



GMP认证制水部分

工程技术部

2013年10月



目 录

一、 制药用水分类

二、 制药用水用途及水质要求

三、 纯 化 水 系 统

制药用水分类

1) 饮用水:

自来水公司供应的自来水或深井水，又称原水。不能直接用作制剂的制备或试验用水。

2) 纯化水:

原水经蒸馏法、离子交换法、反渗透法或其他适宜的方法制得的供药用的水。

3) 注射用水:

是以纯化水为原水，经特殊设计的蒸馏器蒸馏，冷凝冷却后经膜过滤制备而得的水。

目前一般的蒸馏器有多效蒸馏水机和气压式蒸馏水机等。

4) 纯蒸汽:

以纯化水为进料水，用蒸汽加热(蒸汽发生器)，生产无菌无热原的纯蒸汽，广泛用于医疗卫生，生物制药工业，食品工业的灭菌消毒及有关器具的消毒，有效防止重金属，热原等杂质的再污染。

制药用水用途及水质要求

- 1 饮用水：符合《生活饮用水水质卫生标准》（GB5749-2006）
 - 1) 纯化水、医用水的原水 2) 设备、容器、口服剂瓶子初洗
 - 3) 化学合成初始阶段用水 4) 中药材、饮片清洗、浸润和提取

- 2 纯水：符合《中华人民共和国药典2010》纯化水质量标准
- 1) 制备注射用水（纯蒸汽）的水源
- 2) 非无菌药品直接接触药品设备、器具和包装材料最后洗涤水
- 3) 注射剂、无菌药品瓶子的初洗
- 4) 非无菌药品的配料，口服剂配料，洗瓶
- 5) 非无菌药品原料精制

制药用水用途及水质要求

➤ 3 注射用水:符合《中华人民共和国药典2010》注射用水质量标准

- 1) 注射剂, 无菌冲洗剂配料和溶剂和溶剂最后洗瓶水
- 2) 注射剂, 无菌冲洗剂配料和溶剂最后洗瓶水
- 3) 无菌原料药精制
- 4) 无菌产品及原料药直接接触药品包装材料最后精洗用水

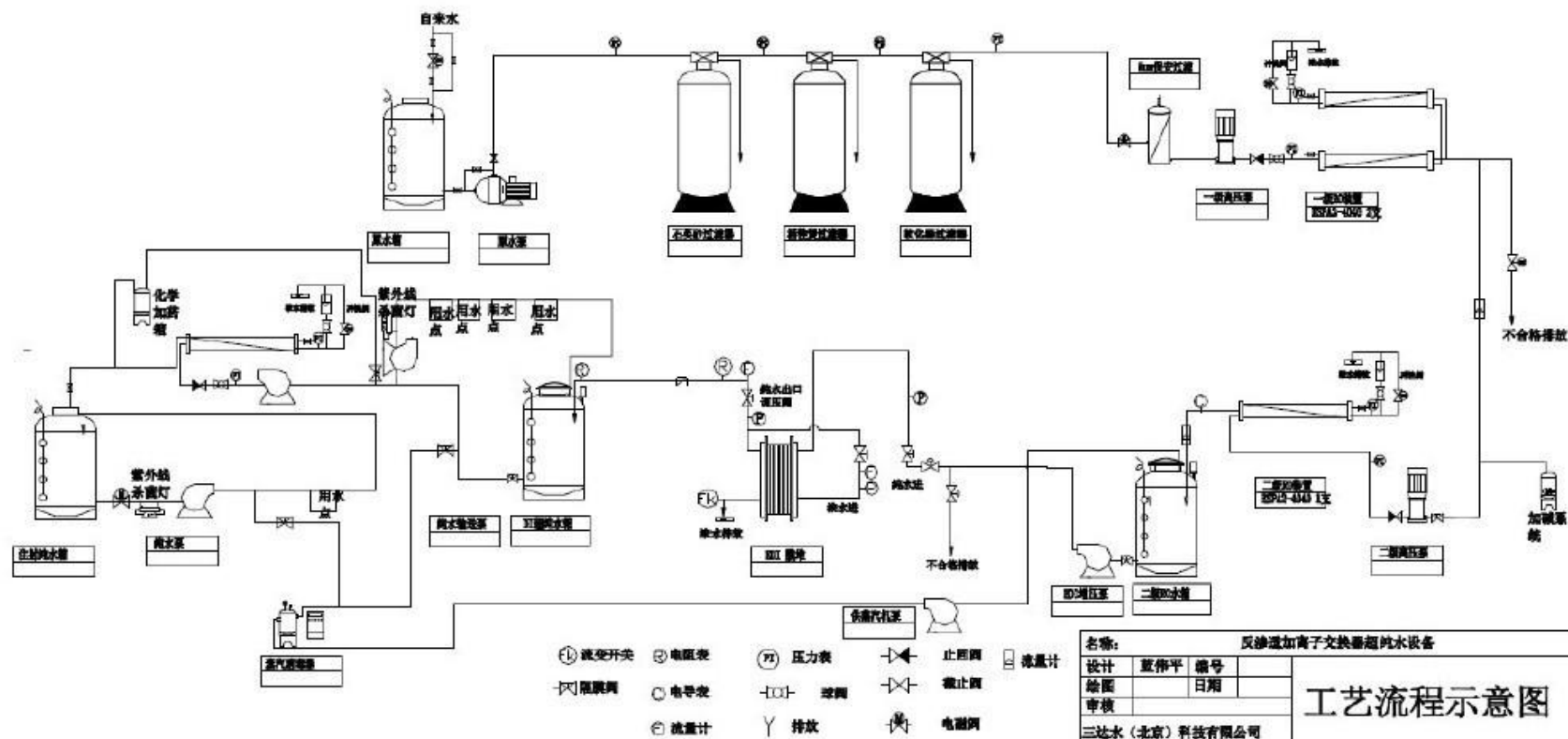
➤ 4 纯蒸汽: 纯蒸汽冷凝水应符合中国药典注射用水标准

- 1) 无菌作业区物料、容器、设备、无菌衣或其他物品需进入无菌作业区的湿热无菌处理
- 2) 培养基的湿热灭菌

三、纯化水系统



纯化水系统图



系统工艺配置

- 一、预处理单元
- 二、反渗透系统
- 三、EDI系统
- 四、后处理单元
- 五、系统设备管道

预 处 理 单 元

1、水质要求： 原水符合饮用水标准。

2 、主要设备：原水箱、原水泵、多介质过滤器、活性炭过滤器、软水器、阻垢加药系统、保安过滤器、换热器 。

3 主要设备功能

1) 多介质过滤器

工作原理：

多介质过滤器（机械过滤器）是以成层状的无烟煤、石英砂、多孔陶瓷、锰砂或其他材料为床层，床的顶层由最轻和最粗品级的材料组成，而最重和最精的材料放在床的低部。其原理为按深度过滤--水中较大的颗粒在顶层被去除，较小的颗粒在过滤器介质的较深处被去除。常用：二层滤料+垫层或三层滤料+垫层 无烟煤+石英砂+锰砂。石英砂过滤器（下-上）10mm以上 5-10mm 2-5mm 0.5-1.5mm

性能特点：

多介质过滤器能够有效去除原水中悬浮物、机械杂质、有机物、菌藻类，降低水的浊度，保证其出水SDI（污染指数）小于等于4。

预 处 理 单 元

2) 活性炭过滤器

活性炭过滤器是一种内装填粗石英砂垫层及优质活性炭的压力容器。

性能特点：

能够吸附前级过滤中无法去除的余氯以防止后级反渗透膜受其氧化降解，同时还吸附从前级泄漏过来的小分子有机物等污染性物质，对胶体及色素、重金属离子、水中异味、COD等有较明显的去除吸附作用。可以进一步降低RO进水的SDI值， $\text{TOC} < 2.0 \text{ ppm}$ 。余氯 $< 0.05 \text{ mg/L}$

活性炭过滤器为有机物集中地，为防污染除要求能反冲外，还需定期用蒸汽消毒。

预处理单元

3) 软水器

常采用钠型阳离子为交换树脂。当一号罐设备失效时，该失效罐自动退出运行，紧接着二号罐开始运行，同时启动一号罐再生程序，再生结束后该罐备用，以投入下一周期运行。整个系统采用全自动控制，控制方式：流量、时间。

每台软化罐的工作状态依次为：

运行→再生（反洗、吸盐、置换、正洗）→

软化：钠型阳离子软化： $2\text{NaR} + \text{Mg}^{2+} \rightarrow \text{MgR}_2 + 2\text{Na}^+$

再生：钠型阳离子： $\text{MgR}_2 + 2\text{NaCl} \rightarrow 2\text{NaR} + \text{Mg}^{2+}$

需根据原水水质决定是否需要配置，一般硬度200以上

硬度200以下可以不加软水器，需加阻垢加药装置



预 处 理 单 元

4) 保安过滤器

保安过滤器用来截留预处理系统漏过的少量机械杂质，防止这些颗粒经高压泵加速后可能击穿反渗透膜组件，造成大量漏盐的情况。

1) 采用新型聚丙烯为滤材，根据不同精度过滤孔径，截留不同粒径的微粒，从而达到过滤的目的。

2) 滤材可分为线绕滤芯、熔喷滤芯、烧结滤管等，滤材不同，过滤孔径也各不相同，是介于砂滤与超滤之间的一种过滤，孔径一般在 $0.01-120\mu\text{m}$ 范围。

5) 换热器（板式、列管）

对活性炭过滤器进行巴氏消毒。

活性炭过滤器是有机物、微生物、热原物质集中的地方，活性炭吸附了有机物、悬浮粒子，不仅富集了微生物，而且造成了微生物生长的有利条件。巴氏消毒的程序一般为 80°C 下2小时，由热交换器将水加热至 80°C 以上，然后用泵进行局部循环，在 80°C 以上热水作用下微生物被杀菌，已吸附有机物及细菌内毒素被解吸附。在消毒程序结束时再进行反冲，不仅有效地消除了微生物的污染，而且起到了将活性炭再生的作用。

反渗透系统

Reverse Osmosis (RO)

定义:

用足够压力使溶液中溶剂通过反渗透膜分离出来。和自然渗透方向相反，故称反渗透。作用原理是扩散和筛分，是纯化水系统核心设备。

性能特点:

它主要负责脱除水中的可溶性盐份、胶体、有机物及微生物等，它可以去除水中的97%以上的离子，还能有效去除TOC及内毒素，TOC去除率达到90%。

反渗透膜组件采用芳香族聚酰胺复合膜，孔径很小，大都 $\leq 10 \times 10^{-10}$ （10埃），它具有极高的脱盐能力。反渗透系统包括高压泵、反渗透膜组、清洗系统及控制仪表

进水水质要求:

项目	浊度 (NTU)	SDI	余氯 (mg/L)	Fe ²⁺ (mg/L)	TOC (mg/L)
限值	≤ 1		≤ 5	≤ 0.1	≤ 4
	≤ 3				

反渗透系统

应用领域：

- 海水淡化、苦咸水淡化
- 工业纯水、锅炉补给水制造
- 饮用水市政给水、排水、中水处理
- 冷却循环水、工业、市政污水处理
- 食品、制药及各种工艺用水、半导体超纯水制造
- 各种水溶液的脱盐、
- 地表水除浊、废水处理及脱色
- 市政景观及农业灌溉
- 乳制品分离、浓缩 分离及浓缩

膜材质：

目前市场上，膜材料主要为醋酸纤维CA和芳香聚酰胺PA类

醋酸纤维膜：

主要是因为其耐氯，所以还是经久不衰。但是其适合的pH范围小，易水解

芳香聚酰胺膜：

进水几乎不能有氯，只能通过各种预处理除氯。

反 渗 透 系 统

膜规格型号:

4040 4英寸 40英寸 单膜回收率15% 产水0.25T

8040 8英寸 40英寸 单膜回收率15% 产水1T

系统配置:

一级多段流程: 如果一次过滤达不到回收率要求 (一级65-75% 二级75-85%), 可采用多段串联过滤。每段的有效横截面积递减。

2段: 2: 1

3: 2 三段: 4: 2: 1

多级流程: 当一级流程不能达到出水水质要求 (一级一般在 $\leq 20 \mu\text{s/cm}$), 将一级流程的产品水再送入另一个反渗透单元。

膜组件的排列形式可分为串联式和并联式。

EDI 系 统

定义：

EDI即连续电除盐（Electro deionization），是利用混和离子交换树脂吸附给水中的阴阳离子，同时这些被吸附的离子又在直流电压的作用下，分别透过阴阳离子交换膜而被去除的过程。

性能特点：

把传统的电渗析技术ED和离子交换技术IE有机地结合起来，是一种无需使用酸碱、利用直流电源从原水中连续去除离子，连续制取高品质纯水的过程。EDI技术主要用于反渗透（RO）产水的深度除盐，目前已广泛地应用在电子、电力、生物、制药、化工等诸多领域，是传统混床工艺的最佳取代技术，它的出现是水处理技术的一次革命性的进步，标志着水处理工业最终全面跨入绿色产业的行列。

EDI系统组成：

EDI水泵 EDI模块 控制系统 监控、计量系统 纯水罐

EDI模块组成：

模块 正负电极 阳离子交换膜 阴离子交换膜 阴阳离子交换树脂

EDI 系 统

工作原理：

阴离子交换膜只允许阴离子透过，不允许阳离子透过；而阳离子交换膜只允许阳离子透过，不允许阴离子透过。在一对阴阳离子交换膜之间充填混合离子交换树脂就形成了一个EDI单元。阴阳离子交换膜之间由混合离子交换树脂占据的空间被称为淡水室。将一定数量的EDI单元罗列在一起，使阴离子交换膜和阳离子交换膜交替排列，并使用网状物将每个EDI单元隔开，形成浓水室。在给定的直流电压的推动下，在淡水室中，离子交换树脂中的阴阳离子分别在电场作用下向正负极迁移，并透过阴阳离子交换膜进入浓水室，同时给水中的离子被离子交换树脂吸附而占据由于离子电迁移而留下的空位。事实上离子的迁移和吸附是同时并连续发生的。通过这样的过程，给水中的离子穿过离子交换膜进入到浓水室被去除而成为除盐水。

EDI 系统

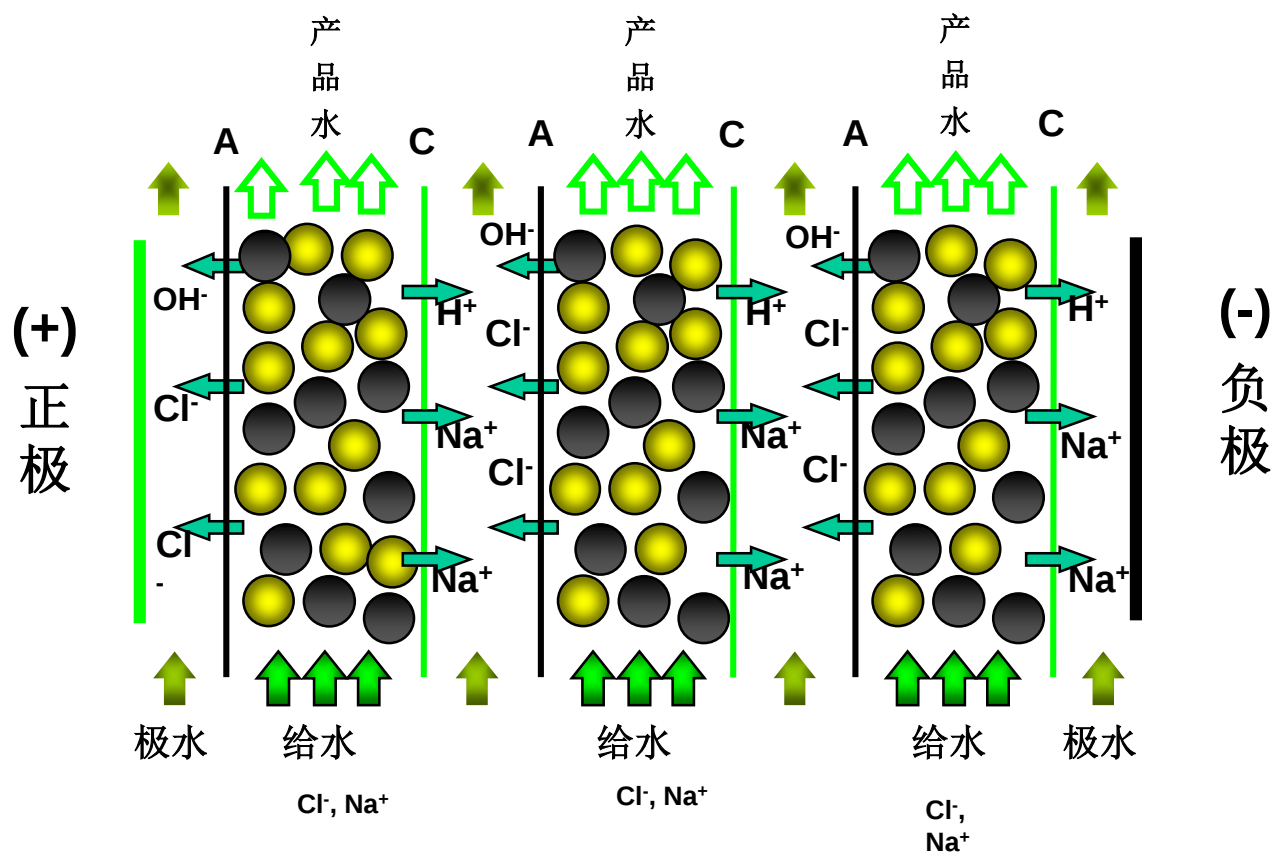


图1、EDI除盐过程示意图

EDI 系 统

进水水质要求:

项目	电导率	硬度 (Caco ₃)	T0C	余氯
限值	≤ 40 μ s/cm	≤1 mg/L	≤0.5 mg/L	≤0.05mg/L

项目	PH	TEA (CO ₂)	温度	进水压
硅		FeMnH ₂ S		
限值	5-9	≤25mg/L	5-38 °C	30-100PSI
mg/L				≤0.5 mg/L ≤0.01

产水水质: 电导率 ≤ 0.2 μ s/cm 回收率90-95%

规格型号:

微型: 10 L/h, 30 L/h, 60 L/h, 100 L/h, 200 L/h

标准型: 0.5 m³ / h, 1m³ / h, 2 m³ / h, 3 m³ / h

大型: 6 m³ / h, 8 m³ / h, 10 m³ / h

后处理单元

1. 紫外线杀菌器

波长在200-300nm紫外线具有灭菌作用，其中波长为254-257nm波段灭菌效果最好，可杀灭纯化水中可能余留的细菌

特点：

①紫外杀菌速度快、效率高、效果好，一般经3kW 的紫外线照射10s 后，对水中大肠杆

菌的去除率达98%左右；

②紫外线照射不会改变水的物理、化学性质，对纯水不会带附加物所引入的染；

③能适用于各种水的流量下使用，操作简单，使用方便，只需定期地清洗石英玻璃套管即可；

④体积小，轻便，耗电低，寿命长。



后处理单元

组成部分：

紫外线杀菌装置由外筒、杀菌灯、石英套管及电气设施等组成。外筒由铝、镁合金或不锈钢等材料制成。其圆筒内壁要求有很高的光洁度，要求其对紫外线的反射率达85%左右。

后处理单元

杀菌灯为高强度低压汞灯，可放射出波长为253.7nm 的紫外线，这种波长紫外线的辐射能量占灯管总辐射能量的80%以上。为保证杀菌效果，要求其紫外线照射量大于 $3000 \mu\text{W} \cdot \text{s} / \text{cm}^2$ ，灯管寿命一般不短于7000h。

紫外线的灯管是石英套管。这是由于石英的污染系数小，耐高温，且石英套管对 253.7nm的透过率高达90%以上。价格高，易碎

紫外线杀菌装置的电气设施包括电源显示、电压指示、灯管显示、事故报警、石英计时器及开关等。

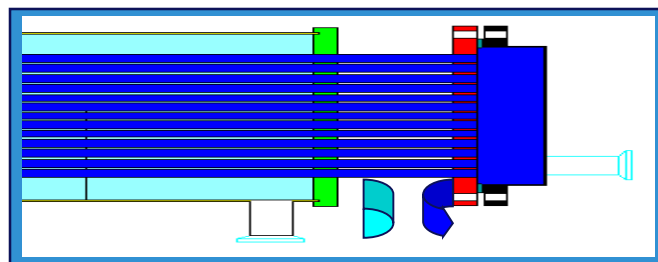
对紫外杀菌器的质量要求有两点，即：①一定要保证99.9%的杀菌率；②当纯化水通过该装置后，电阻率降低值不得超过 $0.5\text{M} \Omega \cdot \text{cm}(25^\circ\text{C})$ ；

后处理单元

2、列管式换热器

工作原理：用80℃以上的热水循环1—2小时，采用这一消毒手段的纯化水系统，其微生物污染水平通常能有效地控制在低于50CFU/mL的水平。巴氏消毒能有效地控制系统的内源性微生物污染。设备和管道

列管式换热器（双管板）其为双管板结构，双管板换热器管子的两端分别连接在两块管板上，两块管板之间留有一定的空间，并装设开孔接管。当管子与一侧管板的连接处发生泄漏时，漏入的流体在此空间内收集起来，通过接管引出，因此可保证壳程流体和管程流体不致相互串漏引起交叉污染。双管板换热器主要用于严格要求参与换热的两流体不互相串漏的场合。



后处理单元

其他消毒方式

臭氧消毒

1、原理

利用臭氧发生器产生的臭氧直接对水系统进行消毒，具有极强氧化能力，对微生物如病毒，芽孢有很强杀伤力；臭氧渗入细胞壁破坏细菌有链状结构致细胞死亡。

2、臭氧制取方法：空气电离 水电解 紫外线

3、缺点：臭氧需要消除，否则可能影响产品品质；需要去除臭氧，很难通过FDA

化学消毒：如双氧水，甲醛，次氯酸钠，多用于前处理阶段

系统设备管道

1、设备管道的材料

无毒、耐腐蚀、易于消毒材质 宜采用内抛光不锈钢管道(304、316L、321 等型号)

2、管道的系统设计要求

管道的设计和安装应避免死角、盲管：不循环的支管长度应尽量短，其长度不大于3倍管径。

保持循环：循环附加水量为使用水量的 30%~100%。干管流速为 1.5~3m/s。

管路上有一定的倾斜度，便于排放存水 0.1-0.3%

储罐和管道要规定清洗、灭菌周期

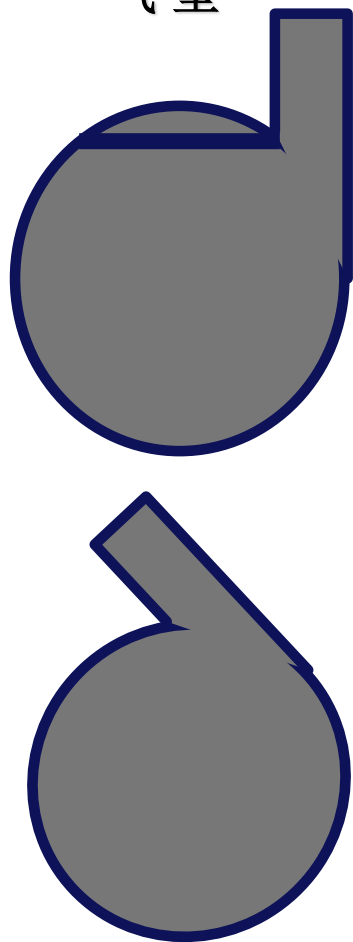
进入储罐的空气经过过滤：贮罐须安装0.2 μ 疏水性呼吸器

3、阀门形式要求

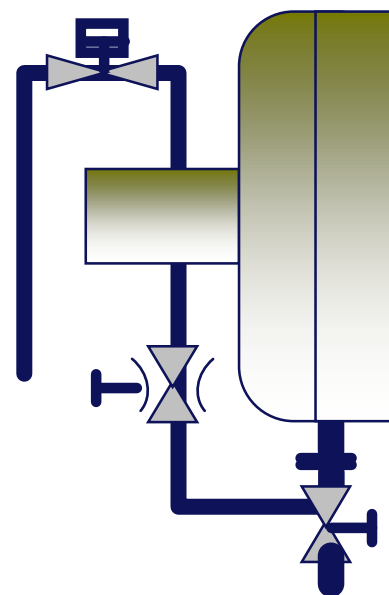
因隔膜阀便于去除阀体内的溶解杂质，微生物不易繁殖，应采用隔膜阀、T型阀。
盖米

系统设备管道

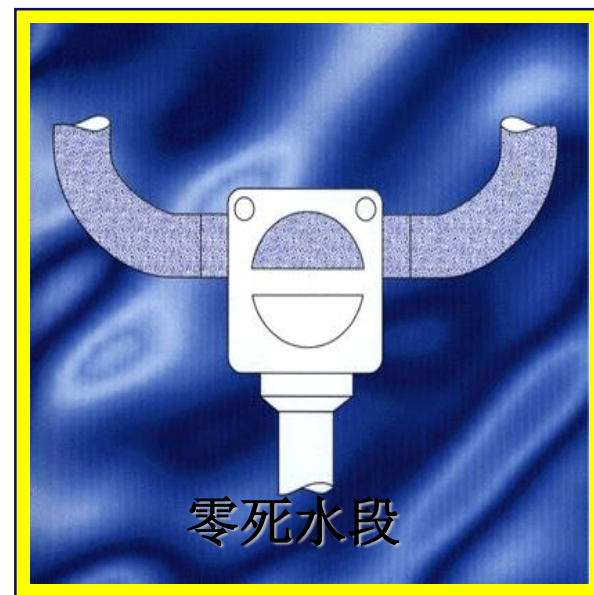
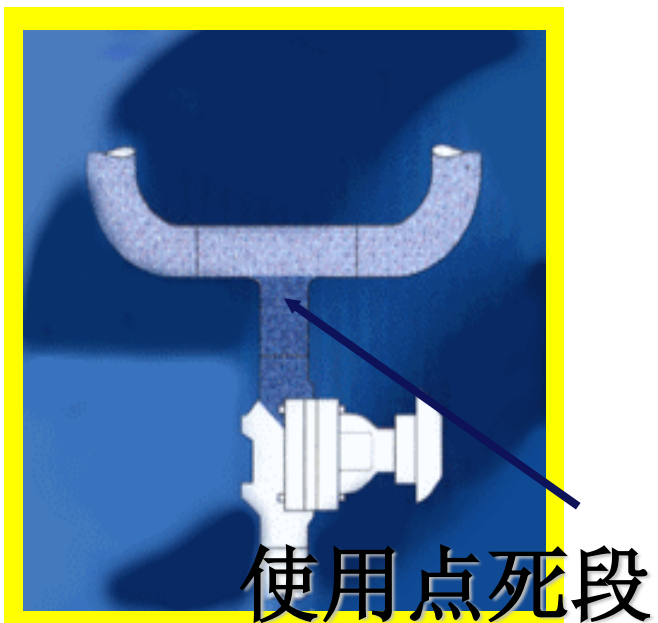
气室



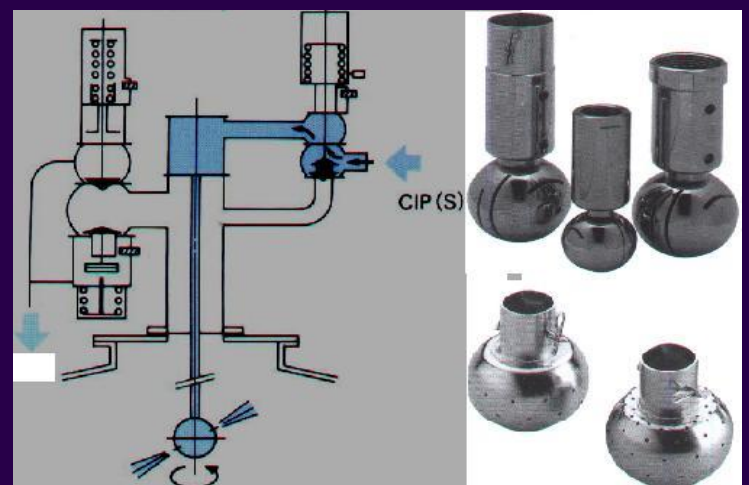
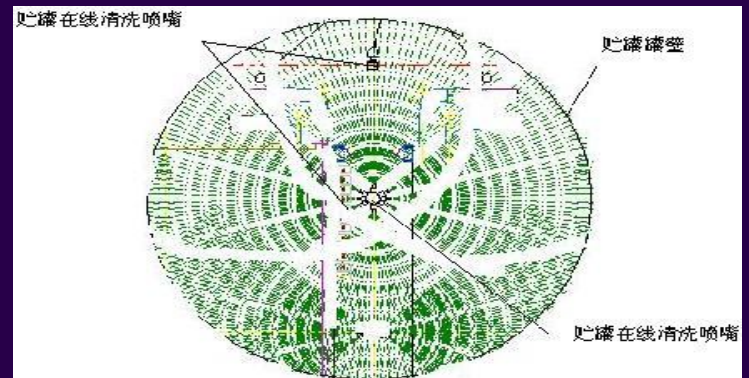
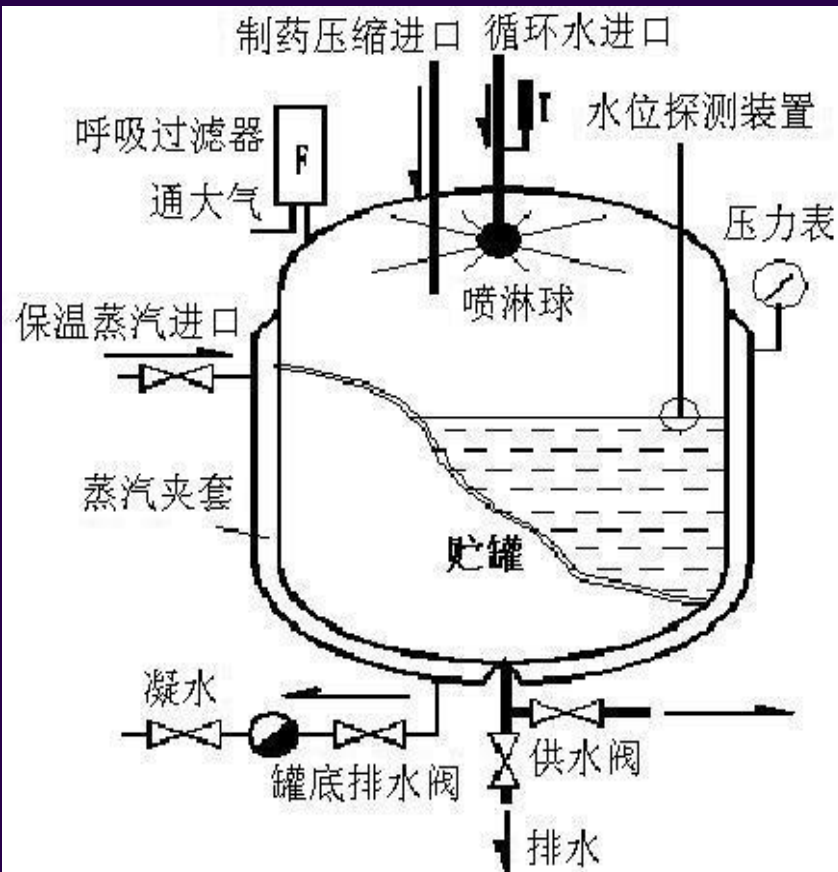
卫生级工艺用水泵



系统设备管道



系统设备管道



纯化水系统日常运行维护

设备名称	维护原因	维护内容	周期
石英砂过滤器	进出水压压差 $\geq 0.08\text{MPa}$	反冲洗和正洗	——
	使用满 2 年或过滤效果差	更换石英砂	二年
活性炭过滤器	进出水压压差 $\geq 0.08\text{MPa}$	反冲洗和正洗	——
	使用满 2 年或吸附量达到饱和	更换活性炭	二年
保安过滤器	1、保安过滤器进出水压差 $\geq 0.05\text{MPa}$ 2、保安过滤器堵塞导致一级高压泵启动不了	更换滤芯	——
	保安过滤器使用满一年	更换滤芯	一年
反渗透膜	系统产水量 $< 0.80\text{m}^3/\text{h}$	反渗透膜清洗	——
	使用满三年	更换反渗透膜	三年
反渗透装置停运保护	设备停运超过 5 天	反渗透膜冲洗, 冬季长期停运需添加保护液	——
中间水箱, 原水箱	水箱清洗	清洗	一个月
离子交换柱	出水电阻率 $\leq 1\text{M}\Omega\cdot\text{cm}$	树脂再生	——
	使用满两年	更换树脂	两年
紫外灯	紫外灯运行时间达 2000 小时	更换灯管	2000 小时
	紫外灯管损坏	更换灯管	——

纯化水系统日常运行维护

设备名称	维护原因	维护内容	周期
0.22μ 精密过滤器	进出水压差 $\geq 0.05\text{Mpa}$	更换滤芯	——
	使用满两年	更换滤芯	二年
水箱呼吸器	呼吸器清洗	蒸汽消毒	一个月
	使用满两年	更换滤芯	二年
送水系统管道及纯化水箱	1、新安装纯化水系统设备及管道，对新设备进行钝化 2、管道检修更换后，对部分管道进行钝化 3、因管道清洁状况导致的异常情况	管路钝化	——
	距离上次管道钝化后 2 年	管路钝化	二年
	纯化水系统正常运行 30 ± 3 天，在环境温度较高的 6、7、8、9、10 月为正常运行 15 天	臭氧消毒和清洗	30 ± 3 天 (或 15 天)
	1、管道改线 2、水质异常的处置	臭氧消毒和清洗	——

纯化水水质标准

序号	参数名称	中国药典(2010年版)	欧洲药典(EP6.0)	美国药典(USP32)
1	来源	为蒸馏法、离子交换法、反渗透法或其他适宜方法制得的供药用的水，不含任何附加剂。	由符合法定标准的饮用水经蒸馏、离子交换或其他适宜方法制得	为蒸馏法、离子交换法、反渗透法或其他适宜方法制得的供药用的水，不含任何附加剂。
2	性状	无色澄清液，无臭、无味	清澈无色的液体	——
3	酸碱度	符合规定	——	——
4	硝酸盐	0.000006%	0.2ppm	——
5	亚硝酸盐	0.000002%	——	——
6	氨	0.00003%	——	——
7	易氧化物	符合规定	符合规定	——
8	不挥发物	0.1mg/l	——	——
9	重金属	0.00001%	0.1ppm	——
10	微生物限度	100个/ml	100个/ml	100个/ml
11	铝盐	——	10ppb(用于生产渗析液时需控制此项目)	10ppb(用于生产渗析液时需控制此项目)
12	总有机碳	0.5mg/l	0.5mg/l	0.5mg/l
13	电导率	5.1 μ S/cm(25℃)	5.1 μ S/cm(25℃)	1.3 μ S/cm(25℃)
14	细菌内毒素	——	0.25I.U./ml(生产渗析液时需控制此项)	0.25I.U./ml

结束！！ 谢谢！！



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