

纯水系统培训讲义

2022年06月

CONTENTS

➤ 01 | 制药用水分类及用途

➤ 02 | 纯化水系统简介

➤ 03 | 验证

制药用水分类及用途

I、制药用水分类

1、饮用水

自来水或深井水，又称原水，~~不能直接用作制剂制备或实验用水~~

2、纯化水

原水经蒸馏法、离子交换法、渗透法或其它适宜的方法制得的供药用的水

3、注射用水

以纯化水为原水，经特殊设计的蒸馏器蒸馏，冷凝冷却后经滤膜过滤制备而得的水

4、纯蒸汽

以纯化水为原水，经特殊设计的蒸馏器蒸馏，冷凝冷却后经滤膜过滤制备而得的水

2、制药用水用途

1、饮用水

- 1、纯化水、医用水的原水
- 2、设备、容器、口服剂瓶子的初洗
- 3、化学合成初始阶段用水
- 4、中药材、饮片清洗、浸润、提取

2、纯化水

- 1、制备注射用水、纯蒸汽的原水
- 2、非无菌药品直接接触药品的设备、器具、包材的最后洗涤用水
- 3、注射剂、无菌药品瓶的初洗
- 4、非无菌药品、口服剂的配料
- 5、非无菌药品原料精制

3、注射用水

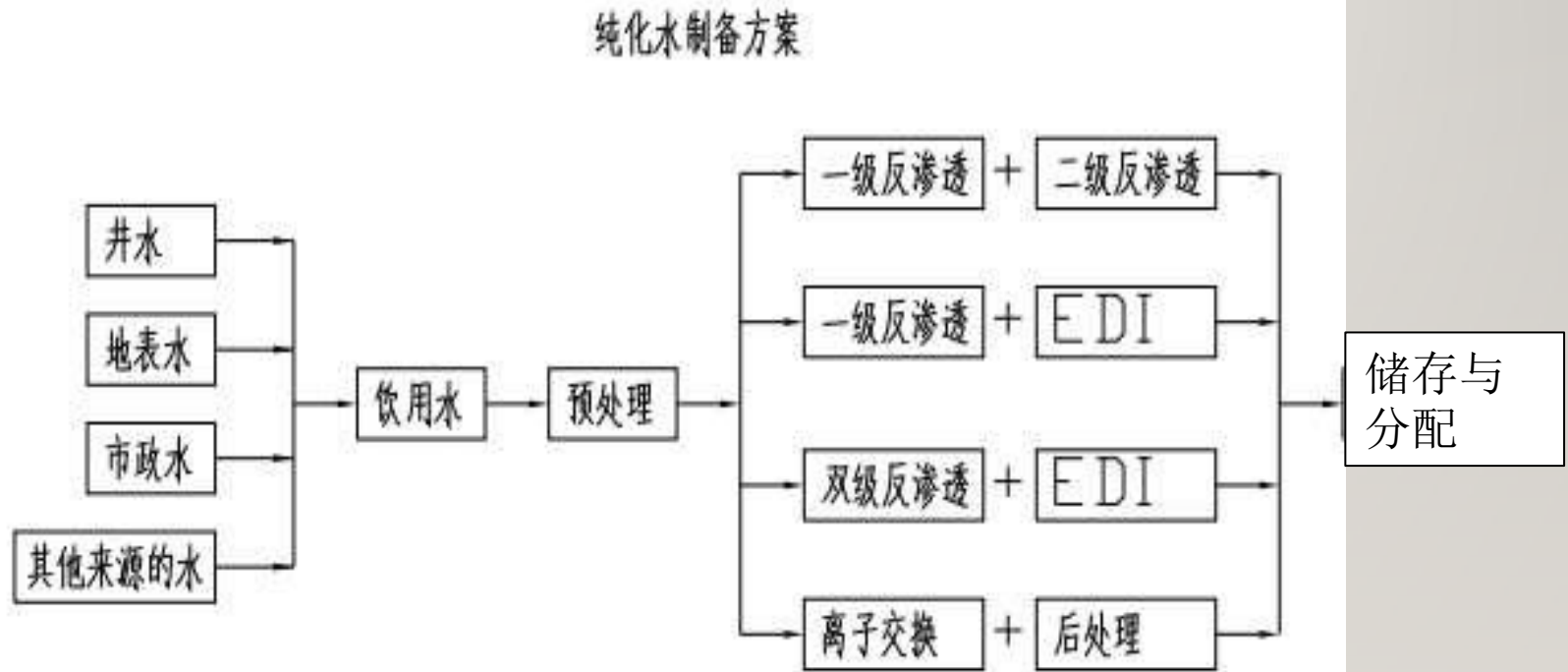
- 1、注射剂、无菌冲洗剂配料、溶剂。
- 2、注射剂、无菌冲洗机最后洗瓶用水。
- 3、无菌原料药精制。
- 4、无菌产品及原料药内包材的最后精洗用水。

4、纯蒸汽

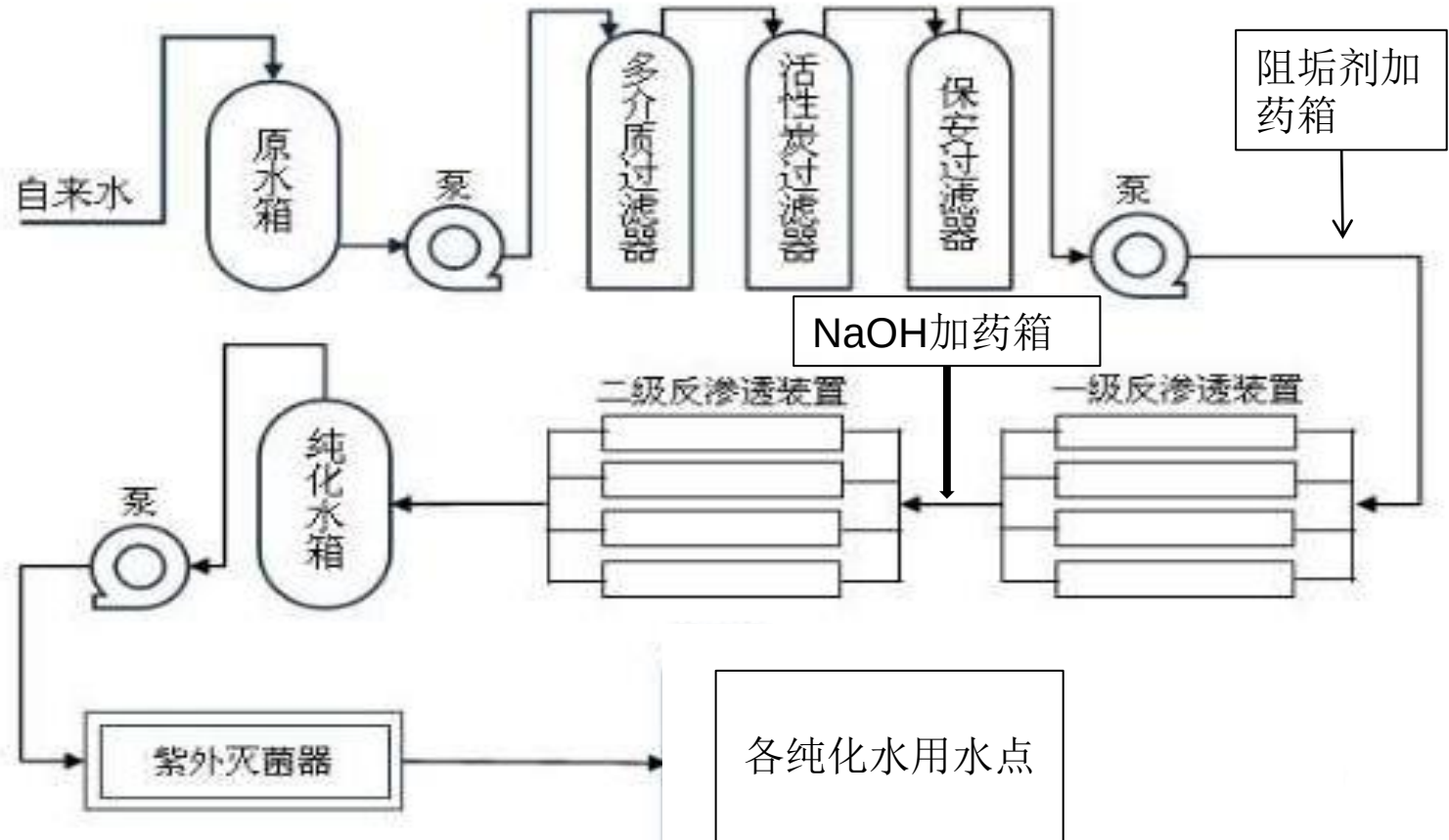
- 1、无菌作业区物料、容器、设备、无菌衣或其它物品需进入无菌作业区的湿热无菌处理。
- 2、培养基的湿热灭菌

纯化水系统

I、纯化水制备方案



I、纯化水系统图



纯化水制备流程 示意图

2、纯化水系统配置

- ~~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

2.1、预处理单元

主要设备：

- 1、原水箱
- 2、原水泵
- 3、多介质过滤器
- 4、活性炭过滤器
- 5、软水器
- 6、保安过滤器
- 7、换热器

多介质过滤器

又称机械过滤器，过滤介质为不同直径的石英砂分层填装。顶层由较大直径的材料填装，水流自上而下通过逐渐精细的介质层

原理：按深度过滤，水中较大的颗粒在顶层去除，较小的颗粒在底部被去除。

性能：去除原水中的机械杂质、悬浮物、藻菌类及泥沙，降低水的浊度，使出水的SDI < 5，达到反渗透系统的进水要求。

活性炭过滤器

填装介质为颗粒活性炭。

氧化反渗透膜

性能： 吸附前级过滤器无法除去的余氯，能有效的吸附色素、微生物、有机物以及部分重金属。进一步降低进水的SDI值。余氯 $< 0.1 \text{ ppm}$ 。

活性炭过滤器为有机物和微生物的集中地，为防止污染除要求反冲外，还需定期用蒸汽消毒。

软化器

通常采用钠型阳离子为交换树脂。常配备两个，一个进行再生时，另一个可以继续运行。

性能：交换出原水中钙、镁等离子，降低水的硬度，防止钙、镁等离子在反渗透膜表面结垢。软化后水的硬度应 $< 1.5\text{ppm}$ 。

需根据原水水质确定是否需要配置，硬度200以下可以不加，但需加阻垢加药装置。

保安过滤器

采用新型聚丙烯为滤材，根据不同的孔径截留不同粒径的微粒，从而达到过滤的目的。

截留预处理系统漏过的少量机械杂质，防止这些杂质经高压泵加速后可能击穿反渗透膜组件。

换热器

对活性炭进行巴氏消毒。

由热交换器将水加热至**80℃**以上然后用泵进行局部循环，一般为**2**小时。用来杀灭微生物，分解已吸附的有机物及细菌内毒素。消毒结束后在进行反冲，消除微生物的污染，对活性炭起到再生的作用。

2.2、反渗透系统

主要设备：

- 1、阻垢加药装置
- 2、NaOH加药装置

3、反渗透装置

1、一级反渗透

2、二级反渗透

阻垢加药装置

阻垢剂是一种有机化合物，主要作用是增加水中结垢物质的溶解性。

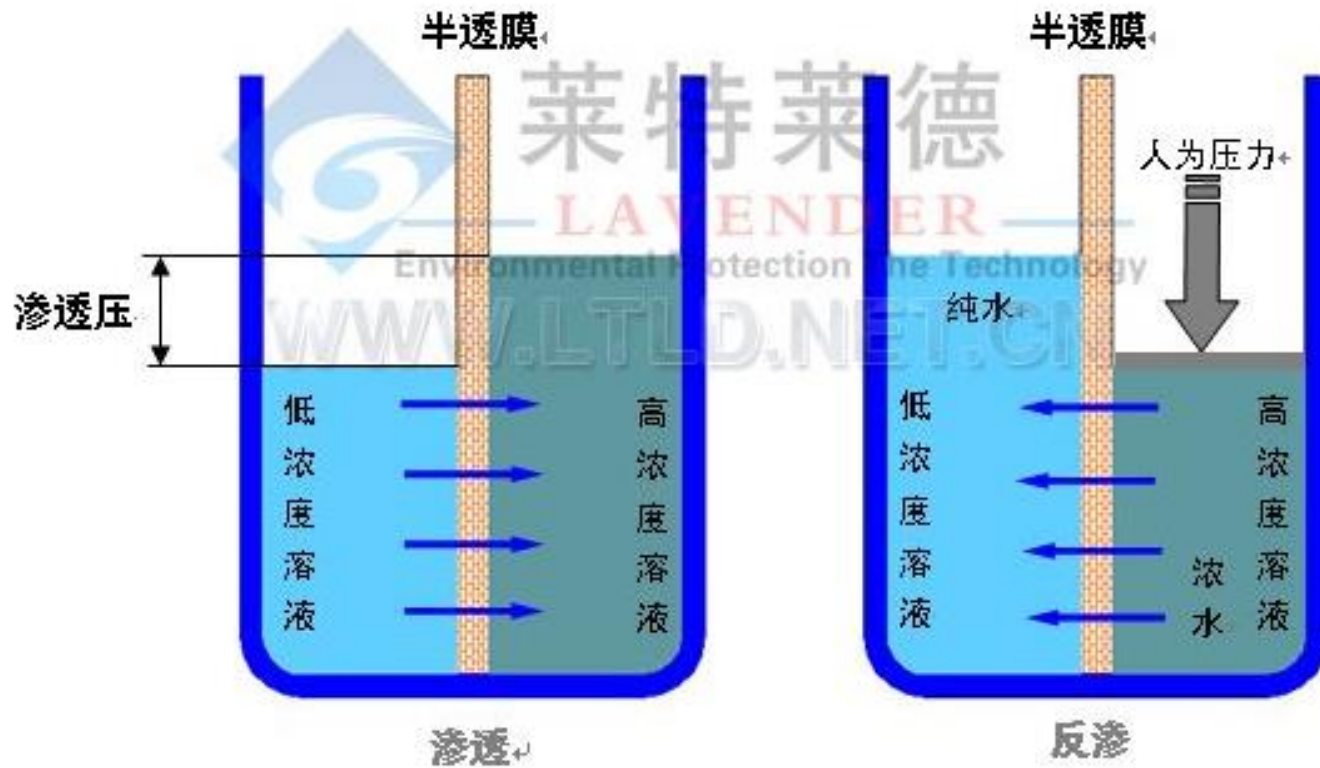
在反渗透进水中加入阻垢剂，防止反渗透浓水中碳酸钙、碳酸镁、硫酸钙等难溶盐浓缩后析出堵塞反渗透膜。

NAOH加药装置

如果采用的是双级反渗透，在二级反渗透高压泵前加入氢氧化钠溶液，用以调节进水的PH值，使二级反渗透的进水中二氧化碳气体以离子形式溶解于水中，并通过二级反渗透去除。

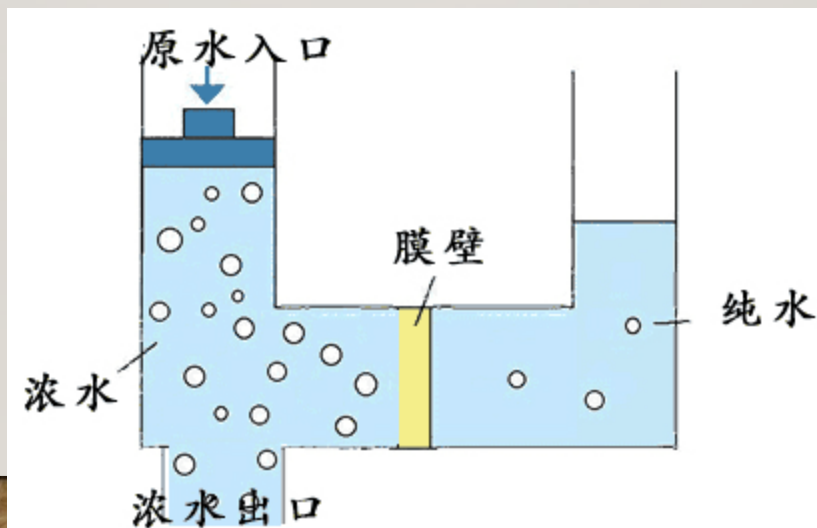
二氧化碳可能引起产水的电导率达不到药典要求。

反渗透系统



定义：

用足够的压力使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（RO）。作用原理是扩散和筛分，是纯化水系统的核心设备。



性能特点： 主要负责脱除水中的可溶性盐分，胶体，有机物及微生物等。通常情况下反渗透膜单根膜脱盐率大于**99.5%**。还能有效除去**TOC**及内毒素，**TOC**去除率能达到**90%**。

不能通过渗透膜的大部分盐分、胶体和有机物残留在少量浓水中，由浓水管道排出。

大多数反渗透用水对进水的温度要求在**5°C~28°C**之间。

系统配置:

~~反渗透膜的材料有醋酸纤维素和芳香聚酰胺~~
两种，大多采用芳香聚酰胺。

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。

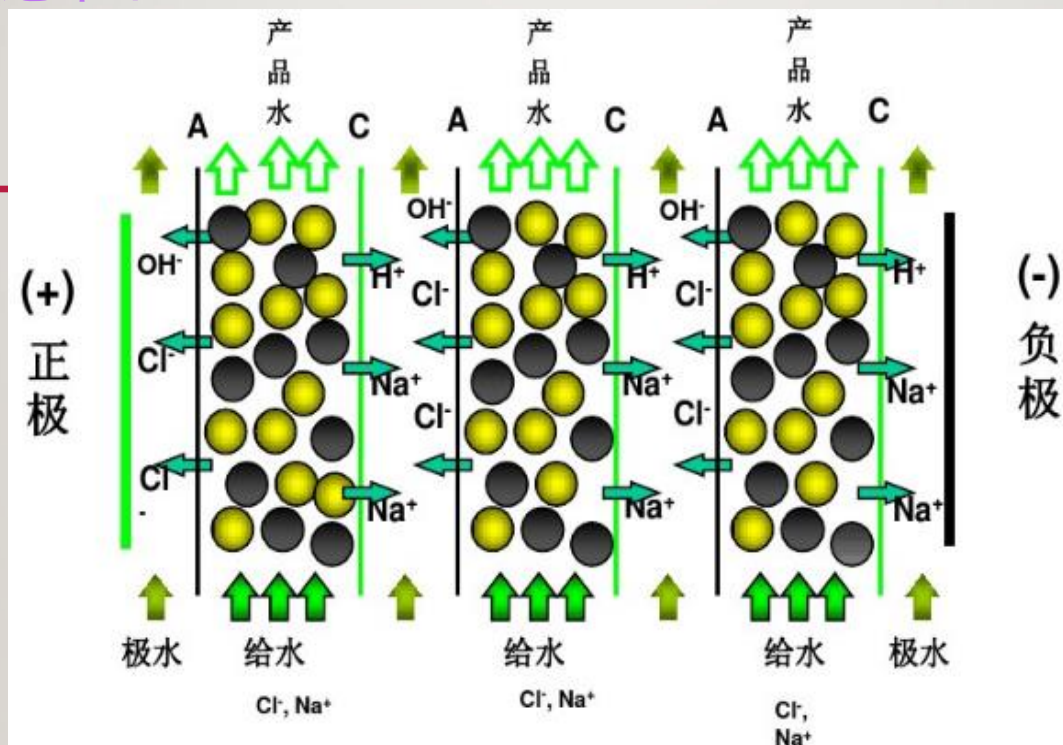
多级流程：当一级流程不能达到出水水质要求，将一级流程的水再送入另一个反渗透单元。

2.3、EDI系统

EDI模块
组成：

- 1、正负电极
- 2、阳离子交换膜
- 3、阴离子交换膜
- 4、阴阳离子交换树脂

示意图：



定义：**EDI**即连续电除盐，是利用混合离子交换树脂吸附水中的阴阳离子，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除去。

特点：

- ~~1、可连续生产符合用户要求的合格超纯水。~~
 - 2、无需化学药品进行再生，没有化学物质排放，属绿色环保产品。
- 用于反渗透用水的深度除盐。

2.4、后处理单元

后处理 单元：

1、紫外线 杀菌器

杀菌灯为高强度低压汞灯，可放射出波长为253.7nm的紫外线，紫外线照射量应大于3000 $\mu\text{W}\cdot\text{s}/\text{cm}$ 。紫外线不能完全灭菌，并对水的流速有严格要求。

2、列管式 换热器

用80°C以上的热水循环1~2小时，能有效的控制系统的内源性微生物污染，能控制在低于50cfu/ml的水平。

2.5、系统设备管道

I、建造材料

无毒、耐腐蚀、易于消毒材质。宜采用内抛光不锈钢管道（304L、316L等型号）。对于药典规定用水系统，首选材料时316L不锈钢。

通常认为在RO之前是非药典水范围，其材料没有必要采用不锈钢，可以采用较便宜的塑料（聚丙烯，聚氯乙烯）。在有些条件下，采用不锈钢是不利的，比如软化器，由于有盐溶液的存在，会加快不锈钢的腐蚀。

轨道焊接为连接高纯度金属水系统管道的
首选方法。为了限制系统腐蚀和裂纹，焊接工
艺的控制和检验时必要的。管子、管道的焊接
必须要有一个光滑的内部直径轮廓线，没有过
多的凹面和凸面、焊接的偏离和弯曲、未对准、
气孔或变色。



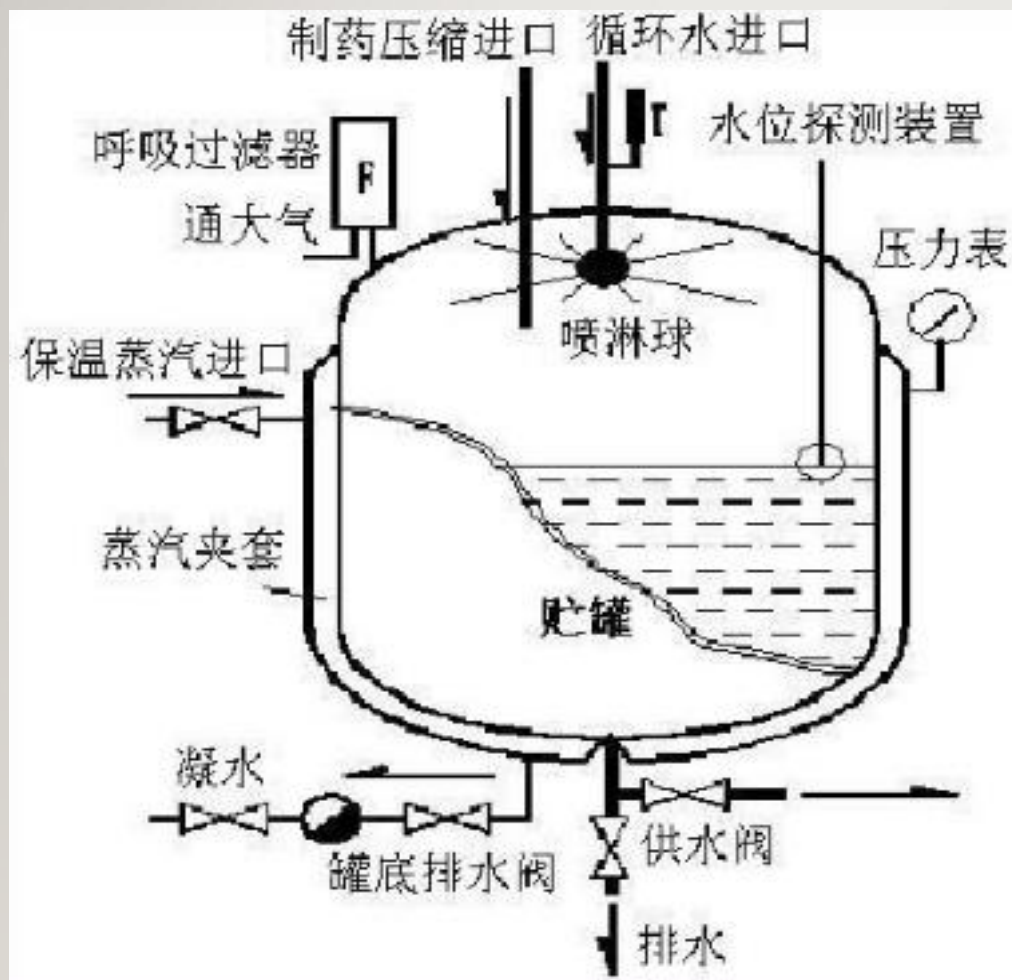
2、管道系统设计要求

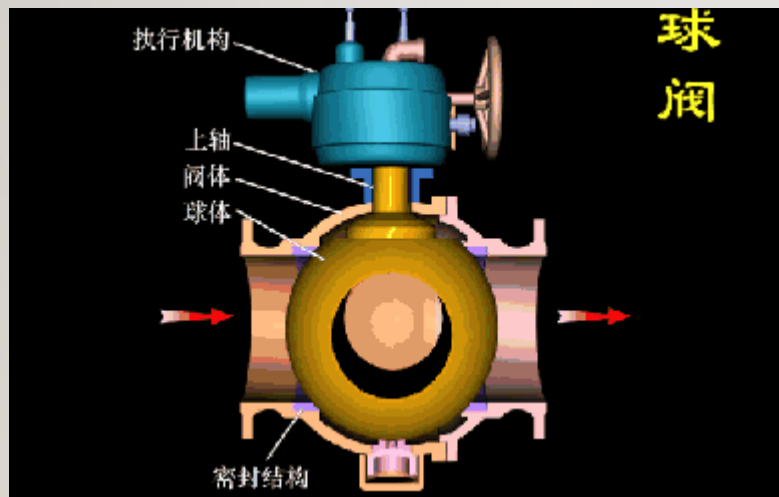
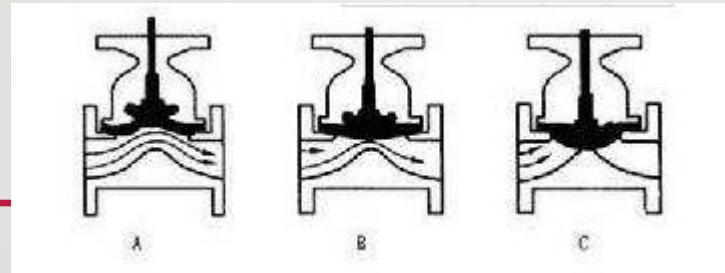
- ①、管道内部表面应进行机械抛光或电抛光，粗糙度基于成本的合理范围为0.4~1微米。
- ②、储罐方位一般采用立式。简单的喷淋球设计。
- ③、进入储罐的空气应安装0.2 μ m疏水性通风过滤器。
- ④、应采用隔膜阀、T型阀。隔膜阀便于除去阀体内的杂质。球阀关闭时导致部分水被封闭其中，时间长会增加微生物风险。

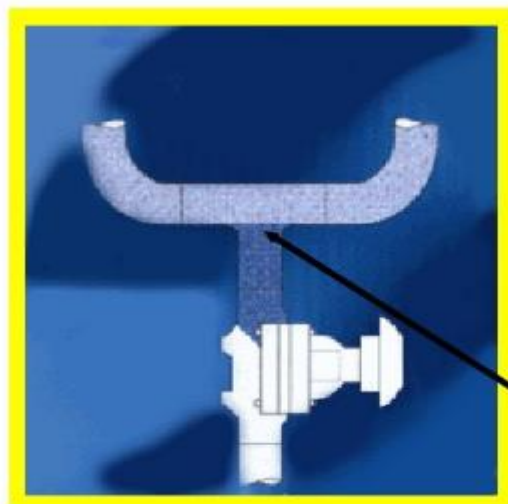
⑤、管道的设计和安装应避免死角、盲管，不循环的支管长度应尽量短，其长度不大于3倍管径。

⑥、保持循环，循环环路最小返回流速为0.9米/秒或更高。干管流速为1.5-3m/S，在最小返回流速的情况下，要维持循环内在正压下充满水。

⑦、储罐和管道要规定清洗和灭菌周期。储罐还应规定周转率。



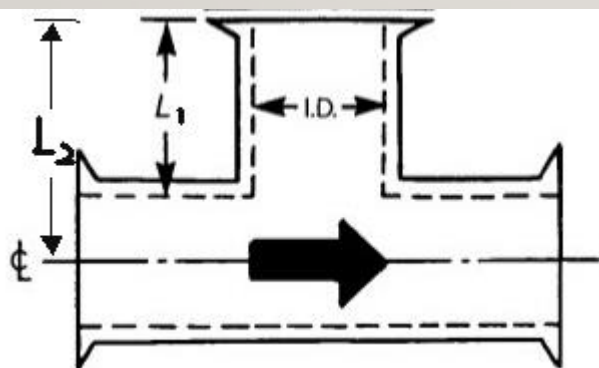




使用点死段

短死水段

长死水段



$$L_1/D < 3$$

$$L_2/D < 6$$

2.6、维护保养

- 1、原水箱、中间水箱、加药箱每周清洁一次，用纯化水冲洗三遍。
- 2、多介质过滤器、活性炭过滤器，每天正冲反冲各10分钟，当产水的余氯 $> 0.1\text{mg/L}$ 时，应更换活性炭过滤器滤料。
- 3、保安过滤器滤芯三月换一次。
- 4、当产水量降至正常值的10%~15%，或RO各段之间压差增加明显时应清洗反渗透系统

5、连续生产时，纯化水储罐和管道每月清洗消毒一次。微生物监控 $\geq 70\text{CFU/ml}$ ，应清洗消毒。系统维修后应清洗消毒。管道循环系统停止24h以上应清洗消毒。

6、清洗，1%NaOH溶液500L，循环清洗30min。

7、消毒，3%双氧水500L循环30min。排净后，再用半罐纯化水循环60min，反复三次

8、储罐呼吸器每年更换一次，紫外灯每次月更换一次。

9、如需启用加药系统，阻垢剂应为20L以上，2%氢氧化钠溶液25L以上。

验证



验证前准备

使用文件：

-
- (1) 文件清单。系统设备、阀门、管道、滤膜、零部件等的类型、尺寸、制造材料、位置等。
 - (2) 厂家测试程序
 - (3) 焊接文件
 - (4) 测定文件。关键仪器
 - (5) 标准操作SOP

验证程序概述

工艺用水的验证步骤大致为，先编写验证计划，确定哪些工艺参数是重要的，编写需要测定的参数，实施测定并收集这些工艺参数，最后组织审查这些测试结果是否符合原定的标准并妥善存档。

验证程序

(1) 设计确认

(2) 安装确认。

(3) 运行确认。

(4) 性能确认。明确各项待验证技术指标，并为其设计恰当的取样方案。分三个阶段，第一阶段确保进入性能确认前是在控制之下的。第二个阶段为性能测试的第一个阶段。第三个阶段为一年或更长时间。

验证程序

(5) 维护保养程序。验证各种关键设备的更换、清洗、灭菌、消毒的程序是恰当和有效的。

(6) 最终确认报告。

要确保系统在整个试用期内良好的运行，
需要在一定时间运行后重复验证阶段，包括系
统的使用，定期的性能评估，系统变更的性质
和程度，系统未来预期使用的变更。



谢谢观赏



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