功能及配备的设施与工艺用水的制备相适应。现场查看工艺用水系统的结构组成，查看工艺用水系统的状态标识。

（3）检查工艺用水的传输形式，用量较大时应当通过管道输送至洁净室（区）的用水点。通过管道输送时，应当对工艺用水种类、流向进行标识。现场查看管道标识及布局合理性。

（4）现场查看工艺用水的储罐和输送管道应当用不锈钢或其他无毒材料制，确保与工艺用水直接接触的储罐、输送管道的材质不对工艺用水造成污染和影响。设计安装方式应避免死角盲端，以防止微生物的滋生。

（5）现场查看工艺用水系统设置的制水监测点，在线监测系统是否能够正常显示监测数据，各环节监测数据是否符合要求。

（6）检查工艺用水取样点，制定取样点分布图，至少应当包括总送水口、总回水口及管路最远端取样点，并确保取样点设置合理。询问取样方法，取样频率。

（7）现场查看工艺用水系统的清洗消毒设施是否符合

要求。询问制水人员工艺用水的使用环节和储存要求、系统管道的清洗消毒要求（频次、消毒方法、操作流程）及管道清洗消毒后的检验、验证确认要求。

（8）现场查看检验室用于工艺用水检验的有关设备、器具、试剂及储存环境。应当具备理化指标、微生物限度的检验能力和条件。现场查看微生物实验室，应能够满足进行微生物限度和细菌内毒素（需要时）检测的环境要求，并具有相关器具、试剂。

（9）现场查看检验所用的试剂，试剂的存放应满足试剂说明书的要求。所用的检验试剂如为自行制备，应具备制备的设备和器具，试剂上应至少标识试剂名称、制备人、制备日期以及有效期等信息，询问相关人员工艺用水检验所用试剂的制备方法。

（10）询问制水人员工艺用水的制备方法和流程。询问检验人员工艺用水的监测和检验要求。必要时，要求检验人员现场操作检验流程。岗位人员应当熟悉相关的法规，具备与岗位相适应的专业知识和工作经验。

## 2. 常见问题

（1）工艺用水系统输送管路为普通塑料管，不能提供无毒无害证明。

（2）原水罐呼吸器未定期进行检查，堵塞导致严重后果。

（3）没有根据检测的余氯值来更换活性炭，导致 RO 膜损坏。长时间停机未对 RO 膜进行保护，导致 RO 膜损坏。

(4) 在线监测设备示值超出规定的监测范围。

(5) 输送管道未标明管道内工艺用水种类以及流向。

(6) 取样点设置不合理，没有按照《医疗器械工艺用水管理指南》进行设置。无取样点标识。取样点的盲管过长，无法实现有效的清洗消毒。

(7) 使用点加装各种分水装置，但没有管理措施。

(8) 企业宣称自行制备试剂（如无氨水），但不具备制备的设备。

(9) 制水系统设备操作人员对工作内容不熟悉。

(10) 让检验人员现场操作，发现其不能独立完成相关项目的检验工作。

(二) 查阅企业工艺用水有关的管理文件、记录

### 1. 检查要点

(1) 应当保存制水系统的设计图纸、使用说明书、工艺用水制备流程图、输送管道的设计图纸、技术文件等档案资料。

(2) 应当对制水系统的安装、运行和性能等进行验证和确认，确保制水系统持续、稳定生产出符合标准、适合产品生产要求的工艺用水。查阅制水系统验证计划、方案、报告以及再确认等相关技术资料。

(3) 应当制定工艺用水管理规定，对工艺用水的制备方法、检验、使用期限以及储存要求等内容进行规定，对制水系统操作规程、储罐和输送管道清洗消毒方法以及制水系统日常维护、验证确认等内容进行规定，并保存相关活动记

录。

(4) 应当确定对制水系统适宜的消毒方法和频次，并予以验证。清洗消毒方法不得污染水质，不得对储罐、输送管道等造成影响。查阅储罐、输送管道清洗消毒、验证等记录。

(5) 应当对制水系统进行定期维护。涉及需计量、校验的仪表、器具应当定期计量、校验，标识明显，查阅需计量、校验的仪表、器具的计量、校验证证书。

委托制水系统厂家进行维护、清洗消毒的，应当与委托制水系统厂家签订协议，规定技术要求、质量要求等内容，明确双方所承担的质量责任。查阅相关协议和记录。

(6) 应当制定工艺用水检验规程，确定工艺用水的检验项目、方法和检验周期，按照法规及相关标准要求对工艺用水指标进行定期检验，并保存工艺用水检验记录。对于法规及标准尚未明确规定的，企业应当对水质检验的项目、检验周期进行验证和确认。抽查工艺用水的日常监测记录、检验记录及报告。

(7) 查阅制备工艺用水检验试剂配制规定、记录及试剂配制所需工艺用水使用记录。

(8) 应当对工艺用水系统的产水质量和产水数量进行验证确认，以证明能够满足产品和产量的需要，并保存相关验证确认记录。应当结合实际生产需要对工艺用水质量进行定期分析，编写分析报告，并保存相关记录。

(9) 查阅制水人员、检验人员的任命书或上岗证及相

关的培训记录。

## 2. 常见问题

(1) 工艺用水微生物数量指标检验规程缺少对取样后检验时效的规定。

(2) 工艺用水系统设备发生搬迁，没有按照工艺用水系统的管理规定进行再确认。

(3) 未按照确认的方法对管道进行清洗消毒并保留相关记录。

(4) 工艺用水系统所用的仪器、仪表、检验所用设备无校准标识、未经过校准或已过校准有效期。

(5) 未保留工艺用水检验的原始记录；检验报告中的项目与检验规程中规定的项目不一致。

(6) 未保留自制备试剂的配置记录；配置记录不全，未包括试剂配置所需工艺用水的使用记录。

### (三) 其它

1. 对于采购工艺用水的情况（即企业无工艺用水系统而通过采购的方式获得），对供方管理可参照《医疗器械生产企业供应商审核指南》（国家食品药品监督管理总局 2015 年第 1 号通告）有关要求，应重点检查供方的资质、工艺用水检验报告和（或）验证报告，明确运送载体材质、工艺用水的储存条件、储存时间等要求，并保存相关记录。生产企业应对采购用水是否能够满足产品本身、生产模式和生产规模的要求进行评价，确保采购的工艺用水满足产品生产和使用要求。

2. 生产企业工艺用水用量较大时应通过管道输送至洁净区（室），用量不大时，企业通过载体传递工艺用水，应关注工艺用水传递的过程是否能够有效保证工艺用水的质量，工艺用水的输送或传递是否能防止污染。

## 四、附录

### (一) 工艺用水的检验要求及检验方法

工艺用水的检验是保证工艺用水质量的重要保障。为方便使用，依据《中华人民共和国药典》（2020年版），给出了纯化水和注射用水的检验要求和检验方法。如《中华人民共和国药典》相应内容发生变化，应当以最新要求为准。

#### 1. 纯化水

##### 1.1 检验要求

(1) 性状：本品应为无色的澄清液体；无臭。

(2) 酸碱度：取本品 10mL，加甲基红指示液 2 滴，不得显红色；另取本品 10mL，加溴麝香草酚蓝指示液 5 滴，不得显蓝色。

(3) 硝酸盐：不超过 0.000006%。

(4) 亚硝酸盐：不超过 0.000002%。

(5) 氨：不超过 0.00003%。

(6) 电导率：应符合《中华人民共和国药典》中“制药用水电导率测定法”中的规定。

(7) 总有机碳：不得过 0.50mg/L。

(8) 易氧化物 取本品 100mL，加稀硫酸 10mL，煮沸后，加高锰酸钾滴定液（0.02mol/L）0.10mL，再煮沸 10 分钟，粉红色不得完全消失。

以上总有机碳和易氧化物两项可选做一项。

(9) 不挥发物：每 100mL 样品中不得过 1mg。

(10) 重金属：不得超过 0.00001%。

(11) 微生物限度：需氧菌总数不得过 100cfu/mL。

## 1.2 检验方法

(1) 性状：取本品，在自然光线明亮处，正视目测，并嗅其气味。

### (2) 酸碱度

a. 仪器及器具：试管。

b. 检验方法：取 2 支试管，每管各加入本品 10mL。第一管中加甲基红指示液 2 滴，观察样品颜色变化；第二管中加溴麝香草酚蓝指示液 5 滴，观察样品颜色变化。

c. 结果判定：加甲基红指示液 2 滴，不得显红色；加溴麝香草酚蓝指示液 5 滴，不得显蓝色。

### (3) 硝酸盐

a. 仪器及器具：水浴锅、移液管、纳氏比色管。

b. 检验方法：取适量冰放入盛水的烧杯中，取两支 25mL 纳氏比色管，分别记号为甲管、乙管。量取本品 5mL 加入到甲管中，移取标准硝酸盐溶液（每 1mL 相当于  $1\mu\text{g N03}$ ）0.3mL 与无硝酸盐的水 4.7mL 至乙管中，两支试管于冰浴中冷却，分别加入 10% 氯化钾溶液 0.4mL 和 0.1% 二苯胺硫酸溶液 0.1mL，摇匀，分别移取硫酸 5mL，缓缓滴加，摇匀，试管放置于 50℃ 水浴中 15 分钟，比较溶液产生的蓝色。

c. 结果判定：甲管颜色不得深于乙管颜色。

#### (4) 亚硝酸盐

a. 仪器及器具：移液管、纳氏比色管。

b. 检验方法：取两支 25mL 纳氏比色管，分别记号为甲管、乙管。量取本品 10mL 加入到甲管中，移取标准亚硝酸盐溶液（每 1mL 相当于  $1\ \mu\text{g}\ \text{NO}_2^-$ ）0.2mL 和无亚硝酸盐的水 9.8mL 至乙管中，两管分别加入对氨基苯磺酰胺的稀盐酸溶液（1→100）1mL 及盐酸萘乙二胺溶液（0.1→100）1mL，比较溶液产生的粉红色。

c. 结果判定：甲管颜色不得深于乙管颜色。

#### (5) 氨

a. 仪器及器具：量筒、纳氏比色管。

b. 检验方法：取两支 50mL 纳氏比色管，分别记号为甲管、乙管。取本品 50mL 至甲管中，另取氯化铵溶液（取氯化铵 31.5mg，加无氨水适量使溶解并稀释成 1000mL）1.5mL 和无氨水 48mL 至乙管中，两管分别加入碱性碘化汞钾试液 2mL，放置 15 分钟；两管做颜色比较。

c. 结果判定：甲管颜色不得深于乙管颜色。

#### (6) 电导率

a. 仪器及器具：温度计、电导率仪。

b. 检验方法：取本品约 50mL，测定其温度，用校好的电导率仪测定该温度下的电导率。

c. 结果判定:

测得样品的电导率值不得大于相同温度下的限度值。

#### (7) 总有机碳

a. 仪器及器具: 总有机碳检测仪。

b. 检验方法: 取本品约 50mL, 用经校正的总有机碳检测仪测定其总有机碳。

c. 结果判定: 总有机碳不得过 0.50mg/L。

#### (8) 易氧化物

a. 仪器及器具: 量筒、刻度吸管。

b. 检验方法: 取本品 100mL, 加稀硫酸 10mL, 煮沸后, 加高锰酸钾滴定液 (0.02mol/L) 0.10mL, 再煮沸 10 分钟。

c. 结果判定: 粉红色不得完全消失。

#### (9) 不挥发物

a. 仪器及器具: 蒸发皿、量筒、数显鼓风干燥箱、电子天平。

b. 检验方法: 量取本品 100mL 加入到 105℃ 干燥至恒重的蒸发皿 M0 中, 在水浴上蒸干, 置于 105℃ 的烘箱中干燥至恒重 M1, 按下式计算: 不挥发物  $m=M1-M0$ 。

c. 结果判定: 不挥发物不得过 1mg。

#### (10) 重金属

a. 仪器及器具: 量筒、纳氏比色管、水浴锅。

b. 检验方法: 取 25mL 纳氏比色管两支, 分别记号为甲

管、乙管。量取本品 100mL，加水 19mL，至蒸发皿或烧杯中，蒸发至 20 mL，放冷后加入到甲管中，乙管加标准铅溶液 1.0mL 和水 19mL，两管中分别加入醋酸盐缓冲液(pH3.5) 2mL 后，加水稀释成 25 mL，再在甲乙两管中分别加硫代乙酰胺试液各 2mL，摇匀，放置 2 分钟，同置白纸上，自上向下透视，观察结果。

c. 结果判定：甲管颜色不得深于乙管颜色。

#### (11) 微生物限度

a. 仪器及器具：一次性无菌注射器、薄膜过滤器、数显鼓风干燥箱、电子天平、净化工作台、蒸汽灭菌器、生化培养箱。

b. 检验方法：取本品 1mL 置于薄膜过滤器上，立即过滤，用 pH7.0 的无菌氯化钠-蛋白胨缓冲液 100mL 冲洗，取出滤膜，菌面朝上贴于 R2A 琼脂培养基上，于 30~35℃ 培养不少于 5 天，计数。同时进行阴性对照试验。

c. 结果判定：1mL 供试品中需氧菌总数不得过 100cfu。

## 2 注射用水

### 2.1 检验要求

(1) 性状：本品应为无色的澄明液体；无臭。

(2) pH 值：应为 5.0-7.0。

(3) 硝酸盐：不超过 0.000006%。

(4) 亚硝酸盐：不超过 0.000002%。

(5) 氨：不超过 0.00002%。

(6) 电导率：应符合《中华人民共和国药典》“制药用水电导率测定法”中的规定。

(7) 总有机碳：不得过 0.50mg/L。

(8) 不挥发物：每 100mL 样品中不得过 1mg。

(9) 重金属：不得超过 0.00001%。

(10) 细菌内毒素：应小于 0.25EU/mL。

(11) 微生物限度：需氧菌总数不得过 10cfu/100mL。

## 2.2 检验方法

(1) 性状：取本品，在自然光线明亮处，正视目测，并嗅其气味。

### (2) pH 值

a. 仪器及器具：酸度计。

b. 检验方法：取本品 100mL，加饱和氯化钾溶液 0.3mL，用校正过的酸度计测定。

c. 结果判定：应为 5.0-7.0。

### (3) 硝酸盐

a. 仪器及器具：水浴锅、移液管、纳氏比色管。

b. 检验方法：取适量冰放入盛水的烧杯中，取两支 25mL 纳氏比色管，分别记号为甲管、乙管。量取本品 5mL 加入到甲管中，移取标准硝酸盐溶液（每 1mL 相当于 1 μg NO<sub>3</sub>）0.3mL 与无硝酸盐的水 4.7mL 至乙管中，两支试管于冰浴

中冷却,分别加入 10% 氯化钾溶液 0.4mL 和 0.1% 二苯胺硫酸溶液 0.1mL,摇匀,分别移取硫酸 5mL,缓缓滴加,摇匀,试管放置于 50℃ 水浴中 15 分钟,比较溶液产生的蓝色。

c. 结果判定: 甲管颜色不得深于乙管颜色。

#### (4) 亚硝酸盐

a. 仪器及器具: 移液管、纳氏比色管。

b. 检验方法: 取两支 25mL 纳氏比色管,分别记号为甲管、乙管。量取本品 10mL 加入到甲管中,移取标准亚硝酸盐溶液(每 1mL 相当于  $1\mu\text{g N}_2\text{O}$ ) 0.2mL 和无亚硝酸盐的水 9.8mL 至乙管中,两管分别加入对氨基苯磺酰胺的稀盐酸溶液(1→100) 1mL 及盐酸萘乙二胺溶液(0.1→100) 1mL,比较溶液产生的粉红色。

c. 结果判定: 甲管颜色不得深于乙管颜色。

#### (5) 氨

a. 仪器及器具: 量筒、纳氏比色管。

b. 检验方法: 取两支 50mL 纳氏比色管,分别记号为甲管、乙管。取本品 50mL 至甲管中,另取氯化铵溶液(取氯化铵 31.5mg,加无氨水适量使溶解并稀释成 1000mL) 1.0mL 和无氨水 49mL 至乙管中,两管分别加入碱性碘化汞钾试液 2mL,放置 15 分钟;两管做颜色比较。

c. 结果判定: 甲管颜色不得深于乙管颜色。

#### (6) 电导率

- a. 仪器及器具：温度计、电导率仪。
- b. 检验方法：取本品约 120mL，测定其温度，用校好的电导率仪测定该温度下的电导率。
- c. 结果判定：应符合《中华人民共和国药典》“制药用水电导率测定法”中的规定。

#### (7) 总有机碳

- a. 仪器及器具：总有机碳检测仪。
- b. 检验方法：取本品约 50mL，用经校正的总有机碳检测仪测定其总有机碳。
- c. 结果判定：总有机碳不得过 0.50mg/L。

#### (8) 不挥发物

- a. 仪器及器具：蒸发皿、量筒、数显鼓风干燥箱、电子天平。
- b. 检验方法：量取本品 100mL 加入到 105℃干燥至恒重的蒸发皿 M0 中，在水浴上蒸干，置于 105℃的烘箱中干燥至恒重 M1，按下式计算：不挥发物  $m=M1-M0$ 。
- c. 结果判定：不挥发物不得过 1mg。

#### (9) 重金属

- a. 仪器及器具：量筒、纳氏比色管、水浴锅。
- b. 检验方法：取 25mL 纳氏比色管两支，分别记号为甲管、乙管。量取本品 100mL，加水 19mL，至蒸发皿或烧杯中，蒸发至 20 mL，放冷后加入到甲管中，乙管加标准铅溶

液 1.0mL 和水 19mL, 两管中分别加入醋酸盐缓冲液( pH3.5 ) 2mL 后, 加水稀释成 25mL, 再在甲乙两管中分别加硫代乙酰胺试液各 2mL, 摇匀, 放置 2 分钟, 同置白纸上, 自上向下透视, 观察结果。

c. 结果判定: 甲管颜色不得深于乙管颜色。

#### (10) 细菌内毒素

a. 仪器及器具: 移液器、电子天平、净化工作台、旋涡混合器、水浴锅、数显鼓风干燥箱、内毒素检测仪。

#### b. 检验方法

供试品溶液的制备: 取样品 0.5mL 加细菌内毒素检查用水 0.5mL, 混匀后得供试品溶液。

PC/PPC 液的制备: 取 5EU/mL 的工作标准品 1 支, 加检查用水 1mL, 混匀后得 5EU/mL 的内毒素标准溶液; 取 5EU/mL 的内毒素标准溶液 0.1mL 和检查用水 0.9mL, 混匀后得 0.5EU/mL 的内毒素标准溶液; 取 0.5EU/mL 的内毒素标准溶液 0.3mL 和检查用水 0.3mL, 混匀后得 0.25EU/mL 的内毒素标准溶液, 即 PC 溶液; 取 0.5EU/mL 的内毒素标准溶液 0.3mL 和样品 0.3mL, 混匀后得 PPC 溶液。

检验步骤: 取复溶后的 0.125EU/mL 0.1mL/支的鲎试剂 8 支, 分别加入 0.1mL 供试品溶液、PPC 溶液、PC 溶液和内毒素检查用水各两支, 将溶液轻轻混匀后, 封闭管口, 垂直放入  $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$  的恒温器中, 保温 60 分钟  $\pm$  2 分钟。

c. 结果判定：供试品溶液应显阴性；PPC、PC 溶液应显阳性；阴性对照（NC）应显阴性。

（11）微生物限度

a. 仪器及器具：一次性无菌注射器、薄膜过滤器、数显鼓风干燥箱、电子天平、净化工作台、蒸汽灭菌器、生化培养箱。

b. 检验方法：取本品 100mL 置于薄膜过滤器上，立即过滤，用 pH7.0 的无菌氯化钠-蛋白胨缓冲液 100mL 冲洗，取出滤膜，菌面朝上贴于 R2A 琼脂培养基上，于 30~35℃ 培养不少于 5 天，计数。同时进行阴性对照试验。

c. 结果判定：100mL 供试品中需氧菌总数不得过 10cfu。

## (二) 工艺用水系统组件的作用

附表1 工艺用水系统组件的作用

工艺用水系统主要组件	作用	适用的制备方法
原水储罐	缓冲市政供水水量波动。	通用
多介质过滤器	截留水中细小颗粒杂质下来，降低浊度。	通用
活性炭过滤器	吸附水中的有机物和余氯。	通用
树脂软化器	去除钙镁离子，降低水的硬度。	通用
加药阻垢装置	防止钙镁铁锰等离子在反渗透膜上结垢。	反渗透法
5 $\mu$ m 过滤器	保证反渗透膜不被大颗粒的固体物划伤。	反渗透法
电渗析装置	脱除水中阴、阳离子。	离子交换法
离子交换器	脱除水中阴、阳离子。	离子交换法
反渗透装置	脱除水中阴、阳离子。	反渗透法
EDI 装置	脱除水中阴、阳离子。	反渗透法
蒸馏水机	脱除水中阴、阳离子和细菌内毒素等。	离子交换法
超过滤装置	脱除水细菌、内毒素等。	通用
紫外杀菌器	在线杀灭水中微生物。	通用
臭氧发生器	定期杀灭供水系统中滋生的微生物。	通用
纯蒸汽发生器	定期杀灭制备、供水系统中滋生的微生物。	通用
CIP 消毒装置	定期杀灭制备、供水系统中滋生的微生物。	通用
工艺用水储罐	缓冲用户工艺用水水量波动。	通用
纯水增压泵	为工艺用水系统提供必要的压力。	通用
换热装置	工艺用水的升温或降温。	通用

### (三) 常见的工艺用水系统的维护保养方法

附表 2 和附表 3 给出了常见的工艺用水系统的维护保养和二级反渗透膜清洗的方法，供参考。这些具体方法和要求不一定适用于某些工艺用水系统。

附表 2 工艺用水系统的维护与保养

维护项目	维护方法	维护频次
原水箱	用饮用水冲洗干净，清洗后用肉眼不得看到有悬浮物，应澄清、透明、无色无臭。两个原水泵每月交替使用。	每月
多介质过滤器	先进行反冲洗 15 分钟再正洗 10 分钟。	每三天或进出水的压差超过 0.12MPa
精密过滤器	更换滤芯	每半年或当进出水压差达到 0.05MPa。
精密过滤器	用毛刷刷洗过滤器内壁	每季度
活性炭过滤器	先进行反冲洗 15 分钟再正洗 10 分钟	累计 7 天或进出水的压差超过 0.08MPa。
	彻底更换一次活性炭，活性炭规格型号为粒径 2-4mm 的果壳活性炭，装载量为 1.2-1.5m 高度或位于视镜的中间位置。	①余氯超标或消毒后细菌总数不能恢复到平均时值；②每三年。
反渗透装置短期停运	短期停运期间每天运行 1~2 小时	停运 5~30 天
反渗透装置长期停运	①用盐酸溶液 (pH=4)，把反渗透装置清洗干净，清洗时间为 40~60 分钟。 ②酸溶液清洗完毕后，再用纯化水把反渗透装置清洗至出水电导率、酸碱度与原冲洗水电导率、酸碱度一致为止。 ③清洗完毕后，反渗透装置清洗系统注入 1%NaHSO <sub>3</sub> 进行保护 (冬季应使用 1%NaHSO <sub>3</sub> +20%丙二醇溶液保护，以防冻裂)，反渗透装置注满保护液后，关闭所有阀门，防止空气进入反渗透装置。注：所用 pH 值为 4 的盐酸溶液，1%NaHSO <sub>3</sub> 和 20%丙二醇溶液保护液，均须用纯化水配制，试剂须用分析纯。	停运 30 天以上
反渗透膜	对反渗透膜进行清洗	①产水量降低了 (10~15)% 或显然发生结垢及堵塞时；②高压泵后压力 (膜前压力) 与浓水压力 (膜后压力) 差，即一级膜前压力与一级膜后压力差、二级膜前压力与二级膜后压力差，大于 0.2MPa 时；③在长期停用前。
多介质过滤器	添加石英砂滤料至视镜 1/2 处。	每年

附表3 二级反渗透膜的清洗方法

维护项目	维护方法
反渗透膜清洗	<p>①清洗所用化学试剂都必须分析纯；所有溶液必须用纯化水配制；②酸洗液的配置：用2%柠檬酸溶液加0.2%EDTA-2Na，用氨水调节pH值为4；③碱洗液的配制：用NaOH加0.2%EDTA-2Na调节pH值为10；④一般清洗液的使用量为：8040-1膜组件配制35.5升。 清洗方法：一般清洗步骤是先酸性溶液清洗，然后用碱性溶液清洗，最后用反渗透产水或预处理产水冲洗反渗透膜至产水水质及产水量符合生产要求为止。</p>
	<p>清洗准备：①冲洗反渗透组件，排除运行过程中剩余浓水和给水通道中污染物②清理清洗用的水箱、管路、新使用的精密过滤器③用塑料软管连接清洗装置。</p>
	<p>清洗：①关闭高压泵流量调节阀，关闭浓水回流阀，全开浓水调节阀或电磁阀旁通阀，启动清洗泵，向膜组件中注水，注意压力不能超过0.4MPa。将膜组件刚开始排出的水放掉。然后将清洗液回流到清洗水箱。②对膜组件清洗液循环40分钟。注意，温度不能超过40度，如果超过则停机降温；pH值的变化不能超过0.5个单位，如果超过则投加清洗试剂。③如污染严重，可采用循环40分钟，浸泡30分钟的方法。④按上述方法进行清洗、浸泡2-3次。⑤进行低压冲洗。用反渗透产水或预处理水对膜组件进行冲洗，洗至排水呈中性为止。⑥酸洗后用1%的甲醛进行浸泡消毒20小时。⑦碱洗：将反渗透装置中的甲醛溶液排出，换碱清洗液进行清洗。向膜组件中注碱洗液，注意压力不能超过0.4MPa。将膜组件刚开始排出的水放掉。然后将碱洗液回流到清洗水箱。循环40分钟。注意：温度不能超过40℃，如果超过则停机降温。⑧进行低压冲洗。用反渗透产水或预处理水对膜组件进行冲洗，洗至排水呈中性为止。⑨清洗装置及清洗管路清洗到呈中性为止。⑩全部清洗完毕后，拆去清洗装置，将反渗透主机的各阀门调到正常工作的位置，正常开机，进行冲洗，将产水也排掉，直至产水电导率和产水量符合纯化水质量要求。否则继续进行清洗。</p>

#### (四) 参考文献

1. 《医疗器械监督管理条例》（国务院令 739 号）
2. 《关于发布医疗器械生产质量管理规范的公告》（国家食品药品监督管理总局公告 2014 年第 64 号）
3. 《关于发布医疗器械生产质量管理规范附录无菌医疗器械的公告》（国家食品药品监督管理总局公告 2015 年第 101 号）
4. 《关于发布医疗器械生产质量管理规范附录植入性医疗器械的公告》（国家食品药品监督管理总局公告 2015 年第 102 号）
5. 《关于发布医疗器械生产质量管理规范附录体外诊断试剂的公告》（国家食品药品监督管理总局公告 2015 年第 103 号）
6. 《关于印发医疗器械生产质量管理规范现场检查指导原则等 4 个指导原则的通知》（食药监械监〔2015〕218 号）
7. 《关于发布医疗器械工艺用水质量管理指南的通告》（2016 年第 14 号）
8. 《中华人民共和国药典》2020 年版
9. 《无菌医疗器具生产管理规范》（YY/T 0033-2000）
10. 《生活饮用水卫生标准》（GB 5749-2006）
11. 《分析实验室用水规格和试验方法》（GB/T 6682-2008）
12. 《体外诊断试剂用纯化水》（YY/T1244-2014）

13. 《高纯水系统检查指南》（FDA）
14. 《制药用水和蒸汽系统试运行和确认》（国际制药工程协会）



医课汇  
公众号  
专业医疗器械资讯平台  
WECHAT OF  
HLONGMED



hlongmed.com  
医疗器械咨询服务  
MEDICAL DEVICE  
CONSULTING  
SERVICES



医课培训平台  
医疗器械任职培训  
WEB TRAINING  
CENTER



医械宝  
医疗器械知识平台  
KNOWLEDG  
ECENTEROF  
MEDICAL DEVICE



MDCPP.COM  
医械云专业平台  
KNOWLEDG  
ECENTEROF MEDICAL  
DEVICE