

## 目 录

1 概述 .....	1
2 定义、用途和法规要求 .....	2
2.1 制药用水的定义、用途 .....	2
2.1.1 中国制药用水的定义、水质要求和应用范围 .....	2
2.1.2 国外制药用水的定义、水质要求和用途 .....	4
2.1.3 中外药典的简要对比 .....	6
2.1.4 制药用水的选择 .....	8
2.2 GMP 对制药用水系统的要求 .....	10
2.2.1 中国 GMP 对制药用水系统的要求 .....	10
2.2.2 国外 GMP 对制药用水系统的要求 .....	11
3 制药用水及蒸汽系统技术要求 .....	13
3.1 纯化水制备系统 .....	13
3.1.1 概述 .....	13
3.1.2 主要组件简介 .....	13
3.1.3 典型纯化水系统的设计过程概述 .....	22
3.2 注射用水制备系统 .....	26
3.2.1 概述 .....	26
3.2.2 单效蒸馏水机 .....	26
3.2.3 多效蒸馏水机 .....	26
3.2.4 热压式蒸馏水机 .....	34
3.3 纯蒸汽制备系统 .....	36
3.3.1 概述 .....	36
3.3.2 工作原理 .....	36
3.3.3 用途 .....	37
3.3.4 主要检测指标 .....	37
3.3.5 设计要求、材质要求、表面处理等 .....	38
3.4 储存分配系统 .....	38
3.4.1 概要 .....	38
3.4.2 系统设计 .....	39
3.4.3 分配系统设计 .....	39
3.4.4 建造材料 .....	56
3.4.5 系统组件 .....	58
3.4.6 有储罐和无储罐的注射用水系统比较 .....	61
3.4.7 微生物控制设计考虑 .....	62
3.4.8 连续的微生物控制 .....	65
3.4.9 周期性消毒/灭菌 .....	67
3.4.10 消毒/灭菌的系统设计 .....	68
4 试运行和验证 .....	71
4.1 法规要求和指南 .....	71
4.2 通常的过程 .....	71
4.2.1 关键概念 .....	71
4.2.2 主要过程和工作主要内容 .....	72
4.2.3 项目管理 [参考文献 4] .....	72
4.2.4 设计阶段 [参考文献 4] .....	73
4.2.5 设计确认 .....	83
4.2.6 试运行和验证计划 [参考文献 4] .....	83
4.2.7 采购和建设 [参考文献 4] .....	84

4.2.8 试运行和验证 [参考文献 4]	84
4.2.9 性能确认 [参考文献 4]	92
4.2.10 项目竣工和文件移交 [参考文献 4]	94
4.2.11 确认最终报告 [参考文献 4]	94
4.2.12 运行质量监视 [参考文献 4]	95
4.2.13 定期性能评估 [参考文献 4]	95
4.2.14 在整个生命期内维持确认状态 [参考文献 4]	96
5 常见问题讨论	100
5.1 原水水质	100
5.2 材质	101
5.3 粗糙度	101
5.4 电解抛光	101
5.5 死角	102
5.6 储罐液位计	105
5.7 呼吸器和完整性测试	105
5.8 在线过滤器的使用	105
5.9 流量和循环流速	105
5.10 在线备用循环泵	106
5.11 循环温度	106
5.12 电导率的在线测量和离线测量	106
5.13 TOC 的测量方式	106
5.14 消毒方式的选择	107
5.14.1 使用化学品消毒:	107
5.14.2 臭氧消毒:	107
5.14.3 热消毒:	107
5.14.4 初始消毒 (环境温度系统):	108
5.15 储罐的周转 (循环) 率	108
5.16 保证正压	108
5.17 取样阀	108
5.18 球阀的使用	109
5.19 余氯的控制	109
5.20 注射用水制备系统工作压力	109
5.21 水系统压力容器安全	109
5.22 如何看待注射用水降温再升温的流程	109
6 附录	112
6.1 水的化学与微生物基础知识	112
6.1.1 物理和化学性质	112
6.1.2 有机物和微生物	114
6.1.4 微生物生长的控制 [参考文献 5]	116
6.2 钝化	119
6.2.1 钝化程序	119
6.2.2 常用溶剂	119
6.2.3 化学试剂的应用方法	120
6.2.4 清洁和钝化检测	120
6.2.5 改进的钝化程序 [参考文献 5]	121
6.2.6 钝化的系统准备 [参考文献 5]	125
6.2.7 钝化用的化学试剂的处理 [参考文献 5]	125
6.2.8 文件 [参考文献 5]	126
参考文献	127
词汇表	128
索引	130

## 配图索引

图 2-1 制药用途水的选择 (USP32) .....	9
图 2-2 ISPE 制药工艺用水质量决策树 .....	10
图 3-1 纯化水制备方法 .....	13
图 3-2 反渗透单元示意图 .....	17
图 3-3 典型的工艺流程图 .....	25
图 3-4 多效蒸馏水机工作原理图 .....	27
图 3-5 蒸发器分离原理图 .....	28
图 3-6 双管板防交叉污染示意图 .....	29
图 3-7 电抛光的原理示意图, .....	32
图 3-8 分批罐再循环系统 .....	43
图 3-9 有限的使用点分支的/单向的方式 .....	44
图 3-10 平行环路,单个罐 .....	45
图 3-11 热储存,热分配 .....	46
图 3-12 常温储存和常温分配 .....	47
图 3-13 臭氧处理的储存和分配 .....	48
图 3-14 热储存,冷却与再加热 .....	49
图 3-15 热储存,自限制分配 .....	50
图 3-16 单个使用点,蒸汽消毒 .....	51
图 3-17 安装在次环路上的使用点 .....	52
图 3-18 多个分支使用点的换热器 .....	53
图 3-19 无储罐常温分配 .....	61
图 4.1 一个制药用水系统的确认生命期。 [参考文献 4] .....	72
图 4.2 直接影响系统的 V 型图 .....	74
图 4-3 表达产品水关键参数各个概念的关系。 .....	83
图 4-3 产品水的关键参数 .....	83
图 5-1 原水与制药用水 .....	101
图 5-2 流程图一 .....	110
图 5-3 流程图二 .....	111

## 表格索引

表 2-1	制药用水应用范围: .....	2
表 2-2	《中国药典》2010 版纯化水和注射用水检验项目 .....	3
表 2-3	为欧盟药典 6.7 对制药用水的一些要求 .....	4
表 2-4	纯化水温度-电导率要求表 .....	4
表 2-5	注射用水温度-电导率要求表 .....	5
表 2-6	USP32 对纯化水和注射用水的要求 .....	6
表 2-7	USP32 对纯化水和注射用水的电导率要求 .....	6
表 2-8	纯化水检测指标中外药典对比简表 .....	6
表 2-9	CP2010 和 EP 的电导率标准 .....	7
表 2-10	注射用水检测指标各国药典对比简表 .....	8
表 3-1	典型 RO 膜操作参数表 .....	18
表 3-2	多效蒸馏水机标准 .....	33
表 3-3	储存和分配选项的比较 .....	54
表 3-4	水系统设计和安装关键因素的相对比较 .....	56
表 3-5	系统部件比较 .....	60
表 3-6	比较注射水系统:有储罐和无储罐 .....	62
表 3-7	比较储存和分配控制微生物的系统设计 .....	69
表 4-1	用于确定关键组件的表格 .....	78
表 4-2	单体设备典型监控取样 .....	92
表 4-3	维护 .....	97
表 4-4	改造 .....	98
表 4-5	设计变更 .....	98
表 6-1	各种离子每毫克/升相当的电导率 (25℃) .....	113

## 1 概述

水在制药工业中是应用最广泛的工艺原料，用做药品的成份、溶剂、稀释剂等。制药用水作为制药原料，各国药典定义了不同质量标准和使用用途的工艺用水，并要求定期检测。

水极易滋生微生物并助其生长，微生物指标是其最重要的质量指标，在水系统设计，安装，验证，运行和维护中需采取各种措施抑制其生长。

水是良好的溶剂、尤其是与自然界失去平衡的纯化水和注射用水，具有极强的溶解能力和极少的杂质，广泛用于制药设备和系统的清洗。

鉴于水在制药工业中的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。在指南第二章将具体介绍我国和其他国家药典和 GMP 对制药用水的要求。

我国幅员辽阔，各地水质不同，季节的变化也会导致水质的巨大变化，我国制药企业使用的最初原料水未必常年符合饮用水的标准要求，需将其依次处理成饮用水，纯化水，注射用水等制药用水，适合不同的工艺需求。在指南第三章中将介绍制药用水处理的各种技术，工艺和设备。

制药生产中其它原料、辅料、包装材料是按批检验和释放的，而作为原料的制药用水（饮用水，纯化水或注射用水）通常是通过管道连续流出的，随时取用的，其微生物属性等质量指标通常无法连续地实时检测到。通常是先使用到产品中，若干天后才能知道其微生物指标是否合格，为保证制药用水系统生产出的水在任何时候是好的，即水系统生产质量的稳定性和一致性是各国药品监管部门和制药企业共同关注的重大问题。各国 GMP 对水系统的设计和验证有严格要求，第四章将介绍水系统的设计和验证。

在水系统的设计、验证和运行过程中，制药企业、药监部门都遇到各种各样的疑问、问题和争议，我们参照国际组织尤其是 ISPE（国际制药工程协会）的指南和工程实践，在第五章对常见问题进行了讨论。

第六章介绍一些关于水的化学和微生物知识以及水系统的纯化技术。

## 2 定义、用途和法规要求

### 2.1 制药用水的定义、用途

制药用水通常指制药工艺过程中用到的各种质量标准的水。

对制药用水的定义和用途，通常以药典为准。

各国药典对制药用水通常有不同的定义、不同的用途规定。

#### 2.1.1 中国制药用水的定义、水质要求和应用范围

##### 【法规要求】

在《药品生产质量管理规范》2010 修订版通则和附录中有如下要求：

《药品生产质量管理规范》2010 修订版：

第九十六条 制药用水应适合其用途，并符合《中华人民共和国药典》的质量标准及相关要求。制药用水至少应采用饮用水。

第一百条 应对制药用水及原水的水质进行定期监测，并有相应的记录。

附录 1 第五十条 无菌原料药的精制、无菌药品的配制、直接接触药品的包装材料和器具等最终清洗、A/B 级区内消毒剂和清洁剂的配制用水应符合注射用水的质量标准。

附录 2：原料药 第十一条 非无菌原料药精制工艺用水应至少符合纯化水的质量标准。

附录 5：中药制剂 第三十三条 中药材洗涤、浸润、提取用工艺用水的质量标准不得低于饮用水标准，无菌制剂的提取用工艺用水应采用纯化水。

在《中国药典》2010 版附录中，有以下几种制药用水的定义和应用范围：

饮用水：为天然水经净化处理所得的水，其质量必须符合现行中华人民共和国国家标准《生活饮用水卫生标准》。

纯化水：为饮用水经蒸馏法、离子交换法、反渗透法或其他适宜的方法制得的制药用水。不含任何添加剂，其质量应符合纯化水项下的规定。

注射用水：为纯化水经蒸馏所得的水。应符合细菌内毒素试验要求。注射用水必须在防止细菌内毒素产生的设计条件下生产、贮藏及分装。其质量应符合注射用水项下的规定。

灭菌注射用水：本品为注射用水照注射剂生产工艺制备所得。不含任何添加剂。

表 2-1 制药用水应用范围：

类别	应用范围

饮用水	<p>药品包装材料粗洗用水、中药材和中药饮片的清洗、浸润、提取等用水。</p> <p>《中国药典》同时说明，饮用水可作为药材净制时的漂洗、制药用具的粗洗用水。除另有规定外，也可作为药材的提取溶剂。</p>
纯化水	<p>非无菌药品的配料、直接接触药品的设备、器具和包装材料最后一次洗涤用水、非无菌原料药精制工艺用水、制备注射用水的水源、直接接触非最终灭菌棉织品的包装材料粗洗用水等。</p> <p>纯化水可作为配制普通药物制剂用的溶剂或试验用水；可作为中药注射剂、滴眼剂等灭菌制剂所用饮片的提取溶剂；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。也用作非灭菌制剂所用饮片的提取溶剂。纯化水不得用于注射剂的配制与稀释。</p>
注射用水	<p>直接接触无菌药品的包装材料的最后一次精洗用水、无菌原料药精制工艺用水、直接接触无菌原料药的包装材料的最后洗涤用水、无菌制剂的配料用水等</p> <p>注射用水可作为配制注射剂、滴眼剂等的溶剂或稀释剂及容器的精洗。</p>
灭菌注射用水	<p>灭菌注射用灭菌粉末的溶剂或注射剂的稀释剂。其质量应符合灭菌注射用水项下的规定。</p>

### 制药工艺用水的质量标准

在《中国药典》2010 版中，规定纯化水检查项目包括酸碱度；硝酸盐；亚硝酸盐；氨；电导率；总有机碳；易氧化物；不挥发物；重金属；微生物限度，其中总有机碳和易氧化物两项可选做一项。与 2005 版相比，增加了电导率和总有机碳的要求，取消了氯化物、硫酸盐与钙盐的检验项目。

在《中国药典》2010 版中，规定注射用水检查 pH 值；氨；硝酸盐与亚硝酸盐、电导率、总有机碳、不挥发物与重金属；细菌内毒素；微生物限度。与 2005 版相比，增加了电导率和总有机碳的要求。

在《中国药典》2010 版中，规定灭菌注射用水检查 pH 值；氯化物、硫酸盐与钙盐；二氧化碳；易氧化物；硝酸盐与亚硝酸盐、氨、电导率、不挥发物与重金属；细菌内毒素。

表 2-2 《中国药典》2010 版纯化水和注射用水检验项目

检验项目	纯化水	注射用水
------	-----	------

酸碱度	符合规定	
pH		5-7
硝酸盐	<0.000 006%	同纯化水
亚硝酸盐	<0.000 002%	同纯化水
氨	<0.000 03%	同纯化水
电导率	符合规定，不同温度有不同的规定值，例如<4.3 $\mu$ S/cm@20 $^{\circ}$ C；<5.1 $\mu$ S/cm@25 $^{\circ}$ C	符合规定，不同温度有不同的规定值，例如<1.1 $\mu$ S/cm@20 $^{\circ}$ C；<1.3 $\mu$ S/cm@25 $^{\circ}$ C；<2.5 $\mu$ S/cm@70 $^{\circ}$ C；<2.9 $\mu$ S/cm@95 $^{\circ}$ C
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	<0.000 01%	同纯化水
细菌内毒素	-	<0.25EU/ml
微生物限度	100个/1ml	10个/100ml

注：总有机碳和易氧化物两项可选做一项。

### 【延伸阅读】

[2] 《中国药典》2010 版纯化水、注射用水部分。

## 2.1.2 国外制药用水的定义、水质要求和用途

各国家、地区或组织对制药用水的定义、水质要求和用途的规定不尽相同。

表 2-3 为欧盟药典 6.7 对制药用水的一些要求

检验项目	纯化水	注射用水
性状	无色澄明液体	无色澄明液体
硝酸盐	maximum 0.2ppm.	同纯化水
铝	maximum 10 ppb, 如果用于制造透析液	同纯化水
重金属	maximum 0.1 ppm.	maximum 0.1 ppm.
电导率	符合规定，不同温度有不同的规定值，例如<4.3 $\mu$ S/cm@20 $^{\circ}$ C；<5.1 $\mu$ S/cm@25 $^{\circ}$ C	符合规定，不同温度有不同的规定值，例如<1.1 $\mu$ S/cm@20 $^{\circ}$ C；<1.3 $\mu$ S/cm@25 $^{\circ}$ C；<2.5 $\mu$ S/cm@70 $^{\circ}$ C；<2.9 $\mu$ S/cm@95 $^{\circ}$ C
总有机碳	<0.50mg/L	同纯化水
细菌内毒素	如果用于制造透析液并且没有后续内毒素去除程序，小于 0.25 IU/ml,	<0.25IU/ml
微生物限度	100个/ml	10个/100ml

表 2-4 纯化水温度-电导率要求表

温度( $^{\circ}$ C)	电导率( $\mu$ S $\cdot$ cm $^{-1}$ )	温度( $^{\circ}$ C)	电导率( $\mu$ S $\cdot$ cm $^{-1}$ )
0	2.4	60	8.1

10	3.6	70	9.1
20	4.3	75	9.7
25	5.1	80	9.7
30	5.4	90	9.7
40	6.5	100	10.2
50	7.1		

注：当纯化水的电导率符合下表的注射用水电导率要求时，可以免做重金属的检测。

表 2-5 注射用水温度-电导率要求表

温度(°C)	电导率( $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ )	温度(°C)	电导率( $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ )
0	0.6	55	2.1
5	0.8	60	2.2
10	0.9	65	2.4
15	1.0	70	2.5
20	1.1	75	2.7
25	1.3	80	2.7
30	1.4	85	2.7
35	1.5	90	2.7
40	1.7	95	2.9
45	1.8	100	3.1
50	1.9		

而美国药典中，制药用水的种类比较多

- Drinking Water 饮用水
- Purified Water 纯化水
- Sterile Purified Water 灭菌纯化水
- Water for Injection 注射用水
- Sterile Water for Injection 灭菌注射用水
- Bacteriostatic Water for Injection 抑菌注射用水
- Sterile Water for Irrigation 灭菌冲洗用水
- Sterile Water for Inhalation 灭菌吸入用水
- Water for Hemodialysis 血液透析用水
- Water for Special Pharmaceutical Purposes 特殊制药用途水

美国药典中的描述：

纯化水—纯化水（参看 USP 专论）用于非注射用药产品的辅剂和其它制药应用的，例如与非注射剂产品接触的设备 and 材料的清洗。除非另有规定，纯化水也用于所有指定水的测试和化验分析（参看总要求）。纯化水必须符合离子和有机化学纯度的要求，并且必须使其免受微生物的污染，用于纯化水制造的原水的最低质量是饮用水，这种原水可能通过使用包括去离子、蒸馏、离子交换、反渗透、过滤或其它适当的纯化程序来被净化。纯化水系统必须验证以可靠地连续地生产和分配供应化学和微生物质量合格的水。在室温条件下工作的纯化水系统特别易受微生物污染并生成顽固生物膜，生物膜就是污水中生长微生物和内毒素不

合格的原因。这些系统要求连续清洗和微生物监控以确保在用户点或得适当的微生物质量的水。

注射用水—注射用水（参看 USP 专论）作为肠外用产品的辅剂和其它必须控制细菌内毒素产品的制备，以及其它制药应用，像与肠外用产品接触的设备材料的清洗。美国、美国环保局、欧洲、日本或 WHO 规定的用于制备注射用水的最低原水质量是饮用水。这种水源可能需要经过一些预处理使它适于接下来的蒸馏操作（或是依据药典的其他任何一种验证工艺）。处理过的水必须满足纯化水的所有化学要求以及一个生物内毒素标准要求。因为内毒素是由各种易于危害水质的微生物产生的，所以系统中净化、存储、或分配注射用水的设备和程序必须设计成能够减小或防止微生物污染并能去除原水中的内毒素。注射用水必须验证以可靠地连续地生产和分配预定质量要求的注射用水。

表 2-6 USP32 对纯化水和注射用水的要求

检验项目	纯化水	注射用水
电导率	符合规定	符合规定
总有机碳	<0.50mg/L	<0.50mg/L
细菌内毒素		<0.25EU/ml

表 2-7 USP32 对纯化水和注射用水的电导率要求

温度	电导率要求 (μS/cm)	温度	电导率要求 (μS/cm)
0	0.6	55	2.1
5	0.8	60	2.2
10	0.9	65	2.4
15	1.0	70	2.5
20	1.1	75	2.7
25	1.3	80	2.7
30	1.4	85	2.7
35	1.5	90	2.7
40	1.7	95	2.9
45	1.8	100	3.1
50	1.9		

### 2.1.3 中外药典的简要对比

表 2-8 纯化水检测指标中外药典对比简表

检验项目	CP2010	EP6.7	USP32
性状	无色的澄清液体；无臭，无味	无色的澄清液体	无色、无臭的澄清液体
酸碱度	应符合规定	-----	-----
氯化物、硫酸盐与钙盐	-----	-----	-----
硝酸盐	≤0.000 006%	0.2ppm	-----
亚硝酸盐	≤0.000 002%	-----	-----
氨	≤0.000 03%	-----	-----
二氧化碳	-----	-----	-----

易氧化物	总有机碳 (0.5mg/l) 或易氧化物	总有机碳 (0.5mg/l) 或易氧化物	总有机碳 (0.5mg/l)
不挥发物	≤1mg/100ml	-----	-----
重金属	≤0.00001%	≤0.1ppm (药典规定: 如果电导率符合注射用水的要求, 此项可以不做)	-----
电导率 (见备注)	应符合规定	应符合规定	应符合规定
微生物限度	细菌、霉菌和酵母菌总数: ≤100 个/ml (一般营养琼脂、玫瑰红钠琼脂培养基)	-----	-----
	-----	好氧菌总数: ≤100 个/ml (琼脂培养基 S 在 30-35 度培养 5 天)	菌落总数 100cfu/ml。 【高营养培养基 (TGYA、m-HPC 琼脂, 30-35 度 48-72 小时。低营养培养基 (R2A 琼脂、HPCA) 20-25 度更长时间 (可延至 14 天)】, 也可进行一些控制菌的检查。

备注: 1 琼脂培养基 S 即 R2A 培养基。

2 USP 工艺用水的微生物限度是属于指导性的, 非强制标准。

3 电导率: EP 标准和 CP2010 的纯化水电导率要求一样, USP 的纯化水电导率要求和注射用水一样

(1) CP2010 和 EP 的电导率标准

表 2-9 CP2010 和 EP 的电导率标准

温度 (°C)	电导率 $\mu\text{S} \cdot \text{cm}^{-1}$	温度 (°C)	电导率 $\mu\text{S} \cdot \text{cm}^{-1}$	温度 (°C)	电导率 $\mu\text{S} \cdot \text{cm}^{-1}$
0	2.4	40	6.5	80	9.7
10	3.6	50	7.1	90	9.7
20	4.3	60	8.1	100	10.2
25	5.1	70	9.1		
30	5.4	75	9.7		

(2) USP 的电导率标准

表 2-10 USP32 的电导率标准

温度 (°C)	电导率 $\mu\text{S} \cdot \text{cm}^{-1}$	温度 (°C)	电导率 $\mu\text{S} \cdot \text{cm}^{-1}$	温度 (°C)	电导率 $\mu$ $\text{S} \cdot \text{cm}^{-1}$
0	0.6	35	1.5	70	2.5
5	0.8	40	1.7	75	2.7
10	0.9	45	1.8	80	2.7
15	1.0	50	1.9	85	2.7
20	1.1	55	2.1	90	2.7
25	1.3	60	2.2	95	2.9
30	1.4	65	2.4	100	3.1

表 2-10 注射用水检测指标各国药典对比简表

检验项目	CP2010	EP6.7	USP32
酸碱度			
pH	5-7	-	-
硝酸盐	$\leq 0.000\ 006\%$	maximum 0.2ppm.	-
亚硝酸盐	$\leq 0.000\ 002\%$	-	-
氨	$\leq 0.000\ 03\%$	-	-
电导率	符合规定, 不同温度有不同的规定值, 例如 <1.1 $\mu\text{S}/\text{cm}@20^\circ\text{C}$ ; <1.3 $\mu\text{S}/\text{cm}@25^\circ\text{C}$ <2.5 $\mu\text{S}/\text{cm}@70^\circ\text{C}$ ; <2.9 $\mu\text{S}/\text{cm}@95^\circ\text{C}$	符合规定, 不同温度有不同的规定值, 例如 <1.1 $\mu\text{S}/\text{cm}@20^\circ\text{C}$ ; <1.3 $\mu\text{S}/\text{cm}@25^\circ\text{C}$ <2.5 $\mu\text{S}/\text{cm}@70^\circ\text{C}$ ; <2.9 $\mu\text{S}/\text{cm}@95^\circ\text{C}$	符合规定, 不同温度有不同的规定值, 例如 <1.1 $\mu\text{S}/\text{cm}@20^\circ\text{C}$ ; <1.3 $\mu\text{S}/\text{cm}@25^\circ\text{C}$ <2.5 $\mu\text{S}/\text{cm}@70^\circ\text{C}$ ; <2.9 $\mu\text{S}/\text{cm}@95^\circ\text{C}$
总有机碳	<0.50mg/L	<0.50mg/L	<0.50mg/L
易氧化物	-	-	-
不挥发物	1mg/100ml	-	-
重金属	<0.000 01%	maximum 0.1 ppm.	-
细菌内毒素	<0.25EU/ml	<0.25IU/ml	<0.25EU/ml
微生物限度	10个/100ml	10个/100ml	10个/100ml

对于水质的化验指标, 从美国药典看, 早在上世纪九十年代就开始使用电导率指标代替几种盐类的化学测试、使用 TOC 代替易氧化物的检测, 此两种指标均可以实现在线检测, 可以提高生产效率和减少人为因素、环境因素的干扰, 欧盟药典虽不与美国药典完全一样, 但化学测试项目也在逐步减少, 因此采用 TOC、电导率这样的可在线检测的技术应当是发展的趋势, 我国药典 2010 版关于制药用水的质量标准和检测方法与国际组织药典趋于一致。

### 2.1.4 制药用水的选择

选择适当品质的水用于制药用途是制药企业的责任。

首先要根据药品质量的工艺要求选择制药用水的品质要求; 同时要满足本国的有关药品法律法规的要求和目标市场地区相关法律法规的要求。

《中国药典》关于制药用水的用途在纯化水、注射用水、附录制药用水中都有提及。与 05 版相比，用途也有变化，如规定眼用制剂需用注射用水作为溶剂或稀释剂及容器的精洗。

在《美国药典》制药用途水中有专门的论述，并有一个图可供参考 *USP32 1231 Fig. 2. Selection of water for pharmaceutical purposes.*

EMA 的有一个指南 *Guideline on Water for Pharmaceutical Use* EMA 关于药用水的指导原则，可供参考，参见延伸阅读。

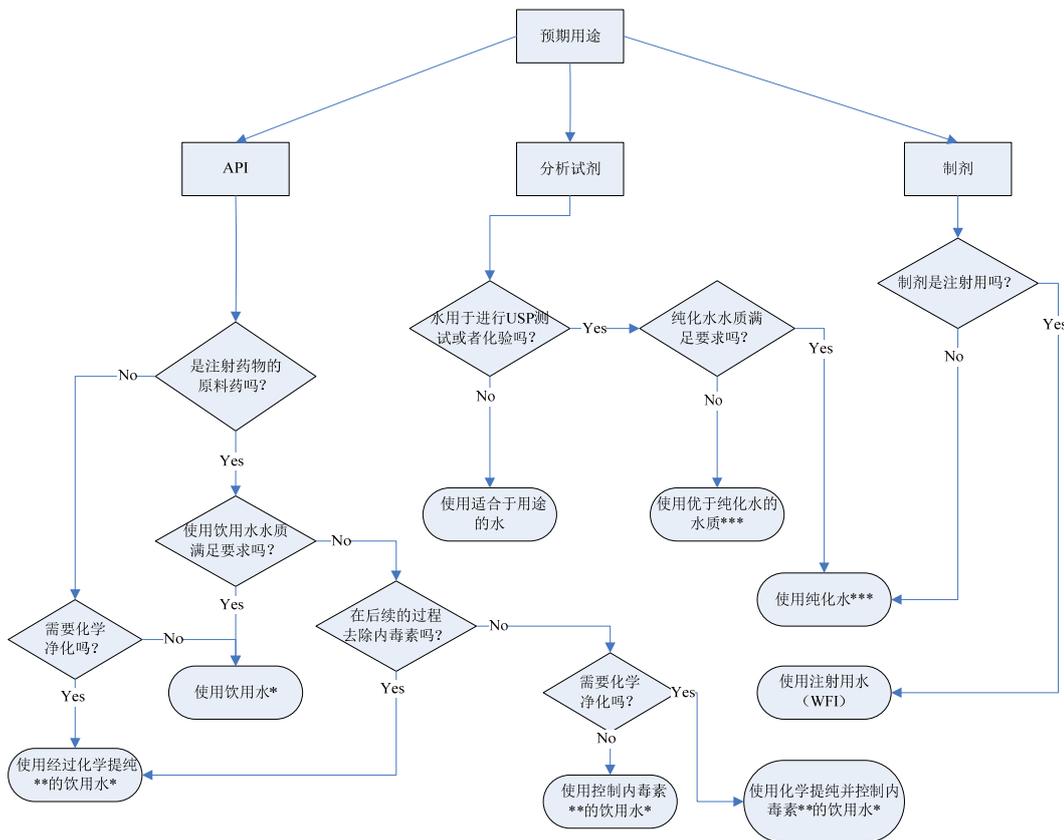


图 2-1 制药用途水的选择 (USP32)

从保证药品本身质量的角度，ISPE 基准指南第四卷的制药用水决策树可供参考，图 1.2 为其大略示意图。

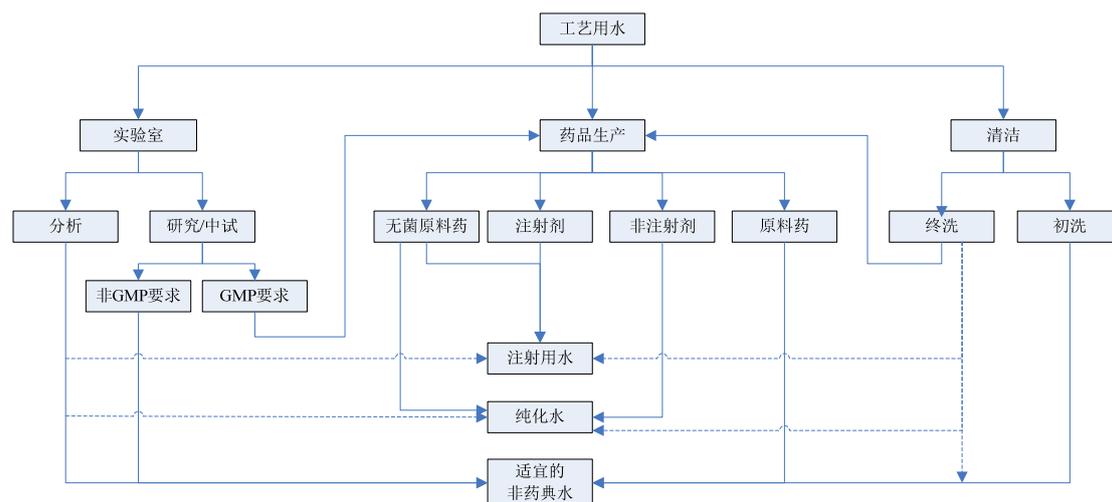


图 2-2 ISPE 制药工艺用水质量决策树

注：需要特别注意的是中国药典对无菌制剂均要求采用注射用水，如滴眼剂等。

### 【延伸阅读】

*ISPE Pharmaceutical Engineering Guides For New and Renovated Facilities Volume 4-Water and Steam Systems. January 2001 的 3.2 Water quality options.*

WHO 的技术报告 929 中对制药用水的用途有一段论述。

EMA Guideline on Water for Pharmaceutical Use EMA 关于药用水的指导原则。英文原文：[www.emea.europa.eu/pdfs/human/qwp/015801en.pdf](http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/qwp/015801en.pdf)。

## 2.2 GMP 对制药用水系统的要求

### 【法规要求】

#### 2.2.1 中国 GMP 对制药用水系统的要求

《药品生产质量管理规范》2010 修订版：

##### 第六节 制药用水

GMP 第九十六条 制药用水应适合其用途，并符合《中华人民共和国药典》的质量标准及相关要求。制药用水至少应采用饮用水。

GMP 第九十七条 水处理设备及其输送系统的设计、安装、运行和维护应确保制药用水达到设定的质量标准。水处理设备的运行不得超出其设计能力。

GMP 第九十八条 纯化水、注射用水储罐和输送管道所用材料应无毒、耐腐蚀；储罐的通口气口应安装不脱落纤维的疏水性除菌滤器；管道的设计和安装应避免死角、盲管。

GMP 第九十九条 纯化水、注射用水的制备、贮存和分配应能防止微生物的滋生。纯化水可采用循环，注射用水可采用 70℃ 以上保温循环。

GMP 第一百条 应对制药用水及原水的水质进行定期监测，并有相应的记录。

GMP 第一百零一条应按照操作规程对纯化水、注射用水管道进行清洗消毒，并有相关记录。发现制药用水微生物污染达到警戒限度、纠偏限度时应按操作规程处理。

除上述之外，各附录中也有表述。

GMP 附录 1 无菌药品

第五十一条 原水、制药用水及水处理设施的化学和微生物污染状况应定期监测，必要时还应监测细菌内毒素。应保存监测结果及所采取纠偏措施的相关记录。

### 2.2.2 国外 GMP 对制药用水系统的要求

欧盟 GMP 对制药用水系统没有专门的章节提出要求，在设备一段的描述可以认为涵盖了对制药用水系统的要求。另外它的无菌制药附件对制药用水系统有一条要求。

在其附录中有一处是直接的要求。

30 May 2003EC GUIDE TO GOOD MANUFACTURING PRACTICE

REVISION TO ANNEX 1

Title: Manufacture of Sterile Medicinal Products

*35. Water treatment plants and distribution systems should be designed, constructed and maintained so as to ensure a reliable source of water of an appropriate quality. They should not be operated beyond their designed capacity. Water for injections should be produced, stored and distributed in a manner which prevents microbial growth, for example by constant circulation at a temperature above 70°C*

35. 水处理设施及其分配系统的设计、安装和维护应能确保供水达到适当的质量标准。水系统的运行不应超越其设计能力。注射用水的生产、贮存和分配方式应能防止微生物生长，例如，在 70 °C 以上保持循环。

#### 【延伸阅读】

欧盟 GMP 网页地址：

[http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-4/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm)

美国 GMP 对制药用水系统的明确要求也不多，通常认为 GMP 中关于设备的部分都是与制药用水系统有关的要求。

#### 【延伸阅读】

*PART 211 Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals* 网页地址：

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm>

除此之外，1993 年的高纯水检查指南通常被认为是正式的要求。需要说明的是：因为 93 年的指南一直未更新，实际上它是一个最基本的要求，FDA 的检查实际已经超过了该指南的要求，所以该指南是比较陈旧的。

**【延伸阅读】**

FDA--Guide to Inspections of High Purity Water Systems

网页地址: <http://www.fda.gov/ICECI/Inspections/InspectionGuides/ucm074905.htm>

## 3 制药用水及蒸汽系统技术要求

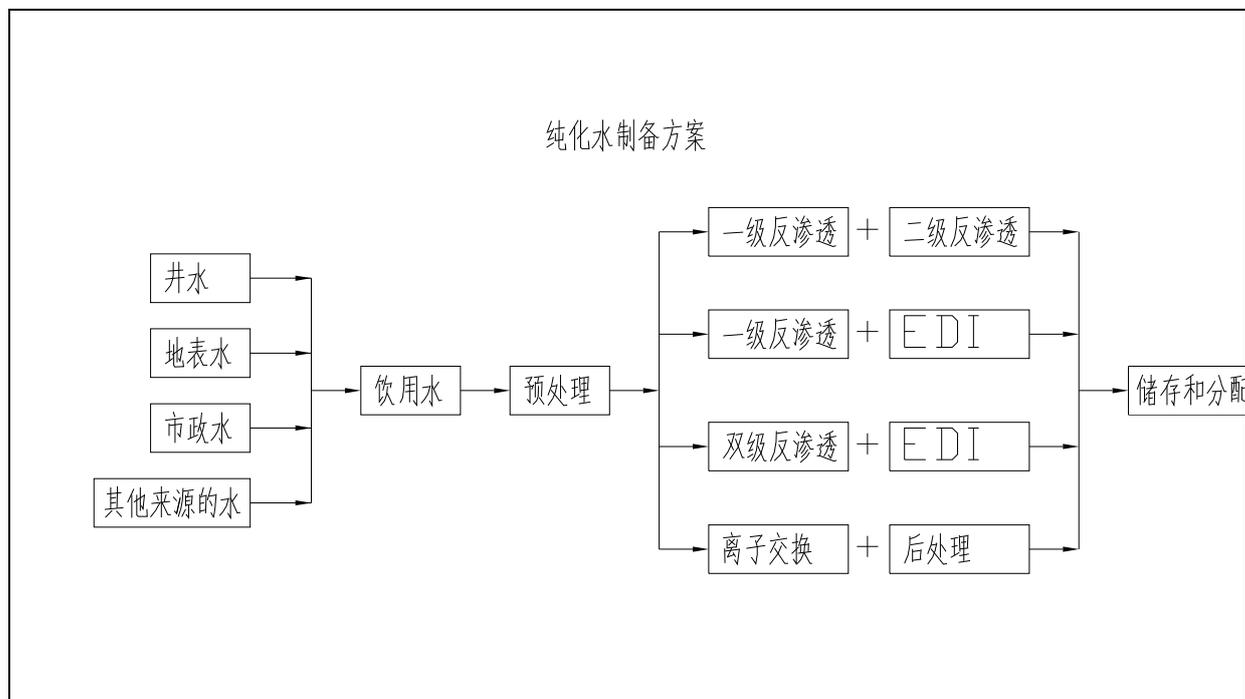
### 3.1 纯化水制备系统

#### 3.1.1 概述

我国地域辽阔,水资源丰富,水质因地域的不同而差异很大。如果原水是井水,则有机物负荷不会很大;如果是地表水(湖水、河水或水库水),可能含有较高水平的有机物,并且有机物的组成和数量可能受季节变化影响;市政供水(自来水)通常是经过氯处理的,在去除氯之前,其中微生物的含量是比较低的,并且其生长通常是受到抑制。

通常情况下纯化水制备系统的配置方式根据地域和水源的不同而不同,纯化水制备系统应根据不同的原水水质情况进行分析与计算,然后配置相应的组件来依次把各指标处理到允许的范围之内。目前在国内纯化水制备系统的主要配置方式如下图所示,但并不局限于只有这几种。

图 3-1 纯化水制备方法



这里需要提及一点的是,原水水质应达到饮用水标准,方可作为制药用水或纯化水的起始用水,如果原水达不到饮用水标准,那么就要将原水首先处理到饮用水的标准,在进一步处理成为符合药典要求的纯化水。纯化水系统需要定期的消毒和水质的监测来确保所有使用点的水符合药典对纯化水的要求。

#### 3.1.2 主要组件简介

##### A. 多介质过滤器

一般称为多机械过滤器或砂滤,过滤介质为不同直径的石英砂分层填装,较大直径的介质通常位于过滤器顶端,水流自上而下通过逐渐精细的介质层,通常情况下介质床的孔隙率应允许去除微粒的尺寸最小为 10~40 $\mu\text{m}$ ,介质床主要用于过滤除去原水中的大颗粒,悬浮物,胶体

及泥沙等以降低原水浊度对膜系统的影响,同时降低 SDI(污染指数)值,出水浊度 $<1$ ,SDI $<5$ ,达到反渗透系统进水要求。根据原水水质的情况,有时要通过在进水管道投加絮凝剂,采用直流凝聚方式,使水中大部分悬浮物和胶体变成微絮体在多介质滤层中截留而去除。

根据压差的升高以及时间推移,可通过反向冲洗操作来去除沉积的微粒,同时反向冲洗也可以降低过滤器的压力。一般情况下反向冲洗液可以采用清洁的原水,通常以 3~10 倍设计流速冲洗约 30 分钟,反向冲洗后,再以操作流方向进行短暂正向冲洗,使介质床复位。通常情况下反洗泵多采用立式多级泵。

## B. 活性炭过滤器

主要用于去除水中的游离氯、色度、微生物、有机物以及部份重金属等有害物质,以防止它们对反渗透膜系统造成影响。过滤介质通常由颗粒活性炭(如椰壳、褐煤或无烟煤)构成的固定层。经过处理后的出水余氯应 $<0.1$ ppm。

微生物的生长是一个关键的考虑因素,出现这种情况的原因是过滤器内部的表面积大以及相对低的流速,同时过滤介质还是一个细菌滋生的温床。由于活性炭过滤器会截留住大部分的有机物和杂质等,使其吸附在表面,因此,可以采用定期的巴氏消毒来保证活性炭的吸附作用。其反洗和正洗可参照多介质过滤器。

## C. 软化器

软化器通常由盛装树脂的容器、树脂、阀或调节器以及控制系统组成。介质为树脂,目前主要是用钠型阳离子树脂中有可交换的  $\text{Na}^+$  阳离子来交换出原水中的钙、镁离子而降低水的硬度,以防止钙、镁等离子在 RO 膜表面结垢,使原水变成软化水后出水硬度能达到 $<1.5$ ppm。

软化器通常的配备是两个,当一个进行再生时,另一个可以继续运行,确保生产的连续性。容器的筒体部分通常由玻璃钢或碳钢内部衬胶制成。通常使用 PVC 或 PP/ABS 或不锈钢材质的管材和多接口阀门对过滤器进行连接。通过 PLC 控制系统来对软化器进行控制。系统提供一个盐水储罐和耐腐蚀的泵,用于树脂的再生。

## D. 膜技术:微滤、超滤、纳米过滤和反渗透

### (1) 微滤

微滤是用于去除细微粒和微生物的膜工艺。在微滤工艺中没有废水流产生。如果滤芯的尺寸相同,微孔过滤器的壳体是可以通用的,只不过是滤芯的材料和孔径不同。在最终过滤的过滤器中,孔径的大小通常是  $0.04\sim 0.45\ \mu\text{m}$ 。微滤应用的范围很广,包括不进行最终灭菌药液的无菌过滤。

微孔过滤器一般应用于纯水系统中一些组件后的微生物的截留,那里可能存在微生物的增长,微孔过滤器在这个区域内的效果非常明显,但是必须要采取适当的操作步骤来保证在安装和更换膜的过程中过滤器的完整性,从而来确保其固有的性能。微孔过滤器最适合应用于纯化水制备系统的中间过程,而不适用于循环分配系统。过滤器在系统中不应是唯一的微生物控制单元,它们应当是全面微生物控制措施当中的一部分。减少微孔过滤器位置及数量会使维护更容易些。

微滤在减少微生物方面的效率和超滤一样,但不会产生废水。然而微滤不能像超滤来降低溶解有机物的水平,由于孔径大小不一样,微滤不能去除超滤所能去除的更小的微粒。如果选择合适的材料,微孔过滤器可以耐受加热和化学消毒。

## (2) 超滤

超滤系统可作为反渗透的前处理,用于去除水中的有机物、细菌,以及病毒和热源等,确保反渗透进水品质。超滤与反渗透采用相似的错流工艺,进水通过加压平行流向多孔的膜过滤表面,通过压差使水流过膜,微粒、有机物、微生物、热原和其它的污染物不能通过膜,进入浓缩水流中(通常是给水的 5~10%)排掉,这使过滤器可以进行自清洁,并减少更换过滤器的频率。和反渗透一样,超滤不能抑制低分子量的离子污染。

超滤系统的设备主要包括原水箱、原水泵、盘式过滤器、超滤装置、超滤产水箱、反洗泵、氧化剂加药装置等。

膜的材质是聚合物或陶瓷物质。聚合膜元件可以是卷式和中空纤维的结构。陶瓷的模块可以是单通道或多通道结构。

超滤膜可以用很多种方式消毒。大多数聚合膜能承受多种化学药剂清洗,如次氯酸盐、过氧化氢、高酸、氢氧化钠及其它药剂,有些聚合膜能用热水消毒,有些甚至能用蒸汽消毒。陶瓷超滤材料能承受所有普通的化学消毒剂、热水、蒸汽消毒或除菌工艺中的臭氧消毒。

超滤不能完全去除水中的污染物。离子和有机物的去除随着不同的膜材料,结构和孔隙率的不同而不同,对于许多不同的有机物分子的去除非常有效。超滤不能阻隔溶解的气体。

大多数超滤通过连续的废水流来去除污染物,通常情况下废水流是变化的,通常是 2 到 10 个百分点的变化。有些超滤系统运行可能导致堵塞,要及时地进行处理。

超滤流通量和清洁频率根据进水的水质和预处理的不同而变化。很多超滤膜是耐氯的,不需要从进水中去除氯。

超滤系统的主要处理装置为超滤装置。超滤膜分离技术具有占地面积小、出水水质好(出水 SDI 小于 3)、自动化程度高等特点。

SFP 超滤装置采用全流过滤、频繁反洗的全自动连续运行方式,运行 60 分钟,反冲洗 60~120 秒。系统采用 PLC 控制。化学清洗频率 1~3 个月,化学清洗时间 60~90 分钟。

### 主要特点

中空纤维外表面活化层孔隙率高,故纤维单位面积产水量大;

中空纤维强度高,采用反向冲洗和气洗工艺,使组件可在全流过滤状态下工作,化学清洗周期大大延长;

较低的操作成本;

操作和维护简单。

采用超滤系统作为反渗透的预处理,系统可适应较大范围的



进水水质变化,浊度小于 50 的情况下均可使用,且产水水质较好,产水 SDI 值小于 3。超滤的采用可以更有效地保护反渗透装置,使反渗透膜免受污染,通常情况下使用寿命可从 3 年延长至 5 年,甚至更长时间;同时可提高反渗透膜的设计通水量,即在产水量不变的前提下可减少膜的使用数量,从而减少反渗透装置的设备投资。

### (3) 纳滤

纳滤是一种介于反渗透和超滤之间的压力驱动膜分离方法,纳滤膜的理论孔径是 1 纳米( $10^{-9}$ 米)。纳米膜有时被称为“软化膜”,能去除阴离子和阳离子,较大阴离子(如硫酸盐)要比较小阴离子(氯化物)更易于去除。纳米过滤膜对二价阴离子盐以及分子量大于 200 的有机物有较好的截留作用,这包括有色体、三卤甲烷前体细胞以及硫酸盐。它在一价阴离子或分子量大于 150 的非离子的有机物的截留较差,但是也有效。

与其他压力驱动型膜分离工艺相比,纳滤出现较晚。纳滤膜大多从反渗透膜衍化而来,如 CA、CTA 膜、芳族聚酰胺复合膜和磺化聚醚砜膜等。但与反渗透相比,其操作压力要求更低,一般为 4.76~10.2 bar,因此纳滤又被称作“低压反渗透”或“疏松反渗透”。

经过纳滤的最终产水的电导率范围是 40~200 $\mu$ S/cm,但这还取决于进水的溶解总固体含量和矿物质的种类,一个单通道 RO 单元的产水电导率是 5~20 $\mu$ S/cm。

目前在我国的纯水制备系统当中,纳滤还没有普遍使用。

### (4) 反渗透系统

反渗透系统承担了主要的脱盐任务。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 $\mu$ m 精密过滤器、一级高压泵、一级反渗透装置、CO<sub>2</sub> 脱气装置或 NaOH 加药装置、二级高压泵、二级反渗透装置以及反渗透清洗装置等。

#### ● 阻垢剂加药装置

阻垢剂加药系统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结垢堵塞反渗透膜,从而损坏膜元件的应用特性,因此在进入膜元件之前设置了阻垢剂加药装置。阻垢剂是一种有机化合物,除了能在朗格利尔指数(LSI)=2.6 情况下运行之外,还能阻止 SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>的结垢,它的主要作用是相对增加水中结垢物质的溶解性,以防止碳酸钙、硫酸钙等物质对膜的阻碍,同时它也可以降低铁离子堵塞膜。

系统中是否要安装阻垢剂加药装置,这取决于原水水质与使用者要求的实际情况。

#### ● NaOH 加药装置

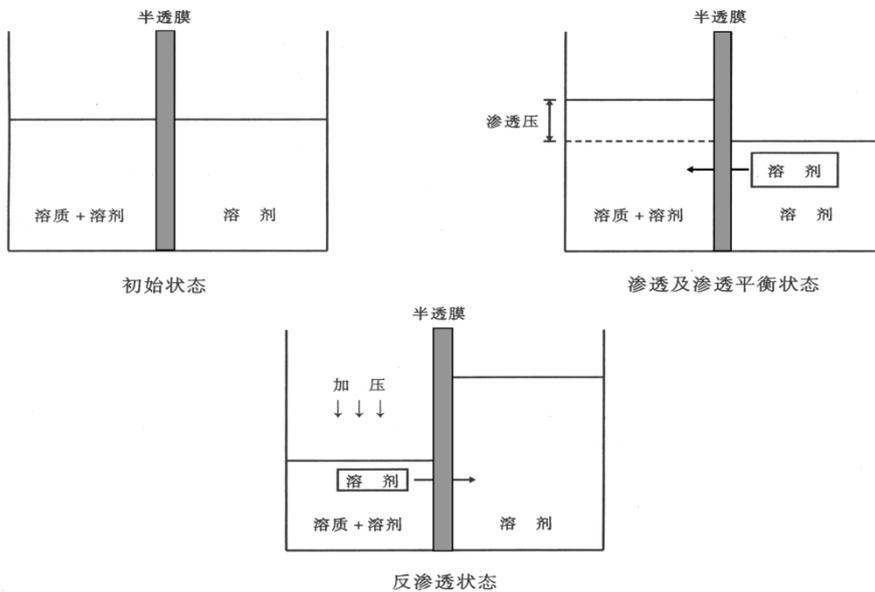
如果采用的是双级反渗透,在二级反渗透高压泵前加入 NaOH 溶液,用以调节进水 PH 值,使二级反渗透进水中 CO<sub>2</sub> 气体以离子形式溶解于水中,并通过二级反渗透去除,使产水满足 EDI 装置进水要求,减轻 EDI 的负担。

#### ● 反渗透装置

反渗透(RO)是压力驱动工艺,利用半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。半渗透的膜可以渗透水,而不可以渗透其它的物质,如:很多盐、酸、沉淀、胶体、细菌和内毒素。通常情况下反渗透膜单根膜脱盐率可大于 99.5%。反渗透膜的工作原理如下图所示,

反渗透单元如下图,

图 3-2 反渗透单元示意图



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它离子透过反渗透膜,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。

在反渗透装置停止运行时,自动冲洗 3~5 分钟,以去除沉积在膜表面的污垢,对装置和反渗透膜进行有效的保养。

反渗透膜经过长期运行后,会沉积某些难以冲洗的污垢,如有机物、无机盐结垢等,造成反渗透膜性能下降,这类污垢必须使用化学药品进行清洗才能去除,以恢复反渗透膜的性能。化学清洗使用反渗透清洗装置进行,装置通常包括清洗液箱、清洗过滤器、清洗泵以及配套管道、阀门和仪表,当膜组件受污染时,可以用清洗装置进行 RO 膜组件的化学清洗。

目前市场上反渗透膜多数采用卷式结构作为制药用水生产用。膜可以从两种基本的材料中生产:醋酸纤维素和薄膜状合成物(聚酰胺)。典型膜操作参数见下面表格,

表 3-1 典型 RO 膜操作参数表

	醋酸纤维素	聚酰胺
PH	4~7	2~11
余氯的限制 (mg/L)	1.0	0.05*
除菌效果	差	好
操作温度范围 (°C)	15~28	5~50
脱盐率 (%)	90~98	97~99
消毒温度限制 (°C)	30	50~80
进水总溶解固体范围(mg/L)	30~1000	30~1000
最大污染指数	5	5
<b>*最好在 0.0 下操作</b>		

反渗透不能完全去除水中的污染物,很难甚至不能去除极小分子量的溶解有机物。但是反渗透能大量去除水中细菌、内毒素、胶体和有机大分子。

反渗透不能完全纯化进料水,通常是用浓水流来去除被膜截留的污染物。很多反渗透的用户利用反渗透单元的浓水作为冷却塔的补充水或压缩机的冷却水等。

二氧化碳可以直接通过反渗透膜,反渗透产水的二氧化碳含量和进水的二氧化碳含量一样。反渗透产水中过量的二氧化碳可能会引起产水的电导率达不到药典的要求。二氧化碳将增加反渗透单元后面的混床中阴离子树脂的负担,所以在进入反渗透前可以通过加 NaOH 除去二氧化碳,如果水中的 CO<sub>2</sub> 水平很高,可通过脱气将其浓度降低到大约 5-10 ppm,脱气有增加细菌负荷的可能性,应将其安装在有细菌控制措施的地方,例如将脱气器安在一级与二级反渗透之间。

反渗透在实际操作中有温度的限制。大多数反渗透系统对进水的操作都是在 5~28°C 之间进行的。

反渗透膜必须防止水垢的形成、膜的污染和膜的退化。水垢的控制通常是通过膜前水的软化过程来实现。反渗透膜污垢的减少可通过前期可靠的预处理来减少杂质及微生物污染。

引起膜的退化的主要原因是某个膜单元的氧化和加热退化。膜一般来说不耐氯,通常要用活性炭和 NaHSO<sub>3</sub> 去除氯。

所有的反渗透膜都能用化学剂消毒,这些化学剂因膜的选择不同而不同。特殊制造的膜可以采用 80°C 左右的热热水消毒。

## E. 离子交换-DI

离子交换系统包括阳离子和阴离子树脂及相关的容器、阀门、连接管道、仪表及再生装置等,主要作用是去除盐类。

阳离子和阴离子交换树脂分别被酸和碱性溶液再生。当水经过离子交换床,水流中的离子交换了树脂中的氢和氢氧离子,在浓度的驱动下,这些交换是很容易发生的。因此,再生工艺

是受高的化学品浓度的驱动。在此系统的重要的参数包括树脂质量、再生系统、容器的衬里及废水中和系统。通过监测产水的电导率或电阻可以监控系统的操作。

离子交换树脂有在线和离线再生系统,在线再生需要化学处理,但是允许内部工艺控制和微生物控制;离线再生可以通过更换一次新树脂完成,或通过现有树脂的反复再生完成。新树脂提供更大的处理能力和较好的质量控制等优点,但是成本相对较高一些。树脂的再生操作成本相对较低,但是可能引起质量控制问题,如树脂分离和再生质量等。

由于离子交换树脂的再生对环境的污染和操作比较烦琐,所以目前在国内不建议使用离子交换装置,而趋向于使用连续电去离子装置,通常我们所说的 EDI,在后面一节里有介绍。

## F. 电去离子装置-EDI

EDI 系统主要功能是为了进一步除盐。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、连接管道、仪表及控制系统等。电去离子利用电的活性介质和电压来达到离子的运送,从水中去除电离的或可以离子化的物质。电去离子与电渗析或通过电的活性介质来进行氧化 / 还原的工艺是有区别的。

电的活性介质在电去离子装置当中用于交替收集和释放可以离子化的物质,便于利用离子或电子替代装置来连续输送离子。电去离子装置可能包括永久的或临时的填料,操作可能是分批式、间歇的或连续的。对装置进行操作可以引起电化学反应,这些反应是专门设计来达到或加强其性能,可能包括电活性膜,如半渗透的离子交换膜或两极膜。

连续的电去离子(EDI)工艺区别于收集/排放工艺(如电化学离子交换或电容性去离子),这个工艺过程是连续的,而不是分批的或间歇的,相对于离子的能力而言,活性介质的离子输送特性是一个主要的选型参数。典型连续的电去离子装置包括半渗透离子交换膜,永久通电的介质,电源来产生直流电。

EDI 单元是由两个相邻的离子交换膜或由一个膜和一个相邻的电极组成。EDI 单元一般有交替离子损耗和离子集中单元,这些单元可以用相同的进水源,也可以用不同的进水源。水在 EDI 装置中通过离子转移被纯化。被电离的或可电离的物质从经过离子损耗的单元的水中分离出来而流入到离子浓缩单元的浓缩水中。

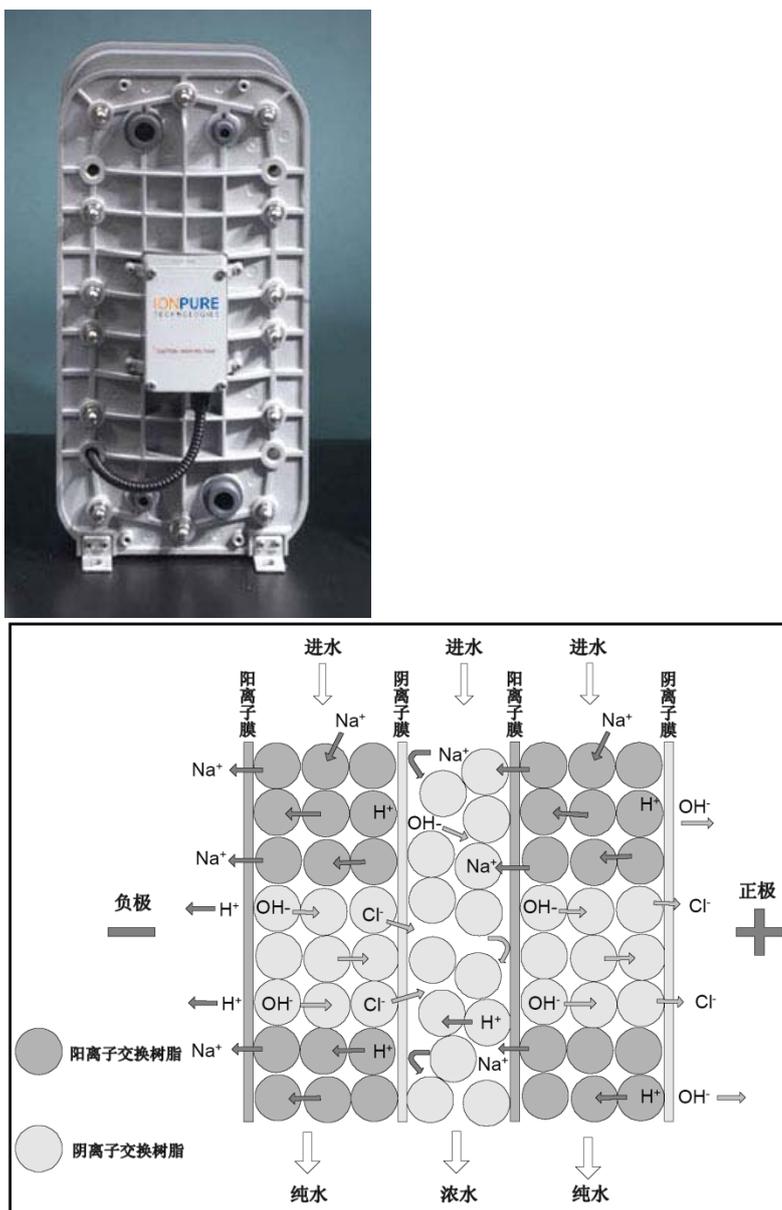
在 EDI 单元中被纯化的水只经过通电的离子交换介质,而不是通过离子交换膜。离子交换膜是能透过离子化的或可电离的物质,而不能透过水。

纯化单元一般在—对离子交换膜中能永久的对离子交换介质进行通电。在阳离子和阴离子膜之间,通过有些单元混合(阳离子和阴离子)离子交换介质来组成纯化水单元;有些单元在离子交换膜之间通过阳离子和阴离子交换介质结合层形成了纯化单元;其它的装置通过在离子交换膜之间的单一离子交换介质产生单一的纯化单元(阳离子或阴离子)。CEDI 单元可以是板框结构或螺旋卷式结构。

通电时在 EDI 装置的阳极和阴极之间产生一个直流电场,原料水中的阳离子在通过纯化单元时被吸引到阴极,通过阳离子交换介质来输送,其输送或是通过阳离子渗透膜或是被阴离子渗透膜排斥;阴离子被吸引到阳极,并通过阴离子交换介质来输送,其输送或是通过阴离子渗透膜或是被阳离子渗透膜排斥。离子交换膜包括在浓缩单元中在纯化单元中去除的阳离子和阴离子,因此离子污染就从 EDI 单元里去除了。有些 EDI 单元利用浓缩单元中的离子交换介质。

EDI 技术是将电渗析和离子交换相结合的除盐工艺,该装置取电渗析和混床离子交换两者之长,弥补对方之短,即可利用离子交换做深度处理,且不用药剂进行再生,利用电离产生的  $H^+$  和  $OH^-$ ,达到再生树脂的目的。由于纯化水流中的离子浓度降低了水离子交换介质界面的高电压梯度,导致水分解为离子成分( $H^+$  和  $OH^-$ ),在纯化单元的出口末端, $H^+$  和  $OH^-$  离子连续产生,分别地重新生成阳离子和阴离子交换介质。离子交换介质的连续高水平的再生使 CEDI 工艺中可以产生高纯水(1~18 兆欧)。

EDI 的产品及工作原理如下图所示,



通常 EDI 有如下特点:

- 可连续生产符合用户要求的合格超纯水,产水稳定;
- 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;
- 结构紧凑,占地面积小,制水成本低;
- 出厂前完成装置调试,现场安装调试简单;

- 运行操作简单,劳动强度极低,培训容易。

好的 EDI 还具有如下独到之处:

- 独特先进的卷式结构,流道畅通,压降低;
- 全封闭设计,完全杜绝泄漏,日常维护、保养简便;
- 特殊材料外壳,绝缘性能好,轻巧美观,更换便利;
- 独有的元件和膜壳可分离结构,可方便地更换树脂与元件;
- 更宽松的进水指标,适应性更广;
- 模块化组合,便于系统水量的调整;
- 运行电压低能耗小。

EDI 单元不能去除水中所有的污染物,主要是去除离子的或可离子化的物质。CEDI 单元不能完全纯化进水流,系统中的污染物是通过浓缩水流来排掉。CEDI 在实际操作中是有温度限制的,大多数 EDI 单元是在 10~40℃ 进行操作。

EDI 单元必须避免水垢的形成,还有污垢和受热或氧化退化。预处理及反渗透装置能明显地降低硬度、有机物、悬浮固体和氧化剂,从而达到可以接受的水平。

EDI 单元主要用一些化学剂消毒,包括:无机酸、碳酸钠、氢氧化钠、过氧化氢等。特殊制造的 EDI 模块可以采用 80℃ 左右的热水消毒。

## G. 紫外灯

紫外灯使用方便,是一种非常普遍地用来抑制微生物生长的装置,通常配有强度指示器或时间记录器。水以控制的流速暴露在紫外灯下,紫外灯可以消灭微生物(细菌、病毒、酵母、真菌、或藻类)并穿透它们的外膜修改 DNA 并阻止其复制,使细菌减少。在预处理系统中,当使用氯/氯胺以及加热法无效或不可行时,可以使用紫外灯,进入紫外灯的给水必须去除悬浮固体,因为它们可以“遮避”细菌,阻止了与紫外的充分接触。紫外通常用于控制 RO 单元的给水,如果给水是不能用氯或不能进行加热消毒的,还用于控制在系统闲置时的非氯处理水的再循环。

紫外的特点如下,

- 紫外线不能完全“灭菌”;
- 对水的流速有严格的要求;
- 带来的辐射的再污染值得关注;
- 紫外灯管寿命有限。

## H. 换热器

换热器可以是板式的或列管式的,主要用于预处理部分、反渗透装置及 EDI 装置的消毒。

### 3.1.3 典型纯化水系统的设计过程概述

#### A. 设计依据

原水水质和工艺用水水质要求。

#### B. 原水水源及水质

原水水源：见用户提供的水质报告单。鉴于季节对水质的很大影响,应有一年四季的原水水质分析报告

#### C. 设计规模

产水量：根据客户提供的用水量统计或要求而定。

#### D. 工艺用水水质

满足相关药典质量要求的水。如采用 RO+EDI 的纯水制备系统,最终纯水质量符合最新版的欧盟药典、美国药典和中国药典的质量要求,各国药典对纯化水的要求见前面的章节。

#### E. 公用系统要求

- 原水应满足或处理成饮用水标准,其供给能力大于纯水设备的生产能力;
- 如果系统中配置换热器进行消毒;一般需要 3 bar 以上的工业蒸汽;
- 用于控制系统的压缩空气压力一般为 5.5~8 bar;用于预处理部分反洗的压缩空气压力一般为 2 bar;
- 不同生产能力的设备对电源功率要求不一样。

#### F. 控制系统

控制系统通常采用 PLC 自动控制和手动控制。如果设备正常运行时采用 PLC 控制,如果遇到紧急情况或设备处于非正常工作时系统可采用手动控制。控制系统要监控操作参数如进水的 PH 值、进水电导率、进水温度和终端产品质量(如 PH、电导率和温度等),这些参数用可校验的并可追踪的仪表来测量,可以用手写的或电子记录,包括有纸的或无纸的记录系统来记录相关数据。

通常情况下,控制要求如下,

- 符合或接近 CE 要求,保证电器安全和仪表的可靠。自控系统的建立体系可参考 GAMP;
- 要有过程参数的显示、检测、记录及报警;
- 通常的检测及报警项目

温度:

- 原料水的温度
- 换热器进水温度高(如果有) 高低报警提示,不停机
- 换热器出水温度高(如果有) 高低报警提示,不停机

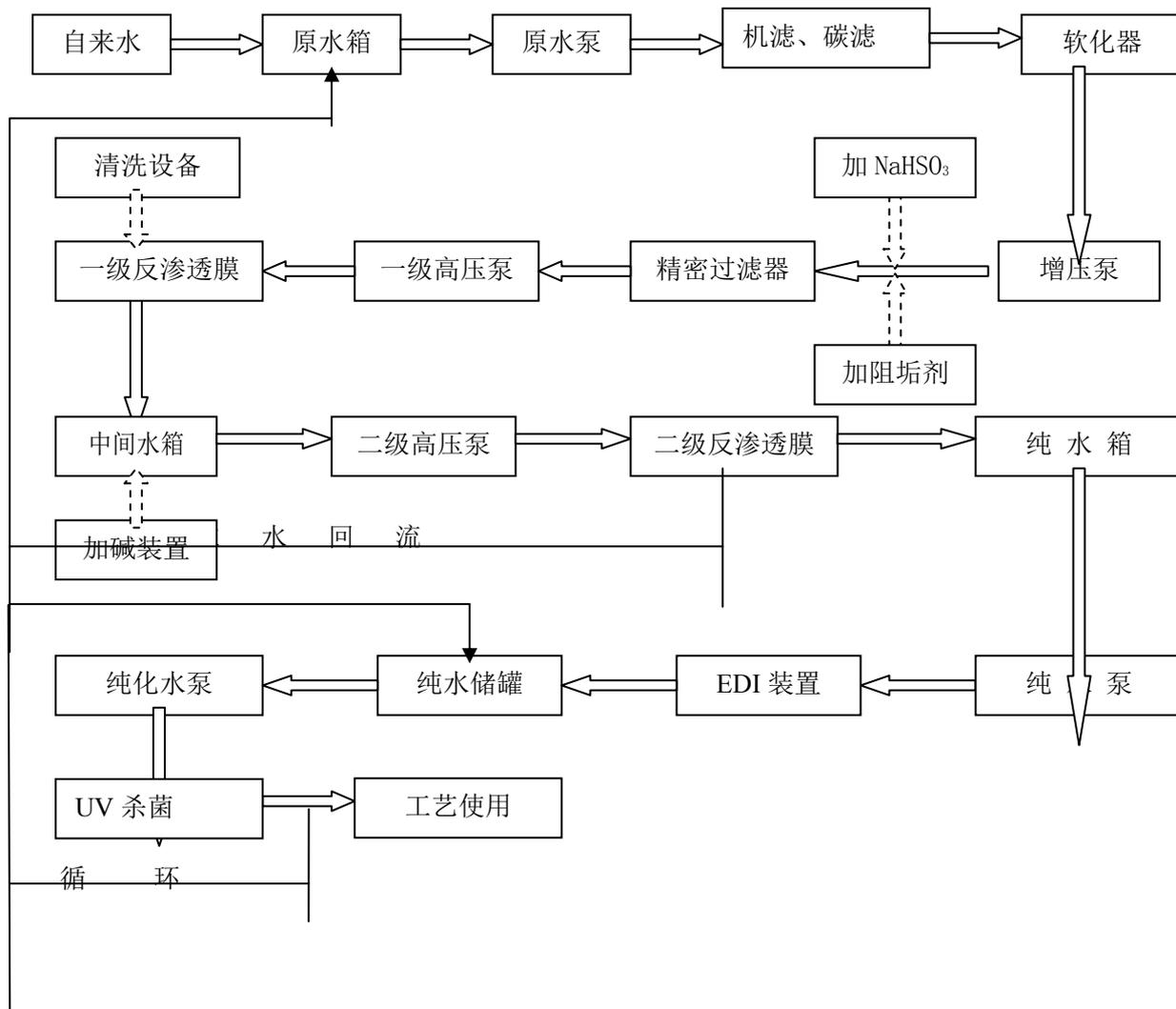
- 纯化水产水温度
- 压力:
  - 压缩空气低 压力低报警停机,停机字幕留屏
  - 一级 RO 泵前压力 压力低下限报警停机,停机字幕留屏
  - 软化器进水压力 高低报警提示,不停机
  - 一级 RO 进水压力 压力高超上限报警停机,停机字幕留屏
  - 二级 RO 泵进水压力 压力低下限报警停机,停机字幕留屏
  - 二级 RO 进水压力 压力高超上限报警停机,停机字幕留屏
  - EDI 进水压力 压力高超上限报警停机,停机字幕留屏
- 液位:
  - NaOH 加药罐液位低 液位低报警不停机,停止加药泵运行
  - 原水罐液位低 液位低报警不停机,停止原水泵或者反洗泵
  - 原水罐液位高 液位高报警不停机,关闭原水罐进水阀
  - 中间水罐液位低 液位低报警停机,停机字幕留屏
  - 中间水罐液位高 液位高报警提示,不停机
  - 再生盐箱液位低 液位低报警提示,再生阶段停机
  - 纯水罐液位低 液位低报警提示,不停机
  - 纯水罐液位高 液位高报警提示,不停机,进行低压循环
- 其他:
  - 原水泵变频报警(如果采用变频) 变频器故障报警停机,停机字幕留屏
  - 反洗水泵软启动器报警 软启动故障报警停机,停机字幕留屏
  - 一级 RO 泵变频报警(如果采用变频) 变频器故障报警停机,停机字幕留屏
  - 增压泵变频报警(如果采用变频) 变频器故障报警停机,停机字幕留屏
  - 二级泵变频报警(如果采用变频) 变频器故障报警停机,停机字幕留屏
  - EDI 模块报警 EDI 模块报警停机,停机字幕留屏
  - EDI 模块浓水流量开关 流量下限报警停机,停机字幕留屏
  - 二级 RO 进水 PH PH 高、低 报警提示,不停机
  - 一级 RO 产水电导率高 高于上限报警提示不停机,不合格回流,延时(HMI 可设时间)之后停机,停机字幕留屏
  - 二级 RO 产水电导率高 高于上限报警提示不停机,不合格回流,延时(HMI 可设时间)之后停机,停机字幕留屏

- EDI 产水电导率高 (HMI 可设时间) 之后停机, 停机字幕留屏记录:
    - 一级反渗透产水电导率的有纸记录
    - 二级反渗透产水电导率的有纸记录
    - 产品纯水电导率的有纸记录
- 高于上限报警不停机,不合格回流,延时

### G. 典型的工艺流程

主要的工艺过程可描述为预处理+脱盐+后处理,其中一种典型的工艺流程如下,

图 3-3 典型的工艺流程图



## 3.2 注射用水制备系统

### 3.2.1 概述

中国药典 2010 版中规定,注射用水是使用纯化水作为原料水,通过蒸馏的方法来获得。注射用水的制备通常通过以下三种蒸馏方式获得:

- 单效蒸馏
- 多效蒸馏
- 热压式蒸馏

蒸馏是通过气液相变法和分离法来对原料水进行化学和微生物纯化的工艺过程。在这个工艺当中水被蒸发了,产生的蒸汽从水中脱离出来,而流到后面去的未蒸发的水溶解了固体、不挥发物质和高分子杂质。在蒸馏过程当中,低分子杂质可能被夹带在水蒸发后的蒸汽中以水雾或水滴的形式被携带,所以需要通过一个分离装置来去除细小的水雾和夹带的杂质,这其中包括内毒素。纯化了的蒸汽经冷凝后成为注射用水。通过蒸馏的方法至少能减少 99.99% 内毒素含量。

我国新版 GMP 对验证的要求有所提高,为了满足验证要求和降低系统的风险,推荐注射用水的制备设备要有自动控制功能,使在验证当中要求控制的参数有在线的监控和记录。自动化控制方法及体系的建立,可以参照 GAMP(良好自动化质量规范)。

### 3.2.2 单效蒸馏水机

单效蒸馏水机主要用于实验室或科研机构的注射用水制备,通常情况下产量较低。由于单效蒸馏只蒸发一次,加热蒸汽消耗量较高,在我国属于明令淘汰的产品。目前国内药厂选用的是节能、高效的多效蒸馏设备用于注射用水的生产,在后面的一节里有介绍。

### 3.2.3 多效蒸馏水机

#### A. 概述

多效蒸馏设备通常由两个或更多蒸发换热器、分离装置、预热器、两个冷凝器、阀门、仪表和控制部分等组成。一般的系统有 3~8 效,每效包括一个蒸发器,一个分离装置和一个预热器。

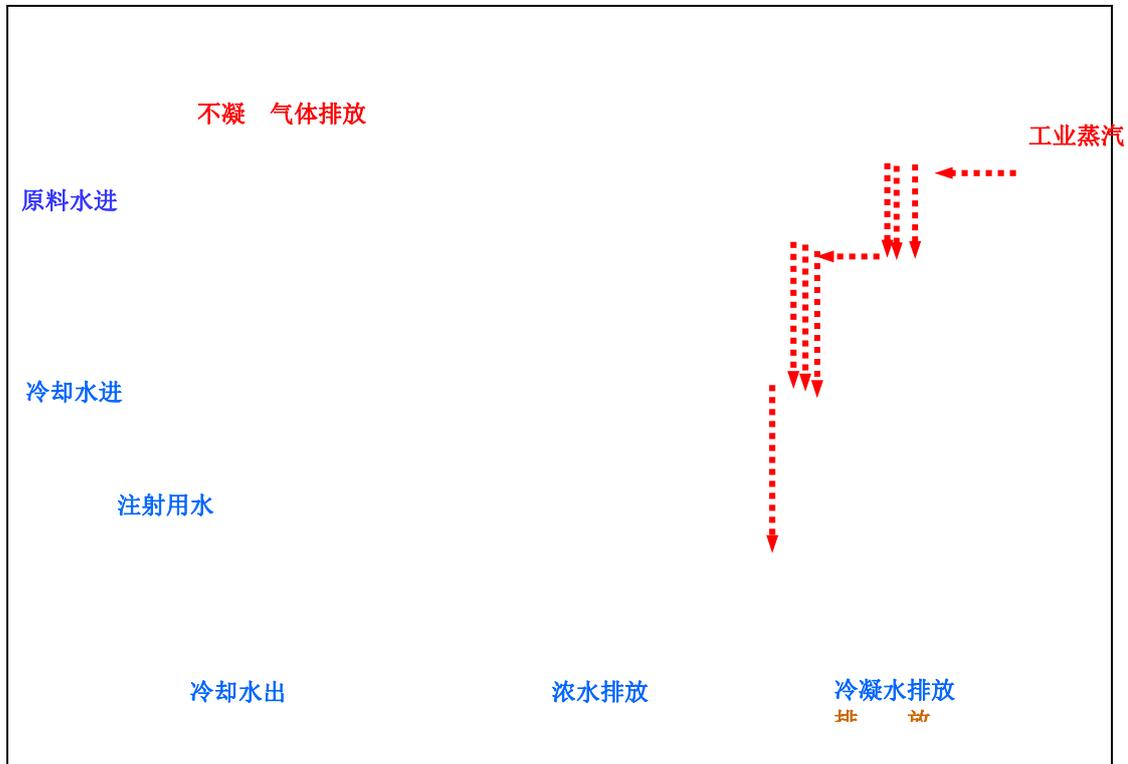
在一个多效蒸馏设备中,经过每效蒸发器产生的纯化了的蒸汽(纯蒸汽)都是用于加热原料水,并在后面的各效中产生更多的纯蒸汽,纯蒸汽在加热蒸发原料水后经过相变冷凝成为注射用水。由于在这个分段蒸发和冷凝过程当中,只有第一效蒸发器需要外部热源加热,经最后一效产生的纯蒸汽和各效产生的注射用水的冷凝是用外部冷却介质来冷却的,所以在能源节约方面效果非常明显,效数越多节能效果越好。在注射用水产量一定的情况下,要使蒸汽和冷却水消耗量降低,就得增加效数,这样就会增加



投资成本,出于这方面的考虑,要选择合适的效数,这需要药厂购买方与生产厂家共同进行确定。

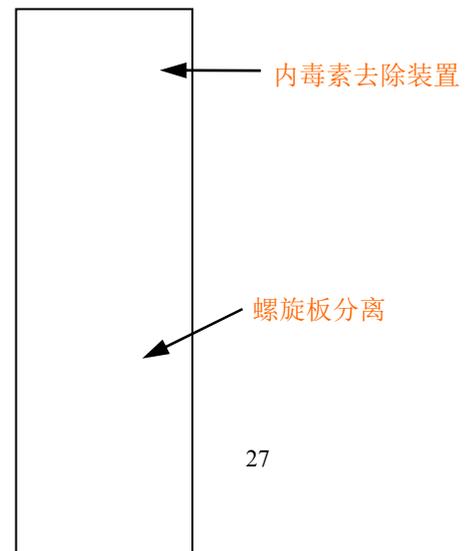
### B.工作原理图

图 3-4 多效蒸馏水机工作原理图



### C.公用系统要求

- 一般需要 3~8 bar 的工业蒸汽;
- 原料水为满足药典要求的纯化水,其供给能力应大于多效蒸馏设备的生产能力;
- 冷却水的温度一般为 4~16℃,为了防止冷凝器结垢堵塞,通常情况下至少要使用软水作为冷却水;冷却水经过换热后水温会升至 65~70℃;
- 工业蒸汽和冷却水的消耗量因注射用水的产量和效数的不同而有很大的变化;
- 用于控制系统压缩空气的压力一般为 5.5~8 bar;
- 注射水的产水温度通常在 95~99℃,产水温度可以在控制程序里设置,通过冷却水来调节;
- 不同生产能力的设备对电源功率要求不一样。



## D. 蒸发器原理

多效蒸馏设备采用列管式热交换“闪蒸”使原料水生成蒸汽,同时将纯蒸汽冷凝成注射用水。其核心部分为分离结构,如下图所示:

图 3-5 蒸发器分离原理图



蒸发器分离原理图

工业蒸汽经过一效蒸发器蒸汽入口进入到壳程与进入蒸发器管程的原料水进行热交换,所产生的凝结水通过压力驱动和重力沉降由凝结水出口排出蒸发器。

原料水经过蒸发器上部的进水口进入并均匀喷淋沿着列管管壁形成降液膜与经过壳程的蒸汽进行热交换,产生的汽水混合物下沉进入分离器,在连续的压力作用下使混合物中的蒸汽上升,上升的蒸汽与夹带的小液滴进入分离器后,小液滴从蒸汽中分离出来聚集沉降到底部,产生的纯蒸汽由纯蒸汽出口进入下一效作为加热源。混合物中未蒸发的原料水与被分离下来的小液滴在两个蒸发器间的压差作用下进入下一效蒸发器继续蒸发。依此类推,后面的蒸发器原理与之相同,第一效以后的蒸发器用的是前一效蒸发器产生的纯蒸汽作为加热源。纯蒸汽在二效开始冷凝并被收集输送到冷凝器的壳程中。末效产生的纯蒸汽进入冷凝器壳程与进入的注射用水混合。

## E. 预热器原理

蒸馏水机中预热器的加热源是蒸汽或蒸汽凝结水,来自蒸发器的蒸汽或蒸汽凝结水进入预热器的壳程与经过管程的原料水进行换热。预热器对原料水是逐级预热的,经过冷凝器的原料水温度在 80℃ 以上,这个温度的原料水必须经过预热器逐级加热直到终端达到沸点后进入蒸发器蒸发。

## F. 冷凝器原理

冷凝器内部是列管多导程结构,原料水经过管程后进入预热器,末效产生的纯蒸汽和前面产生的注射用水进入壳程与经过管程的原料水换热,产生的注射水流过上冷凝器由底部注射用水出口进入到下冷凝器,再从注射用水总出口流入储罐进行储存。

通常在冷凝器的上部安装一个  $0.22\ \mu\text{m}$  的呼吸器,呼吸器是防止停机后设备内产生真空并且可以防止微生物及杂质进入冷凝器中污染设备;它也可以进行不凝气体和挥发性杂质的排放。

当检测到的注射用水温度高而需要辅助冷却时,冷却水会经过冷却进水管进入到下冷凝器的管程与壳程内的注射用水进行换热,并由冷却水出口排出。

通常设备都是使用双冷凝器,上冷凝器走原料水,下冷凝器走冷却水。呼吸器安装在上冷凝器的上部。

一般来说,用于多效蒸馏设备的冷却水与原料水的水质是不同的,但根据目前的情况而言,需要采取防止水垢和防止腐蚀的措施,如降低硬度,去除游离氯和氯化物是非常有必要的,所以用软化水作为冷却水是一个较好的选择。

关于卫生建造,可以在任何有可能的情况下采用轨道钨极惰性气体保护焊或在焊接后能保证内部表面光滑的手动焊接。所有可以拆卸的连接都要采用卫生型结构,法兰和螺纹连接通常被认为是不卫生的结构,要尽量避免。

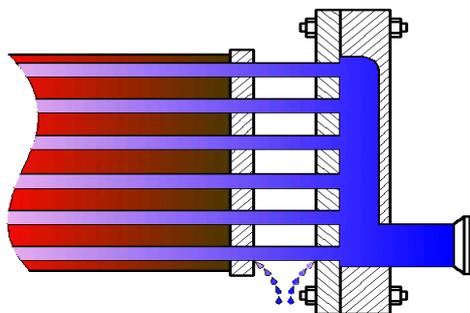
#### G. 获得高纯度注射用水的标志

- 内毒素  $<0.25\sim 0.03\ \text{EU/ml}$ ;
- TOC:  $350\sim 150\text{ppb}$ ;  
其中  $\text{TOC}\leq 500\text{ppb}$ , 挑战值:  $\text{TOC}\leq 150\text{ppb}$ ;  
内毒素  $\leq 0.25\text{EU/ml}$ , 挑战值: 内毒素  $\leq 0.03\text{EU/ml}$ ;
- 电导率  $\leq 1.1\ \mu\text{s/cm}$ ,  $20^\circ\text{C}$ 。

#### H. 典型的设计特点及要求

- 蒸馏水机承受压力 8 bar 或更高;压力容器设计符合 GB150 或其他可被接受的压力容器法规标准,如 ASME 或 PED;
- 第一效蒸发器、全部的预热器和冷凝器都应采用双管板结构,双管板可以防止交叉污染,其结构示意图见下图,

图 3-6 双管板防交叉污染示意图



- 冷凝器的设计要有倾斜角,其残留量  $\leq 3\%$ ;各蒸发器和冷凝器要有不凝气体排放装置;
- 冷凝器设计应有防真空装置;

- 蒸馏水机应有在线消毒功能;
- 蒸馏水机的一效、末效应有液位超高自动排放功能;
- 各效有下排;
- 末效浓缩水应有防污水倒流功能;
- 冷却水应有连续调节功能(保证注射用水恒温);
- 所有输汽管应做保温,减少热辐射;
- 控制柜采用送风保护,要达到防尘、防热、防潮作用;仪表柜与强电柜分开;
- 可采用四笔有纸记录仪,即记录进、出水电导率,出水温度和回水温度;
- 注射用水的电导率仪应有温度补偿功能;
- 架体应有调整水平的装置;

#### I. 高压蒸馏的特点

- 微生物的分解更加彻底;
- 有害气体去除更加彻底;
- 温差大蒸馏水产量增加了 50%以上;
- 高温高压开机时间缩短;
- 缺点是成本增加,对压力容器的要求提高了,密封材料成本增加;
- 高压蒸馏蒸发温度较高,这样会使沸点高的难挥发物从水中分离出来并排掉;
- 高压蒸馏会使汽水分离速度加快,从而有利于杂质从水中的分离。

#### J. 配管要求

- 管子的弯曲尽量采用三维弯管,尽量减少弯头对接,这样更好地保证管子内表面质量;
- 焊点图要有焊缝编号,关键部位的焊缝要有焊丝材质,焊接工艺参数,一定比例的 X 射线探伤和内窥镜检验报告,酸洗钝化报告等;
- 凡是与原料水、纯蒸汽及注射用水接触的管子内表面应做电抛光处理;
- 尽量遵从 3D 原则来配管。

#### K. 控制要求

- 符合或接近 CE 要求,保证电器安全和仪表的可靠。自控系统的建立体系可参考 GAMP;
- 要有过程参数的显示、检测、记录及报警;
- 通常的检测及报警项目  
温度:
  - 各个蒸发器的温度检测
  - 原料水的温度检测
  - 原料水预热终端的温度检测

- 注射用水的温度检测 高低报警提示,不停机
- 一效蒸发器凝结水温度的检测 超设定值报警提示,停机字幕留屏
  
- 压力:
- 工业蒸汽的压力检测 压力低报警提示,不停机
- 冷却水压力的检测 压力低报警提示,不停机
- 压缩空气的压力检测 压力低报警提示,停机字幕留屏
  
- 液位:
- 原料水进机液位的检测 液位低报警提示,停机字幕留屏
- 一效蒸发器的液位检测 液位升高报警提示,不停机,延时后如不回落立即下排
- 末效蒸发器的液位检测 液位升高报警提示,不停机,延时后不回落立即下排
- 注射用水储罐的液位检测 上限报警提示,停机字幕留屏
  
- 其他:
- 进机原料水电导率检测 超设定值报警提示,停机字幕留屏
- 注射用水电导率检测 超设定值报警提示,停机字幕留屏
- 注射用水 PH 检测 (投资允许) 超设定值报警提示,停机字幕留屏
- 注射用水 TOC 检测 (投资允许) 超设定值报警提示,停机字幕留屏
  
- 记录
- 进机原料水电导率的有纸记录
- 产品注射用水电导率的有纸记录
- 产品注射用水温度的有纸记录
- 产品注射用水 TOC 的有纸记录(选项)

#### L. 建造材料要求

- 凡是与原料水、纯蒸汽、注射用水接触的材料应采用 316L 或其他与之性能相符的材料;
- 密封材质采有无毒无脱落的制药级别的材质,如硅胶或 EPDM(三元乙丙橡胶);如应用在耐高温的场合,可采用 PTFE(聚四氟乙烯)或 PTFE 与 EPDM 的合成材质。

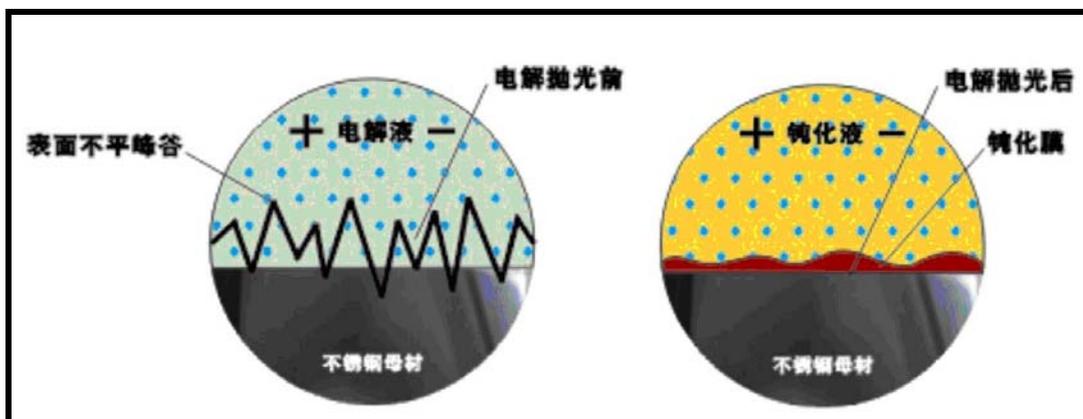
#### M. 表面要求

凡是与原料水、纯蒸汽、注射用水接触的表面应采用电抛光并进行酸洗钝化处理,其优点是:

- 光洁度可以做到小于 0.25 $\mu\text{m}$ ,表面形成氧化膜,提高抗腐蚀能力;

- 提高系统运行过程中的洁净能力;
- 减少微生物引起的表面截留;
- 避免移动金属杂质滞留。

图 3-7 电抛光的原理示意图,



## N.风险分析

- 高压运行可能带来高汽速的蒸汽摩擦使内筒体和螺旋板造成奥氏体不锈钢晶间腐蚀,出现龟裂现象,蒸发器渗漏将导致产品注射水中的热源不合格;
- 蒸馏水机一效蒸发器的工业蒸汽进汽管内的凝水(显弱酸性)如果不排净,将会腐蚀第一效的蒸发器列管,同时开机会伴有水锤现象,容易震裂蒸发器的焊缝而导致泄漏;
- 蒸发器、冷凝器、预热器的双管板设计面临渗漏风险,假如胀接工艺不合理,胀接处变薄会出现裂纹,外界介质与成品水交叉污染将造成热源不合格;另外一种情况是,由于设计原因没有考虑膨胀节使筒体与列管之间热应力大小不一致,管子的胀接部位将超出受拉极限而断裂,该处一旦破坏就将不可修复;
- 安装风险

一效蒸发器的凝结水如果在背压条件下排放,容易导致压力表不准,实际蒸汽压力没有那么多高,压力传感器又检测不到;末效浓缩水排放不能与下水连接,一旦蒸馏水机出现真空将污水吸入冷凝器将会造成注射用水系统的污染且清洗非常困难。

- 操作风险

隔膜阀的膜片是否密封;原料水阀组上部的单向阀是否能够阻止高温水倒流;阀组的调节是否遵守线性规律;末端疏水器是否堵塞而影响操作等。

- 压力表、调节阀、流量计失真风险

压力表表针震动造成压力指示不准确,校验结果不准;调节阀是否符合调节规律;流量计是否有准确的输出,并与调节阀准确匹配原料水的供给流量。

- 高液位跳跃运行风险

当多效蒸馏水机的一效和末效蒸发器液位经常跳跃造成供水阀门调节频繁时,蒸馏的过程会不稳定,导致水质恶化。

- 工业蒸汽压力波动幅度大造成的风险

蒸馏水机的热源工业蒸汽压力大幅度波动是影响其操作的主要因素,如果波动很小蒸馏水机的操作将很平稳,注射用水的纯度也会保持连续稳定。

- 材质风险

材料对于蒸馏水机来说是很重要的,如 304 的材料用于高温部位生产注射用水,使用一段时间后其内部颜色是褐色的,停机一段时间后其内部就会有锈蚀的杂质脱落,在水中出现小黑点。这种杂质不易清洗,只有连续用水冲刷内表面的结垢后才会消失,但是药品质量存在可能受到影响的風險。

- 冻裂风险

冬季出厂测试后蒸馏水机发运到药厂,安装调试时可能发现某些部位有渗漏,这是残水没有排净冻裂所致,如果在出厂测试后立即进行停机排放将会避免此类事情的发生;制药厂冬季停产维修时也要注意,如果室内温度低于 0℃ 也可能存在此类风险。

### O. 经济运行及节能降低成本分析

Q-单位时间内测得的注射用水量, L/h;

Q<sub>A</sub>-单位时间内生产一定量的注射用水所需消耗的蒸汽量, L/h;

Q<sub>B</sub>-单位时间内生产一定量的注射用水所需消耗的冷却水量, L/h;

Q<sub>C</sub>-单位时间内生产一定量的注射用水所需消耗的原料水量, L/h;

消耗性能 Q<sub>A</sub>,Q<sub>B</sub>,Q<sub>C</sub> 是多效蒸馏水机的 3 个主要经济消耗指标,

《中华人民共和国制药机械行业标准》,标准号 JB20030-2004,多效蒸馏水机的标准,参考这个标准的性能指标,如下表所示,我们可以分析多效蒸馏水机运行参数,

表 3-2 多效蒸馏水机标准

型式		列管式			
效数		3	4	5	6
比值	Q <sub>A</sub> /Q	≤0.45	≤0.34	≤0.27	≤0.23
	Q <sub>B</sub> /Q	≤1.97	≤1.11	≤0.58	≤0.21
	Q <sub>C</sub> /Q	≤1.15	≤1.15	≤1.15	≤1.15

对于多效蒸馏水机来说,每生产 1000Kg 注射用水,对于

- 4 效水机来说,消耗 340Kg 蒸汽,1110Kg 冷却水,1150Kg 原料水
- 5 效水机来说,消耗 270Kg 蒸汽,580Kg 冷却水,1150Kg 原料水
- 6 效水机来说,消耗 230Kg 蒸汽,210Kg 冷却水,1150Kg 原料水

以上是多效蒸馏水机多年来的实测和热平衡计算得来的数据,是多效蒸馏水机效数选择和投资成本平衡的依据。由于我国的能源价格不断上升,所以多效蒸馏水机的节能成本计算也是必要的。

## P.环保评估分析

- 光污染

大部分制水间内的储罐,多效蒸馏水机的蒸发器保温壳体和其他设备的外表面都推荐采用亚光板或油磨板,亚光表面通常是经过磨砂处理的,既整洁又不反光。

反光的板是 2B 板面,是一种冷轧板,还有一种板叫 8K 镜面板,这两种板是不推荐采用的,因为有较强的反光,时间久了操作者会有刺眼和心烦的感觉,我们通常称为光污染。

- 噪音

水机的内部如果有高汽速的狭窄通道,是设计不合理的。高压运行时制水间里能够听到“嗖嗖吱吱”的声音,再加上水泵的“嗡嗡”声音,二者合起来如果达到 85dB 是不允许的,容易给操作者带来心烦或头晕的感觉。

- 排放

多效蒸馏水机有蒸汽凝结水出口,末效浓缩水排放口,冷却水排放口,合格成品水出口,不合格水排放口,高液位时料水排放口,不凝气体排放口,这些出口排放的最终温度如果按欧洲的标准是不允许超过 60℃,制水间的温度不允许超过 45℃。

- 表面温度

加大所有热表面的保温是非常重要的,热表面的温度不宜超过 50℃;

## Q.验证及文件

在后面的验证章节里有详细的介绍。

### 3.2.4 热压式蒸馏水机



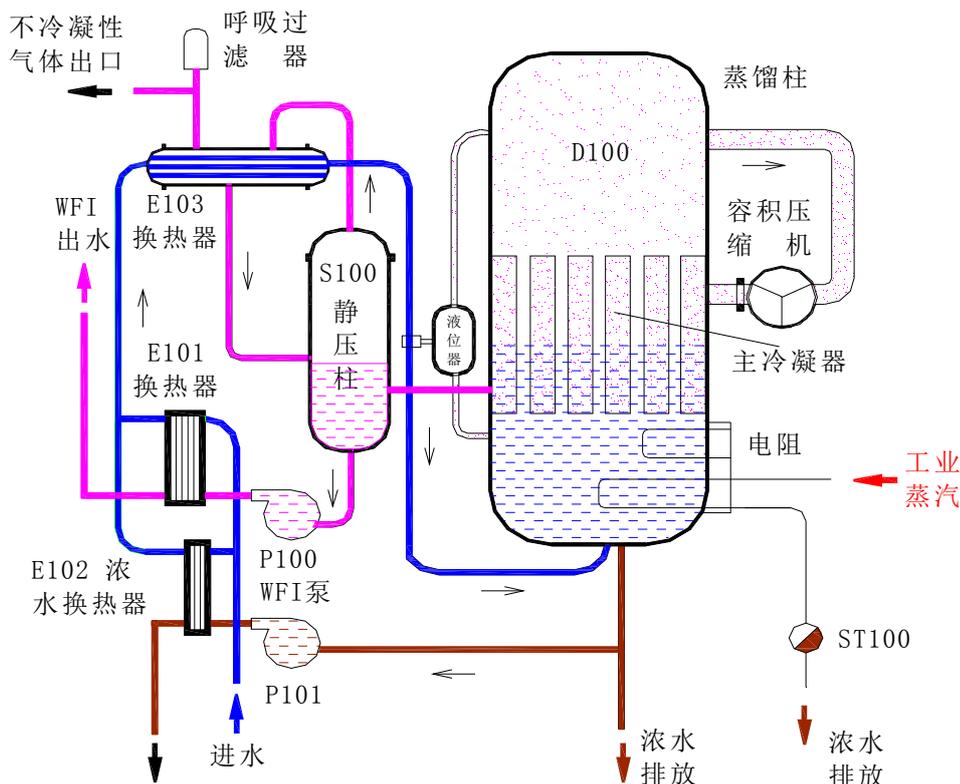
A.概述

蒸汽压缩是一种蒸馏方法,水在蒸发器的管程里面蒸发,蒸发列管水平或垂直方向排列,水平设计一般是通过再循环泵和喷嘴进行强制的循环类型,而垂直设计是自然循环类型。系统的主要组成部分有蒸发器、压缩机、热交换器、脱气器、泵、电机、阀门、仪表和控制部分等。

B.工作原理

蒸汽压缩工艺操作与机械致冷循环的原理相同。

在热压式蒸馏水机中,进料水在列管的一侧被蒸发,产生的蒸汽通过分离空间后再通过分离装置进入压缩机,通过压缩机的运行使被压缩蒸汽的压力和温度升高,然后高能量的蒸汽被释放回蒸发器和冷凝器的容器,在这里蒸汽冷凝并释放出潜在的热量,这个过程是通过列管的管壁传递给水的。水被加热蒸发的越多,产生的蒸汽就越多,此工艺过程不断重复。流出的蒸馏物和排放水流用来预热原料水进水,这样节约能源。因为潜在的热量是重复利用的,所以没有必要配置一个单独的冷凝器。



热压式蒸馏水机工作原理图

如图所示,纯化水经逆流的板式换热器 E101(注射用水)及 E102(浓水排放)加热至约 80℃。此后预热的水再进入气体冷凝器 E103 外壳层,温度进一步升高。E103 同时作为汽水分离器,壳内蒸汽冷凝成水,返回静压柱,不凝气体则排放。

预热水通过机械水位调节器(蒸馏水机的液位控制器)进入蒸馏柱 D100 的蒸发段,由电加热或工业蒸汽加热。达到蒸发温度后产生纯蒸汽并上升,含细菌内毒素及杂质的水珠沉降,实现分离。D100 中有一圆形罩,有助于汽水分离。

纯蒸汽由容积式压缩机吸入,在主冷凝器的壳程内被压缩,使温度达到 125℃~130℃。

压缩蒸汽(冷凝器壳层)与沸水(冷凝器的管程)之间存在高的温差,使蒸汽完全冷凝并使沸水蒸发,蒸发热得到了充分利用。

冷凝的蒸汽即注射用水和不凝气体的混合物进入 S100 静压柱,S100 的作用如同一个注射用水的收集器。

静压柱中的注射用水由泵 P100 增压,经 E101 输送至储罐或使用点。在经过 E101 后的注射用水管路上要配有切换阀门,如果检测到电导率不合格,阀门就会自动切换排掉不合格的水。

随着纯蒸汽的不断产生,D100 中未蒸发的浓水会越来越多而导致电导率上升,所以浓水要定期排放。

热压式蒸馏水机的汽水分离靠重力作用,即含细菌内毒素及其它杂质的小水珠依靠重力自然沉降,而不是依靠离心来实现分离。

### 3.3 纯蒸汽制备系统

#### 3.3.1 概述

纯蒸汽通常是以纯化水为原料水,通过纯蒸汽发生器或多效蒸馏水机的第一效蒸发器产生的蒸汽,纯蒸汽冷凝时要满足注射用水的要求。软化水、去离子水和纯化水都可作为纯蒸汽发生器的原料水,经蒸发、分离(去除微粒及细菌内毒素等污染物)后,在一定压力下输送到使用点。

纯蒸汽发生器通常由一个蒸发器、分离装置、预热器、取样冷却器、阀门、仪表和控制部分等组成。分离空间和分离器可以与蒸发器安装在一个容器中,也可以安装在不同的容器中。

纯蒸汽发生器设置取样器,用于在线检测纯蒸汽的质量,其检验标准是纯蒸汽冷凝水是否符合注射用水的标准,在线检测的项目主要是温度和电导率。

当纯蒸汽从多效蒸馏水机中获得时,第一效蒸发器需要安装两个阀门,一个是控制第一效流出的原料水,使其与后面的各效分离;另一个是截断纯蒸汽使其不进入到下一效,而是输送到使用点。当蒸馏水机用于生产注射用水时,同时是否产生纯蒸汽,这需要药厂与生产商共同确定。

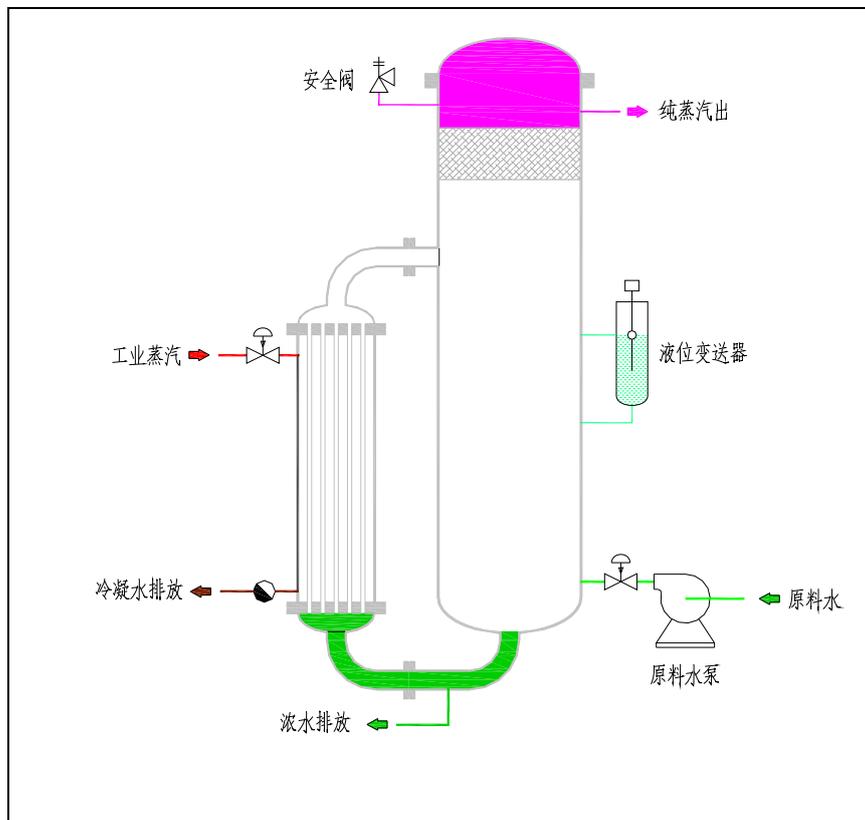
#### 3.3.2 工作原理

原料水通过泵进入蒸发器管程与进入壳程的工业蒸汽进行换热,原料水蒸发后通过分离器进行分离变成纯蒸汽,由纯蒸



汽出口输送到使用点。纯蒸汽在使用之前要进行取样和在线检测,并在要求压力值范围内输送到使用点。

纯蒸汽发生器的工作原理如下图所示,



### 3.3.3 用途

纯蒸汽可用于湿热灭菌和其它工艺,如设备和管道的消毒。其冷凝物直接与设备或物品表面接触,或者接触到用以分析物品性质的物料。纯蒸汽还用于洁净厂房的空气加湿,在这些区域内相关物料直接暴露在相应净化等级的空气中。

### 3.3.4 主要检测指标

- 微生物限度:同注射用水;
- 电导率:同注射用水;
- TOC:同注射用水;
- 细菌内毒素: 0.25 EU/ml (若用于注射制剂)

此外,还有一些与灭菌效果相关的检测指标,在 HTM2010 和 EN285 中有相关要求和检测方法,我们可以作为一个参考,简单介绍如下,

- 不凝气体

不凝气体(如空气、氮气)可以在纯蒸汽发生器出口夹带在蒸汽中,将原本纯净的蒸汽变成了蒸汽和气体的混合物。根据 HTM 2010 第 3 部分的规定,每 100 毫升饱和蒸汽中不凝气体体积不超过 3.5 毫升;

- 过热

根据 HTM 2010 第 3 部分的规定,过热度不超过 25°C;

- 干燥度

干燥度是检测蒸汽中携带液相水的总量。例如,一个干燥度为 95%的蒸汽,其释放的潜热量约为饱和蒸汽的 95%。换言之,除了引起载体过湿现象之外,当蒸汽干燥度小于 1 时,其潜热也明显小于饱和蒸汽。干燥度可以通过检测加以确定,所得的数值多为近似值。根据 HTM 2010 第 3 部分的规定,干燥值不低于 0.9 (对金属载体进行灭菌时,不低于 0.95)。

关于以上 3 种指标的要求,EN285 与 HTM2010 是相同的。

这些属性对于灭菌工艺也是相当重要的。因为随着蒸汽从气相到液相的转变(冷凝时放出潜热),能量被大量释放,这是蒸汽灭菌效果和效率的关键。总的来说,它是热量转化因子。应当理解,如果蒸汽过热,干燥度将影响相变,从而影响灭菌的效果。

以公用系统蒸汽作为加热源的换热器,包括蒸发器推荐使用双管板式结构,这种结构设计可以防止纯蒸汽被加热介质所污染。

除了那些产量很低的,大多数纯蒸汽发生器都安装了原料水预热器。另外,最好还要有排污冷却器用来对排出的非常热和溅起的水进行冷却。

虽然纯蒸汽冷凝物的电导率监测可以作为一个参考信息,但还是建议取样冷却器安装在线的电导率仪用来监控纯蒸汽冷凝物的质量,另外纯蒸汽输出的压力和温度也是要监测的参数。

### 3.3.5 设计要求、材质要求、表面处理等

这些与多效蒸馏水机相同,这里不再重述。

## 3.4 储存分配系统

### 3.4.1 概要

纯化水与注射用水的储存与分配在制药工艺中是非常重要的,因为它们将直接影响到药品生产质量合格与否,本节中关于制药用水(纯化水与注射用水)的储存和分配,绝大部分内容引用了 ISPE 的制药工程指南(后面统称为 ISPE 指南)第 4 卷-水和蒸汽系统中相关的内容,目的是为大家提供一个学习参考,它并不是一个法规。如引用的内容不是出自于 ISPE 指南,会有文字进行注明,目的是使大家了解一些更多的相关知识。在 ISPE 指南中,全面的介绍了八种常见的分配方式,并为使用者提供参考来确定哪个系统是最合适的选择,比较了各种分配方式的优缺点,介绍了用于建造的不同材料和整个分配系统有关的辅助设备,还举了一些常见的例子。目前被我们国内所接受并采用的分配方式可能是其中的几种。

### 3.4.2 系统设计

#### A. 总则

储存系统用于调节高峰流量需求与使用量之间的关系,使二者合理地匹配。储存系统必须维持进水的质量以保证最终产品达到质量要求。储存最好是用较小、成本较低的处理系统来满足高峰时的需求。较小的处理系统的操作更接近于连续的及动态流动的理想状态。对于较大的生产厂房或用于满足不同厂房的系统,可以用储罐从循环系统中分离出其中的一部分和其他部分来使交叉污染降至最低。

储罐的主要缺点是投资成本,还有与其相关的泵、呼吸器及仪表的成本。但是在高峰用量时,通常这些成本是低于处理设备重新选型时所增加的成本。

储存的另一个缺点是它会引引起一个低速水流动的区域,这可能会促进细菌的生长,所以合理地选择储存系统非常重要。

#### B. 储存能力

影响储存能力的因素包括用户的需求或使用量、持续时间、时间安排、变化,平衡预处理和最终处理水之间的供应,系统是不是再循环。仔细考虑这些标准将会影响成本和水的质量。

储罐应该提供足够的储存空间来进行日常的维护和在紧急情况下系统有序的关闭,时间可能是很短到几个小时不等,这取决于系统的选型和配置,还有维护程序。

#### C. 储罐位置

把储罐放在距离使用点尽可能近的位置不一定合适。如果把它们放在生产设备的附近,在方便维护方面可能更有益,为了实现这个目的,在有通道且这个区域保持清洁的情况下,可以考虑把储罐放在公用系统区域,这个也是可以接受的。

#### D. 储罐的类型

立式储罐是比较普遍的,但如果厂房高度有限制也可以用卧式罐。对于循环系统来说,罐的设计应当包括内部的喷淋球以确保所有的内表面始终处于润湿的状态来对微生物进行控制。在热系统中通常采用夹套或换热器来长期保持水温,或调节高温水来防止过多的红锈生成和泵的气蚀。为了避免二氧化碳的吸收对电导率的影响,可以考虑在储罐的上部空间充入惰性气体。储罐必须安装一个疏水性通风过滤器(呼吸器)来减少微生物和微粒的吸入。

体积较大的单个储存容器经常受厂房的空间限制。要达到所需要的储存能力可能需要采用多个罐组合。在这种情况下,必须仔细设计各储罐之间的连接管道来保证所有的供应和回流支路都要有足够的流量。

### 3.4.3 分配系统设计

#### A. 总则

水储存和分配系统的合理设计对于制药用水系统是非常关键的。

任何水储存和分配系统的最理想的设计必须满足以下三点要求:

- 在可接受的限度内维持水的质量;
- 按所需要的流速和温度把水输送至使用点;
- 使资金投入和操作花费最低。

第 2 条和 3 条很好理解,第 1 条却经常被误解。没有必要来保护水使其避免于各种形式的退化,只要把水质维持在可接受的限制内就行了。举例说,水在储存时如果存在空气吸收二氧化碳而增加了电导率。这种退化可以通过在储存容器里充氮来避免。

近年来,随着技术的不断发展,很多的设计比如在高温下储存、连续的循环、卫生连接的使用、抛光的管道系统、轨迹自动焊、经常的消毒、使用隔膜阀已经很普遍。尽管这其中的每一项都提供了一个安全水平,但是如果认为每个系统都需要所有的这些技术是错误的。许多系统用这些技术时省略了一个或多个可以的。

一个更加合理的方法是利用设计特点来提供在最合理的成本下最大限度地降低污染风险。系统的设计要周到,这样就不需要后来另外增加了,这样也不会影响成本和预定进度。基于投资回报来选择设计特点的想法,这个回报被定义为减少污染风险,这对系统成本控制和不同选择的评估是很有帮助的。最后,每个系统的设计是通过输送到使用点的水质来确定其有效性。

一提到分配系统的设计,我们要考虑的是设计范围等问题,这些问题详见第四章的介绍。

#### 例子

美国药典规定水系统设计当中的储存和分配系统采用 316L 不锈钢材质,操作温度一般在 80°C(我国 GMP 要求是 70°C 以上)。管道都是洁净的、轨道自动焊、最少地使用卡箍和在使用点采用零死角隔膜阀。水通过管道的最小回水速度是 3ft/sec(约为 0.9 米/秒)。在这种情况下,可能不需要使用高机械抛光并进行电抛光的管道(<20Ra),因为系统的污染风险已经很低,这些改进的表面处理的影响是不起什么作用的。进一步改进表面处理质量所得到的效果可能不是很明显。

然而,如果同样的系统对大气开放,应当考虑在储存容器里安装 0.2 微米的通风过滤器,这样相对小的投资就可以在很大程度上降低污染风险。同样地,如果零死角阀用便宜一点有较大死角的阀来替换,可能要考虑通过增加最小循环速度来进行补偿。

下面章节的目的是提供信息来帮助使用者评估优点、缺点和很多普遍用于防止水退化的设计特点的成本的有效性。也介绍了关于储存和分配设计的选择/优化系统的方法。作为总的规则,水系统可以通过如下的结果来进行优化:

- 使水储存在适宜微生物生长环境下的时间最少
- 水温变化最小
- 在消毒时所有的区域都要接触到

如果能完成以上的目标到一个相同的程度,但是减少了生命周期的成本,我们可以说这个系统比另一个系统好。当今普遍使用的储存和分配概念的例子在本指南中的接下来的部分有介绍,来帮助说明最理想的系统设计的理念。

## B.分配设计的概念

制药用水分配的两个基本概念是“批”和“动态的/连续的”分配概念。

批的概念是至少有两个储罐,当一个正在装水的时候,另一个在给不同的工艺使用点提供制药用水。目前在国内药厂的大规模生产当中,不使用批的分配方式,只有小型的实验室可能用到。

弥补瞬时高峰用水需求的“动态的/连续的”概念在整个水系统中可以通过利用单个储存容器来实现,通过在接收终端处理设备的产水储存在容器中,最后在保证水质的前提下为不同工艺使用点供水。要满足在所有工作情况下的连续供水,此容器容积的合理选择是至关重要的。

对于“动态的/连续的”分配概念来说,其优点是较低的生命周期成本,还有在储罐附近复杂管道的布置较少,并且可以进行更有效的操作。

一旦选择了一个系统分配概念,接下来这些附加的储存和分配设计方面的考虑应当仔细地进行评估:

- 系统配置包括是否需要串联的或平行的环路,使用点的分配环路,冷却要求(可使用蒸汽的、分支环路、多分支换热器组合),再加热要求,二次环路罐相对于无罐系统的考虑等。
- 热的(70℃以上),冷的(4~10℃)<我国药典附录中提及的是低于4℃>,或常温情况下各工艺使用点的要求。
- 消毒方法(蒸汽,热水,臭氧,或化学法)。

## C.分配方式的决策

目前系统的分配方式大多数都选用的是具有典型代表性的八种分配方式中的一种,但是其它的设计可能也可以接受。在给定条件的情况下评估哪个方式是最优的,设计者需要考虑很多因素,包括质量保证部门的放行要求,期望得到的水的标准,水压限制、每次下降的温度要求、使用点的数量和能耗的成本。

主要的八种分配方式如下,

- 批系统
- 分支的/单向
- 平行环路,单个罐
- 热储存,热分配
- 室温储存,室温分配
- 热储存,冷却和再加热
- 热罐,自限制的分配
- 使用点换热器

每种方式可提供的微生物控制程度和要求的能量消耗都不同。好的微生物控制通常是通过最大限度地减少水暴露在有利于微生物生长环境中的时间来获得。水储存在消毒环境的配置中,如热系统、臭氧或湍流的速度下循环,与没有消毒环境的配置相比,能提供较好的微生物控制。热循环系统自然要比冷循环系统在微生物控制方面更可靠。然而,如果经常进行冲洗

或消毒,较好的微生物控制也可以通过所提供的其他配置来获得。在任何情况下,系统的设计应防止停滞,因为停滞会造成微生物膜的形成。

能量消耗通过限制水温变化的数量来降低。如果水的储存是热的,但是输送到使用点却是较低的温度,这种情况下在使用前必须进行冷却。通过只冷却从系统中出来到使用点的水,能量消耗就最小了。连续的冷却和再加热的配置比不需要连续的冷却和再加热的配置所消耗的能量更多。

输送较低温度的水可用单个冷却换热器来说明。冷却介质通常是冷却塔的水,因为这种水生产起来价格不是很高。在世界的大多数地方,冷却塔的水不能冷到温度低于 25℃。如果要求使用的温度要低于 25℃,二次冷却换热器要使用冷冻水或乙二醇。如果用冷冻水或乙二醇把水从 80℃冷却到 25℃,通常这种情况是不允许的,因为换热的温差较大,冷却换热器的尺寸将变得很大,这将增加成本。

#### D. 系统描述举例

分批罐再循环系统是操作麻烦的系统,通常限于较小系统。缺点是高资金投入和操作成本。目前在国内药厂的大规模生产中不采用这种方式,所以只做简单的了解。

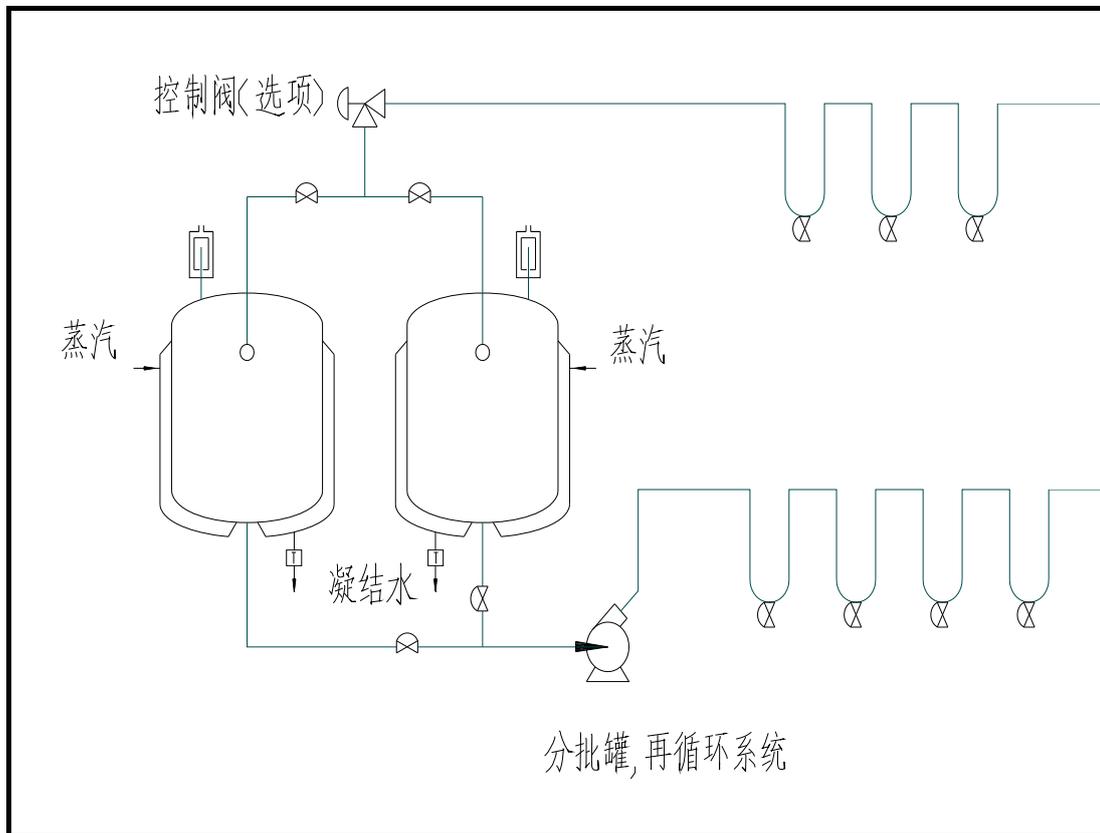


图 3-8 分批罐再循环系统

此种方式有时用于资金紧张,系统小,微生物质量关注程度低的情况下。在管道可能经常进行冲洗或消毒的情况下也是可以使用的。当水的使用是连续的时候,这是一个很好的应用。在水偶尔使用的情况下,优势就较小,因为在不使用水的时候,生产线上的水是停滞的,微生物控制就更难维持,因此必须建立起冲洗(例如每天)和消毒环路的计划来维持微生物污染,使其在可以接受的限度之内。这可能需要更频繁的消毒,这就增加操作成本。在非再循环系统中,用在线监控作为整个系统水质指示也是非常困难的。

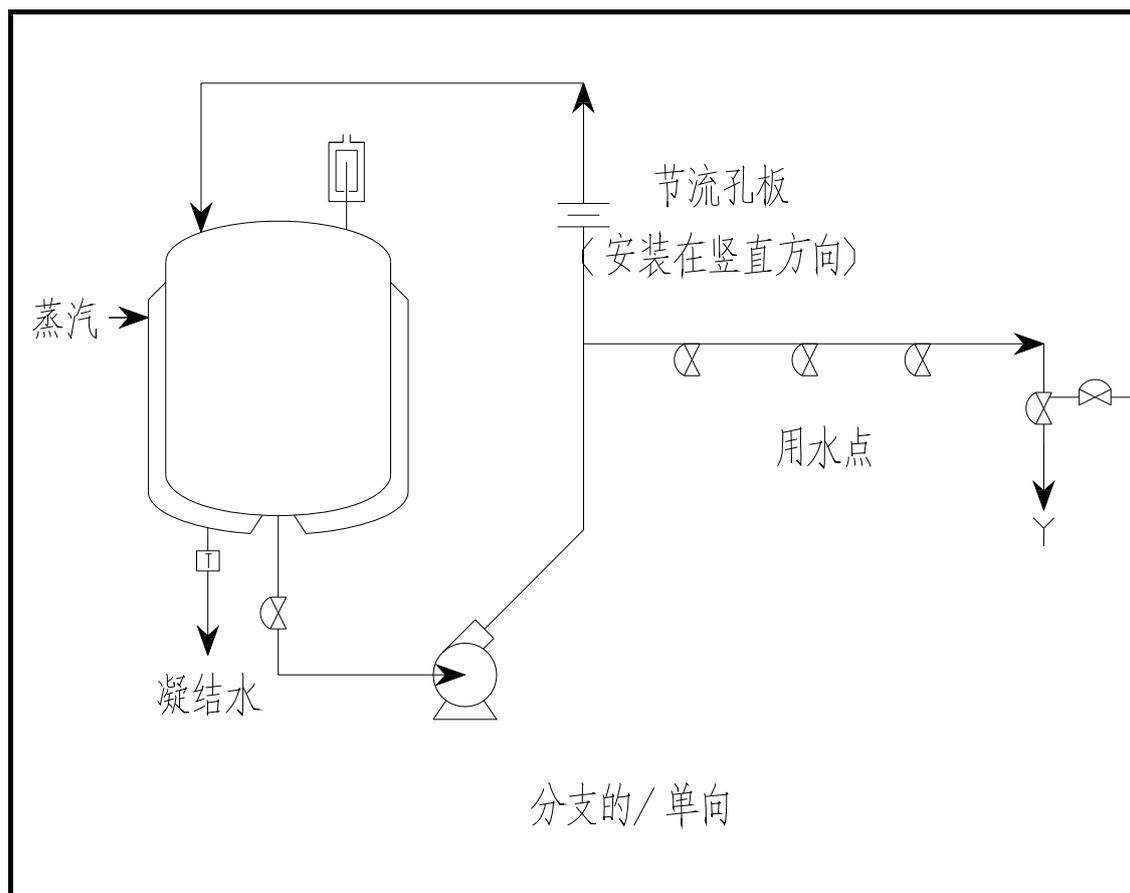


图 3-9 有限的使用点分支的/单向的方式

这个方式是结合一个储罐,搭配多种环路的分配方案。图 3-9 展示了一个热储罐和两个独立的环路;一个热分配和一个冷却和再加热的环路。平行环路是非常普遍的,在有多个温度要求时是非常有优势的,或者当区域很大,用一个单一的环路会变的成本较高或压力方面满足不了要求。主要的问题是平衡不同的环路来维持合适的压力和流量。这可以通过用压力控制阀或为每个环路提供单独的泵来完成。

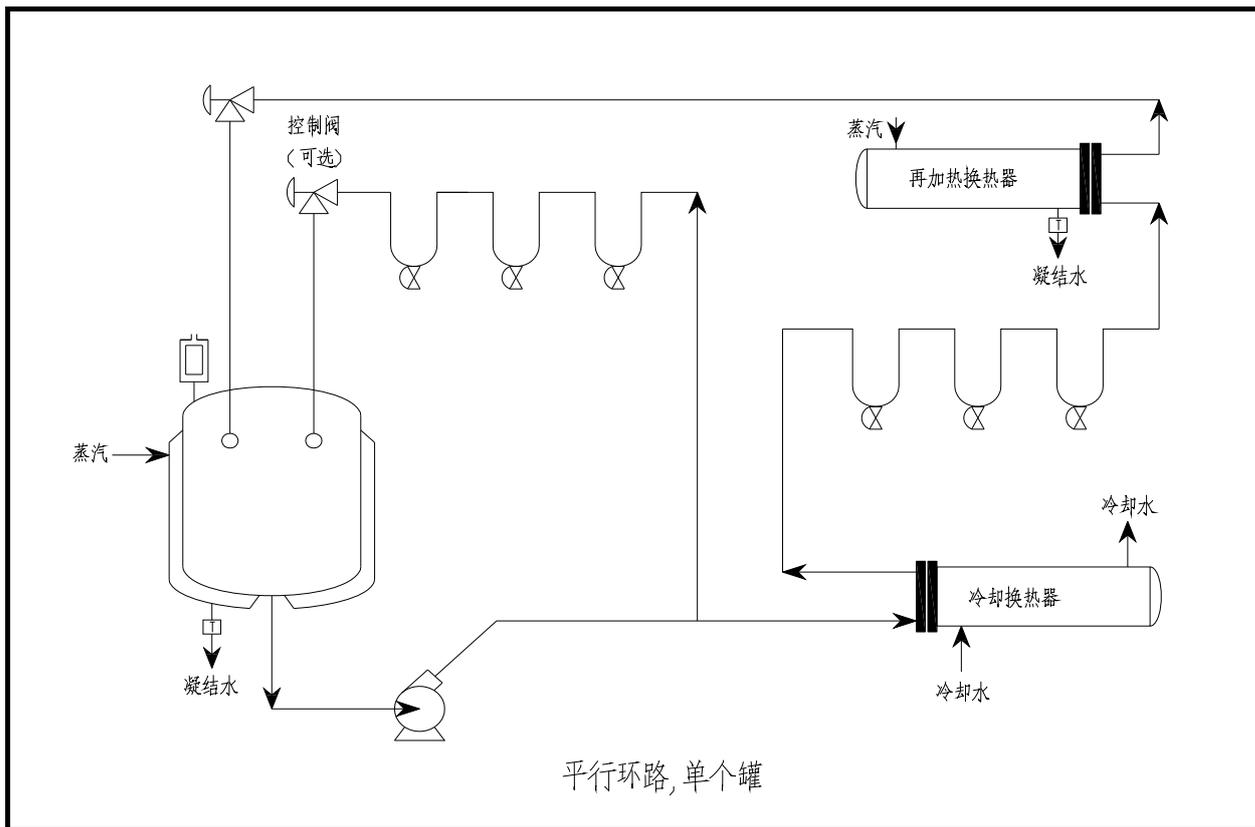


图 3-10 平行环路,单个罐

图 3-4 热储存,热分配

当所有的使用点都需要热水(高于 70°C)时可以选用这个配置。储罐温度的维持是通过供应蒸汽到夹套里面,或者在循环环路上使用换热器。通常水返回要通过罐顶部的喷淋球来确保整个顶部表面是润湿的。这个系统提供了很好的微生物控制,操作也很简单。另外,罐和环路需要的消毒频率较低,或者如果当温度能维持在 80°C 时根本不需要消毒。这种类型的系统通常被管理机构所普遍接受。

需要考虑的问题包括:防止人员烫伤,循环泵的气蚀,通风过滤器的水蒸汽冷凝以及红锈的形成。在较低的温度下(70°C)操作或通过适当的培训和个人保护装置能最大程度地减少烫伤。气蚀可以通过计算高蒸汽压的热水在正的吸入高度下来解决。冷凝可以通过把疏水性通风过滤器安装在易排水的地方并通过低压蒸汽夹套或电加热夹套来解决,避免过热把滤芯熔化了。红锈可以通过钝化和在低温下的操作来控制。

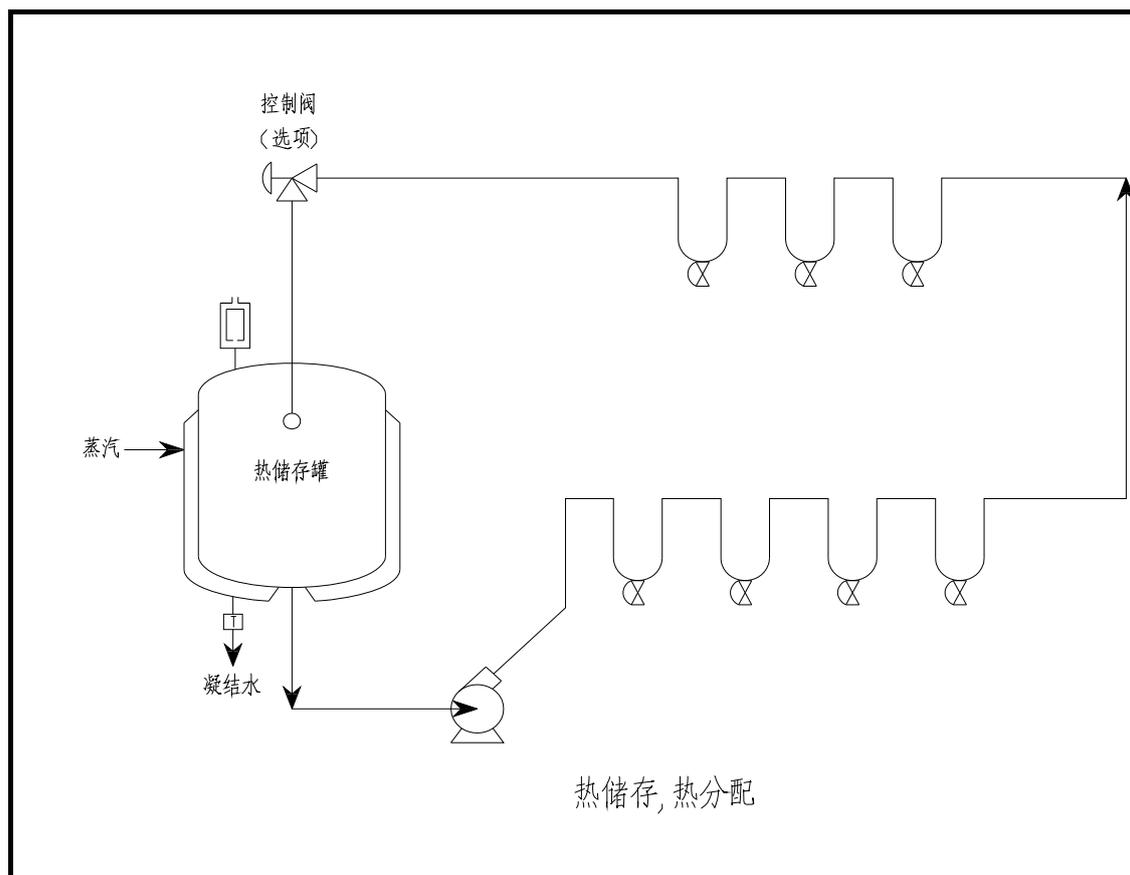


图 3-11 热储存,热分配

当水是在常温下生产的,只在常温下使用,并且有足够的消毒时间,使用这种方式是最合适的。

由于水在常温下储存,并且没有消毒剂,微生物控制就没有热储存系统那么好。然而,在频繁进行消毒的基础上微生物也能得到很好的控制。频繁的消毒通常是通过允许储罐的液位经过使用后加热剩余的部分来获得,然后在环路上循环一段时间。减少液位就限制了消毒需要的能量和时间。消毒可以通过给储罐夹套通蒸汽,或还有一个方法是使用循环环路的换热器来对水进行加热。可能需要冷却来防止泵产生的热而导致水温升高和用于消毒后的冷却。如果允许储罐液位在消毒前通过使用而降低,或者适当地排出储罐内一定量的水,水的消耗量就低一些。

这个系统的资金投入和操作成本是最小的。其它的优点是它能够提供高流速的常温制药用水,不需要复杂的使用点换热器。由于需要加热和冷却储罐内的水,它的主要缺点是消毒所需要的时间比前面所描述的方式要长。

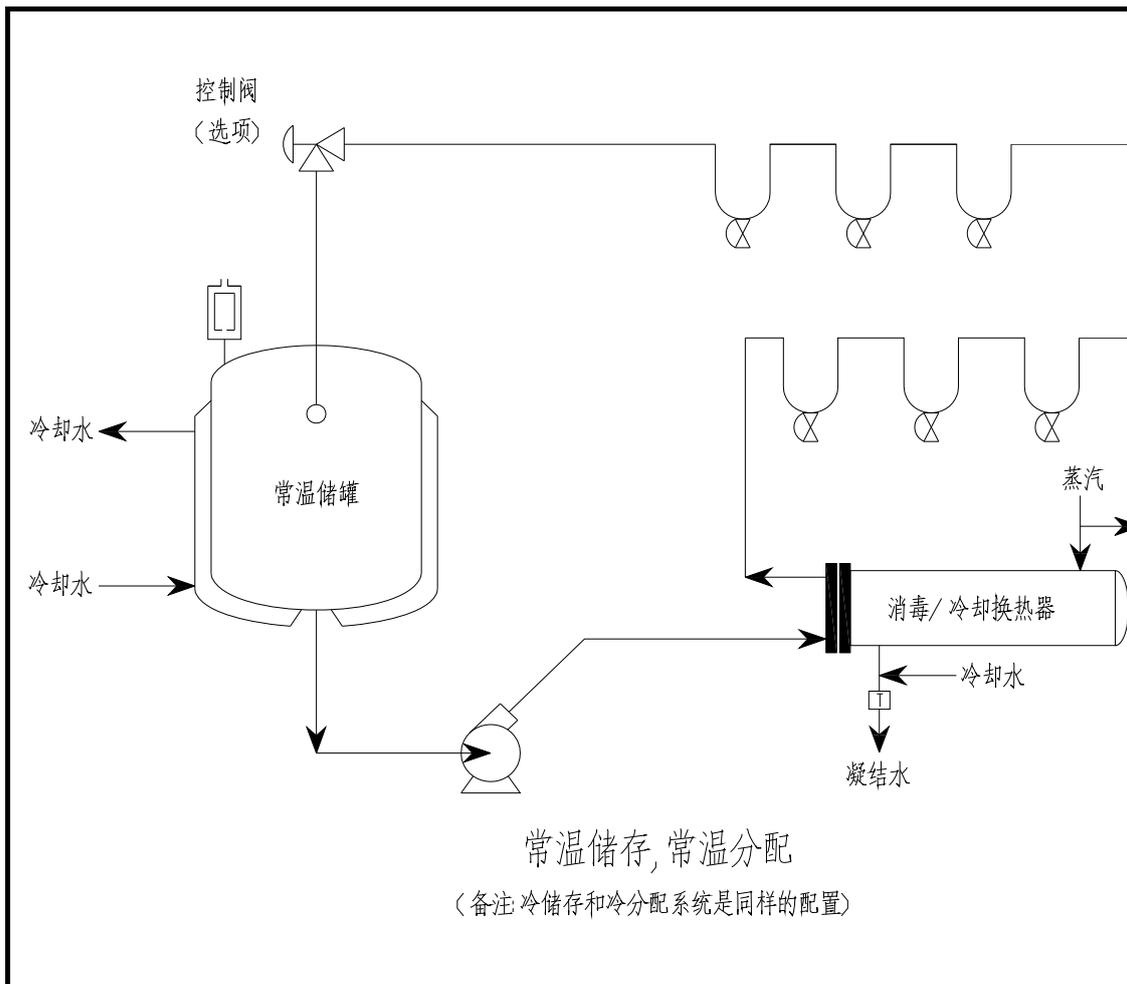


图 3-12 常温储存和常温分配

很多制药用水用户发现在常温下储存和分配水并进行周期性的消毒(使用洁净蒸汽或加热到 80℃来控制微生物)是安全和节约成本的。常温系统也可以使用臭氧储存和周期性的臭氧环路来进行有效的操作(见图 3-6)。0.02ppm 到 0.2ppm 的臭氧含量能防止水的二次微生物污染。臭氧在使用前必须完全从工艺水中去除,可以用紫外线辐射来去除。因此必须要证明臭氧已被去除,比如使用在线监测。

臭氧或化学消毒的优点是这些方法允许使用塑性材料作为建造材料(在欧洲的纯水系统中较常用)。

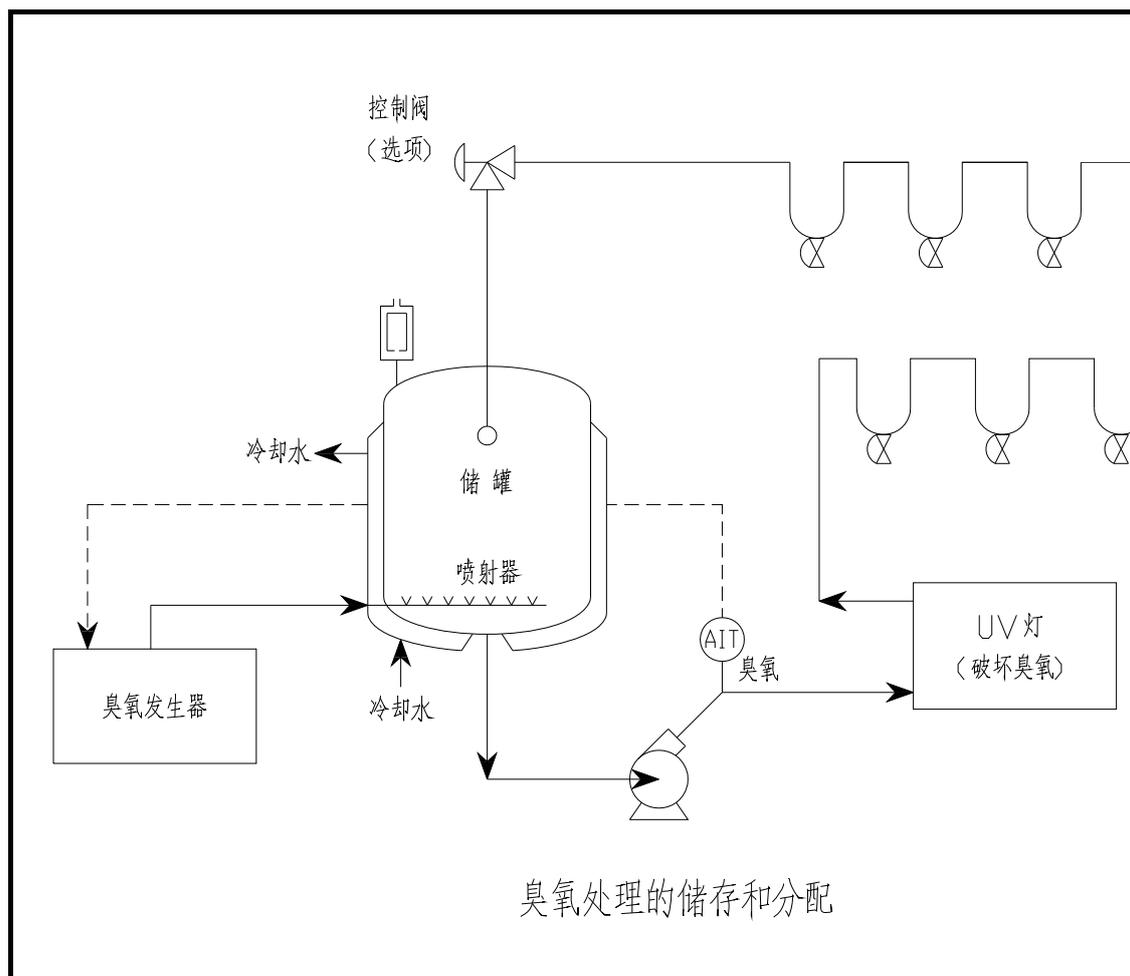


图 3-13 臭氧处理的储存和分配

当生产出的水是热的,需要严格的微生物控制,有很少的时间来进行消毒的情况下,采用这个方式是最合适的。它能提供非常好的微生物控制,也很容易消毒。如果有多个低温使用点,和使用点的换热器相比,它需要较少的资金投入。储罐里出来的热水通过第一个换热器时被冷却,循环到使用点,然后在返回储罐前通过第二个换热器进行再次加热。环路消毒可以通过周期性地关闭冷却介质来完成。由于不需要冲洗,水消耗量较小。这个方式的主要缺点是高能耗,不论环路中是否有使用点用水,它都要冷却和再加热循环水。

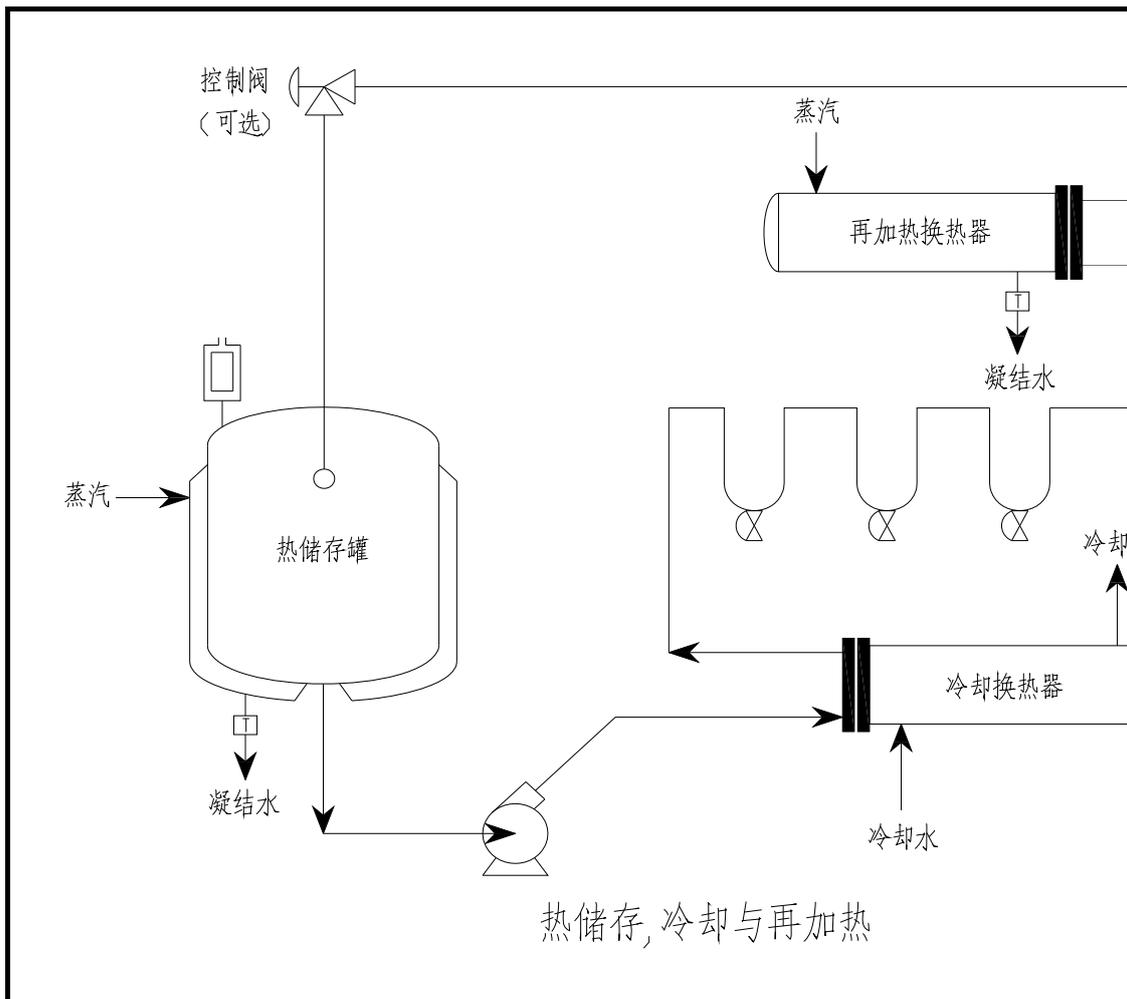


图 3-14 热储存,冷却与再加热

当生产出的水是热的,有很多低温水使用点,能量消耗是很重要的时候,这个方式是最合适的。它的好处是在不需要很大的能量消耗的情况下能够对环路进行冷却和再加热。从储罐里出来的热水通过换热器冷却,循环到使用点,然后通过储罐上的旁路返回到泵的吸入端。通过关闭冷却介质和打开返回到储罐上的阀门使热水通过环路来对环路进行周期性的消毒。另一个选择是通过排放较低温度的水直到回路变热,然后返回到储罐。储罐的水通过夹套进行蒸汽加热或通过环路上换热器加上外部泵的循环来实现。

当水从使用点阀门流出,储罐的热水流入环路并通过换热器进行冷却。热水冲洗储罐和循环泵之间连接的短管路以防死角。在多数制药的安装中,这个每天都要发生很多次,这样管道就可以保持相对较高的温度。如果使用率很低,少量的水能连续的或定时的返回到储罐,要保持这条管路被冲洗。第三个选择是使循环水返回到储罐出口阀门的后面,这样死角就可以忽略了。

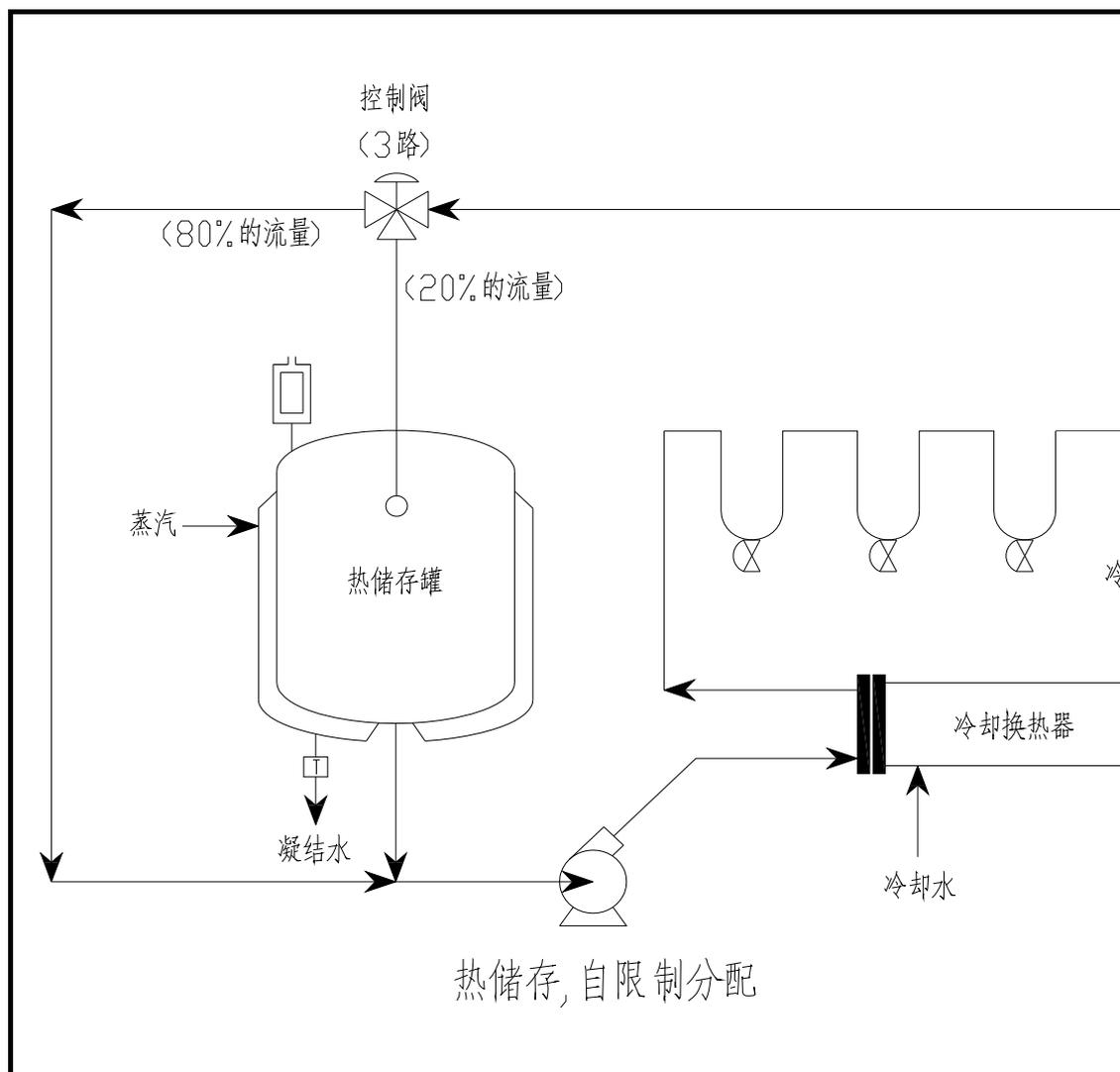


图 3-15 热储存,自限制分配

这个方式与图 3-4 相同,区别是使用点需要的水的温度较低,需要安装使用点换热器。图 3-9、图 3-10、图 3-11 展示了三种换热器的不同设计。这三种设计允许冲洗水排放来保持较低微生物数量,并在打开使用点阀门前调节温度。这三种设计当不是马上需要用水时也允许对换热器及后面的管道进行消毒。这些方案在投资成本、消毒方法、用于冲洗的水量方面是不同的。在图 3-9 中,消毒是用低热源蒸汽方法来完成。在图 3-10 中,消毒是通过循环回路中的热水来完成,通过使用点换热器,返回到主环路上去。图 3-10 中可以通过在主环路的回路上安装一个隔离阀来实现方便的操作。为了防止主环路的回流,在启动次回路之前要立即关闭阀门。从使用点最初流出的水将被排放掉。图 3-11 通过主环路的热水冲洗一次就排放掉的方式来进行消毒。如前所述,可以用套管式或盘管式冷却器,还有双管板换热器来实现。

当在同一个环路中既有高温使用点,又有低温使用点,低温使用点的数量很少时,采用使用点换热器是最合适的。因为它们使水保持高温直到从环路中流出,它们提供非常好的微生物控制,即使它们在不使用的时候也经常地进行冲洗和消毒。当低温使用点增加时,由于投资成本和空间要求的限制,在这种情况下就应该考虑其它的方式了。尽管图 3-10 中所示的方案将水的消耗减到最少,由于冲洗的原因还是要消耗很多的水。能量消耗是适中的因为只有从环路中流出的水会被冷却,但是必须用另外的能量来弥补被冲洗排出的水。由于增加了换热

器和阀门,这使维护的要求更高。由于每个换热器必须进行适当的冲洗和消毒,这就更加复杂。换热器的选型限制了降温要求。图 3-10 所示的方案导致了主环路中压力降的增加,进而导致需要一个较大的循环泵。

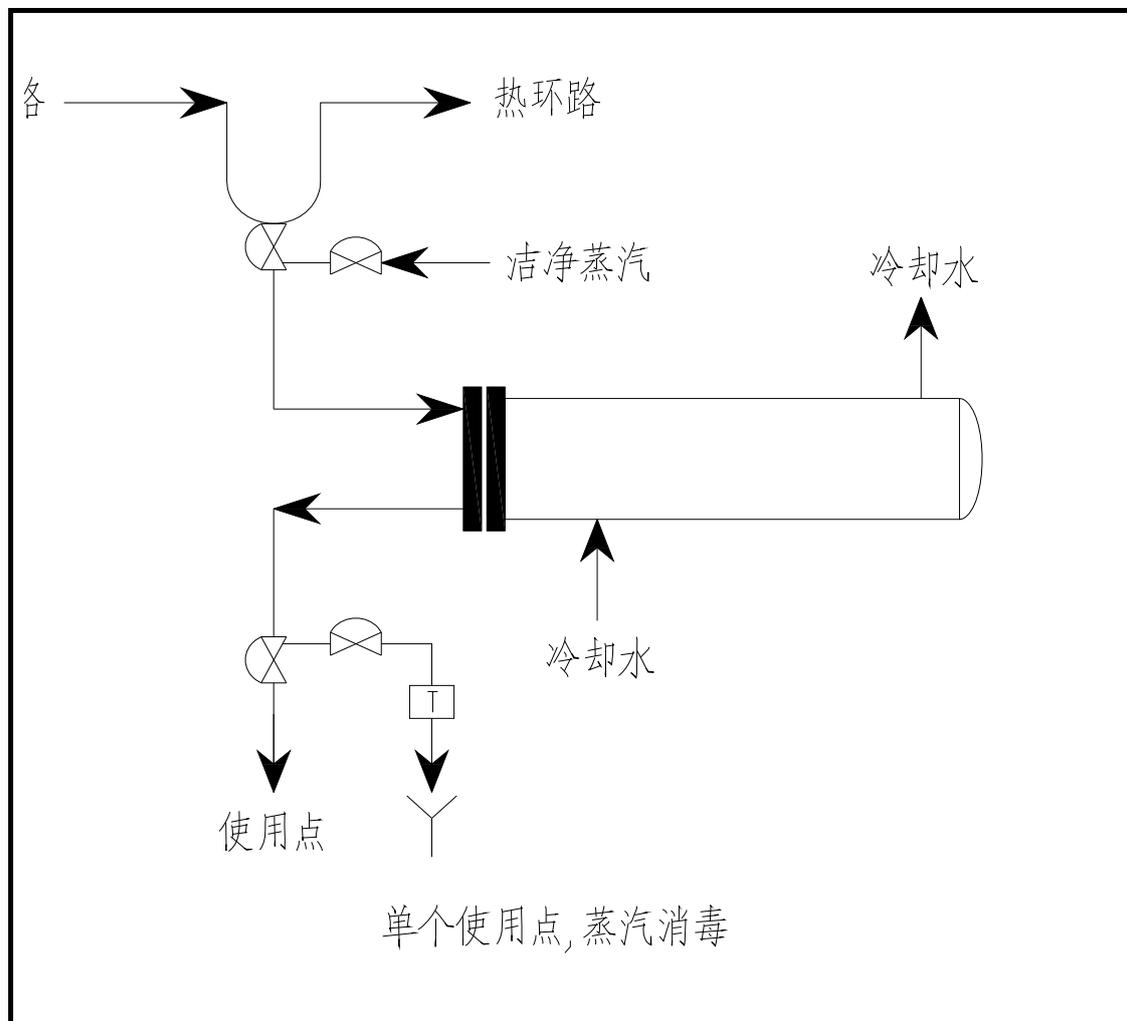


图 3-16 单个使用点,蒸汽消毒

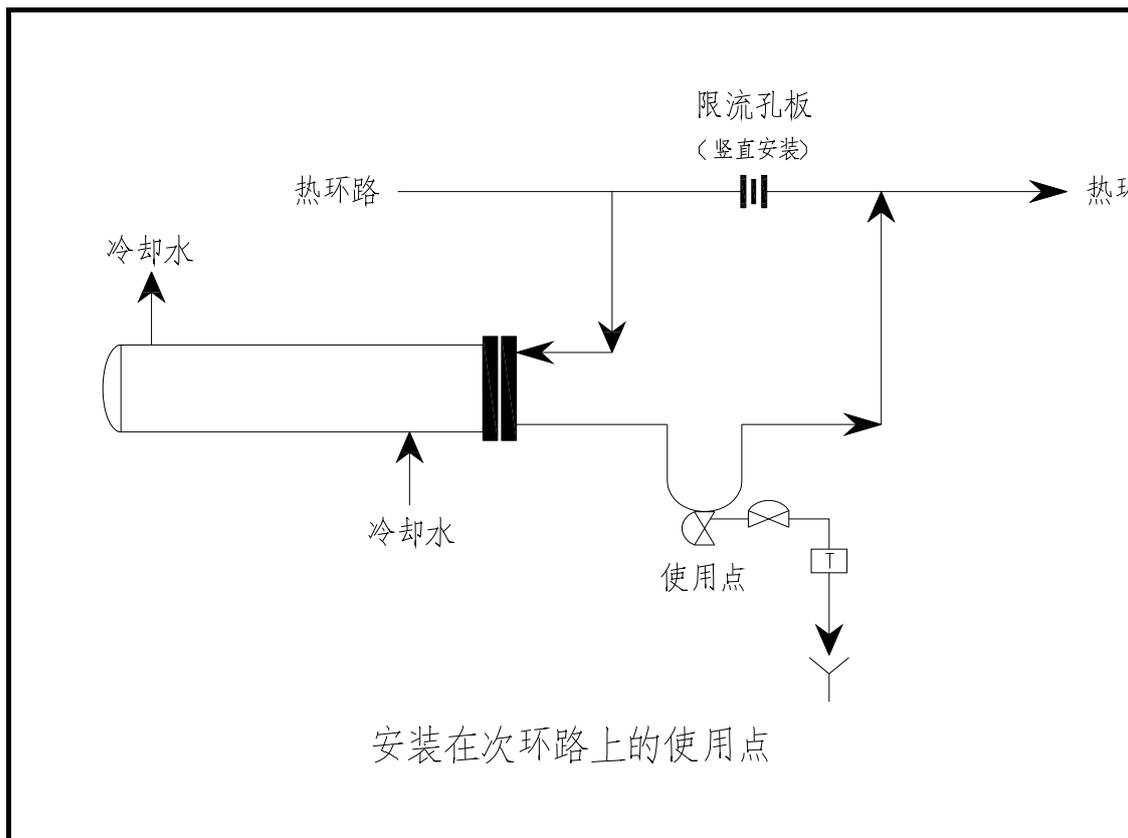
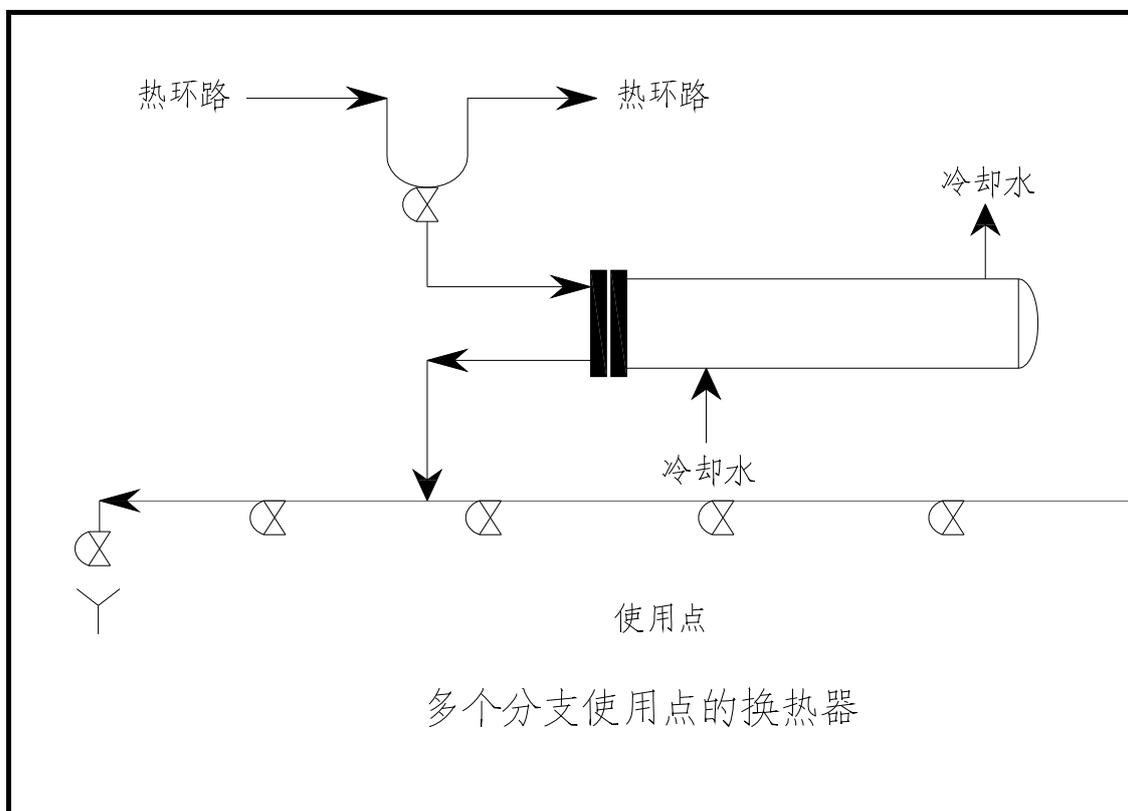


图 3-17 安装在次回路上的使用点



**图 3-18 多个分支使用点的换热器****3.4.3.5 储存和分配比较表**

表 3-3 比较了目前应用于制药行业的几种储存和分配选项。比较是基于资金、能耗、操作成本、维护、可验证性和其它的因素。每个系统的每个类别分为低,中等,或高。特定的情况下特殊的储存和分配选项取决于所描述的特殊条件。对使用者来说,质量是首先要优先考虑的。

表 3-3 储存和分配选项的比较

类别	1.批系统	2.分支/单向	3.平行环路,单个罐	4.热储存,热分配	5.常温储存,常温分配	6.热储存,冷却与再加热	7.热罐,自限制的分配	8.使用点换热器	9.无罐的常温环路
资金成本	高	低	中等	低	低-中等	中等	中等	高	低
水消耗	高	高	中等	低	低-中等	低	中等	高	中等
能量消耗	低	低	取决于环路	低	低	高	中等	中等	低
可验证性	简单	复杂	复杂	简单	一般	简单	一般	一般	一般
可操作性	复杂	复杂	取决于环路	简单	一般	一般	一般	一般-复杂	一般
维护要求	中等	低	取决于环路	中等	低	中等	中等	高	中等
罐周转率	不重要	有限	对常温罐一般,对热罐不重要	不重要	一般	一般	有限	不重要	不适用
管线冲洗需要	重要	重要	取决于环路	不重要	一般	不重要	一般	重要	一般
满足高峰需要的能力	局限于质保控制	极好	一般到极好	极好	极好(冷急流体积)	一般	一般-极好	局限于交换器尺寸	一般
环路平衡和控制需求	一般	简单	重要	简单	一般	一般	一般	重要	一般
微生物/内毒素生长可能性	低-中等	高(3)	热=低 常温=中等	低	中等(1)	低-中等(2)	低-中等(2)	中等	热=低 常温=中等
什么情况下最适合	生产方法不可靠,用水前需QA放行,需要小系统	资金紧张,连续使用,经常冲洗或消毒	多种温度要求和压力限制	需要热水,生产的水是热的,或微生物控制很关键	常温或冷水高峰需求高,水在常温下生产	严格的微生物控制,消毒时间的限制,能量消耗不是所关注的,很多低温使用点	常温到冷水的需求高,单位能量消耗是所关注的,很多低温使用点	需要热水和温水,低温使用点少	空间限制或罐的周转率是所关注的,有限的资金
什么情况下最不适合	资金和操作成本是所关注的	偶尔的使用需求,或操作成本是所关注的	水压平衡困难	起始资金或能量的可用性紧张	消毒不适合操作计划	单位能量消耗高	单位能量消耗高,或罐的周转率是所关注的	空间,起始资金或能量的可用性紧张	常温或冷水需求量高

备注:

- 1) 低温每 24 小时热水消毒一次。

- 2) 储罐始终是热的,环路是冷的或常温的,每 24 小时热水消毒一次。在进入储罐前的返回环路要进行加热。
- 3) 经常进行热水冲洗或蒸汽消毒能有效控制微生物负荷。如果每个分支在高周转率下使用(至少每天一次)也能明显地降低微生物负荷。

### 3.4.4 建造材料

制药设备和管道系统广泛使用不锈钢,不锈钢的不反应性,耐腐蚀的特点能满足生产和热消毒的要求。然而,热塑性材料可能提供改进的质量或低的成本。便宜一点的塑料,如聚丙烯(PP)和聚氯乙烯(PVC)可以在非制药用水系统中使用。其它的,比如聚偏氟乙烯(PVDF)提供更强的抗热能力,可能适合应用于制药用水。如果考虑不锈钢系统包括钝化、内窥镜检测、X射线检测在内等因素,PVDF系统的成本可能比不锈钢系统的成本大约低10~15%。连接PVDF管道的新方法比不锈钢焊接的更加平滑。然而,在高温下塑性材料的热膨胀成为主要问题。

如果计划进行常规的钝化,材料的选择应在整个分配、储存和工艺系统中保持一致(都是316L或者都是304L等)。

对于药典规定用水系统,首选的材料是316L不锈钢。

不锈钢管道的保温应当不能含有氯化物,支架要有隔离装置来防止电流腐蚀。

304L和316L不锈钢已经成为行业中作为制药用水储罐材质的首选。为了避免焊接热影响区的铬损耗,与壳体接触的夹套材质应是相容的。非药典规定用水的储存可能不需要相同的抗腐蚀水平或使用低碳镍铬合金并做特殊的表面处理,这取决于用户对水的要求。

高纯水的分配系统,通过设计来规定材料和表面处理,应当结合使用可接受的焊接或其它的卫生型方法。分配和储存系统应该按照GMP要求进行安装,严格地按照明确的操作规程进行制作、生产、完成和安装。

由于对工艺中的关键焊接参数和光滑的焊缝特点更高的控制,轨道焊接成为连接高纯度金属水系统管道的首选方法。然而,在某些情况下可能仍需要使用手动焊接。

由于304和316不锈钢的高铬镍含量和易于自动焊接,它们是应用于金属管道系统的首选级别。低碳和低硫级的不锈钢是药典规定用水系统的首选,为了限制系统腐蚀和裂纹,焊接工艺的控制和检验是必要的。0.04%最大硫含量是对焊接来说是最理想的,但在焊接熔合部位的硫含量的不匹配情况下,将容易导致焊接部位削弱。

如果可能的话,对于同样公称尺寸(直径)的所有管件、阀门、管子、可焊接的配件,应该购买同种规格和同熔炼炉号的钢来进行制造,这是为了使每个管道的焊接质量统一。

#### A. 罐和分配系统的建造材料比较

表 3-4 水系统设计和安装关键因素的相对比较

	PVDF	ABS	POLYPRO	PVC	316LSS 管子	304LSS 管子	316LSS 管道	304LSS 管道
安装成本	中等	中等	低	低	中等	中等	中等	中等
安装容易度	高	中等	中等	高	中等	中等	高	高
蒸汽消毒	是	否	否	否	是	是	是	是
热水消毒	是	否	否	否	是	是	是	是
臭氧消毒	是	否	否	否	是	是	是	是
化学消毒	是	是	是	是	是	是	是	是
红锈的敏感性	否	否	否	否	是	是	是	是
抗腐蚀力	高	高	高	高	高	中等	高	中等
可用性	中等	低	中等	高	高	中等	高	高

可提取性	低	中等	低	高	低	低	低	低
热膨胀程度	高	高	高	不适用	低	低	低	低
连接方法								
-快开接头, -熔剂 -热熔合 -焊接	是 否 是 否	否 是 否 否	是 否 是 否	否 是 否 否	是 否 否 是	是 否 否 是	是 否 否 是	是 否 否 是
外部支持	高	高	高	中等	低	低	低	低

## B. 加工工艺

装配应当由具备资质的焊工在防止设备和材料表面污染的这种控制下的环境内来完成。为了避免被碳钢污染,在装配中首选的是专门用于焊接不锈钢(或更高级别的合金)的设施。装配必须遵从批准的质量保证计划,要有足够的系统设计和建造文件,包括最新的管道及仪表布置图,系统的轴侧图,焊接检验报告等。

管子和管道的焊接,无论是轨道焊还是手动焊,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、焊缝的偏离弯曲、未对准、气孔或变色。当应用到一个更大的程度时就要做百分之百照相或 X 射线分析,即使这样做既不节约成本也不可靠。强烈推荐做适当的焊接样品。

### 3.4.5 系统组件

#### A. 换热器

可以使用管壳式,套管式和板式换热器。虽然板式换热器可能有成本优势,但是由于被发现可能会造成较大的污染危险,所以在药典规定的分配部分较少使用。然而,板式换热器却普遍应用于预处理终端纯化之前。在管壳式换热器中,被处理的水经过管束,冷却或加热介质的污染风险可以通过使用双管板来明显地降低。U 型管的管束的完全排净可以通过位于换热器内的每一个导程内位于最低点的泪孔来实现。如果能确保正压差在“洁净”侧,就能进一步地减少污染的风险。同样,板式换热器应在洁净侧水的压力比加热或冷却介质侧压力高的情况下来进行操作。电导率仪可以用来监测泄漏。装置的设计应允许完全排净和准备好检查和清洁的通道。

#### B. 通风过滤器

在药典规定用水系统的储罐上使用通风过滤器来减少在液位降低时的污染。组件是由疏水性的 PTFE 和 PVDF 组成,可以防湿,孔径通常是 0.2 微米。过滤器应该能承受消毒温度,在选择时应能满足在快速地注入水或在高温消毒的循环中体积收缩的情况下能有效地卸放负压。在热系统中的过滤器通常用夹套来减少冷凝液的形成,冷凝液的形成会使储罐上的疏水性过滤器堵塞。如果使用蒸汽消毒,储罐应设计成完全真空或有真空保护装置。通风过滤器的安装也应能排出由高温操作或消毒所产生的冷凝液,还要容易更换。滤芯要与过滤器壳体相匹配。安装在药典规定用水储罐上的通风过滤器应做完整性测试,但是可能不需要同无菌过滤器那样来进行验证。

#### C. 泵和机械密封

离心泵普遍用于分配系统当中。应当检查性能曲线和吸入压头要求来防止气蚀,气蚀会引起微粒污染。由于在冷系统中温度会有很大升高或在热系统中的蒸汽压会产生气蚀,也应当考虑泵在很长一段时间内在低流速或没有排净的情况下产生的热。当泵位于分配系统的最低端时可以通过泵壳的最低点排放使系统完全排净。尽管有双机械密封,与注射用水或其他相容的密封,水的冲洗可能会使污染的可能性最小;也可以使用向外冲洗的单机械密封。在特别关键的应用中,可能要求使用抛光的转动元件。可以安装双泵用来备用,但应确保整个系统内水的流动。

## D.管道系统部件

- 管道和管子

拉伸的无缝和/或纵向焊接管道普遍应用于直径是两英寸和更小的管道的系统中。近年来,外表类似于无缝的焊接钢管的使用越来越多,并且价格相对于无缝管要低很多。PVDF 经证明也是可用的材料,但在实际中,不锈钢管的应用是最广泛的。

- 管件

单一管件可能生产少到一个,多到五个。从焊接内容,文件和成本方面考虑,这可能极大地影响最终产品的适用性。

- 阀门

制药用水行业趋向于在高纯水系统中使用隔膜阀,特别是应用在隔离场合。蒸汽系统中可以接受使用卫生球阀,它需要较少的维护。

下面是水系统部件的一个总结,列出了普遍的行业实例,还列出了优点和缺点:

## E. 系统部件比较表

表 3-5 系统部件比较

项目	行业实例	优点	缺点
阀门	隔膜阀	可排净, 消毒, 可清洁, 没有蒸汽密封, 无阀体内的小凹陷	较高的起始成本和维护, 磨损较快, 高压系统下不能绝对关严。
	旋塞阀/球阀	低成本, 关闭较严, 低维护	需要杆的密封, 有细菌可能停留的小坑, 消毒困难。
	蝶形阀	低成本, 关闭较严, 低维护	需要杆的密封, 有阀体小坑
垫片	人造橡胶	抗高温, 不贵	耐化学品
	硅橡胶	抗高温, 不贵	耐化学品
	三元乙丙橡胶	抗高温, 不贵	不推荐应用蒸汽消毒场合
	聚四氟乙烯	最耐高温, 惰性的	系统中有冷流, 更贵
	聚四氟乙烯夹层	耐高温好, 耐化学药品好	贵, 对挤压敏感
通过滤器	0.2 微米疏水滤芯 夹套蒸汽或电加热	减少生物负荷和微粒	由于湿润可能导致堵塞
换热器	双管板(管壳式)	卫生型设计, 防止向设备洁净侧泄漏	比较贵
	单管板(管壳式)	比双管板便宜	需要在洁净侧维持高的压差, 操作困难
	同心管	低泄漏可能	换热系数低, 需要换热面积大
	板框式	最便宜	泄露可能最大, 需要双密封垫
泵	离心泵	很普遍应用	便宜一点, 较低的维护
	定容式	很普遍应用, 当需要更高的释放压时更加有效	更贵, 更高维护
机械密封	双	连续冲洗、生产中的可靠性较高	在安装和操作上都较贵
	单	便宜一些	没有覆盖物的叶片类型, 存在可清洗的问题
连接类型	卫生快开连接	最小的缝隙, 容易检查, 容易拆卸	压力限制, 尺寸限制
	法兰连接	管道系统中较容易, 应用在高压场合好, 推荐管子的内径大于 4 英寸	高成本 垫片突出 出现缝隙机会较大
罐	夹套(半管式)	热效率好	需要很好的焊接
	夹套(全夹套式)	焊接少, 焊接失败的可能性小	热效率低
	没有夹套	允许对罐进行完全外部检查	需要外部换热器
爆破片		安全卸放装置可以防止在通过滤网堵塞时罐被破坏。 设计的罐是常压罐, 而不是压力容器	

### 3.4.6 有储罐和无储罐的注射用水系统比较

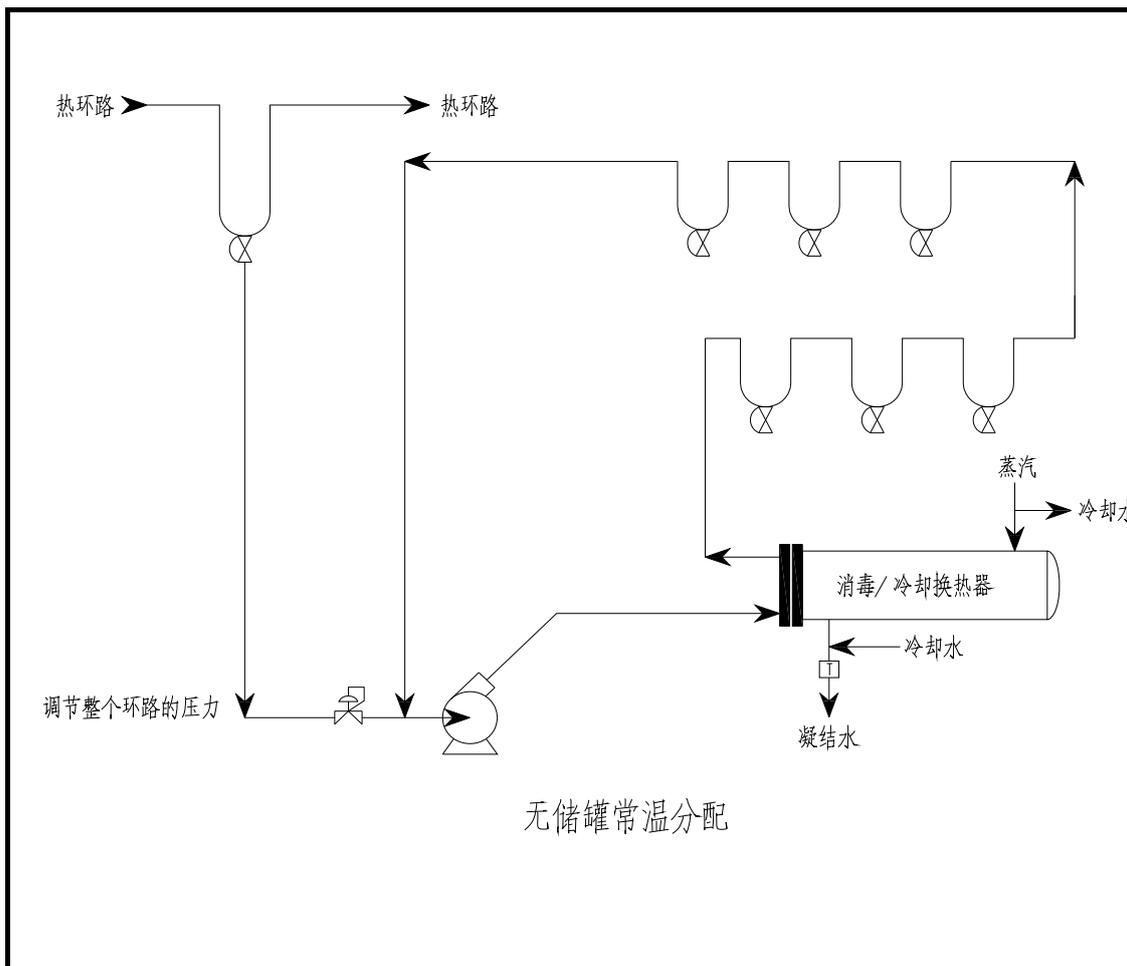


图 3-19 无储罐常温分配

从单一主环路上分出来的次环路可能不使用中间储罐(见图 3-19)。当空间或资金都很紧张的时候,这个方式是最合适的。次环路通常是一个循环环路。当使用点阀门开启时,因为次环路的压力较低,从主环路中流出的水不能再返回到主环路,这使次环路与主环路或其它次环路之间有一定的独立性。主要的缺点是没有储存能力。通常情况下,储存能力是由主环路上的储罐提供的。

表 3-6 比较注射水系统:有储罐和无储罐

储罐系统	
优点	缺点
有空气间隙使热注射用水的污染最小	增加罐, 过滤器等的资金费用
热注射用水均匀流回罐中使注射用水冷却器能力最小	消毒/蒸汽排出可能比无罐系统更复杂
提供满足需求的冷却的注射用水的量, 便于安排生产计划	如果系统每天都排放, 注射水损失可能比无罐环路要多
可以缓解由于正常通风或热水消毒造成的系统压力	
一旦操作环境比无罐系统更好维护, 更容易出现潜在的问题	
通过在阀门和喷淋球间压力降分开, 能消除背压控制阀门气蚀现象	
无储罐系统	
优点	缺点
降低资金费用 (没有储罐、过滤器等)	可能需要注射用水储罐满足常温系统的高峰需求
由于“完全是焊接的管道”, 提高了对改进的无菌系统的理解	除非进行冲洗排放, 在热水消毒无法缓解时, 注射水会有热膨胀。
如果系统每天排放, 注射用水的流失比有储罐的系统少	比有储罐的系统更难进行隔离
	系统压力比有储罐的系统更难进行处理和控制在

### 3.4.7 微生物控制设计考虑

在一个特定的水储存和分配系统中,总是要预想出一些促进微生物生成问题的特定的基本条件。以下几个基本办法可以抑制这些问题。典型能促进微生物生成的基本条件有:

- 停滞状态和低流速区域
- 促进微生物生长的温度(15~55℃)
- 供水的水质差

减轻这些问题的一些基本方法如下:

- 维持臭氧水平在 0.02ppm 到 0.2ppm 之间
- 连续的湍流
- 升高的温度
- 合适的坡度
- 细菌滋生聚集最小的光滑和洁净的表面
- 经常排放, 冲洗或消毒
- 排水管道的空气间隙
- 确保系统无泄漏

- 维持系统正压

来处理这个关键问题通常适合的方法包括使用趋势分析法。使用这种方法,警戒和行动水平与系统标准有关。因此对警戒和行动水平的反应策略能也应该制定出来。即使是最谨慎的设计,也有可能有些地方形成微生物膜。工程设计规范,如消除死角,保证通过整个系统有足够的流速,周期性的消毒能帮助控制微生物。因此这是在下列情况下储存和分配循环系统中常见的实例:

- 在大于 70°C 或臭氧的自消毒的条件下
- 如温度控制在 10°C 以下<我国药典附录中提及的是低于 4°C>来限制微生物生长并周期性消毒的情况下
- 在常温环境下,消毒是通过验证的方法控制微生物生长

#### A.对常见的行业实例的法规说明

下面的行业实例都是工程设计规范(GEPs),在过去就发现可以用来降低微生物生长的机会。

如果你全部忽略所有这些项,你就增加了微生物负荷问题的可能性。这些项包括表面处理、储罐方位、储罐隔离、储罐周转率、管道坡度、排放能力、死角和流速。

##### (1)表面处理

常见的行业实例是从研磨管道到表面 Ra0.38 先机械抛光后电抛光和管道。电抛光与电镀工艺相反,它可以改进机械抛光后的不锈钢管道和设备的表面处理。减少表面面积和由机械抛光引起的表面突变,因为这些会引起红锈或变色。系统进行机械抛光或电抛光后,应确定抛光物质完全从管道中去除,这样就不会加快腐蚀。

系统在常温或不经常消毒的环境下操作可能需要较光滑的表面处理。在药典规定用水系统中,为了减少细菌附着力和加强清洁能力,不锈钢管道系统内部表面处理,主要是用研磨和/或电抛光。为了达到较好的(Ra0.4~1.0)的光滑表面,需要相当大的费用。另一个可行的方法是拉伸的 PVDF 管道,尽管 PVDF 有其它的缺点,但它在不用抛光的情况下具有比大多数金属系统更光滑的表面(见 3.4.4),但目前在国内普遍不采用。

##### (2) 储罐方位

立式结构是最普遍的,因为有如下优点:

- 制造成本低
- 较小死水容积
- 简单喷淋球设计
- 需要的占地面积小
- 当厂房高度受限时可采用卧式

##### (3) 储罐隔离

对于药典和非药典规定用水,在担心微生物污染的地方的普遍做法是使用 0.2 微米疏水性通风过滤器。

对于热储存容器,通风过滤器必须通过加热来减少湿气的冷凝。另一个可行的方法是向罐内充进 0.2 微米过滤的空气或氮气。如果二氧化碳吸收引起注意或防止最终产品的氧化问题,可以充进氮气来进行保护。

#### (4) 储罐周转率

普遍的做法是罐的周转率每小时 1~5 次。

周转率对使用外部消毒或处理设备的系统可能是很重要的。

当储罐处于消毒条件下包括热储存或臭氧,在这种情况下就限制了微生物的生长,此时周转率是不怎么重要的,如冷储存(4~10℃)<我国药典附录中提及的是低于 4℃>,但是必须有文件证明。

有些储罐的周转率是为了避免死区。

#### (5) 系统排净能力

用蒸汽进行消毒或灭菌的系统必须要完全排净来确保冷凝液被完全去除。

从来不用蒸汽消毒或灭菌的系统不需要完全排净,只要水不在系统中停滞就可以了。

考虑设备和相关的管道的排放是一个好的工程上的做法。

#### (6) 死角

好的工程规范是在有可能的情况下尽量减少或去除死角。常见的做法是限制死角小于 6 倍分支管径或更小,这是源于 1976 年 CFR212 规范中所提出的“6D”规定。最近,行业方面的专家建议指导采用 3D 或更小,而 WHO 所建议的死角长度是 1.5D 或更小。然而,这个新的指导引起了混乱,因为这个标准的建议者通常是从管道外壁来讨论死角的长度,但是最初的 6D 法规指的是从管道中心到死角末端的距离。显而易见,如果一个 1/2 英寸的分支放在一个 3 英寸的主管道上,从主管道中心到管道的外壁已经是 3D 了。因此,即使是零死角阀门可能都达不到 3D 要求。

为了避免将来造成混乱,本指南建议死角长度从管的外壁来考虑。我们建议避免对于最大可允许的死角做硬性规定。

最后,在不考虑死角长度的情况下,水质必须满足要求。工程设计规范要求死角长度最小,有很多好的仪表和阀门的设计是尽量减少死角的。

我们应该认识到如果不经常冲洗或消毒,任何系统都能会存在死角。

#### (7) 正压

始终维持系统的正压是很重要的。我们普遍关注的一个问题是系统的设计如果没有足够的回流,在高用水量时使用点可能会形成真空。这可能引起预想不到的系统微生物挑战。

#### (8) 循环流速

常见的做法是设计循环环路最小返回流速为 3ft/sec(0.9 米/秒)或更高,在湍流区雷诺数大于 2100。

返回流速低于 3ft/sec (0.9 米/秒)在短时期内可以接受,或在不利于微生物生长的系统内也可以接受,如热,冷或臭氧的环路当中。

在最小返回流速的情况下,要维持循环内在正压下充满水。

### 3.4.8 连续的微生物控制

工艺水系统通常应用连续的方法控制微生物,并进行周期性消毒。本节讨论采用连续的方法控制微生物生长。

#### A. “热”系统

防止细菌生长的最有效和最可靠的方法是在高于细菌易存活温度下操作。如果分配系统维持在热状态下,常规的消毒可以取消。

系统在 80℃ 的温度下操作,有很多的历史数据表明在这种条件下能防止微生物生长。目前,很多公司在 70℃ 的温度下验证水系统。在较低的温度下操作的优点包括节约能源、对人的伤害风险低、减少红锈的生成。系统在这个范围内的较高温度下操作在微生物污染方面具有更高的安全性。在 80℃ 以下的有效性必须在实例的基础上用检测数据来证明。

需要注意的是,这个温度范围不会去除内毒素。当内毒素是我们所关注的问题时,必须通过设计合理的处理系统来去除它。

#### B. “冷”系统

在这个例子中用“冷”这个词的意思是指一个系统维持在足够低的温度下来抑制微生物生长。虽然这被证明是有效的,但是其需要能耗及与其相关的成本,对这种类型的系统总的来说操作成本是很高的。通常情况下,“冷”系统是在 4℃ 到 10℃ <我国药典附录中提及的是低于 4℃> 的温度下操作。在 15℃ 以下微生物的生长率明显降低,因此与常温系统相比,冷系统的消毒频率可能要降低。特定温度下的有效性与否,在任何特殊系统中相关的消毒频率必须在实例的基础上通过统计分析来确定。

#### C. “常温”系统

任何制药用水系统的循环温度都是通过需要达到的微生物标准或需要达到的使用温度来确定的。在行业中,“常温”的纯化水系统通常使用臭氧和/或热水消毒,与“热”或“冷”系统相比,通常需要较低的生命周期成本,并且还减少了能量消耗。然而,在没有提高系统消毒水平的情况下,在储罐和分配循环中缺少温度控制会导致系统内生物膜的形成,偶尔或不可预测地产生微生物不符合规定的水,以及导致不在计划内的水系统停机。

#### D. 臭氧

臭氧能有效的控制微生物。它是一种强氧化剂,与有机体发生化学反应并杀死它们。消灭这些有机物而产生有机化合物,臭氧可能会进一步退化,最后变成二氧化碳。臭氧作为氧化剂其氧化性是氯的两倍,需要不断地加入来维持浓度。

在任何药典规定用水系统和大多数其它应用中,我们希望使用点的水完全没有臭氧。臭氧一般通过紫外线辐射来去除。254 纳米的紫外线能把臭氧转变成氧气。较普遍的设计是维持储罐中臭氧浓度在 0.02ppm 到 0.1ppm 之间,在分配环路的起始端用紫外线辐射去除臭氧。为了对环路本身进行消毒,紫外线在不用时可以关掉,臭氧会在环路中循环。破坏臭氧所需要的紫外线量一般是控制微生物需要量的 2 到 3 倍。应该做测试来证明在使用点没有臭氧。

## E. 紫外线

紫外线经证明能减少储存和分配系统中微生物数量。紫外线波长在 200 到 300 纳米的时候有杀菌能力,这个波长范围低于可见光谱。紫外线使 DNA 失去活性来减少微生物。紫外线经常被认为是杀菌装置,但实际上不是。光线的有效性取决于它作用的水的质量、光线的强度、水的流速、接触时间和细菌存在的类型。

## F. 过滤

与其它的微粒物质一起,细菌和内毒素可以通过过滤去除。过滤的介质可能是微滤(2~0.07 微米)也可能是超滤(0.1~0.005 微米)这样的数值范围。必须保持这些过滤器的完整性。

### (1) 微孔过滤

微孔过滤包括使用筒式过滤器,折叠式过滤器,和错流过滤膜元件。这些过滤器能去除 100 微米到 0.1 微米大小的微粒。筒式和折叠式过滤器允许水从垂直于水流方向的滤芯纤维壁流过。由于过滤器的孔径较小,微粒被截留在过滤器的外壁,或在过滤器内部(筒式过滤器)。经过一段时间后,过滤器里充满了微粒,需要更换一个新的滤芯。

### (2) 超滤

超滤可以用来从水源中去除有机物和细菌,还有病毒和热源。过滤一般从 0.1 微米到 0.01 微米。错流超滤强制使水平行地流过过滤介质,太大的微粒通不过膜元件,在浓水流中排出系统(一般是进水流的 5~10%)。这允许过滤器进行自清洗并消除了要经常更换膜元件的需要。这种类型的过滤可以应用在特定情况下储罐后面的“维护”措施。

一般而言,对于任何的纯水系统而言,不推荐使用储罐后面的过滤。这是考虑到了在过滤器的前面的一侧细菌会繁殖,虽然过滤器的孔径在理论上比细菌的大小要小,但最终在过滤器后面一侧可能还会发现细菌。另外的顾虑是过滤器潜在的滋生物聚集,这可能增加了微生物生长的机会。然而,循环泵后面的过滤器有时应用于水系统当中。系统设计应以所获得的储罐前的水质为基础。不能依靠储罐后面的过滤器对水进行纯化处理。

## G. 循环

大多数新的水系统的分配是用一个循环回路。循环的主要目的是减少微生物的生长或微生物附着在系统表面的机会。虽然这个方法不被广泛认可,但是我们认为与水的湍流相结合的剪切力可以抑制滋生物的聚集和细菌在表面的附着。要达到此效果的流速通常认为是要超过 3ft/sec(0.9 米/秒)或雷诺数大于 2100。如果在短期内水的使用次数高,流速可能会下降,只要使系统维持在正压下就不会对系统产生影响。在热和冷系统中,循环也是用来使整个系统维持在适当的温度。

研究表明去除生物膜需要的流速要高于实际水系统的流速(高于 15ft/sec)。然而,高的流速(5ft/sec 或更高)结合使用抗菌剂,如臭氧或氯,可能在很长的时间内能有效地去除生物膜。

如果对分支的长度有限制,在短的分主管段的端头可以维持在湍流状态。这个限制的长度随着分主管段直径的不同而不同,受主管道直径的影响较小。按照经验法则,最大死角是 6 倍分支管道直径。这个经验法则对于在大的主管上有小的分支的情况下可能很难达到,这可能会导致不能接受的长死角。基于超过广泛应用的经验法则上考虑,认识到把死角作为一个

关注的区域,并通过采用适当的措施在最初的设计或在如果是不可避免的情况下,实行特别的规定进行说明来防止死角是非常重要的。其他的要考虑的因素包括操作温度,主管内的流速和使用频率(如果死角是一个使用点)。

### 3.4.9 周期性消毒/灭菌

通常情况下,储存和分配系统需要进行周期性消毒。基于对系统微生物质量的监测,应该正式地建立所需要的消毒频率。在例行检验中,要响应达到“行动限”,可能也要做消毒。下面讨论了各种周期性消毒的方法:

#### A. 化学方法

各种化学品或化学品混合能用于储存和分配系统的周期性消毒。氯溶液的含量在 100ppm 能非常有效地杀死有机物,但是因为对不锈钢的腐蚀问题,一般不用于分配系统。5% 的过氧化氢浓度是一个较实际的选择。也可以使用高酸,一般浓度在 1%或更低。许多不同的混合物和其他化学品通常都可以作为消毒之用。

消毒剂的去除证明是非常重要的。当清洗水量足够的时候通常可用指示器(测试条或棒)来指示消毒剂是否存在。然后在系统使用之前需要通过对清洗水的分析来证明不允许的化学品已经不存在了。

#### B. 臭氧

可以周期性地也可以连续地使用臭氧消毒。储罐一般使用连续臭氧消毒,然后在进入分配环路或单个使用点之前通过紫外线辐射来去除臭氧。分配系统可以通过关闭紫外线进行周期性消毒,如果有必要,允许在通过分配环路进行循环时增加臭氧浓度。周期性消毒,特别是要求微生物膜必须被去除时,可能需要臭氧的浓度要达到 1ppm。

#### C. 加热

工艺用水系统的周期性加热消毒被认为是非常可靠和有效的,必须进行消毒的频率的变化取决于很多因素:

- 系统设计
- 分配系统大小
- 系统的组件
- 系统中工艺用水的体积
- 工艺用水的使用频率(周转体积)
- 循环工艺水的温度

每个分配系统必须建立其微生物的要求和适合系统的消毒循环和频率。

最直接的消毒方法是加热分配系统中的循环工艺水至  $80^{\circ}\text{C}\pm 3^{\circ}\text{C}$ ,并在验证周期的时间内保持此温度。经证明使用热消毒是非常有效的,如果设计得合适,也是非常经济的。进行消毒循环所需要的控制,可以是手动的或自动的。

因为在纯水系统中发现的细菌类型的特点,不需要使用蒸汽来有效地杀死微生物。分配管道的蒸汽灭菌可能需要安装额外的阀门用来通风和排放,可能需要比采用其他方式更高的压力等级。尽管不要求,但根据储罐的特点,它更容易进行蒸汽灭菌,这种做法也是很普遍的。

热系统本身就是连续的消毒。因此,消毒的必要性应根据微生物的检测结果而定,或当系统在长期的时间内离线和环路的温度降低到低于验证的温度范围,要进行消毒。

取决于对工艺用水的要求,应当给冷系统指定一个稳妥的起始消毒频率。在通过微生物检测确定系统的操作特点后,可以确定日常的消毒频率。

#### D.初始消毒(常温系统)

蒸汽消毒有成功的历史,可能是最可靠的消毒方法。然而,在纯水或注射用水系统中没有要求用蒸汽消毒。建议用下列程序作为常温系统热水消毒的一个选择。

在钝化后(不锈钢系统),系统应立即用高温工艺水(80°C±5°C)冲洗,所有的阀门要打开,对使用点进行冲洗。冲洗量通常是系统容积的两倍(在电导率读数之后),或如果有要求,通过清洗水的检测表明没有发现钝化化学品。这是系统的初始消毒。

一旦获得中国药典化学检测而确定了工艺水质量的化学特点,然后在每个组件、使用点和储罐后应进行微生物取样。初始的取样应表明分配系统的任何取样点没有可繁殖细菌污染。一旦达到了,系统应降低到它的操作温度,并要稳定温度。

### 3.4.10 消毒/灭菌的系统设计

下面的部分强调了与消毒相关的储存和分配系统设计的特殊的方面。

#### A.建造材料

使用的消毒方法必须与系统的材料相匹配。目前最广泛使用的储罐和管道的材料通常是316L 不锈钢。这种选择提供了最灵活的关于消毒的方法。加热消毒、紫外线或臭氧实际上可以无限制地用于不锈钢系统。为了避免对不锈钢分配系统的腐蚀,必须小心地处理关于浓度,PH 和温度的化学消毒。

在不锈钢系统中,必须检查所使用的垫片与消毒方法的相容性。广泛使用的垫片材质是PTFE 或 EPDM,这两种材质都有好的热弹性和极好的耐高温、臭氧、化学消毒杀菌剂。其它的垫片材质必须要认真地检查与消毒方法的相容性,确保不会有物质渗漏到水中。

关键是认识到建造材料“不反应、无添加或不吸收,不改变药品安全性、同一性、强度、质量或纯度,从而超过官方或其它建立的要求”。当选择的材料符合要求时,必须考虑消毒的程序。

#### B.储罐设计

储罐是系统中要考虑的微生物污染高风险的一个区域,因为其存在较大的表面区域,低流速,通风的需要,在上部空间存在潜在的“冷点”。

罐的选型通常是基于经济性的考虑并结合处理部分的选型。从细菌的立场看,首选的是较小的罐,因为其有较高的周转率,会减少细菌生长的可能性。因为有较小的表面面积,如果储罐是采用臭氧消毒,会使臭氧更容易渗透到水中。

喷淋球可以装在返回环路上用来润湿储罐顶部空间。在热系统中,使用喷淋球可以用来保持罐的顶部和水一样的温度,避免腐蚀不锈钢和导致微生物生长出现的交替湿润和干燥的表面。上封头的接口(卸放装置,仪表连接等)应与封头中心的距离尽可能地近,从而简化喷淋球的设计和达到喷淋效果。通风过滤器是一个例外,应当离封头中心足够远,避免直接被水喷射而堵塞过滤器。如果封头有向下的插入管道或仪表的突起,可能需要多个喷淋球来避免在喷射中形成“隐蔽区域”。

储罐必须进行通风,这样使水能够注入,在通风口应安装过滤器用来避免空气中的微粒和微生物污染。为了避免过滤器的冷凝问题和潜在的微生物繁殖和生长,用疏水性的通风过滤器通过蒸汽夹套加热或电加热使其维持的温度高于储罐内的温度。

为了避免微生物生长和由于水吸收大气中的气体而导致电导率改变,可能要用储罐顶部充氮的方法,这种方法排除了外部空气通过通风过滤器进入储罐的可能。需要注意的是,通到储罐里的气体应适当地进行过滤以避免不利的污染。

表 3-7 比较储存和分配控制微生物的系统设计

微生物控制方法	安装成本	操作成本	相关的有效性/可靠性
常温系统,有臭氧的罐,分配管道周期性臭氧消毒	低	低	好
周期性热水消毒的常温系统(备注 2)	低	低	好
周期性热水消毒的连续“冷”系统(4~10℃)<我国药典附录中提及的是低于 4℃>	中等	高,除非工艺中有冷水需要	较好
多个使用点冷却器的连续“热”系统(70℃)	高	中等	最好

备注 1: 所有系统都是循环的

备注 2: 操作成本和有效性将随着消毒频率的增加而增加。

### C. 纯蒸汽分配系统的设计

纯蒸汽循环分配的常规设计要求:

- 纯蒸汽输出压力是随着工艺使用要求变化的,在纯蒸汽发生器的输出口安有压力变送器;
- 保证使用点都能够进行纯蒸汽的流通消毒/灭菌。管道内的纯蒸汽流速设计要低于 25 米/秒;建议在每个使用点安装有纯蒸汽冷凝水疏水器,此疏水器的选择要合适,使得在消毒/灭菌过程中产生的冷凝水能够及时排出;
- 在进行消毒/灭菌的容器类设备上要配有合适的安全卸放装置,如安全阀或爆破片等;
- 为了保证消毒/灭菌温度(一般 121℃),在每个使用点都安装有温度传感器或变送器,对温度进行监测;
- 当冷点温度达到消毒/灭菌温度时开始计时;
- 纯蒸汽对储罐进行消毒/灭菌,由于储罐不能像灭菌柜那样做冷点检测,只能在储罐的排放口安装疏水器和温度传感器进行温度监测;
- 管路要有保温措施,要按相关标准实施;
- 分配管道要用足够支撑,避免下垂使冷凝水积聚;

- 建议的管路的坡度为 0.5~2%(ASME BPE),以便全部排净凝结水;
- 如果主分配管路在使用点之上,通往使用点的分支应当在主管的顶端引出,再返到使用点,这样可以防止过多的冷凝物在分支积聚,每个分支还应有存水弯来防止冷凝物积聚;
- 用汽点阀门建议采用不锈钢 316L 球阀(见 ISPE 指南及 ASME BPE);
- 建议在管路上安装不凝气体去除装置;
- 根据系统的用汽量及压力来确定管径的大小;
- 一般要求管路内表面光洁度  $Ra < 0.6\mu m$ ;
- 如果管线过长,要考虑热量损失;
- 管路上要有排凝结水装置,该装置必须是卫生型的,以确保系统不会被污染;

## 4 试运行和验证

### 4.1 法规要求和指南

关于制药用水系统试运行和验证的直接相关的指南非下述两者莫属：一是 FDA 的高纯水检查指南(Guide to Inspections of High Purity Water Systems)，二是 ISPE 的制药用水和蒸汽系统试运行和确认（Commissioning and Qualification of Pharmaceutical Water and Steam Systems）。

其他的关于验证方面的指南则比较多，比较新的一个是美国材料工程学会的《制药和生物制药系统和设备的规格描述、设计和验证》ASTM E 2500-2007 Standard Guide for Specification, Design, and Verification of Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing Systems and Equipment。

本章将主要以 ISPE 的制药用水和蒸汽系统试运行和确认（Commissioning and Qualification of Pharmaceutical Water and Steam Systems）的主要内容向读者介绍如何做好试运行和确认方面的工作。

### 4.2 通常的过程

本节将从一个制水系统全项目管理的高度介绍验证生命期的问题。其中要介绍到几个关键概念，项目开始和概念工程，设计（包括方案设计和详细设计），采购和施工，试运行和确认，连续运行，以及下一章节维持系统确认状态等。当然最主要的还是介绍“试运行和确认”。

#### 4.2.1 关键概念

几个全球通行的关键概念和原则：

- 确认生命期
- 关键组件
- 非关键组件
- 影响评估

### 4.2.2 主要过程和工作主要内容

图 4.1 一个制药用水系统的确认生命周期。[参考文献 4]

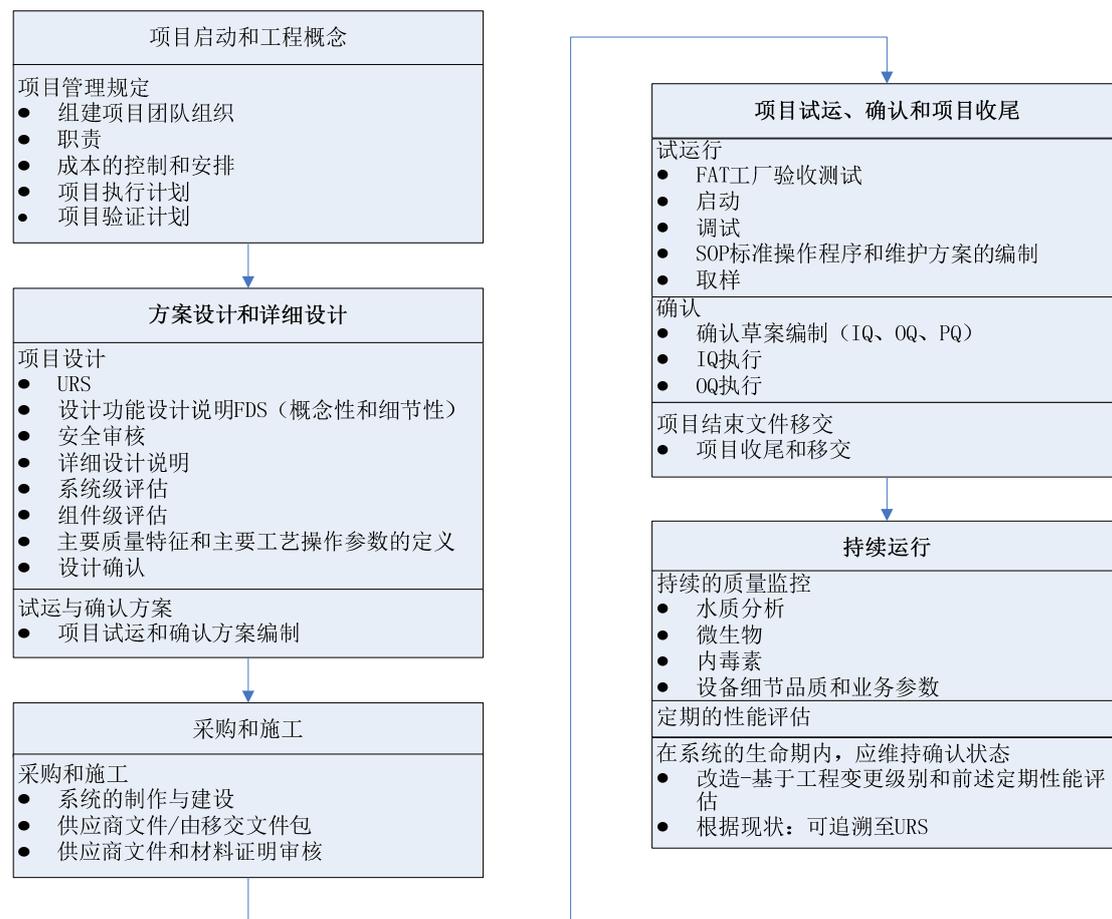


图 4.1 制药用水系统的确认生命周期

### 4.2.3 项目管理 [参考文献 4]

项目管理很大程度上决定了制药用水系统采购、安装、运行的成败。

一般应起草项目质量计划，规定以下内容：

- 组建项目团队
- 对成员的职责进行划分
- 项目的相关的工程和质量变更如何控制
- 需要哪些文件
- 还需要一些附件，最常见的是进度计划等

项目团队可能包括：

- 内部的工程师和系统的操作者
- 外部的工程顾问
- 设备或系统的供应商

- 第三方监检人员
- 质量部门人员
- 试运行和确认顾问
- 设备维护人员
- 等等

在项目团队中，成员应该清晰理解角色和责任，一同分享知识和经验，这是非常重要的。对于药厂的技术人员来说，一个水系统的建造涉及到方方面面的知识，只有团队共同的努力才能成功完成任务。

### 【延伸阅读】

关于项目管理，有很多可以参考的书目，列出几个：

《项目管理：计划、进度和控制的系统方法》（第9版）作者：（美）科兹纳（Kerzner, H.）出版社：电子工业出版社

《PMP：项目管理专家全息教程》 [美] Kim Heldman 著 马树奇 等译

《成功的项目管理》 [美] 杰克\*吉多 詹姆斯 P.克莱门斯 著 张金成 等译

《一页纸项目管理》 [美] 克拉克·A·坎贝尔 著，周秋洪 译

项目进展过程中，会有各种各样的变更，非常重要的事情之一是这些变更的控制。通常涉及到药品质量、涉及 GMP 规则的系统或设备变更、系统 URS 的变更，都应有质量部门的批准。其它的变更可以由项目团队进行“工程变更管理”，这个工程变更管理应该有明确的变更控制程序。

质量部门的职责是确保在 GMP 活动的管理中使用稳定的质量管理体系和进行适当优化。甚至包括项目团队人员的任职资格和日常的质量监督。监督并不是对人员资格和资历的不信任，而是尽可能帮助有资格和资历的人正确地履行职责，是一种可执行性操作的完善

质量部门的监督包括：

- 审核和批准相关的技术要求：这些技术要求一般会影响药品质量，或者这些技术要求是对药品生产的保证手段，或者是涉及到验收标准，如水系统设备的 URS。
- 审核和批准相关计划。证明符合上述要求的计划，如设计确认、安装确认、运行确认、性能确认的计划或方案。
- 审核和批准相关报告。证明已经达到上述要求，证明系统适合使用并且为下一步工作（例如工艺验证）做好了准备的报告或结论，如设计确认、安装确认、运行确认、性能确认的报告。

#### 4.2.4 设计阶段 [参考文献 4]

制药用水和蒸汽项目的设计阶段应紧随项目信息的发展进程，并充分地进行文件化。

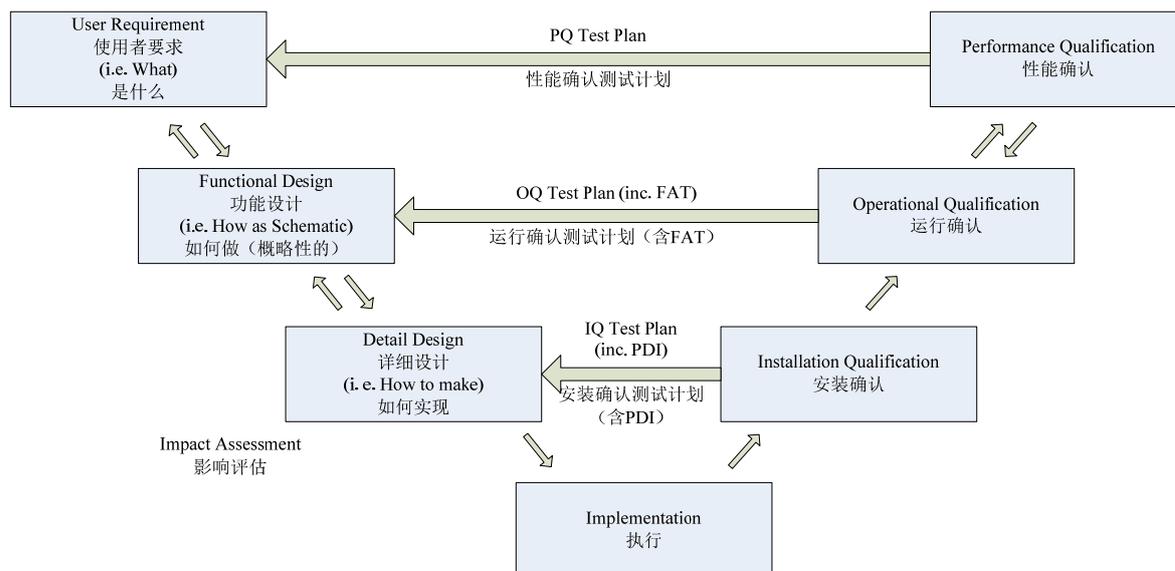


图 4.2 直接影响系统的 V 型图

国际上通行的 V 型图模式，描述了需要在确认阶段进行测试的重要项目要求，由三组文件包组成。这些文件包括用户技术要求说明（URS），功能设计技术说明书（FDS），和详细设计技术说明书（DDS）。根据项目执行的策划以及项目的复杂程度，这些文件也可以适当组合，但无论如何，关于技术要求的内容应该分解到这三部分文件中。预先定义出在各个确认阶段需要进行的测试要求，是非常重要的。

其他的使用者确定的技术要求（与水/汽的产生或维护无关）也可以作出测试的要求，例如欧洲强调的健康、安全和环境（HSE）条款，或者其他非产品质量相关的细节条款。这些可以用文件化的方式证明符合当地法律法规的要求。

### 【延伸阅读】

关于 V 型图，现在引用的是 Commissioning and Qualification, ISPE Baseline Volume 5 中关于直接影响系统的 V 型图，对于间接影响系统其示意图表达与此不同，原文使用 V 型图的目的是对比直接影响系统和间接影响系统对试运行和确认的需求是不一样的。

另外，此 V 型图的发展趋势已经发生了变化。2007 年出版的 ASTM E 2500 – 2007 Standards for Specification, Design & Verification of Pharmaceutical & Biopharmaceutical Manufacturing Systems & Equipment 是最明显的。E2500 得到 FDA EMEA GAMP 的支持，是合规的并且产生了全球性的影响(GAMP 就是以此为基准)。比如设计确认（DQ）被设计审核（Design Review，简写 DR）取代；影响评估也取消了，试运行和确认被“Verification”取代，所以好象那几个确认阶段（IQ、OQ）也要过时了。看此标准的本身是这个样子的，具体标准的解释和执行将是什么样子并不清楚，但目前国内可能还缺少针对此标准的研究和深入的探讨。在此状况下，采用 DQ、IQ、OQ、PQ 这种方式应该还会保持相当长的一段时间。

#### A. 用户技术要求说明

用户要求说明（User Requirement Specification, URS）URS 在制药用水或蒸汽系统概念设计阶段开始编制，并且可能在整个项目的生命期内不断检查和调整。如果可能，用户技术

要求说明在详细设计开始之前确定下来。一旦验证开始，就应当避免 URS 的修订，以防止验证的调整造成的成本和时间的浪费。在设计确认过程，URS 被详细回顾检查，以确保设计满足使用者的期望。URS 回顾检查的结果应该在设计确认总结报告中总结。

URS 描述制药用水或纯蒸汽系统制备和分配的产品要求。一般地，URS 要全面地描述水和蒸汽系统的性能和能力。URS 应当给出可以接受的质量属性，包括水和蒸汽的品质要求，诸如总有机碳（TOC），电导率，微生物，和细菌内毒素等。原料水品质和季节直接影响系统设计的要求。原水品质应当包含在 FDS 或 DDS 中。

URS 指明制药用水或蒸汽系统需要做什么，即说明对系统的技术要求。技术要求说明中的主要条款将在 PQ 阶段进行测试和验证。测试的需求应该被详细说明。

URS 通常是一个简短的文件。通常，针对每个 URS 要求的 PQ 部分测试记录部分与 URS 模板前后对照。如同任何 URS 一样，性能变更的要求应该在一个变更管理系统控制之下，这个控制系统应该在质管部门的监管之下。

## B. 功能设计技术说明书

功能设计技术说明书（Functional Design Specification, FDS）可能是一个或多个文件，详细描述制药用水和蒸汽系统如何实现需要的功能。FDS 应该通过试运行或 OQ 测试或检验。

FDS 应当包括如下要求：

- 详细、明确的水或蒸汽的容量和流量
- 制备系统原料水质量
- 报警与信息
- 用水点：水流量，温度，压力
- 在储存与分配系统中采用的消毒技术
- 主要的人机界面布局
- 过程控制系统策略，包括输入/输出和互锁配置
- 电子数据存储和系统安全

例如：一个 FDS 可能说明要在原水水质是综合电导率  $500 \mu\text{S}/\text{cm}$ ，硬度是 400 当量等指标的情况下，生产纯化水，需要有余氯超标报警，分配系统要提供 20000L/h，要求回水流量  $>1\text{m}/\text{s}$ 、使用点压力  $>0.2\text{MPa}$ ，分配采用臭氧消毒方式等等内容。

## C. 详细设计技术说明书

详细设计技术说明（Detailed Design Specification, DDS）可能是一份或多份文件详细说明如何建造制药用水或蒸汽系统。DDS 应该通过试运行或 IQ 测试或检验。

DDS 将列出一些项目，以便测试或验证，那些项目将被用来保证使水和蒸汽系统如何传送水或蒸汽到最终使用点。DDS 可以包括如下一些项目：

- 用于建造系统的材料，这将保证水或蒸汽品质的连续性。如果不使用这些材料，将会在污染，腐蚀或浸出等方面出现问题。

- 泵，换热器，储存容器，和其它领域设备技术要求，包括关键仪表。
- 设备的正确安装。设备安装不正确，例如反渗透单元或其他去离子设备，会导致设备性能问题。
- 系统的文件需求。
- 储存容器的空气过滤器操作（如电加热还是蒸汽加热）。
- 系统的描述（如，工艺流程图等）与水源品质和周期性变化的关系。
- 电气图-这些图纸应当考虑系统的结构检查和故障分析。
- 硬件技术说明-控制系统的体系结构和硬件（参见 GAMP）。
- 软件技术说明-控制系统软件结构和主要组成（参见 GAMP）。

例如：与 FDS 呼应，DDS 可能说明 RO 前级采用 304 材质，之后采用 316L 材质，主工艺采用双级反渗透和 EDI 方式，并介绍其流程，具体流程会有 P&ID 作为其附件，还可能说明采用多少支 RO 膜，多少支 EID 膜堆，如何保证回水流速和使用点压力，以及在哪里加入臭氧、在哪去除臭氧等等更细致一些的问题。

### 【延伸阅读】

关于 GAMP： 自动化控制的指南 GAMP® Good Practice Guide:

A Risk Based Approach to Operation of GxP Computerized Systems

(a companion to GAMP® 5, 2010 年 1 月出版)

中文版已发行。

## D.系统级影响评估

系统的概念，（例如，可以是直接影响系统、间接影响系统、或者无影响系统）是组件的工程组合，此系统有一个特定操作功能（如，生产或分配 WFI）。一系列组件可以组成“工艺步聚”。本指南以组成这个系统的组件为主要分析讨论内容。

系统边界的概念，系统边界界定在逻辑上一个系统中包括什么。

对于制药用水和蒸汽系统，理解直接影响、间接影响、无影响系统之间的不同非常重要。一个系统可以包括不直接影响最终水或蒸汽产品质量的组件，但是它仍可以是一个直接影响系统。对工艺步骤或组件评估同样分间接影响或无影响。通常影响评估是对组件逐个评估。

直接影响系统生产注射用水或传送注射用水给最终用户，也可能既生产又传送。通常，这样的系统是由非关键组件和关键组件组成。直接影响系统的例子有：

- 从饮用水开始生产用于制药产品的制造工艺的高纯水的完整高纯水生产设备。
- 储存和分配管网。
- 生产纯蒸汽的纯蒸汽发生器。
- 间接影响系统提供对直接影响系统的支持。间接影响系统的例子有：
- 供给在直接影响系统中的加热器的工业蒸汽或者供给直接影响系统中的冷却器的冷冻水。

- 作为原料水供给制药用水制备系统（直接影响系统）的饮用水  
供给高纯水生产线的原水要求是饮用水，且附带水质报告。应提供各季节的原水水质报告。

无影响系统对最终产品水质没有影响。许多建筑设施属于无影响系统，如：

- 办公室
- 电梯
- 建筑消防系统
- 冷水塔

有些系统支持设备的运行，但不影响最终水的无影响系统。例子包括：

对直接影响制药用水制备系统提供电力能源系统。

对工艺网络提供仪表压缩空气系统。

## E. 组件级影响评估

系统中的组件要有唯一性的标识，通常在 P&ID（管道和仪表工艺流程图）标出。组件可能是系统或设备单元的组成部分，例如反渗透膜，换热器，泵，紫外灯、电导率仪等。

### (1) 非关键组件

非关键组件是指在操作、接触、控制数据、警报或故障中，间接或者不会影响最终的水或蒸汽质量的组件。举例：在直接影响制药用水发生器的组件中，可能归类为“非关键”的组件包括：

- 用于多介质过滤水排泄管道的压力表
- 用于软化剂水位线上的温度计
- 预处理设备上的串联过滤器
- 多介质过滤器和软化剂（器）

尽管这些组件可能不会影响最终水质，但是它们的运作可能会影响下游设备的使用寿命（或维修间隔）。

按照 ISPE 的指南，这些非关键组件的设计、采购、操作都应按 GEP（良好工程规范）来执行。对于这些非关键组件的追溯、维护、校准，比对关键组件的要求可以适当放宽。与这些非关键组件有关的活动和注意事项可能包括：

- 组件的应用、技术、材料、配置的工程审核。
- 校准及维护管理程序。
- 检验、追溯及替换的程序。
- 故障分析，可能不是每次都要。
- 组件的可靠性的重要程度对不同的组件可能是不同的。
- 维护的重要程度对不同的组件可能是不同的。

## (2)关键组件

关键组件是指在运作、材料，或结构方式，接触，数据控制，警报，或故障中会直接影响到最终的水或蒸汽质量的组件。

可能会被归类为关键组件的例子有：

注射用水制备单元-多效蒸馏水机。

纯水制备系统后处理的 RO/EDI 。

注射用水分配系统中的最低点温度测量（在这样的系统中，因为温度用于控制微生物的滋生）。

注射用水回水处的在线 TOC 分析仪。

应对直接影响系统中的每个组件应进行风险（影响）评估程序。

### 【延伸阅读】

有很多风险分析工具：如危害分析和关键控制点（HACCP）、危害操作分析（HANOP）、失效模式与影响分析（FMEA）、失效模式、影响及关键分析（FMECA）、过失树状分析（FTA）、初步危害源分析（PHA）等。这些工具都有专门的论述，有些分析工具都有国家标准和国际标准，利用好相关的标准是一个高效的办法。

在进行风险（影响）评估之前，应该已经定好系统边界（一般情况下，系统边界应在设计阶段定好，并在 DQ 阶段检查），然后把边界内的所有组件归类为关键或非关键的。

确定是否关键组件的方法是制作一个表 4.1，

表 4-1 用于确定关键组件的表格

组件名称	组件材料描述	组件原因	条件 1	条件 2	条件 3	条件 4	条件 5	条件 6	条件 7	关键 C/ 非关键 N

列出每个组件，逐个对照下述七条，如果符合当中的任意一条，为关键组件，如果不符合任意一条，为非关键组件。

- 组件与最终水产品直接接触
- 组件用于监控关键性的质量特性或控制关键性的运行参数
- 组件的故障或警报会对产品水质产生直接影响，且故障或警报不能被在直接影响系统中的其他下游组件检测到。
- 组件用于调整或校准关键组件，例如辅助测试/运行测试
- 此组件的信息作为批次产品报告中的一部分记录

- 组件用来控制关键的工艺因素，这些因素影响无独立控制验证的产品的质量，重复性，有效性，耐用性
- 组件用于创建和维护质量

对于关键组件，要求低风险，高可靠性。关键组件要求对每个故障都进行故障分析。关键组件应具备：

- 可靠性高
- 可维护性高
- 持续改进的能力

## F.关键质量属性和关键过程运行参数

通常直接影响系统中的仪表是重要的关键组件。仪表，如 TOC 和电导率仪表,温度测量装置、臭氧水平探测装置、流量计、压力变送器在控制系统中是非常重要的部件，起到制造、维护、或测量水质的作用。因此，一些仪器可以象征关键工艺运行参数的测量或控制,或使该系统内的水保持在制药要求范围内。某些仪器可以检查“警戒限”和“行动限”。当仪器的控制、监测功能不属于关键问题时，要根据传感组件与产品水接触情况确定建造材料是否关键。

### (1)关键质量属性

关键质量属性，通常表明水的技术指标符合性，如：总有机碳（TOC），电导率，微生物内毒素，硝酸盐，重金属等等，需要用适当的精确度测量——对不确定度（MU）因素进行分析，如果用于技术指标符合性测量，则应使用严格维护的仪器。与电导率测量第一阶段一起的温度测量可能被视为关键的。应对代表这些属性的关键运行数据(COD)进行持续的评估(例如,每月一次或其他确定的时间间隔)。在直接影响系统中，应为这些属性设置报警和报警级别。

趋势数据应作为“工艺验证”的一部分进行评估，这些数据反映验证的状态（用文件记录证实系统能连续生产符合质量标准的水）。数据中异常或不良趋势有可能给对系统的干预提供依据，例如根据异常情况改进标准操作程序，这样可以纠正关键质量属性中的不良趋势。

对于制药用水系统而言，下述的参数可能作为关键参数。

- 总有机碳（TOC）

总有机碳的测量用于合规的目的（如：水的放行）时，可能是在线或离线实验室中分析。

可能有这样一种情况，在线 TOC 只用于生产过程控制，后续通过取水样进行 TOC 的实验室分析。

- 电导率

电导率的测量用于合规性目的（如：水的放行），应该非温度补偿型电导率测量（在线或实验值)检查记录关键质量属性。

与 TOC 相似，也可能出现电导率只用于生产过程控制，后续通过取水样进行电导率的实验室分析。

- 温度

尽管一般情况下不是一个关键质量属性,但若用于放行水的电导率的使用或报告时,可能会被认为是关键属性。

- 微生物

目前,还没有很好的用于在线测量和记录微生物信息的方法,但它是一个关键属性。

- 细菌内毒素

要求在注射用水分配系统中使用,目前均以实验室测试,没有好的在线测量方法。

- 硝酸盐

采样和离线分析。

- pH

在线检测或离线分析。

- 亚硝酸盐

采样和离线分析。

- 氨

采样和离线分析。

- 易氧化物

采样和离线分析。

- 不挥发物

采样和离线分析。

- 重金属

采样和离线分析。

- 其他关键质量属性

可能还有取决于水或蒸汽技术方面的其他关键质量属性,可能包含以下特定值(我国现阶段还没有明确的要求,但在欧洲和美国的相关指南中都有提及):

- 过热度(蒸汽)
- 干燥度(蒸汽)
- 不凝结气体(蒸汽)

## (2)关键过程运行参数

有时测量一些工艺参数用来间接控制保持水质,通常有一个运行的区间,在区间内运行时,可以保证水质,如果超出了运行区间,则需要研究在实际运行的参数下是否还能保持水质。例如注射用水分配系统中,如果采用 70℃ 以上温度循环,就没有必要再对系统的操作

温度趋势进行研究，因为此温度以上已经具备连续保持水质合格的条件。可能的关键工艺运行参数包括：

- 正常工作温度
- 消毒处理：时间/温度/频率
- 压力
- 流量
- 臭氧含量

关键工艺运行参数，包括适当的最小/最大的操作范围，在正常情况下，要在 OQ 期间做测试。而对水质的长期影响则是在 PQ 期间做测试。

识别和管理制药用水或蒸汽系统的关键工艺运行参数是很重要的。对于注射用水系统来说，以下参数一般是关键参数。

**温度：**在高温注射用水储存和分配系统中，高于一定的温度，微生物污染就快速增生和扩散，而在低温注射用水储存和分配系统中，低于一定的温度，微生物的生长繁殖会受到抑制。需要说明的是，在制药用水系统的某些部分可能不会把温度认为是一个关键的工艺运行参数。如果与关键质量属性相关，例如在线电导率测试）或一个特殊确认的系统中时，测量或控制的温度可能就是关键参数或关键工艺运行参数。被当作关键工艺参数的例子有：

在线电导率测定。同样品质的水，在不同温度下电导率不同。

连续消毒状态。在这样的系统应用中，可能保持在特定的温度（如热的 70℃ 以上），以抑制微生物的生长。

消毒处理控制过程。在特定的系统中，用已被证明的温度消毒工艺，在这样的工艺中，通过加热到特定温度及以上来实现消毒的目的。

其他工艺应用。如果用温度与控制质量建立了关联，则温度也可能是关键工艺运行参数。

例如对采用热水消毒的常温纯化水分配系统中，消毒温度就是关键工艺运行参数。

**臭氧在水中的含量：**臭氧在水中的含量对微生物的控制与温度对连续或间歇消毒处理有相似的效果。在一个“连续”臭氧系统中，储罐内有连续不断的浓缩臭氧消毒。在分配系统中，水中的臭氧会被第一个使用点之前紫外灯破坏。臭氧在水的含量起到抑制微生物的生长的积极作用。在使用臭氧全面消毒时，需关闭紫外线。系统中的臭氧浓度需要得到监控。

**流量：**在高温系统或低温系统中，水流量（或者流速—高于湍流的雷诺数情况下）可能有助于减少微生物的生长。分配系统中的循环部分的湍流流量，被认为是最低设计要求。流量通常在系统启动时验证。流量可能在正常系统操作时被监测。例如，在水分配系统中，流量可能被监测以确保供往不同用户的用水量满足要求并保证水流处于完全湍流状态。

另外，也可以通过检测和控制系统的流量（包括存放在水罐的水量）来控制整体微生物的一种措施，这样在足够的流量情况下（例如 ISPE 有周转率 1-5 倍的概念，就是系统中的水每 1 小时周转 1-5 次，是一种建议的说法），系统中的水可以被新水稀释。

**压力：**除了容器安装呼吸器（通过滤网）以外，制药用水分配系统在运行的任何时间都应保持相对于外界环境为正压。如果使用者要求注射用水系统要在一定压力下供水，且这个压力对下游来说很重要，那么这个压力可能会被视为一个关键工艺运行参数；如果一个特

殊的直接影响水系统由于逆流（例如由于楼层位置造成压差不足引起的）的原因而易受到污染的影响，这种情况下，应考虑将压力视为一个关键工艺运行参数。在防止其他物质泄露进制药用水系统的目的下，分配系统内的压力可能被视为关键的。另外，分配循环回流压力是选择内部喷淋球的重要条件。

液位:可以通过检测储罐内的液位来控制供水量和下游泵的气穴现象（亦称空穴现象、气蚀）保护。然而,一般情况下，水位对于水质来说是不被视为关键的，但在用于纯化机组的操作中可能是一个决定性因素。

与仪表有关的，与关键质量属性或关键工艺运行参数有关的典型活动和注意事项包括：

- 仪表的 IQ，取决于关键与产品水接触的结构材料。
- 关于选型、结构、和维护/校准要求的工程和质量审核。
- 关键运行数据（COD）的产生-过程数据的子集（一般指关键质量属性的测量值），一般在电子测量系统或控制系统中测量记录，这些数据能够描述纯度、特性或者水的质量。在工艺验证过程中可能广泛使用这些数据。
- 仪表的代换的管理控制系统。
- 国家或国际标准或其他可追溯的校准标准。
- 质量部门对关键数据的审核。
- 仪表的校准和维护系统。
- 测量不确定度分析（可以帮助确定测量数据的可信性）。

### (3)设计范围与操作范围

设计范围：对控制变量所规定的范围或精度，设计者依据它来设计水系统的性能要求。

容许运行范围：经验证的关键参数的范围，在这个范围内生产的产品水是可接受的。

正常运行条件：可由制造商选择的，在正常运行期间，将其作为参数（即电导率）预期的可接受值。这个范围必须在容许运行范围以内。

例如：作为一个设计条件，注射用水制备系统的性能标准可能要求终产品水的水质电导率为 0.5 uS/cm. (2 Mohm-cm)，或更好。但是，注射用水容许运行范围允许生成的水质电导率为 1.3 uS/cm. (0.77 Mohm-cm)，或更好。最终，生成水的正常运行范围可以由制造商设定，电导率值大约为 1.0 uS/cm. (1.0 Mohm-cm)或更好，用以为运行提供一个宽松的条件。

对制造商而言，把警戒限和行动限与正常运行范围一起应用也是一个良好实践。警戒限和行动限应该以系统的实际能力为根据。警戒限依据正常的运行经验，通常在行动限之前，用于启动纠正措；行动限被定义为根据产品验收标准而订立的工艺条件。行动界限的偏差必须作为批记录的一部分保留，因为它们代表着与验证参数存在的偏差。

注意：这些是一般指导方针。

图 4-3 表达产品水关键参数各个概念的关系。

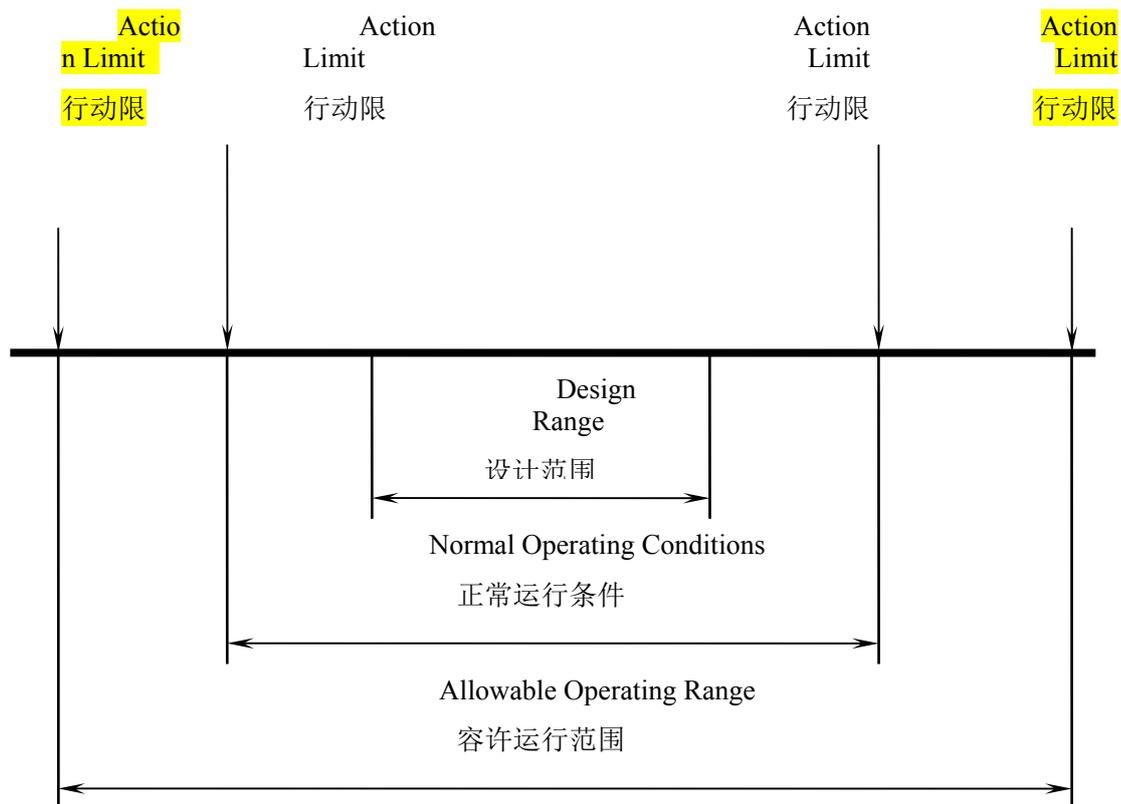


图 4-3 产品水的关键参数

#### 4.2.5 设计确认

根据 ISPE 的提法，也被称作增强型的设计审核（EDR）。无论说法如何，实际的操作都是对制药用水/蒸汽系统的设计文件依次进行完整性和准确性的检查，以确保系统的设计能满足。

例如 URS 中提到了分配系统的流速，则设计文件应该体现对分配系统流速的设计并且符合要求；URS 中提到了分配系统管道的坡度，则设计文件应该符合这一坡度要求；URS 中提到了消毒方式，则设计文件中应符合要求；URS 中提到了对死角的要求，则设计文件中应符合这方面的要求；等等。

应当注明满足特定要求的设计文件，例如 P&ID、技术规范说明书、布局图、计算书、设备清单、仪表清单等。

#### 4.2.6 试运行和验证计划 [参考文献 4]

通常试运行和确认计划可以在项目设计阶段之后（或者尽可能同步）编制。试运行和确认计划定义系统（或系统的部分组件）在其运行条件下试运行和 GMP 确认所需做的工作。试运行和确认计划可以分成两部分文件，这样文件分开的目的是可以减小人员的责任范围，也可以使文件的归类 and 移交更方便。计划也应该关注在从试运行到确认的转移过程，这样有利于保持系统在满足确认状态。例如，可以包括诸如维护和取样等事情。

通常，全局验证主计划描述一个完整工艺设施的验证策略。编写试运行和确认计划描述一个特定的直接影响系统（例如注射用水系统）的试运行和确认。

运行制药用水和蒸汽系统的公司需要特别关注他们试运行和确认计划的成本核算，试运和验证计划要进行很好的编排，使影响最终产水或蒸汽质量的可能问题都得到检查、测试和确认，但又不要重复。例如，在试运行工作中，可以采用 FAT 或者 SAT 中的得到的结果。对于水系统的试运，可能会包含水机、储罐和分配系统几部分。当水机是小型设备，FAT 能够做比较完整的测试时，而且设备从结束 FAT 到现场安装没有解体，那么在做水机的试运行时，就有可能更多 FAT 测试项目已经做过的可以直接作为试运的支持文件。如何在编制试运行和确认计划时统筹考虑，可以提高测试的效率和文件结构的严密性。质量部门应当参与试运行和确认计划的规划。

制药用水系统的设计基于最终使用者的平均和瞬时用水量以及质量要求。设计制备系统和分配系统必要的取样，这样当需要时可以方便地取到水样，可以方便的证明制药用水是如何满足 URS 要求的，在后期的维护中也能帮助维护人员理解工艺过程和发现问题。

#### 4.2.7 采购和建设 [参考文献 4]

采购和建设是每个项目都有的过程，项目团队在这些事上可能有更大的灵活性和工作的多样性。但是无论如何，切记，团队的最终目标是最初确定的项目范围内的课题—建造制药用水或蒸汽这一直接影响系统保证水和蒸汽质量，为此要保证所有会影响这一目标的所有工作已经圆满完成并且得到文件化—形成必要的文件和记录。

要关注项目设计阶段确定的设备技术规格要求用于约束采购设备，并且采购到的设备也要符合这些设备技术规格。建立设备接收确认表格，并进行适当的记录，可以提供给后续的试运行活动和 IQ 方案执行。

供应商制造时产生的文件和记录对试运行和确认非常重要的。前期进行必要的规划可以加快建造、试运行和确认的速度。

#### 4.2.8 试运行和验证 [参考文献 4]

试运行是一个有计划的、有文件支持的、管理性的工程方法，通过这一方法，确实达到设备、系统的启动和运行满足预先确定的设计要求和相关者的利益要求；确认提供文件化的证据证明其适用性。质量保证部门的监督确保：使用者接收到的系统能够连续稳定生产和输送特定品质制药用水或蒸汽，同时又满足法律法规要求。

确认过程不是试运行行为的简单复制，而是确认和核实包含在工程范围内项目活动和课题都被正确执行了，并且，最重要的是已经充分地文件化了，产生了相应的文件和记录。

一个编制得好的水和蒸汽系统试运行计划，经过质量部门的适当完善，可以使确认过程更是对一个已经执行和进行文件记录的试运行的“确认”过程，而不是简单的复制，也不是一个单纯的为了符合法律法规要求而进行的如同演习的“做文件填记录”。

对于小的改造，有可能不经过试运行而收集到所有确认方案中要求的元素。如果这么做，确认方案可能需要有更大量的扩充内容，一样也需要得到质量部门的参与。质量部门的早期参与，有助于相关文件得到审核批准，以保证达到确认的目的和要求。

## A. 启动活动

在试运行开始之前，执行一次系统的检查（通常是先做一个表格形式的检查清单，然后检查现场与检查清单核对）。如果发生下列的情况，通知相关负责人员：不够清洁度，管道系统的明显下垂或者松脱，没有连接完的管道，不正确的到排水沟空气隔断，电路断线，气路断管，未接线的仪表或者破损的仪表，未连接或者坏掉的阀门，未连接或者坏掉的泵，漏点，洁净管道中的螺纹连接，工艺管道或系统部件的缺少标识，等等。

## B. 试运行和确认活动

当建造完成后，需要做以下的试运行工作：

- 检查与 PID、布局图、轴测图的符合性。
- 设备和部件已经正确安装，尤其注意容器内部的设备，例如喷淋球、呼吸器滤芯等。
- 使用软化水或去离子水冲洗管道去除施工时产生和遗留的废物，必要时使用机械式清洗方法，使用机械式清洗方法时尽可能注意防止对内表面的划伤。
- 管道试压（通常基于安全的考虑，多采用水压，但也有采用气压的可能）。
- 对不锈钢设备和管道系统进行清洗和钝化。
- 检查文件记录和经过批准的材料连接程序（焊工资格证，焊接规程，轴测图、无损检测记录等），包括实际检查与产品水接触材料的连接情况。
- 检查接收和安装的管道材质。检查焊接材料的炉号，（有可能采用的 PVDF，PP 材料，有符合性声明）。检查设备、仪表、阀门的直接与制药用水接触表面部分材料的证明、声明、标识，应当符合对其技术要求。
- 检查排净能力。制药用水管道系统通常需要设置适当的最低点排放处，并有适当的坡度坡向最低点，以利于排净。也可能由于某种原因，有局部做不到有坡度，那么这样的情况应在图纸上有明确的标识。
- 仪器仪表 PLC 的回路已经检查。
- 仪表已经按 GEP 和制造商的要求进行了检查和校准。
- 测试每个取样点的可用性，可能需要用到适当的取样装置（例如，会不会出现要取规定量水，而取样瓶却放不下的问题？）。要检查操作环境适当，例如适当的通风环境（通风环境差，可能导致取的水样不能代表系统内的水质），取样点易于靠近等等。
- 检查应用能区分非关键和关键性仪表部件的总清单。
- 执行启动，检查公用工程（间接影响系统或无影响系统），供电，泵运转，以及泵的调整和润滑检查。
- 依据系统设计检查有足够的流体流量，喷淋球的运行检查，制备系统的原水流量，质量，压力和温度。
- 水处理设备的运行，例如启动、关机、报警、开关、连锁工作正常（进行这些活动时，应注意通常的方式是先从前到后单体设备依次启动检查合格，再联合启动，尤其注意对于制药用水系统来说一些前级设备如果不正常，其产物进入下级可能导致无法预计的结果）。这部分内容也可以在 FAT 中进行。
- 在制药用水系统中的加热/冷却换热器运转正常。

- 检查和保证系统的安全措施工作正常，例如安全阀、急停开关、压力容器、电气、机械安全等等。适用许可证制度的情况，应检查许可证。

制药用水或蒸汽系统中一些典型问题，将在后续部分详细解说。

#### (1)竣工图

为施工的需要，设计阶段会绘制反应基本物料流程的工艺流程图（PFD），管道仪表流程图，和其他一些标明关键特征或取样点的图纸。由于工程性质决定了，在设计和竣工之间会有这样或那样的修改，为了真实反应竣工后的真实情况，需要有竣工版的图纸。经过审核批准的竣工版图纸对系统的质量保证和以后的维护都是至关重要的。因此，需要现场检查实际情况与图纸的一致性。检查的关键点包括，每个元件的位置、标识、安装方法正确与否、流向正确与否、取样点的位置、在线质量监控设施、流程中的其他仪器仪表等。

常有两种典型的图纸，一种是 P&ID 图，一种是取样点/用水点图。P&ID 图，显示设备的安装顺序、重要的管道仪表技术特性、材料、管径、阀门类型、接口方位、唯一性标识等内容。取样点/用水点图则反应系统中所有的取样和用水位置、标识，这样可以有利于验证系统、有利于质量控制人员或微生物专家知道哪里有取样点。

一般而言，对于制药用水或蒸汽系统，竣工版轴测图是必要的。此图对维护时排干系统或者以后的改造都是有价值的工具。

验收标准是竣工版的图纸是有效的，相关人员承包商和工程人员签字完整，图纸和安装一致并且符合设计工艺。

#### (2)设备或管道组件安装

制水和制蒸汽的设备和分配设备要依据设计安装。要根据设计检查安装是否符合设计要求。在设计和安装之间的任何偏差应该有文件评估其影响或者是否需要更进。

验收标准是所有关键设备和管道组件的安装，符合安装图和技术说明。

#### (3)焊接和其他材料连接程序和文件

需要焊接（或是其他材料连接）的技术文件。确认有焊接（或是其它材料连接）的方法、程序和文件。通常纯化水和注射用水系统普遍采用 300 系列不锈钢。也可能有塑料或其他材料用于这些系统。

焊接（或是其他材料连接）的程序包括但不限于以下要求：

- 在安装之前程序应该已经确定并得到批准，安装过程中有例行的检查以确定这些程序要求得到了满足。
- 有已定义的焊接（或是其他材料连接）检查程序，并且应用到了制药用水管道系统。对于注射用水分配系统中使用 316L 材质，焊接连接质量主要依据内外表面成型质量评价焊接质量，这些检查通常由管道安装者进行。检查报告或记录一般由安装者填写在焊接记录上。检查内部成形装状通常采用内窥镜检查的方法，由业主或者受业主委托的第三方机构进行（有时由于某些原因，此检查工作也可能由安装者进行），通常内窥镜的检查比例是手工焊 100%，自动焊不少于 20%。对于自动焊，如果因为检查出不合格数量增多，则相应的百分比也应上调。自动焊接的抽检是基于焊接记录完整，焊接工艺评定批准和提供完整的焊样的基础上的。在国内目前没有洁净管道焊接合格的标准，可以

参照采用 ASME BPE 标准中 MJ-6.3 Piping 部分。

- 在安装过程中焊接或是其它连接应该有标签标识和适当的检查。检查报告要附在供应商文件中。
- 焊接位置应该在焊接图上有文件记录。焊接记录上要有焊接两侧的材料炉号。炉号可以追溯到材质化验证书。
- 焊工应是有一定资质的，焊工资格确认的记录应反映以前该焊工的执行的工作（比如有关部门确认的资格证及相似作业的资历证明），并应经审核批准。这些资格记录应当包含在移交文件包中。

#### (4) 材质证明

对于制药用水和纯蒸汽系统来说，建造材料非常重要。为了保证水或蒸汽的质量，材料应该使用那些对水不反应、无添加、无吸附的材料。

在制药用水和纯蒸汽系统中，通常采用的是不锈钢和不溶出的塑料/橡胶。元件和管道材料的证明书应能追溯到系统的图纸。检查/放行的材料应当由安装者保存在受控区域备用。安装者应当核对材质证明并在系统组装后在图纸上记录材料炉号。这样可以证明安装中使用了特定的材料。

通常，在制药用水和纯蒸汽系统中，炉号图或焊接记录随着材料焊接同时产生。炉号对应化学组成。炉号图应包括但不限于接触产品水部分表面、管路、阀体、配件等。

验收标准是材料证明文件和其他文件是有效的并由责任供应商和工程人员的签字。

#### (5) 管道坡度

管道坡度在一些系统中很重要，而在其它一些系统中不那么重要。例如，在纯蒸汽分配系统中，分配管路的坡度对防止冷点（凝结水聚集的地方）和保持使用点的纯蒸汽的物理性能很重要；在制药用水分配系统，坡度对于使用纯蒸汽消毒的系统是很重要的。而在不采用蒸汽消毒的纯水分配系统中，管路的坡度在整个坡度文件确认工作可能产生结果是没有附件价值。即便如此，在水和蒸汽系统中保持管道有一定坡度仍是良好的工程规范。

通常，管道有适当的坡度，有助于系统关闭时低点排放或者去除钝化溶液。。对于循环分配系统排放不是必须的，但是，如果需要排放，也可以使用空气协助系统排放，即用空气吹扫。如果系统停机排放，在下次运行前，需要进行冲洗和消毒。

在 DDS 中，工程师要决定是否要检查核实管道坡度。如果确定坡度对水和蒸汽的质量是关键，可以采用经过校准的水平仪来确认并产生记录。

对于认为确认是很重要的系统，验收标准是竣工版轴测图中标明的坡度是有效的，并且使用了坡度的测量程序。承建商和工程部提供了坡度信息。

如果管道坡度适用 GEP 就足够，那么可以执行一个适当的试运行来确认管道坡度的程度。在管道坡度已经证明对水的质量没有特别意义的情况下，业主也可以接受使用水平仪和铅锤线安装管道。

#### (6) 压力试验

对于水和蒸汽系统，核实系统没有漏点是重要的，漏点可能导致水或蒸汽的污染。压力试验是重要的试漏方法。压力试验应有文件记录。用于制药用水系统水压试验的水应当控制

水的品质，应该用软化水或去离子水或高于这些级别的水，避免引入污染使系统在以后出现问题。

压力试验通常是按 PID 分段进行。

验收标准是水压试验成功通过，有文件记录并且有承建商和工程人员签字批准。

#### (7)清洗和钝化

制药用水和纯蒸汽系统通常由不锈钢材料建造，保持不锈钢材料不被纯度很高的水腐蚀非常重要，尤其在焊接部位，受焊接热影响区合金损失、表面粗糙度被破坏、甚至拉应力的存在等多方面影响出现腐蚀的可能性更大，因此需要进行钝化。钝化是在进行化学清洗后，使用酸性溶液的作用下去除一部分铁离子，增加铬/钼含量占比，并行成铬钼的氧化层（也就是钝化膜）来达到目的。

应该遵守一定的清洗和钝化程序并且形成文件记录。文件一般包括：清洗和钝化程序，程序中应写明清洗剂、清洗温度和时间、钝化液、钝化温度和时间。记录中一般除体现程序要求内容外，还应注明被钝化的管道区间、设备、部件等。文件应有签字。

有时，考虑到可能发生的变更，也可能推迟做钝化的时间，这样在以后施工中发生变更时，不必重新做第二次的钝化。但最迟不能晚于水质取样测试开始（最好不晚于系统第一次进水，因为不进行钝化的管道在进水后可能发生腐蚀。但对于采用液压法试漏的情况下，并不适合，因为试漏后可能需要补焊）。项目组可以根据需要计划钝化的时间。

#### (8)空气过滤器

注射用水储罐和纯化水储罐上一般都装有空气过滤器，防止微粒和微生物进入储存和分配系统。一般用 0.2 微米除菌级过滤器。空气过滤器需要注意几点：

滤芯的材料应是疏水性材料，例如 PTFE、PVDF。

需要有防止蒸汽冷凝水凝结堵塞呼吸器（尤其对于内外温差大的系统），此项通常用电加热滤壳或蒸汽伴热滤壳解决，此时把滤壳的温度设定在罐内正常工作温度之上（但不能超过滤芯的最高使用温度），以防止冷凝。

三是设计对空气通量的考虑是否足够，如果适用，也要考虑消毒时蒸汽的通量。

四是安装时是否正确安装。

应该在使用之前和指定周期做完整性测试，应该有相关的例行测试和外观检查的测试，包括拆除之后的完整性测试。完整性测试用来确认在安装设备上直到从设备上撤换的过程中，没有堵塞或泄漏，也为预防性维护计划和程序提供依据。

对于一些非无菌产品的药厂来说，可能没有完整性测试的设备和仪器，这种情况下，用滤芯制造商的完整性测试证明书和相关使用寿命技术文件证明其合格性，应该也是可以接受的。对于纯化水系统的要求可能没对注射用水系统的要求严格，尤其对于非无菌产品的药厂来说。

验收标准是，安装初期就已经考虑了避免冷凝水的方法和形成冷凝水后能够得到排放，完整性测试已经执行，并且测试结论是通过。这是需在安装确认中体现的内容。

#### (9)公用工程

间接影响系统或无影响系统的公用工程应该得到识别,这些基础设施应该已经经过试运行,并且按照施工文件与制药用水和纯蒸汽系统进行了正确连接。

其它直接影响系统(例如用于吹扫制药用水系统的压缩空气、用于保护储罐内注射用水的氮气)可能也在制药用水和纯蒸汽系统中用到。

验收标准是这些公用工程已经正确地与制药用水和纯蒸汽系统连接,并且这些公用工程也能按照设计的要求正常运行。

#### (10)自动控制系统

自动控制系统的每个部件应该按照设计的要求,以及部件本身的安装说明进行了安装。关于 PLC 的验证,目前公认最好的指南是 ISPE 的 GAMP,目前的版本是 GAMP5,详情请参阅它。

#### 【延伸阅读】

关于 GAMP: 自动化控制的指南 GAMP® Good Practice Guide:  
A Risk Based Approach to Operation of GxP Computerized Systems  
(a companion to GAMP® 5, 2010 年 1 月出版)  
中文版已发行。

#### (11)失效

针对可能发生和潜在的影响水或蒸汽的质量风险进行此测试。

此测试对失去公用工程支持后的制水设备和分配系统,系统的响应进行研究测试。

系统对失去公用工程支持后的响应应当有文件记录,确保在设计中对设备和系统提供了足够的保护。这些公用工程可能包括,压缩空气、冷热工艺用水、氮气、换热器用的冷热介质等。尤其应该考虑失电后,设备或系统的响应,关键的数据应能保持,设备和系统应安全。

在短暂的停机时间内(例如由于既定的设施的断掉和重新供应),设备和系统的动作应能防止系统受污染。除非是明确的例如说因公休、维修而停机,其它的例如因停电造成的停机,所有的自动仪表、阀门应处于安全的位置(例如阀门应处于开或关状态,应该考虑哪种有利于防止系统受污染);而当恢复供电时,系统应该自动恢复到原有的工作状态。

对于间接影响系统的失效,系统可能会导致一个或多个基本工艺参数长时间低或高,这时可能会导致水质问题。问题是要知道关键工艺参数低或高多长时间而不会影响水质。例如在注射用水系统中,温度通常被认为是关键工艺参数,当温度短时(几分钟到几小时)下降到保持低温,水的微生物参数不会受到影响。但是温度长时间(几小时到几天)低温,水的微生物参数就会受到影响。预知多长时间会出问题是十分重要的,也是可以通过测试了解到的。例如在性能确认的早期阶段进行取样测试,判断当某一时间段某个公用工程不能供应会对水质产生什么样的影响。这个结论可能是各个系统不相同的。

验收标准是考虑了水和蒸汽的质量可能存在的风险,确定了当系统在失去公用工程支持后恢复到正常运行状态后的取样要求。结合 PQ 初期公用工程失效测试确定了最终系统的 SOP。确定了一旦公用工程(例如电力、仪表压缩空气等)失效后系统的消毒要求。

### (12) 自动控制系统的运转

自动控制系统的性能测试是 DQ 内容中很重要的一部分，在多数情况下，测试是针对于自动控制系统的类型（例如 PLC 控制或是计算机控制的）而定的，这部分中典型的测试包括：

当报警状态发生时，应有报警信号产生

报警器和开关已经正确联接并且是起作用的。

自控系统和设置点是受适当密码权限或者程序方法保护的。

验收标准是所有现场装置、控制面板功能正常，控制系统的关键过程运行参数报警和连锁功能正常，有适当的密码安全级别或程序方法。

更多信息请见前文提到的 GAMP5。

### (13) 仪表校准

按组件的关键非关键划分，仪表也可以分为两类，对于用于一般工艺参数的仪表，可以定义为非关键仪表，只需要按试运行做仪表的现场校准或使用供应商的校准证明。对于会影响产品水水质关键参数的仪表，可以定义为关键仪表，这类仪表需要经过校准并且需要有校准记录，校准记录还应该是在系统测试和投入使用前就得到批准，并保持在校准有效期内使用。

需要确认：关键仪表有追溯到国家计量标准的记录并且在仪表的使用测量范围内得到校准；要有已经校准的文件证明；仪表有校准日期和校准有效日期的标签；关键仪表应在现场校准，需要强调的是现场测量回路的校准。回路校准是指仪表测量值、指示值与自控电信号整个回路上的准确对应关系的校准。

非关键仪表至少在投入使用前进行一次校准确认，作为使用状况的证明，而不必象关键仪表那样频繁的校准和证明与计量标准一致。举一个例子，例如储存系统中液位，它一般不被认为是测量关键参数的关键仪表（它的探头因为与制药用水接触应被视为关键元件，要注意其结构和材质），它的误差甚至偏差并不会导致水质量下降，因此完全可以放宽对它的校准要求，比如放宽校准的时间间隔或者校准的精度要求。

验收标准是关键仪表组件有相关的校准文件证明。

### (14) 标准操作程序适用性

必须有关于制药用水和纯蒸汽系统的 SOP（包括使用、维护、清洗消毒等）。在 OQ 阶段不必是经批准的最终版 SOP，但是 SOP 的草案应该是有的，因为 OQ 的目的之一是确认 SOP 草案的可接受或者需改进的内容。通常，SOP 的最终完成和批准在 PQ 的第一阶段。

验收标准是在 OQ 和水系统的正常操作中，适当的 SOP 草案已经到位并且已经实施了培训。SOP 在 PQ 期间最后定稿。

### (15) 运行顺序

运行顺序测试是为了确认自控系统、软件程序、SOP、和设备及仪表的操作是能按照预先设计的顺序运行的。

正常功能和循环测试是为了确定和用文件证明不同系统组件组合在一起能完全成功地作为一个系统运行。

系统的各种运行模式的功能和运行顺序, 根据具体安装设计不同大为不同, 需要参考功能设计技术说明或供应商的设计说明来确定系统的功能和运行顺序。

可能有几个不同的自控系统包含运行顺序需要测试, 例如水系统中可能有纯化水制备系统的 PLC、多效蒸馏水机的 PLC、储存和分配控制系统 (甚至纯化水和注射用水的储存和分配控制系统都是不同的系统)。这些系统何时测试和需要哪些文件证明, 应当在项目试运行和确认计划中概要说明。例如, 在 OQ 阶段, 运行顺序可以全部测试。如果运行顺序的测试在 SAT 中已经测试成功通过并且有必要的文件记录, 那么可能只需要查证这些测试按照项目试运行和确认计划是完整的就可以了。

#### (16) 水的制备

应该测试制水设备系统在峰值需求状况下仍能提供满足技术要求的水, 并且测试在设计要求的流量范围内都能连续提供符合可接受标准的水。

通常此测试在 PQ 之前, 此测试会提供在最大最小极端条件下运行不会对产品水水质造成不利影响的先期保障。

#### (17) 水的分配

URS 中应提出对分配系统输送能力的要求。

需要测试, 在各个用水点不同用水量的条件下, 分配系统能保持生产一定量产品水的能力。系统的设计计算要在 DQ 阶段检查和确认。试运行阶段要对这个计算进行测试和确认。

此测试的目的是保证在假定的最差的运行状况下, 也不会出现回水流速低于最低可接受流速, 或者出现系统局部压力下降到不可接受的压力, 因为诸如此类的问题都有导致水质污染的潜在风险。

验收标准是水分配系统在峰值用量所有使用点保持预定义的最小压力, 测试中需要确认循环管路处于湍流状态 (通常是确认回水的流速的方法)。

#### (18) 温度保持

注射用水系统通常设计成热系统, 保持管道和储罐处于持续消毒状态。其他系统例如纯化水系统可能是定期用升温消毒的方式, 而平时水系统温度不受控制或温度处于较低的温度运行。

如果需要采用热消毒, 或者有运行温度的要求, 要在适当的位置安装温度检测装置。

验收标准是分配系统所有的温度检测点都能保持期望的温度。在 PQ 期间需要确认消毒的温度、周期和持续时间是适当的。

#### (19) 臭氧浓度的产生和保持

许多分配系统采用持续或间歇加入臭氧的方法控制微生物。

验收标准是需要对分配和消毒时, 臭氧制备、分配和消除系统能保持要求的浓度。在 PQ 期间需要确认臭氧消毒的周期、处理时间和臭氧的浓度是适当的。

## (20)取样

在系统启动后的早期的取样监控，通常只是为了建立和加深对制水和分配工艺的理解，针对制水工艺引起水物理化学指标变化的每个工艺步骤之后取样，以证明水质的变化是符合每个工艺步骤应该取得的结果。不同的水系统或者不同的地区或者不同的水源，各环节的取样结果是千差万别的，这些有差异的结果将会在影响对系统的评价，用于以后的运行和维护中。通常试运行期间的取样相对简单，只是用于判断系统能按设想的运作。对于不锈钢的系统需要清洗和钝化，取样应该在清洗和钝化的工作完成之后进行，否则取样是没有意义的。

在预处理、终处理、储存和分配环节的取样是以单元设备运行为基础的，对水质的预期要求是不断变化的，例如预处理部分，希望获得的符合国家饮用水标准的水，而其中的过滤、软化想要获得的水质标准都是不同的，需要分别取样和分析确认符合工艺的需要。一般需要在这些单体设备的入口和出口分别取样以确定其性能，还应分别取样测试最低流量和最高流量条件下的水质情况。

表 4.2 列出各单体设备典型监控取样

表 4-2 单体设备典型监控取样

取样工序	监控
多介质过滤器	压降，颗粒
碳滤	ORP（氧化还原电势）余氯，氨，总菌数
软化器	硬度
pH 调节装置	pH
亚硫酸氢盐	ORP 或余氯
RO	进出水口电导率、流量和总菌数
EDI	电导率，总有机碳，和总菌数
多效蒸馏水机	电导率，总有机碳和总菌数，微生物内毒素

## 4.2.9 性能确认 [参考文献 4]

性能确认的目的是整合制水系统运行所需的程序、人员、系统、材料，证明系统能持续满足 URS 提出的质量要求。

自动控制系统的 PQ，参见自动控制系统确认 GAMP 指南。直接影响制水系统的性能确认与其他直接关键公用系统相比较而言，要进行一个相对较长时期的性能确认。扩展时期允许水的使用频率、原水质量、季节变化。

在性能确认过程中，为了建立取样策略，“理解工艺”是必须的。取样的位置和取样的频率取决于系统设计和测试的阶段。品质标准取决于要满足哪一个药典，要满足哪国药典通常取决于药品要销售到哪里。

分配系统的取样策略模拟系统应用中，制备、清洁或实验室如何用水。例如，在注射用水中，

使用软管连接到水系统，则应当由连接软管取样。取样策略应有一个解释，就是为什么在设施或者用水点是适当的。这个选择取样点的解释和取样的频率应当是适当的。

通常，所有的用水点应该以某种定期或轮流的方式取样化验微生物特性。对于水的化学特性（例如 TOC 和电导率等）也应该以相同的周期或轮流方式取样。现在已经有很多在线的“回水终端”仪表用于测量化学特性（如 TOC 和电导率），也有足够的精度说明用水点的水质。这里有一点风险在于分配系统的环路和使用点的污染不同，在试运行和 PQ 取得的取样数据有助于对分配系统的特性提供支持证明。

通常，取样程序一般分为三个阶段。阶段 1 和阶段 2 测试通常为短期、高频率测试。阶段 1 确保系统在进入性能确认测试阶段前是在控制之下的。阶段 2 是性能确认测试的第 1 个阶段。阶段 3 是保持 PQ 测试阶段完整一年的测试数据（见表 2.3）。FDA 文件“Guide to Inspections of High Purity Water Systems-1993”提供编制取样计划提供有指南，并且认为不止一种方法可接受。此外，USP 1231 节—“水应被监控在一个频率，此频率充分保证水系统是在控制之下并且连续生产可接受品质的水。系统确认取样程序的编制在 ISPE Baseline Guide on Water and steam Systems 中有更详细的讨论。取样频率的建立应以系统验证数据为基础并应覆盖包括运行现场等关键区域”。

### 【延伸阅读】

FDA Guide to Inspection of High Purity Water Systems, July 1993.

基于风险的方法，用于试运行和确认会影响取样的策略。组件级影响评估将评定制水系统哪个是关键组件和与水的质量属性相关。

在某一点的关键水质参数或属性可以定义为必须满足工艺要求并且不能影响到下游。例如，纯水制备系统终端，电导率可能成为一个关键测量值，在试运行和确认过程，在此点取样测电导率。应当按照适当的质量偏差处理程序记录任何与此水质属性的偏差。

在试运行期间，测试水的非关键属性，不必在确认过程进行。水的非关键属性可能需要符合工程运行的需要，但不必为了水的质量目的进行测试和确认。这些测试也没必要包括在确认取样计划中。对非关键组件的变更可以按照 GEP 或者工程变更控制的要求形成记录。

这样，会影响取样频率的重要考虑因素包括：

- 使用点的风险程度
- 系统指定的水质。通常健全的系统设计能够抵消一些频繁取样的要求。
- 使用点的失败历史。有些使用点非常复杂，就可能导致更多失败的结果。
- 从使用点取样结果的稳定性。例如，在 PQ 阶段某个使用点可能需要每周取样一次，经过对多次取样结果的分析，基于此点取样结果连续通过测试，可以提出一个申请减小此点的取样频率。

验证阶段	主要目的	典型持续时间
PQ-1	考察系统各功能段的功能情况 制定合适的运行范围 制定和最终确定操作，清洗和维护程序 证明所生产水和输送水符合质量要求	至少 2 到 4 周（10—20 个工作日）

PQ-2	持续证明按 SOP 运行在确定的范围内 持续证明所生产及输送水达到质量要求	至少 2 到 4 周（10—20 个工作日）
PQ-3	证明长期性能 确保潜在的季节变化的因素得到评估和处理	至少一年

#### 4.2.10 项目竣工和文件移交 [参考文献 4]

当项目接近尾声，承包商、工程顾问、第三方监检人员、确认人员和其他人员准备离开，设施将移交给业主。

竣工文件包的信息通常由设施的业主建立。竣工文件包由承包商和其他项目人员建立。竣工文件包包含项目执行期间产生的信息，对业主以后维护设施有利。竣工文件包应该按系统组织，或者说，项目由多个系统组成，每个系统又是可以分时期试运行和确认的。

主要的竣工文件包提供包括所有系统的公用信息。

下面是些例子，可以包括在主竣工文件包和系统文件包中的例子：

主竣工文件包

- 引用的材料测试报告（例如：材料证明书，气体证明书，等等）
- 签名日志
- 焊工（姓名/资质），焊接检查者，和对检查者的确认

系统竣工文件包

- 焊接（包括焊接日志）和坡度图
- 压力试验报告
- 清洗和钝化记录
- 竣工图纸（包括支持信息）和索引
- 不符合说明清单

#### 4.2.11 确认最终报告 [参考文献 4]

一般地，IQ、OQ、PQ 是分开的，依据设备需要确认的功能的不同，确认的范围会有所不同，一些设备可能需要 IQ（例如，需要确认建造的材料，等），也可能需要 IQ 和 OQ，或者需要 IQ、OQ 和 PQ。

依据设备的复杂性，确认可以由独立的几个工艺步骤、子系统或者元件的 IQ、OQ 或 PQ 组合。例如：自动控制系统验证期间，仪表校准、配线、回路检查可以作为 IQ 或 OQ 活动组合的一部分。

发布最终确认报告提供证据和正式批准确认。下述信息通常出现在确认最终报告中：

- 所有确认方案中定义的活动已经被完成和核实。并且，结果符合验收标准。
- 使用了良好文件规范
- 所有的测试结果符合验收标准（例如：限度和范围）

- 需要确认的组件和系统所有需要的 SOP，预防性维护程序、培训材料和备用件要求，已经编制并且得到批准，或者为满足这些文件的需求有可接受的行动计划。

#### 4.2.12 运行质量监视 [参考文献 4]

在性能确认(PQ)完成后，产品取样应继续成为一项持续运行的监测计划。在常规取样监测中，使用点的取样频率(通常一些最小频率)比在性能确认(PQ)中已确定的采样频率少。对于注射用水系统，这个建议是样品应该从每周所有的使用点都被检测到，在此条件下，每天可使用最少数量的使用点。这样，对于较大的分配系统，可以轮流采样保证每个采样点每周可以采集一次。

与维持这些系统的微生物质量相比，一个纯化水或者注射用水系统维持电导率和 TOC 规范很少经常遇到问题。因此，取样频率通常因为微生物测试的原因而要求更严格。在电导率和 TOC 对比微生物检测中的不同采样频率差异，被记录在标准操作程序(SOP)中。

应当至少每年一次审核从水系统采样中产生的数据。审核可以了解季节性的趋势，可以基于数据分析改变取样频率提供机会，还可以调整以前设定的报警限和行动限。

#### 4.2.13 定期性能评估 [参考文献 4]

由于水或者蒸汽被应用于药品的生产中，因此我们期望这个系统应该被定期评估。评估有助于确定是否需要做出改进(例如，控制程序、设备配置、监测计划、再确认、警戒限等等)。定期性能评估(也被称为定期质量复查)的目的是：

- 在分析结果，评估趋势
- 与历史数据比较，确定数据的替换
- 评估水或蒸汽系统的控制状态
- 确定评估期变更对系统的影响
- 评定采样频率

性能评估定期执行。根据系统的性能，经常定期进行性能评估可能是一种适当的做法。

定期性能评估的内容可能包括或者涉及以下内容：

- 系统描述和产品信息
- 水或蒸汽的项目编码和它们应用的领域
- 分析结论(例如，化学微生物、内毒素等等)
- 偏差(不符合警戒限、行动限的结果，和对这些限度需要作出改变的理由)
- 控制菌评估
- 预防性维护和故障检修(包括相关日志的审查)
- 图纸审查
- 程序审查
- 会影响水或蒸汽质量(包括关键工艺运行参数和报警限度的任何变更)和需要再确认的系统变更(或者几个单个系统的结合)
- 系统确认和验证的状态

- 培训记录
- 先前的定期性能评估
- 质量控制(QC)实验室评估
- 综述/建议和行动计划
- 附录和附件
- 审核和批准

这项审核可能与相关控制软件定期评估的要求和结果合并进行,以减少对单独文件的需要。

#### 4.2.14 在整个生命期内维持确认状态 [参考文献 4]

要确保系统在整个使用期的良好运行(经验证的),需要在一定时间的运行后重复验证阶段。这应包括系统的使用,定期性能评估结果,系统变更的性质和程度,系统未来预期使用的变更,以及公司合适的质量系统。

计划中应考虑的项目包括:

- 定期检查的结果
- 系统物理状态的评估(如,泄露,标识等)
- 《操作规程》的检查
- 清洁规程的发布和有效性的检查
- 预防性维护和校验程序的检查
- 系统图纸的检查
- 关键报警的检查

维护和变更会直接影响制药用水系统,所以每次控制变更在工厂实施后应形成文件。根据对系统执行工作的意义和风险决定所需文件,测试,和确认的等级。

《工厂规程》应该将对于系统实施的工作分类,并确认每项工作的最低文件需求。工作的分类应根据工作或变更的关键性以及对于系统的潜在影响。

以下工作分类的举例,可作为《工厂规程》编写的指南:

- 维护

这是在不改变系统设计意图基础上的常规工作,典型包括“相似”件的替换。“相似”件的替换指的是替换件符合原件的一些说明即可,没有必要必须是相同的厂家和型号。例如,更换一个新厂家或型号的取样阀就可以认为是“相似”件的替换。维护是对于水系统潜在影响最小的工作。

- 改造

改造一般包括更换“不同”部件,改变系统配置或改变控制程序。更改如果不改变初始系统设计的目的,则或许不需要完整的重复验证。重复验证的程度取决于更改给系统带来的潜在影响。例如,在现有循环回路上新增加一个单独的用水点或许是一个简单的更改,如果增加的工作和初始系统设计一致,则只需要一个有限的确认。

- 设计变更

设计变更代表着对初始设计的主要改变。很多情况下，不得不修改初始系统条件，并且系统中由于改变而被影响的部分需要经过再次验证。例如，在一条纯化水生产线上增加一个去离子装置，就将会改变最终处理的效果。

表 4-3 到 4-5 列出了每个分类的典型工作。这些表格不会涵盖所有内容，只能作为《工厂规程》制定的指南。

**表 4-3 维护**

<b>制水--预处理或最终处理</b>
原水储罐的清洗/检查/衬胶
隔断阀或控制阀门（相似件）的替换/清洗/重组
取样阀（相似件）的替换/清洗/重组
仪表的替换（相似件）
现有设备（如，氯化器，过滤器，软化器，去离子床等）的相似件替换/维修/清洗
碳滤器的相似件替换/维修/清洗
替换滤芯，树脂，反渗透膜等
<b>水机</b>
仪表的相似件替换或校准
检查和水压测试
清洗，钝化和除锈
热压式蒸馏水机压缩机的替换（相似件）-不适用于多效蒸馏水机
焊缝的检查
呼吸器替换（相似件）
垫圈替换（相似件）
泵或泵密封替换（相似件）
阀门维修/替换（相似件）
管道维修/替换（相似件，不改变初始设计）
<b>储存和分配</b>
换热器的静水压测试

管道的维修/替换（相似件）
隔断阀或控制阀门（相似件）的替换/清洗/重组
取样阀（相似件）的替换/清洗/重组
垫圈，阀座或膜片的替换（相似件）/清洗/钝化/除锈
呼吸器的检查/替换（相似件）
爆破片的替换（相似件）
泄露/破裂维修，仪表（相似件）替换/校准

表 4-4 改造

<b>预处理或最终处理</b>
安装新增设备（增强能力），如新的加氯器，过滤器或软化器
<b>储存和分配</b>
安装新的用水点或拆除现有的用水点
重新布置现有用水点
改变管道路径

表 4-5 设计变更

<b>预处理或最终处理</b>
在现有系统上添加的操作单元
<b>储存和分配</b>
添加一个新的回路或子回路
安装额外的设备（增强能力），如更多的储罐

任何变更工作会使水系统暴露于环境中，或者可能影响水系统微生物的完整性，所以微生物测试是必要。测试和文件要求取决于对于系统性能和微生物完整性的潜在影响。

维护工作应包括对受影响用水点为期一天的微生物试样，这当然还要取决于其对于系统的潜在影响，根据质量单位的评估，微生物试样也有可能进行 3 天。所需测试程度应建立在质量单位评估的基础上，并且要记录在变更控制程序中。

对于改造，测试和文件要求可根据其对系统潜在影响的程度而变化。多数情况下，三天的微生物测试可满足要求。而对于大范围的更改（如，几乎是设计变更），则可能需要二到四周的测试。

化学和细菌内毒素的确认要求也应该在设施变更控制程序中详细说明。如果变更工作导致系统暴露于环境中，推荐至少要进行一次化学和细菌内毒素试样评估。如果工厂的常规试样程序涵盖了对于系统性能的影响，则没有必要进行试样。

不是所有的对于制药用水系统的维护和维修都需要正式的变更控制。不影响系统完整性的常规预防性维护，不要求其批准和文件等级与关键性变更（将系统暴露于环境中）的相同。一些预防性维护可以在工厂的常规“工作程序”下进行（如，旋转设备的润滑），其关键在于，这些工作不需要将与水接触的表面暴露于环境中或者不影响系统的设计。

关于破坏系统完整性的维护，改造或设计变更（将系统暴露于环境中），在变更控制发布前，需要根据《工厂规程》进行清洗消毒。

以下推荐是变更控制过程中的最低文件和发布要求。一般而言，文件包括在系统的原始验证中，而受变更影响部分的文件应该进行升级和核实，使之成为当前版文件。

- 变更控制过程包括各部门的批准和责任归属，再验证和文件中所说明的关键程度及风险评估等。
- 在制药用水系统上执行的不同种类工作，维护和改造的详细说明和分类。
- 每一类维护工作，改造和设计变更的确认要求。
- 所有受变更工作影响的受控图纸更新到反映真实“竣工”条件。
- 核实所有与水接触的材料满足指定要求。核实可通过检查厂家的材质证明或由材料供应商提供的其它文件来（如，发票，证明，材料单等）完成。材质证明也可以标注在部件上。支持材质证明的文件可以存档于工厂文件储存室，或作为变更控制文件的附件。
- 清洗和消毒要求
- 产品或系统的放行要求

## 5 常见问题讨论

### 5.1 原水水质

新版 GMP 第九十六条规定制药用水至少应采用饮用水。药典规定纯化水的原水通常为饮用水。注射用水的原水是纯化水。

我国制药企业使用的原水可能来源于两个途径，一是天然水如井水或地表水等，二是市政供水，需要说明的是天然水和市政供水都不一定符合国家饮用水标准，因此，制药企业可能需要先把天然水或市政供水处理成符合国家饮用水标准，作为制药用水用于设备的粗洗、中药材的漂洗等，或纯化水的原水。再把饮用水经处理制成纯化水，纯化水作为制药工艺用水用于非无菌制剂原料和设备的终洗用水等或作为注射用水的原水。

图 4-4 试图说明在制药用水生产过程当中实际的流程，系统可以是没有明显分界的一套或者是有明显分界的两套或更多，重要的是要了解实际上可能是有从不符合国家饮用水标准的水制成符合国家标准的水的过程。

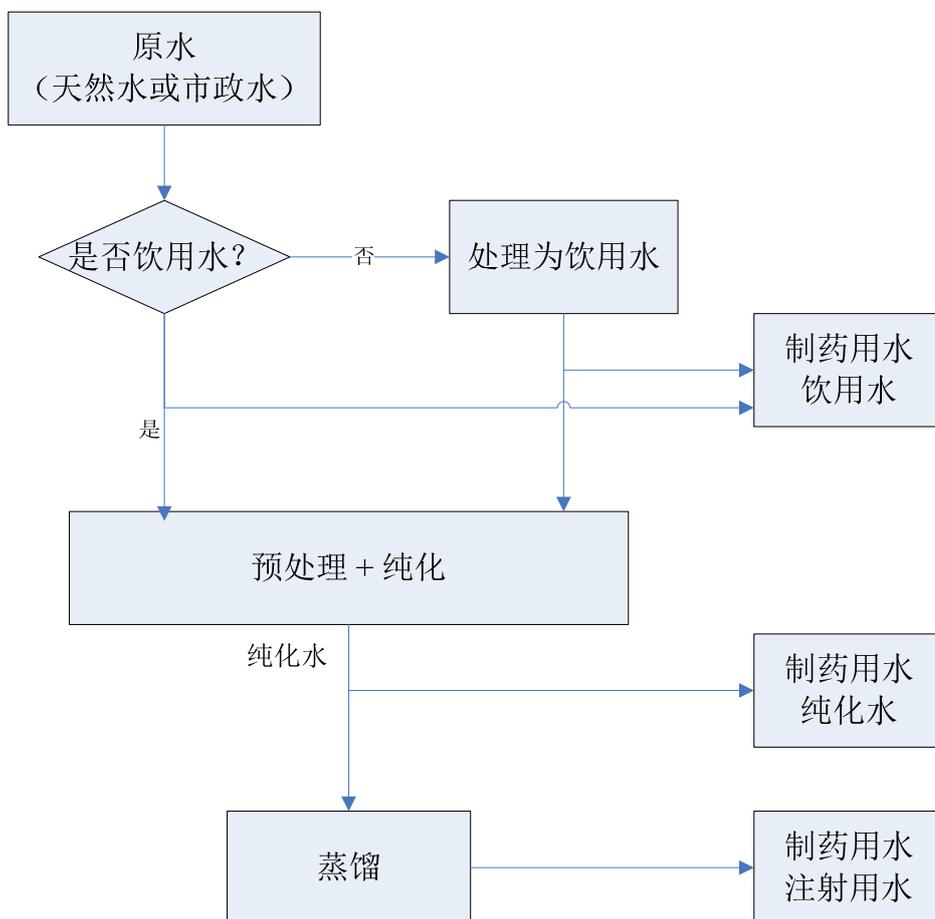


图 5-1 原水与制药用水

## 5.2 材质

对于药典规定用水（纯化水、注射用水）的储存罐和管道应用广泛应用的材料是 300 系列的不锈钢（一般为 316L）。有更高抗热性的聚偏氟乙烯（PVDF），也适用于药典规定水。

如果需要定期钝化操作，那么在整个分配、储存和处理系统中，材料的选择应当一致（都是 316L 或都是 304L 等）。

304L 和 316L 不锈钢已经成为工业上用于存储药典规定用水水罐的首选。ISPE 和 ASME BPE 认为外壳接触的夹套材料应当匹配，以避免焊接区域脱铬。

通常认为在 RO 之前是非药典水范围，其材料没有必要完全采用 300 系列的不锈钢，可以使用较便宜的塑料如聚丙烯（PP）和聚氯乙烯（PVC）它能够提高质量或降低成本。在有些条件下，采用不锈钢可能是不利的，比如软化器附近，由于有盐溶液的存在，会加快不锈钢的腐蚀。

## 5.3 粗糙度

粗糙度反映材料表面微观不平度高度特性，常用“轮廓算术平均偏差 Ra”参数。可以简单地理解为，在相同的材料表面加工处理办法下，粗糙度数值越小表明表面越平滑。

在水系统中粗糙度问题是影响水质和系统成本的一个重要因素，要求的粗糙度数值越小，对保证水质越有好处，同时成本增加也很明显，因此需要综合考虑。

由于水质的保证是一个系列因素的组合实现的。这些因素可以互相加强和支持，比如一个高流速同时高温度的系统中，可以适当地放宽对粗糙度的要求。

ISPE 的制药用水和蒸汽指南认为，一个基于合理成本的范围应是 0.4-1 微米，随着现在技术的进步，很多管材粗糙度的数值可以做到比 0.4 微米更小，当然成本会有所增加。阀门等配件也与此相似，只是做到小的粗糙度更加不容易。

## 5.4 电解抛光

电解抛光的好处有：

- 由于电解的削峰作用，可以减少金属表面积；
- 获得清洁表面；
- 用铬层对不锈钢表面进行钝化；
- 机械力会形成皱褶，皱褶的折叠层会截留杂质，电解抛光可以清除这些杂质；
- 机械抛光由于拖尾效应会隐藏一些抛光缺陷，电解抛光可以将这些缺陷显露出来。

由于电解抛光的这些好处，电解抛光在制药用水系统的管件、管道、设备中得到越来越多的应用。

## 5.5 死角

各种规定和提法甚至测量的方法不尽相同，但是目前的所有提法都不是“法规”而是工程的建议和标准。目前比较正式的一是 1993 年美国高纯水检查指南中的由主管中心开始测到阀门密封点的  $6D$ 。二是 2001 年 ISPE 水和蒸汽基准指南的从主管外壁到支管阀门密封点的长度  $L \leq 3$  倍支管直径  $D$ 。三是 2009 年 ASME BPE 的  $2D$ ，其定义是从主管内壁到支管盲端或阀门密封点为  $L$ ，支管内径为  $D$ ， $L \leq 2D$ 。

不论哪种提法，即使 WHO TRS-929 的 6.5.3 中也是一个建议而不是绝对的“要求”（“Deadlegs in the pipework installation greater than 1.5 times the branch diameter should be avoided.”），因此有必要考虑成本的付出是否必要（现在  $0D$  阀门已经批量生产，只是成本会更高一些）。

### 【延伸阅读】

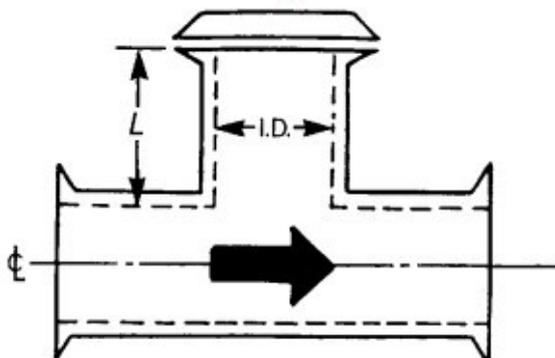
请参见 ASME BPE 2009 SD-3.11.1 原文。

Dead legs will be measured by the term  $L/D$ , where  $L$  is the leg extension from the I.D. wall normal to the flow pattern or direction, and  $D$  is the I.D. of the extension or leg of a tubing fitting or the nominal dimension of a valve or instrument. For valves,  $L$  shall be measured to the seal point of the valve. Tables SD-1 and SD-2 indicate  $L/D$  values based on the BPE definition for various tubing geometries and configurations. If a branch from a primary pipeline has demonstrated flow during cleaning and SIP, it does not constitute a dead leg.

For high-purity water and clean steam systems, an  $L/D$  ratio of 2:1 is attainable with today's manufacturing and design technology. For other bioprocessing systems, such as purification, filtration, and fermentation having cluster, block, and multipoint valves, an  $L/D$  of 2:1 is achievable. However, it may not be achievable with certain equipment and process configurations as they are currently manufactured. For this part, an  $L/D$  of 2:1 or less shall be considered a target ratio, and shall not be construed to be an absolute requirement. The system designer and manufacturer shall make every attempt to eliminate system dead legs. It will be the responsibility of the system manufacturer or designer to identify where exceptions exist or where the target ratio of 2:1 cannot be met.

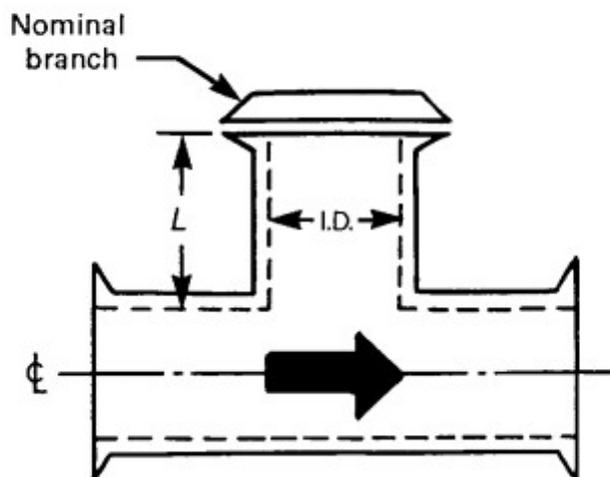
The target ratio may not be achievable for weir-type valves clamped to tees and certain sizes of close welded point-of-use valves, as shown in Fig. SD-4, illustrations (a) and (d). For the header and valve size combinations where the target value cannot be met using these configurations, a specific isolation valve design, as shown in Fig. SD-4, illustrations (b) and (c), may be required to achieve the target ratio.

**Table SD-1 *L/D* Dimensions for Flow-Through Tee:  
Full-Size Standard Straight Tee With Blind Cap**



Nominal Size, in.	Wall Thickness	I.D. (D)	Dead Leg, L	<i>L/D</i> (Dead Leg)
1/4	0.035	0.180	2.16	12.00
3/8	0.035	0.305	2.10	6.88
1/2	0.065	0.370	2.07	5.58
3/4	0.065	0.620	2.07	3.33
1	0.065	0.870	2.19	2.52
1 1/2	0.065	1.370	2.14	1.56
2	0.065	1.870	2.44	1.30
2 1/2	0.065	2.370	2.44	1.03
3	0.065	2.870	2.44	0.85
4	0.083	3.834	2.83	0.74
6	0.109	5.782	4.24	0.73

**Table SD-2 L/D Dimensions for Flow-Through Tee:  
Short Outlet Reducing Tee With Blind Cap**



Nominal Size Tee, in.	Nominal Branch Size, in.	Tee Wall Thickness	Branch Wall Thickness	Branch I.D., D	Dead Leg, L	L/D (Dead Leg)
3/8	1/4	0.035	0.035	0.180	0.85	4.71
1/2	1/4	0.065	0.035	0.180	0.82	4.53
1/2	3/8	0.065	0.035	0.305	0.82	2.67
3/4	1/4	0.065	0.035	0.180	0.69	3.83
3/4	3/8	0.065	0.035	0.305	0.69	2.26
3/4	1/2	0.065	0.065	0.370	0.69	1.86
1	1/4	0.065	0.035	0.180	0.69	3.83
1	3/8	0.065	0.035	0.305	0.69	2.26
1	1/2	0.065	0.065	0.370	0.69	1.86
1	3/4	0.065	0.065	0.620	0.69	1.11
1 1/2	1/4	0.065	0.035	0.180	0.69	3.83
1 1/2	3/8	0.065	0.035	0.305	0.69	2.26
1 1/2	1/2	0.065	0.065	0.370	0.69	1.88
1 1/2	3/4	0.065	0.065	0.620	0.69	1.11
1 1/2	1	0.065	0.065	0.870	0.69	0.79
2	1/4	0.065	0.035	0.180	0.69	3.83
2	3/8	0.065	0.035	0.305	0.69	2.26
2	1/2	0.065	0.065	0.370	0.69	1.86
2	3/4	0.065	0.065	0.620	0.69	1.11
2	1	0.065	0.065	0.870	0.69	0.79
2	1 1/2	0.065	0.065	1.370	0.69	0.50
2 1/2	1/4	0.065	0.035	0.180	0.69	3.83
2 1/2	3/8	0.065	0.035	0.305	0.69	2.26
2 1/2	1/2	0.065	0.065	0.370	0.69	1.86
2 1/2	3/4	0.065	0.065	0.620	0.69	1.11
2 1/2	1	0.065	0.065	0.870	0.69	0.79
2 1/2	1 1/2	0.065	0.065	1.370	0.69	0.50
2 1/2	2	0.065	0.065	1.870	0.69	0.37
3	1/4	0.065	0.035	0.180	0.69	3.83
3	3/8	0.065	0.035	0.305	0.69	2.26
3	1/2	0.065	0.065	0.370	0.69	1.86
3	3/4	0.065	0.065	0.620	0.69	1.11
3	1	0.065	0.065	0.870	0.69	0.79

**Table SD-2 L/D Dimensions for Flow-Through Tee:  
Short Outlet Reducing Tee With Blind Cap (Cont'd)**

Nominal Size Tee, in.	Nominal Branch Size, in.	Tee Wall Thickness	Branch Wall Thickness	Branch I.D., D	Dead Leg, L	L/D (Dead Leg)
3	1½	0.065	0.065	1.370	0.69	0.50
3	2	0.065	0.065	1.870	0.69	0.37
3	2½	0.065	0.065	2.370	0.69	0.29
4	¼	0.083	0.035	0.180	0.71	3.93
4	⅜	0.083	0.035	0.305	0.71	2.32
4	½	0.083	0.065	0.370	0.71	1.91
4	¾	0.083	0.065	0.620	0.71	1.14
4	1	0.083	0.065	0.870	0.71	0.81
4	1½	0.083	0.065	1.370	0.71	0.52
4	2	0.083	0.065	1.870	0.71	0.38
4	2½	0.083	0.065	2.370	0.71	0.30
4	3	0.083	0.065	2.870	0.71	0.25
6	¼	0.109	0.035	0.180	0.86	4.77
6	⅜	0.109	0.035	0.305	0.86	2.82
6	½	0.109	0.065	0.370	0.86	2.32
6	¾	0.109	0.065	0.620	0.86	1.39
6	1	0.109	0.065	0.870	0.86	0.99
6	1½	0.109	0.065	1.370	0.86	0.63
6	2	0.109	0.065	1.870	0.86	0.46
6	2½	0.109	0.065	2.370	0.86	0.36
6	3	0.109	0.065	2.870	0.86	0.30
6	4	0.109	0.083	3.834	0.86	0.22

## 5.6 储罐液位计

多种不同的液位计均可以用在制药用水系统的给水和预处理部分，包括简单的漂浮开关、超声波传感器、电容传感器以及差压变送器。

注射用水和纯化水储罐的液位计一般选用电容液位计、差压液位计，当没有压力影响时也有采用静压变送器测量液位的方式。电容液位计通常有杆状或软绳状物与水接触，而差压液位计和静压液位计的探头面也会与水接触。从不接触的角度来讲，超声波液位计可能是好的选择，但它的成本和耐消毒条件需要慎重考虑。

## 5.7 呼吸器和完整性测试

呼吸器用于纯化水和注射用水储罐上以减少来自空气的污染。此装置由疏水性的 PTFE 或 PVDF 滤芯防止浸湿，一般标称在 0.1 到 0.2 微米。根据 ISPE 制药用水和蒸汽的指南，应当对用于注射用水和纯化水储罐的呼吸过滤器做完整性测试，但是无须像无菌过滤器一样进行验证。根据 ISPE 制药用水和蒸汽系统的试运和确认指南，在一些非无菌的产品制造企业，可能没有呼吸器完整性测试的设备，这样以滤芯制造商的完整性证明是可接受的。

## 5.8 在线过滤器的使用

无论注射用水系统还是纯化水系统都应避免在循环系统中使用过滤器，这主要是因为过滤器本身和其上游会成为微生物的聚集地。还有一些其他问题，比如过滤器避免不了定期更换滤芯，会打破系统的完整性等。

## 5.9 流量和循环流速

流速的要求不是法规的要求，只是一个在工程上这样做会更有利于抑制微生物的生长。

管内的流速通常目的是达到湍流的状态，一般要求雷诺数大于 4000。工程实践上常使用的范围是 1m/s 到 3m/s，实际上常常是要求不低于 0.9m/s。一般也不会使用高于 3m/s 以上的流速，因为过高的流速会导致压力损失加大、管道振动、自动阀门开关冲击大等一系列问题。在用水高峰时段，短时间内回水流速低于 0.9m/s 也是可以接受。

## 5.10 在线备用循环泵

本指南不推荐在纯化水和注射用水分配系统中采用在线备用循环泵，因为安装在线备用泵难以避免在备用泵中出现死角的情况，除非两台泵频繁交替使用。与此相比，配备与循环泵完全相同的泵做为库房备用，当需要更换时更换并配以适当的冲洗消毒方式是一种更好的选择。

## 5.11 循环温度

新的法规，包括新版 GMP 和 2010 版药典附录 XVI 制药用水一节都举了一个关于温度的例子，

药典：“注射用水的储存方式和静态储存期限应经过验证确保水质符合质量要求，例如可以在 80℃ 以上保温或 70℃ 以上保温循环或 4℃ 以下的状态存放。”

新版 GMP：“纯化水、注射用水的制备、贮存和分配应能防止微生物的滋生。纯化水可采用循环，注射用水可采用 70℃ 以上保温循环。”

温度的选择很重要，尤其对于注射用水。有研究认为 15-55℃ 是最适合微生物生长的温度范围，所以应避免。高于 85℃ 易于出现红锈，也应避免。

## 5.12 电导率的在线测量和离线测量

在药典附录 VIII S 制药用水电导率测定法中明确指出：“可使用在线或离线电导率仪”。

对于电导率很低的高纯水（例如电导率 < 0.2 $\mu$ S/cm），离线测量的数值会与在线测量值有比较大的差别，这是可能的也是正常的，可能最大的影响因素是空气中的 CO<sub>2</sub> 溶入水中由于离子的作用产生导电性。

## 5.13 TOC 的测量方式

在药典附录 VIII R 制药用水总有机碳测定法，指出：“采用经校正过的仪器对水系统进行在线监测或离线实验室测定。在线监测可方便地对水的质量进行实时测定并对水系统进行实时流程控制；而离线测定则有可能带来许多问题，例如被采样、采样容器以及未受控的环境因素（如有机物的蒸气）等污染。由于水的生产是批量进行或连续操作的，所以在选择采用离线测定还是在线测定时，应由水生产的条件和具体情况决定。”

按目前药典的规定，采用离线 TOC 是可以的，甚至不测 TOC 也是可以的（纯化水项下要求说：以上总有机碳和易氧化物两项可选做一项），在线设备也是比较昂贵的，但是考虑到技术发展的趋势、在线离线在人力管理上的成本对比，建议具备条件的企业应该采用在线测量的方式。

## 5.14 消毒方式的选择

对于储存和分配系统，一般要求定期消毒。根据监测到的微生物情况，可以制定正式的消毒周期。消毒也可以在微生物指标达到“行动限”时进行。

### 5.14.1 使用化学品消毒：

可以用浓度为 5%的过氧化氢。也可以用 1%或更低一点的过氧乙酸。商业上可以用这些化学品的多种不同混合液或其它化学品达到消毒目的。100ppm 的氯溶液能非常有效的杀灭有机体，但是分配系统中一般不用，这是因为会引起不锈钢的腐蚀问题。

验证消毒剂已去除十分关键。进行足够的冲洗后，可以用适用的指示剂进行检查是否已经有效去除了添加的消毒化学品。

### 5.14.2 臭氧消毒：

用臭氧进行消毒可以定期也可以连续：储存灌一般是连续用臭氧处理，然后在分配回路或个别使用点前用紫外照射进行去除。分配系统可以定期消毒，如果必有的话，关闭紫外线并增加臭氧浓度，使臭氧流经分配回路进行循环。浓度很低的臭氧（0.1 to 0.2 mg/l）就可将微生物生长控制到 1 CFU/100ml。定期消毒可能需要 1ppm 的浓度，特别是在生物膜必须去除时。

采用臭氧消毒时，臭氧的加入不要通过喷淋球，防止臭氧过快分解。

### 5.14.3 热消毒：

已经发现将水处理系统加热来进行定期消毒非常安全有效。消毒的频率将取决于许多因素。

- 系统设计
- 分配系统的大小
- 系统组件
- 系统中水的量
- 水的使用频率（周转量）
- 循环水的温度

每个分配系统必须开发自己的微生物特征，制定消毒周期和频率时也必须适合系统。

消毒最简单的方法是将分配系统中的循环处理水加热到  $80^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ ，并将此温度保持一段经过验证的时间。已经证明加热消毒的方法非常有效，如果设计合理也是很经济的。进行消毒循环所需的控制可以自动也可以手动。

因为在纯化水中发现的菌体类型，因此无需使用蒸汽来有效的杀灭微生物。分配管道的蒸汽消毒可能需要额外的排水排气阀，而且相对其它要求可能会需要更高的承受压力等级。储存罐本身的性质决定了更容易进行蒸汽灭菌，而且即使没有必要这种操作也很普遍。

热循环系统是连续消毒的。因此，消毒要求应当根据微生物检测结果，或者是在系统离线了很长时间并且回路温度已经降到验证范围以下时进行。

根据工艺水的规定指标，应当为“冷”系统指定一个初期保守消毒频率。通过微生物测定确定了系统的运行特性之后，就可以制定例行消毒频率了。

#### 5.14.4 初始消毒（环境温度系统）：

蒸汽消毒有可能是最可靠的消毒方法。但是，并没有要求对纯化水或 WFI 系统进行蒸汽消毒。

建议将下面的过程作为环境温度系统下热水消毒的一种可选方案。

在不锈钢系统钝化后，立即用高温（ $80^{\circ}\text{C}\pm 5^{\circ}\text{C}$ ）的工艺水冲洗系统，并打开所有阀门冲洗使用点。一般需要达到冲洗水检测表明没有检出钝化化学品或者进出电导率相当。这即是系统的初始消毒。

一旦用化学试验确定工艺水水质的化学特性已经达到，那么应当在每个组件、使用点及储存灌之后采取微生物样本。初步取样应当表明每个取样点所在的分配系统中都没有活菌污染。这点一经完成，应当立即将系统降到其操作温度并使其稳定。

### 5.15 储罐的周转（循环）率

罐子的大小一般依据经济考虑以及预处理量。从细菌角度看，罐子越小越好，因为这样周转（循环）率就越高，这就降低了细菌生物的可能性。如果罐用臭氧处理的话，还会缩减表面积，而使臭氧更容易穿透水。

一般的实践是每小时周转 1-5 罐。对于使用外部消毒或抛光设备的系统来说，周转（循环）率可能很重要。

当在消毒条件下储存时，包括热储存或臭氧，周转（循环）率不是很重要。在微生物生长受限的条件下，如冷储存（ $4-10^{\circ}\text{C}$ ），它也不重要，但是这些必须用文件证实。

一定的储存罐周转（循环）用来消除死区。

### 5.16 保证正压

保证正压是防止由取样口、用水点发生空气进入水系统的关键，也是防止微生物污染的一个手段。

保证正压要从多方面想办法，设计、安装时就要充分考虑到用水高峰用量、用各种技术手段限制单个用水点的最大用量，使用时要加强管理避免超量用水。

适用时，采用加入净化氮气也是办法之一。

### 5.17 取样阀

取样阀的设置需要注意到：

取样阀的设置应当采用与主阀门一体的阀或注意与管道的连接，避免出现死角。

主循环的取样阀只在需要时设置。

取样阀应当安装在需证明水质符合药典要求的位置。

**【延伸阅读】**

ASME BPE2009

SD-4.11.6 Critical Design Criteria for Point-of-Use Assemblies

(d) Sample valves should be integral to the design of the primary valve in order to reduce dead legs in the system.

(e) Sample valves should be installed only as needed on the main loop.

(f) Sample valves should be installed where water is utilized for the process to demonstrate water quality compliance to compendial monographs.

## 5.18 球阀的使用

球阀曾经大量用于水系统，这是有缺陷的，主要是因为球阀关闭时导致一部分水被封闭在其中，长期会增加微生物风险，再者其阀杆的密封也是一个问题。

但需要说明的是卫生球阀在制药用蒸汽系统中是可以使用的，原因是隔膜阀在蒸汽压力常常会损坏，球阀虽然在卫生程度方面比不上隔膜阀，但它在安全方面的长处让我们可以接受在卫生方面的略有不足。

## 5.19 余氯的控制

余氯对反渗透的破坏是很大的，一般对余氯的要求是 $<0.1\text{mg/L}$ ，具体的膜可能会有差别，注意区别。

可以使用余氯检测仪或氧化还原检测仪监测余氯的含量，当检测到氯含量超限时，激活报警并停止高压泵。

## 5.20 注射用水制备系统工作压力

国内常用多效蒸馏水机制备注射用水，但经常工作在 $0.3\text{MPa}$ 的工业蒸汽压力下，一是多效蒸馏水机的节能特性发挥不好，二是低压力下一些多效蒸馏水机的依靠汽速分离的效果也没有得到充分发挥，这是一个需要引起关注的问题。

## 5.21 水系统压力容器安全

压力容器安全问题应该在任何领域得到重视，在制药用水系统中也是一样。应该注意仔细核实水系统中压力容器的设计参数和使用参数以及设计、制造资质防止安全问题的产生。

## 5.22 如何看待注射用水降温再升温的流程

目前，以前我们大量使用的注射用水先用降温换热器降温，到用水点使用，再升温到高温回热罐的作法受到了比较大的质疑，这里试图从风险的方面说明在特定情况下这种方式的适用性。

首先，理解工艺是非常重要的。这种流程图（图 4.5）反应的是设备管道仪表的设置，其工艺实质仍是高温系统，只是在用冷水时才是常温（或低温）状态，其它时间仍是高温状态，这种情况是可行的。

其次，风险分析和控制是非常重要的。实际上我们担心的风险可能主要来自两方面，一是室温的水会“变质”、会“微生物增长”，二是“室温”这段管道时间长了会有利于微生物的滋生。

其实，室温的水在低温的管道里停留时间有限，比如流速是 1.5m/s，那么 5 分钟流过的管道长度是  $5 \times 60 \times 1.5 = 450$  米，对于一般的工程来说，已经进入了热的状态，那么 5 分钟的时间里微生物会增长到什么不可接受的程度呢？应该是不会的。

再看“室温”这段管道是怎么样的？前面提到，重要的是理解工艺，当不用冷水时，这段“室温”的管道也是高温的，那么实际上就是更多时间这段管道也是处于高温状态，也是巴氏消毒状态，因此风险也是得到控制的（如果每日工作时间 8 小时，则实际每日运行在高温状态的时间超过 16 小时），但对企业来说，验证到底多少时间的低温不会造成水质不合格，然后控制低温时间不要超过此时间长度是非常重要的。当然由于管径、流速、温度等条件不同，设计的不同，每个系统的这个时间长度都不一定是一样的。

当然此种系统运行中的能耗相对较大是一个需要考虑的问题，尤其使用点的温度越低能耗问题越大。

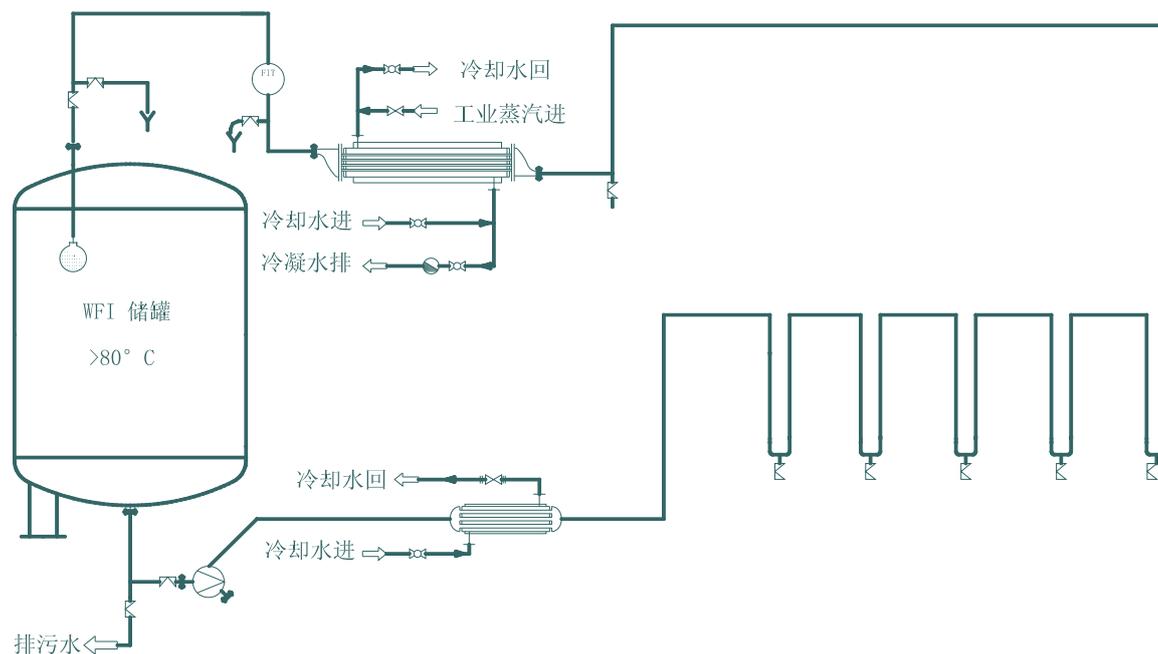


图 5-2 流程图一

在前述的基础上，再看下面的设计：

此设计与上面相同之处都有低温的存在，但又都属于高温系统，当用水时，冷水在供水环路中流动，不用水时恢复高温运行。在恢复高温之前先把低温运行长时间后的冷水排掉。恢复高温运行后，回罐的水量和回管的水量可以成一定比例，既保持有水对罐上封头的喷淋，

又要保证管中有一定的流速，这是一个节约投资并且节能的方案，尤其适合血液制品类需要 4-20℃用水的情况。实际上，这两种流程在国际上大量使用，也都是 ISPE 推荐的方式。和本节前面的流程一样，一定要求有相当长的时间是运行在高温状态下（其实相当于比较密集的消毒）。

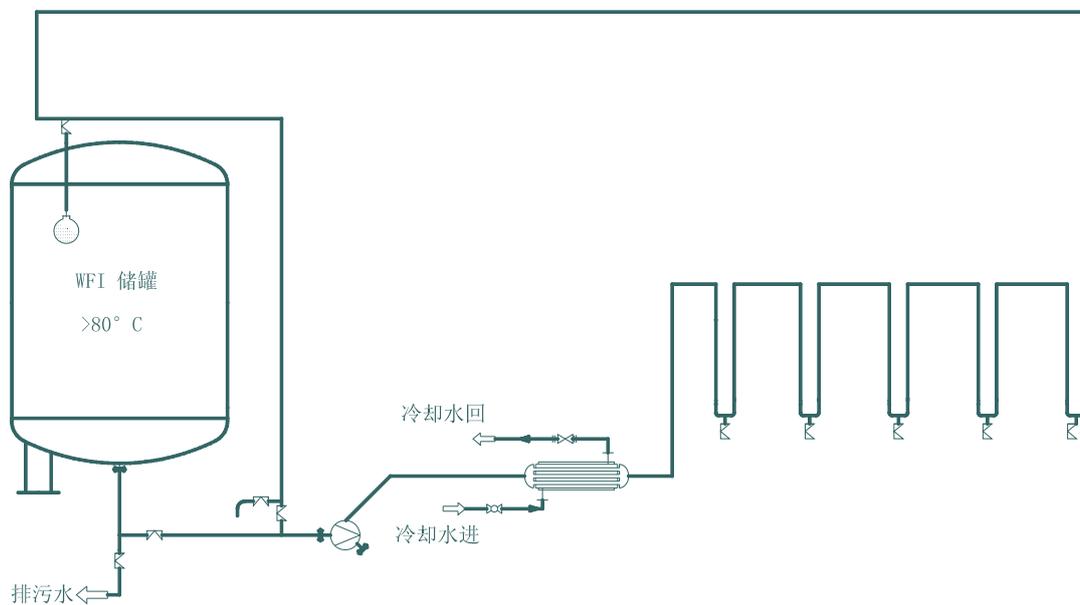


图 5-3 流程图二

## 6 附录

### 6.1 水的化学与微生物基础知识

#### 6.1.1 物理和化学性质

##### A. 色

水本身是无色的，只有在水层很很深时才显示出深蓝色，但当其受到污染时会有颜色。

##### B. 悬浮物与浊度

水中的悬浮物是各种水处理工艺中都需要监督的项目，否则会影响水处理设备的正常运行。测定悬浮物较易的方法是测定浊度，浊度的大小除了于水中的悬浮固体有关外，还指示水中胶体，它实质上是这两类物质的综合指标。

##### C. 溶解固形物

溶解固形物是指水中除溶解气体外各种溶解物的总量。它是一种理论上的指标。

##### E. 含盐量

含盐量表示水中含有溶解盐类的总和，有两种表示法：其一是摩尔表示法，即将水中各种阳离子（或各种阴离子）均按带一个电荷的离子为基本单元，计算其含量（mmol/L），然后将它们全部相加；其二是重量表示法，即将水中各种阴、阳离子的含量换算成 mg/L，然后全部相加。

##### F. 矿物残渣

矿物残渣是表示水中溶有矿物质的总量。含盐量和矿物残渣量两种指标都是根据水全分析结果进行计算的，不易用于运行监督，因为全分析是繁重的工作，费时又费力。

- 蒸发残渣

这是指将过滤过的水样在一定条件下蒸干所得的残渣量。它与水中溶解固形物相似，但不完全相等，因为在测试条件下（105~110℃），有许多物质的湿分和结晶水不能除尽，某些有机物会发生氧化。在蒸发残渣中，水中原有的碳酸氢盐都转变成了碳酸盐。

- 灼烧残渣

这表示蒸发残渣在 800℃时灼烧所得到的残渣量。蒸发残渣量和灼烧残渣量之差称为灼烧碱量，它大致的表示有机物量。

##### G. 电导率

衡量水中含盐量最简便和迅速的主法是测定水的电导率，因为组成天然水含盐量的主要物质为离子，而离子具有导电性能，所以，水溶液的电导率可以间接的表示出溶解盐的含量。水本身的电导率非常小，所以只要水中含有少量杂质离子，它的电导率便可反映水中杂质离子的多少。一般情况下水的电导率越大，其含盐量也就越大，但仅靠电导率不能计算含盐量，

因为水电导率的大小除了与水中离子含量有关系,还决定于离子的本质。电导是电阻的倒数,电导率是指一定体积溶液的电导,具体来说就是面积为一平方厘米的两片平板电极插入溶液,相隔 1 厘米时溶液的电导。电导率的单位为欧姆<sup>-1</sup>·厘米或写为 us/cm。测定电导时必须注意以下两点:

水中溶解气体虽不属于含盐量,但有些气体溶于水时会产生离子,例如 CO<sub>2</sub> 和 NH<sub>3</sub>,所以他们的存在会反应在电导率的数值上。

用电导率的测定值推算水中含盐量精确性并不高,这主要是因为电导率的大小受溶液浓度、离子种类及价、温度(水中离子的导电性能与温度有较大关系,因此正确的表示法应标有温度,或将它换算至某一标准温度)和测量方法的影响很大。但对于同一水质电导率同含盐量有比较固定的关系,可先通过在实验室求得在一定条件下电导率同溶解固体量之间的关系曲线,然后便可根据任一水样的电导率从曲线上求得它的含盐量的近似值。对于含盐量很小的水,有时检测的电导率表示呈 NaCl 的相对含量。它的涵义是假定水的电导都是由于水中溶有 NaCl 的关系,因此将测得电导率换算成 NaCl 的含量。

对于一般淡水,在 PH5-9 范围内电导率同溶解盐大致成本比例关系,其比值为 1 微欧姆/厘米相当于 0.55-0.9 毫克/升,一般均以温度 25℃ 为准,温度每变化 1℃,大约变化 2%,在其他温度下需加以矫正。各种不同离子每毫克/升所相当的电导率见下表:

表 6-1 各种离子每毫克/升相当的电导率 (25℃)

阳离子	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	NH <sub>4</sub> -N	Ca <sup>+</sup>	Mg <sup>2+</sup>	
电导率 (us/cm)	2.13	1.84	5.24	2.60	3.84	
阴离子	Cl <sup>-</sup>	F <sup>-</sup>	NO <sub>2</sub> -N	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	CO <sub>3</sub> <sup>=</sup>	SO <sub>4</sub> <sup>=</sup>
电导率 (us/cm)	2.14	2.91	5.10	0.715	2.82	1.54

## H. 硬度

硬度是指水中某些易于形成沉淀物的金属离子,它们都是二价或二价以上的离子。天然水中,形成硬度的物质主要是钙、镁离子,所以通常认为硬度就是指两种离子的量。水的硬度在工业上危害性极大,容易在设备的受热面上形成水垢,在纺织和造纸等制造工业上影响产品质量等。所以,对各种工业用水都有小的硬度要求。

硬度单位采用物质量的浓度来表示。

$$H=n(1/2 Ca^{2+})+n(1/2 Mg^{2+})/V \quad \text{mmol}/(\text{PPm Ca Co}_3)$$

因工艺的需要,水的硬度可区分为以下几种:

- 全硬度

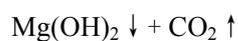
它指水中钙和镁离子的总量,有时简称硬度。其值就是上式计算出的数值。

- 碳酸盐硬度与非碳酸盐硬度

碳酸盐硬度指水中钙、镁的碳酸盐和碳酸氢盐之和;非碳酸盐硬度指全硬度与碳酸盐硬度之差,它通常等于钙、镁的硫酸盐和氯化物;

- 暂时硬度和永久硬度

暂时硬度指水经长时间煮沸后沉淀下来的那一部分硬度。



由这两个反应可知，长期煮沸使水中钙、镁的碳酸化合物含量减少，故暂时硬度的意义与碳酸盐硬度相近。因为  $\text{CaCO}_3$  在水中可少量溶解。

永久硬度指全硬度与暂时硬度之差，故它与非碳酸盐硬度相近。

## I. 碱度与酸度

碱度表示水溶液中可用酸中和的物质含量。在水净化过程中，会经常见到物质有氢氧化物、碳酸盐和碳酸氢盐等；在天然水中的碱度主要是碳酸氢盐，有时还有少量腐殖质类弱酸盐。碱度是用滴定法测定的，分甲基橙碱度和酚酞碱度。甲基橙的指标终点约为  $\text{PH}=4.3$ ，水中  $\text{OH}^-$  几乎完全中和成  $\text{H}_2\text{O}$ ， $\text{HCO}_3^-$  和  $\text{CO}_3^{2-}$  几乎完全中和成  $\text{H}_2\text{O}$ ， $\text{CO}_2$ 。

- $\text{OH}^- + \text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{O}$
- $\text{HCO}_3^- + \text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2 \uparrow$
- $\text{CO}_3^{2-} + 2\text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2 \uparrow$

酚酞的指示终点约为  $\text{PH}=8.3$ ，水中  $\text{OH}^-$  仍能中和成  $\text{H}_2\text{O}$ ，而  $\text{CO}_3^{2-}$  只能中和成  $\text{HCO}_3^-$ ，

- $\text{CO}_3^{2-} + \text{H}^+ \rightarrow \text{HCO}_3^-$

所以，用甲基橙为指示剂测得的碱度是水中全部碳酸盐和氢氧化物，故称全碱度（简称碱度）或甲基橙碱度（M）；用酚酞为指示剂测得的碱度成为酚酞碱度（P），它表示氢氧化物和碳酸盐的一半。单位是  $\text{PPmCaCO}_3$ 。

酸度表示水溶液的碱中和容量，它是由于水中含有强酸、强酸弱碱盐类、弱酸和酸式盐而形成。天然水中通常只有弱酸  $\text{H}_2\text{CO}_3$  及碳酸氢盐酸度；有时还有强酸酸度，如  $\text{H}_2\text{SO}_4$  和  $\text{HCl}$ 。

### 6.1.2 有机物和微生物

#### A. 前言

制药用水很大的工作在于控制有机物和微生物，需要从几个角度考虑对其控制：进入系统的方式、产生的方式、生长的方式等。有机物可能是随给水进入系统，也可能由系统结构中的非金属物质浸出。微生物可能是随给水进入系统也可能是系统中繁殖生长的，微生物可分为可繁殖和不可繁殖两类。可繁殖的是在一定条件下会增殖；不可繁殖有机物是可繁殖微生物的产物或分解物的衍生物。

首先考虑水源，通常井水有机物含量不会很大，而地表水可能含有较高水平的有机物，并且有机物的组成和数量可能受季节变化影响很大。

市政自来水通常是经氯处理的，因为氯的存在，其中的微生物含量是比较低的，微生物的生长通常也是受到抑制的。

其次,水和预处理系统中存在微生物生长控制问题。多数预处理系统都设计在水中加入氧化剂,以降低微生物生长的可能性。对于不含微生物控制因素的原水处理设备,必须有特殊的设计和保养要求,包括建造材料、流程、消毒方法和监控方法等。

## B.有机污染物 [参考文献 5]

水源中存在的有机污染物有:

- 细菌污染

通常用“每毫升可繁殖微生物总数”或“单位体积菌落数(CFU)”表述。假定每个菌落是由一个细菌形成的。

- 热原污染

热原是可以使哺乳动物发热的一种物质。热原通常是内毒素、细菌细胞生长时候脱落的有机化合物(脂多糖类)、或者是死细胞残留物。它们是化学和物理特性稳定,并且在能杀死细菌的条件下也不一定被消灭的。它们的分子量可能会变化,通常在 12,000-320,000。热原水平通常是用每毫升的内毒素单位(EU)来量化。制药工业对热原非常关注,因为高浓度的热原会导致人体不良反应,引起发烧甚至晕厥或死亡。

- 总有机碳含量

TOC 用于测量水中有机污染物,其单位是 mg/l 或 ug/l。TOC 可直接测量可氧化的有机物质。TOC 是一个非常精密的测量方法,用在复杂的水处理系统中防止有机物对水质的不利影响。对于微生物污染物来说,TOC 不是一个很好的测量方法。

- 不溶的有机化合物

有机物既有天然物质的分解产物也有人造化合物(如:油或杀虫剂)的产物。天然存在的有机物包括:鞣酸、腐植酸以及富里酸。它们可以影响水的感观性能(如:导致颜色变化),在正常浓度时,它们不会影响健康,除非它们与特定卤素联合。在有游离卤素(主要是氯和溴)存在的条件下,它们会形成氯化碳氢化合物以及三卤甲烷(THMs),这些是疑似致癌物质。

### 6.1.3 有机物的去除 [参考文献 5]

有许多技术可用于去除有机物质,它们有各自的优点和缺点。用氯和氯胺去除微生物污染是最常见的,这将在下一部分讲到。用于去除一种或多种其他类型有机物质的处理方法有:

- 臭氧

臭氧的氧化力是氯的两倍。它能预防微生物的生长,同时还可以降低有机物的浓度。在预处理系统通常不使用臭氧,因为优先选择氯并且臭氧会使建造材料老化。在设计要求部分有更全面的讨论。

- 强碱离子交换

离子交换树脂是有机物的清除器和捕捉器,它包含强碱阴离子树脂并能用氯化钠溶液再生。多数天然存在的有机物有轻度的阴性负载性,并可被阴离子树脂吸附。树脂吸附有机物后,有机物可在再生过程中被高浓度的氯化物置换。

优点：能去除多数天然有机物；能再生

缺点：存在盐水和有机物溶液的处理问题；对再生用化学试剂有要求；再生后会有盐水残留

- 碳

含有活性炭的碳床可通过将有机物吸附到碳上来去除它们。当碳的吸附能力降低时，必须定期的更换它们。当用于去除有机物时床层高度不得低于 2m，流速一般在 10-15m/h 左右。

碳也是用于去除氯的一种方法。

- 微滤

微滤包括：深度微型过滤器、褶皱过滤器、错流过滤膜单元。这些过滤器能去除大小为 0.1um-100um 的颗粒，因此可捕获细菌、贾第鞭毛虫属包囊以及大分子量有机物。深度和褶皱过滤器让水流过一个与水流方向垂直的纤维壁。根据过滤器孔的大小，颗粒被这些过滤器外壁捕捉，或在过滤器壁内部被捕捉（深度过滤器）。过滤器会被这些颗粒填满，此时就需要更换一个新过滤器。错流微滤是使水以过滤介质平行的方向流动，不能通过过滤器的大颗粒就会从系统中逐出，进入被排掉的浓缩流中（通常是给水的 5-10%）。这就使得过滤器可以自洁，并减少更换过滤器的频率。

- 超滤

超滤过程通常可以理解或与膜孔径相关的筛分过程。它介于纳滤和微滤之间，定义域为截留分子量为 500—500000 左右，相应的孔径大小分 2 纳米-100 纳米。在一定的压力下，当水流过膜表面时，只允许水、无机盐和小分子物质透过膜，而阻止水中的悬浮物、胶体、蛋白质微生物等大分子物质透过，以达到净化分离的目的。超滤作为一种能够将溶解进行净化、分离或是浓缩的膜透过法的分离技术。超滤可用于去除水中的有机物和细菌，以及病毒和热原。错流超滤是使水以过滤介质平行的方向流动，不能通过过滤器的大颗粒就会从系统中逐出，进入被排掉的浓缩流中（通常是给水的 5-10%）。这就使得过滤器可以自洁，并减少更换过滤器的频率。在进入 UF 系统前，UF 膜需要去除给水中的所有悬浮固体。

优点：有效的过滤屏障；无副产物；可以在有氯存在的情况下工作。

缺点：膜的费用高；一直有 10%的浓缩流；是微生物生长源。

- 反渗透

反渗透（Revers Osmosis 简称 RO）的孔径达 0.0001 微米，因此它不但能将有机物、胶体、微粒、细菌、病毒、热原等脱除，更能将水中的盐类基本上除掉，因此反渗透技术目前在制药行业使用的纯水和超纯水的制备也日益增多。如果在要求去除阴离子和/或阳离子的预处理系统中包括使用 RO 技术，对去除有机物和微生物杂质是非常有效的。其优点及缺点同超滤差不多，但是对氯的耐受性取决于膜本身特性，要考虑是否在进入 RO 系统前将余氯去除。

### 6.1.4 微生物生长的控制 [参考文献 5]

预处理系统中控制微生物生长的方法有定期消毒、紫外（UV）光以及氯/氯胺。

## A. 定期消毒

采用排定的时间表或者根据需要使用定期消毒的方法，它包括：热消毒、化学试剂消毒、介质的再生或更换、冲洗或排放。用加热的方法，美国药典中的指示有机物是在 60℃ 以上被杀死，并且大部分致病有机物会不能增殖。当温度大于 80℃ 时，会全部杀死。在该温度下的消毒时间是 1-2 小时。总的循环时间包括加热和冷却时间可能是 4-8 小时。具体的温度和时长需要根据特定元件或设备的特性确定，热消毒的方法通常在碳床、过滤器以及分配系统中使用。随着技术的发展，现在 RO 和 EDI 也有能承受热消毒方式的产品得到应用。

化学消毒剂（当不可使用氯时）包括：过氧化氢、碘、氨基化合物以及有机或无机的高氧化性化合物。消毒时间是 0.5-4 小时，还有附加的消毒剂添加时间及将其从系统中冲洗干净的时间。总循环时间可能是 8 小时。具体的药剂浓度、消毒时间需要根据特定元件或设备的特性确定。

为将微生物生长降到最低而进行的温度控制可使两次消毒的间隔时间延长。低于 15℃ 的温度将降低微生物的生长。防止滞流和盲管也能将微生物的生长降到最低。在停机期间，各个操作单元可采用循环回路。

特定的定期消毒方法（如：再生、更换介质以及排水）的次数取决于设备以及特定的设计。

所有的消毒方法（消毒的频率和消毒的时长）是根据系统和消毒剂来定的，并且必须是经验证的。

## B. 紫外灯

由于使用方便，紫外灯处理是很普及的控制微生物和消毒的形式。水以控制的流速暴露在紫外灯下。紫外灯可以灭活微生物的 DNA，阻止复制并因此使细菌减少。在预处理系统中，当氯/氯胺以及热法无效或不可行时，使用紫外。进入紫外的给水必须没有悬浮固体，因为它们可以“遮避”细菌阻止紫外光的充分接触。紫外通常用于控制 RO 的给水（它是不可用氯或热法控制的），还用于控制在系统停顿时非氯处理的循环水。紫外在处理的水中没有残留，因此只有在紫外光可直接接触微生物时才有效。

## C. 氯

在市政水配送前或期间，经常使用氯消毒水。向系统中添加剂量水平为 0.2-2.0ppm 的氯以杀死细菌。为了保持“杀死的可能性”，会添加过量的氯以维持供应的水中氯的残留。在偏远的水配送点，氯的目标水平大约是 0.2-0.5 ppm；但是，如果供水严重的污染了有机物，氯可能会反应并形成特定的氯化碳氢化合物（三卤甲烷或 THM's）。其他情况下，氯会消散并且在市政分配系统的偏远端点氯的残留为 0。在原料水以及去除氯之前的预处理系统中应监控氯的浓度。

分子氯对水纯化系统中的元件有不利影响。它会导致超滤和 RO 中使用的膜变质，尤其是聚酰胺膜。尽管在饮用水中的氯浓度适当的情况下，它还是可以导致去离子树脂的降解、脆化和失去产能（氧化率随树脂类型不同），树脂降解等。它还会腐蚀不锈钢，尤其是在升高的温度下，并可能在蒸馏系统中携带到产品中并污染产品。因此在多数生产纯化水的系统中，会考虑在某个点去除氯。

优点：低成本；通用的处理办法；与市政水处理一致；维持残留；易于检测以及维持含量水平。

缺点：能产生 THMs；对所有有机物都没有影响；许多终处理系统中都不接受有残留氯。

去除氯的两个主要方法是：活性炭和还原作用（常用亚硫酸盐）。

活性炭是通过将氯吸附到碳床上的碳颗粒上来去除氯的。也有一些将氯还原成氯化物的还原作用。去除效率取决于碳床深度、表面速度以及碳的吸附能力。以吸附率为基础进行设计时，在同样的操作下，通常对氯的吸附要比对有机物的吸附快得多。基于去除氯的考虑，对空床体积的设计是床深为 2-3 英尺 (0.61-0.91 m) 以及水流速为 2-4 gpm/ft<sup>3</sup> (270-540 l/min/m<sup>3</sup>)。碳床体积应在吸附能力和更换碳床的频率间平衡。

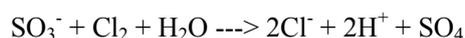
需要定期消毒碳床。因为用碳法去除氯为微生物的生长提供了极好的条件：流速低、温暖的介质以及大量的营养。消毒频率在每天到每周几次或更少时，热法（要么是蒸汽，要么是 85 度以上的热水，用蒸汽时可用工业蒸汽，但通常是不用的）消毒是有效的。有一个适当的消毒计划，那么碳床的微生物生长是可以控制的。消毒后，在重新启用碳床前，应冲洗碳床以除去粉末状的部分活性炭。

优点：能去除低分子量的有机物；去除颜色；能有效的去除氯；技术不复杂；成本相对较低。

缺点：有很高的增加生物负荷的可能性；介质成本较高；脱落的细粉需要在下游过滤；失效的活性炭需要定期更换。

#### D. 还原作用

添加还原剂可以减少氯或氯化物，一般来说选择亚硫酸盐（通常是重亚硫酸钠）作为还原剂。化学作用是：



添加亚硫酸盐也需要相应的 pH 调节步骤。形成的氯化物和硫酸盐需在后续的去离子化步骤或 RO 中去除。

优点：能有效的去除氯；比热法消毒的成本低；无再生或更换的要求；运行成本低

缺点：技术上较为复杂；有一些化学试剂处理，包括：重亚硫酸钠以及调节 pH 的酸/碱；由于在亚硫酸盐添加槽中有微生物生长的可能性，则需要频繁的（<5 天）配制亚硫酸盐溶液；加料系统和监控器的成本较高；比用完即可丢弃的碳的成本要高

#### E. 二氧化氯

二氧化氯（ClO<sub>2</sub>）是一种橙黄色气体，具有类似氯的刺激味，易溶于水，其溶解度是氯气的 5 倍。当浓度低于 10mg/L 时是较为安全的，因为二氧化氯浓蒸汽在表压 41Kpa 时会爆炸，一般水处理使用的浓度在 4mg/L 以下。二氧化氯（ClO<sub>2</sub>）易挥发，稍一曝气就会从溶液中溢出。气态、液态的二氧化氯（ClO<sub>2</sub>）均易因温度升高、曝光而发生爆炸，在空气中的体积浓度超过 10% 便有爆炸性，故在现场制备时要注意即时使用。二氧化氯水溶液的颜色随浓度的增加由黄绿色变为橙色。

二氧化氯 ( $\text{ClO}_2$ ) 是一种高效的氧化剂, 其氧化能力是氯的 2.3 倍。他与有机物作用时, 发生的是氧化还原反应, 而不是取代, 其结果是把高分子有机物降解为有机酸、 $\text{H}_2\text{O}$  和  $\text{CO}_2$ , 二氧化氯则被还原成氯离子。几乎不形成三卤甲烷 (THMs) 和四氯化碳等突变和致癌物质, 这是与氯相比其最大的优点。

二氧化氯 ( $\text{ClO}_2$ ) 的另一个特点是, 用于杀菌时药效有持续性, 可保证在较长的时间内抑制微生物的再繁殖。二氧化氯 ( $\text{ClO}_2$ ) 对细菌、病毒有很强的灭活能力, 杀灭率达 100%。二氧化氯 ( $\text{ClO}_2$ ) 杀菌效果在 pH6~10 范围内不变, 此时  $\text{ClO}_2$  以溶解气体在水中存在, 不水解。当在 pH8.5~9.0 范围内的杀菌能力比 pH 值为 7 时更有效, 故在较高 pH 使用较氯效果要好。

需要考虑是在进膜之前是否需要去除。

## 6.2 钝化

钝化作用是通过强氧化性的化学试剂如硝酸, 来强化钢表面的。酸可减少钢表面的酸可溶性物质, 使得表面的高反应性的铬处于复合氧化物形式。

铬镍不锈钢系统建立后, 焊接处理会破坏存在的钝化膜, 降低材料抗腐蚀的性能。钝化就会修复那些被破坏的抗腐蚀材料表面的完整性。

在铬镍不锈钢表面形成一个钝化膜是非常重要的, 它可以将材料的抗腐蚀性提高到最大。

化学和电化学加工都可用于形成氧化物膜。铬氧化物膜的厚度范围通常是 0.5-5.0 nm, 平均在 2.0-3.0 nm。铬氧化物中的铬和铁的原子百分数比例至少是 1:2 (或 2 以上)。

### 6.2.1 钝化程序

钝化程序有很多种, 但它们有共同的主要步骤:

- 清洗除油 (常用碱性类溶剂)
- 清水冲洗
- 酸洗 (实际的钝化步骤)
- 最终的清水冲洗

### 6.2.2 常用溶剂

硝酸是一种强氧化酸, 它是钝化作用最常用的酸。它除了能产生游离铁表面, 还能提供钝化作用所需的氧化环境。由于硝酸是腐蚀性的化学试剂, 在装卸、存储和使用时必须小心谨慎。

尽管传统上硝酸是首选的钝化酸, 钝化溶液的应用趋势是减少化学侵蚀性, 并考虑到安全、成本以及废液流的环境问题。

柠檬酸以及铵基柠檬酸盐 (合氨的柠檬酸) 正逐渐的被用作硝酸的替代物。这些化学试剂给人员合工作环境提供的安全性是比较理想的。ASTM 标准 A 380 (1996) 将这些酸归为清洁用酸而不是钝化用酸。做出这种区别的原因可能是这些酸不象硝酸一样是氧化剂。该标

准声明：柠檬酸-硝酸钠处理在去除游离铁合其他金属污染和轻的表面污染物时，危险性最低。

磷酸是一种弱氧化酸，有时也用于特定的钝化操作中；但，没有任何正式的文件说明磷酸可作为钝化用酸。

螯合剂，又称为隔离剂或配位化合物，包括所有的标准的水软化化合物，如：可能将三聚磷酸钠（STPP）、氨基三乙酸（NTA）以及乙二胺四乙酸（EDTA）复合到酸钝化溶液中以加强金属离子的浸出。

### 6.2.3 化学试剂的应用方法

可通过一系列应用方法来实现钝化。包括：

循环	在分配系统中循环	
间歇式单向流	大型非循环分配	长的单向管道系统
喷射	罐内部	
容器浸洗	各种小零件	预制的配管
擦洗/擦拭	独立的区域/罐/设备外表	不允许喷射或其他应用方法的设备

在冲洗时，搅拌或冲击能得到最好的效果。在酸洗过程中，化学试剂的接触通常是充分的。在执行钝化作用操作中首选的应用方法是循环。循环能达到流速标准（通常是 5 英尺每秒，即 1.5 m/sec）。不要将满足操作要求的流速和微粒去除混淆。许多人认为：当采用高流速时就可以达到微粒去除的效果。这是不正确的。微粒去除是通过将系统的总线性英尺数算入适当的数学方程式中来完成的。一个 1000 英尺（300 米）的再循环水系统，并且其配管的直径一致，则需要 25 小时的经过滤的循环来去除总微粒。

### 6.2.4 清洁和钝化检测

有许多检测来确定合适的清洁水平。在接下来的钝化操作之前应要求确认清洁，切断水的自由表面检测、擦拭检测或者紫外光检测只是可执行的检测的几种。如 ASTM 标准 A 380 (1996)中所述这些检测只是清洁的粗检查。

一旦完成了钝化操作，应建立检测方法用于证实或确信表明钝化操作是成功的。一般可用以下方法检测：硫酸铜滴定试验、高铁氰化钾滴定试验（蓝点试验）等。

#### A. 硫酸铜试验

##### (1) 原理

在工件上刷上酸化的硫酸铜溶液。检查到明显的铜色沉积和(或)铜色斑点则表明有游离铁产生。

##### (2) 试剂

硫酸铜溶液由 1.6g 分析纯五水硫酸铜溶解于 100ml 蒸馏水中和 0.4mL 质量比 96%的硫酸一起配制而成。

每两个星期须配制一个新的试验溶液。

##### (3) 方法

用一个棉签，把试验溶液涂抹在待试验的一个干净已钝化表面上，确保表面保持湿润 6 min，检查表面铜色沉积和(或)铜色斑点。

试验使用废弃的或再加工的工件。

#### (4)要求

产生的铜色沉积和(或)铜色斑点不明显。

### B.高铁氰化钾滴定试验

(国家标准中原名“改性孔隙率试验”，国际标准为 Modified “ferroxy” test)

#### (1)原理

铁氰化钾溶液刷在工件上，检查到出现深蓝色则表明有游离铁存在。

#### (2)试剂

铁氰化钾试验溶液由 1 g 分析纯铁氰化钾[K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub>]溶解于 70mL 蒸馏水中中和 30ml 质量比为 70%、比重在 1.415-1.42 的试剂级硝酸配制而成。

每日都须配制新的试验溶液。

#### (3)方法

用一个棉签，把试验溶液涂抹在待试验的一个干净已钝化表面上，记下深蓝色出现的时间。

试验用废弃或再加工的工件。

#### (4)要求

在 30s 内形成的深蓝色不明显。

### 【延伸阅读】

**ASTM A380-2006 Standard Practice for Cleaning, Descaling, and Passivation of Stainless Steel Parts, Equipment, and Systems**1 不锈钢清洗抛光钝化标准

**ASTM A967-2005 Standard Specification for Chemical Passivation Treatments for Stainless Steel Parts** 不锈钢零件化学钝化处理的标准规范

**SJ 20893-2003 不锈钢酸洗与钝化规范**中国电子行业军工标准

**GB/T 20016-2005/ ISO 15730:2000 金属和其他无机覆盖层不锈钢部件平整和钝化的电抛光法** Metallic and other inorganic a means of smoothing and coatings-Electropolishing as passivating stainless steel

### 6.2.5 改进的钝化程序 [参考文献 5]

可改进钝化规程以处理污垢、表面抛光以及焊接区域的各种情况。修改一份特定的规程的最简单的方法是调整接触时间以及溶液温度和浓度。有时可通过添加去除特定污垢的试剂来改变或修改去垢剂洗液或酸洗化学试剂。例如：在去除红锈时，可用含有次硫酸钠的溶液

代替去垢剂冲洗步骤。也可以用柠檬酸和磷酸，因为它们具有去除轻微的红锈的功能。其他的例子是使用氢氟酸，或者更明确的说是用氟化氢氨来去除二氧化硅污垢。除垢步骤及其附带的清洗步骤使得必须向标准规程中添加额外的步骤。

在开发一个钝化程序时，执行实验室检测以确定程序的效果是重要的。如果没有初期的实验室检测，则应做出有根据的推测并且该结果可能不能被满意地证明。

### Cleaning and Passivation 清洁和钝化

Condition/Status 情况/状态	Contamination Analytical Method 污染分析方法	Cleaning & Passivation Method 清洁和钝化方法	System Chemistry 系统化学作 用	Procedure 程序
New Component Electropolished 电解抛光的新组件	N/A	2,4	3	2
Component Newly Welded 新焊接的组件	N/A	1,3,4	1,2,3	1,2
New System – Tubing 新系统-配管	N/A	2	2,3,4	2
Component/System Discolored (Gold Color) 变色（金色）的组件/系统	1	1,2,3,4	1,2,3,4,6	2
Component/System Discolored (Brown, Red/Brown Color) 变色（棕、红色/棕色）的组件/系统	1,2	2,3	4,5,6	3
Component/System Discolored (Black, Blue/Black Color) 变色（黑、蓝色/黑色）的组件/系统	2,3	2,3	4,5,6	3

#### A. 污染分析

**方法 1:** 用 0.2-0.5um 的过滤器过滤 1 升样品并检查。

**方法 2:** 用湿化学技术或其他有效方法定量分析特定的金属和有机化合物。

**方法 3:** 用 SEM 或俄歇电子影像能谱仪/光谱法来分析表面化学作用和污染。

#### B. 清洁和钝化方法

**方法 1:** 用水清洁溶液清洁表面，向表面应用钝化剂，用去离子水冲洗表面直到全部除去化学试剂的痕迹。

**方法 2:** 用循环方法在管线或容器中循环清洁溶液。循环清洁溶液应符合规程的要求。根据推荐的条件，循环钝化溶液。用去离子水单次使用冲洗表面直到入口和出口的液体的电导率在容许范围内。

**方法 3:** 按照推荐的条件, 向管子、容器和设备的表面喷射清洁和钝化溶液。对表面进行三次冲洗, 每次冲洗 30 分钟。

**方法 4:** 按照推荐的条件, 将元件或设备零件浸泡在处理液或槽中。每个溶液的最小浸泡时间是 2 小时。流程要求至少有清洁、钝化和冲洗步骤。清洁系统应包括循环、过滤和加热。

### C. 系统化学作用

**化学作用 1:** 在环境温度下硝酸钝化 30-60 分钟, 在 50-60°C 钝化 20-40 分钟。

**化学作用 2:** 用去垢剂 (磷酸盐、氢氧化钠和氢氧化钾)、pH 缓冲液和表面活性剂来进行碱去油脂。该过程能去除不锈钢表面的有机物膜和微粒子残骸。使用大约 1.0-2.0% 的去垢剂, 0.2-0.5% 的缓冲液和 0.01-0.2% 表面活性剂。

**化学作用 3:** 用螯合剂、还原剂、表面活性剂和 pH 缓冲液来进行柠檬酸/螯合剂钝化。该系统是专利保护程序, 化学试剂和百分比是无法得到的。螯合剂能去除表面的多数金属污染, 包括铁、锰、铝和铜。该系统包括 3.0-5.0% 柠檬酸和各种螯合剂、还原剂、pH 缓冲液和表面活性剂。

**化学作用 4:** 可进行无机酸清洁和钝化以去除或钝化氧化铁。常用的无机酸包括磷酸、硫酸或胺磺酰基酸。这些酸的使用浓度是 3.0-10.0%, 并且能在各种温度下使用。由于高危险性, 不常用硫酸。

**化学作用 5:** 强酸/螯合剂系统用于去除高温的氧化铁膜、二氧化硅污垢和有机物/碳膜。这些系统是以柠檬酸为基础添加有机酸、强还原剂和酸螯合剂。这些系统可用氟化物去除二氧化硅。在还原的环境下的强酸清洗后, 推荐用氧化冲洗以确保表面的氧化、有机物膜的去除和系统的消毒。

**化学作用 6:** 次硫酸钠是强还原剂, 通常的用法是: 在 120 to 160°F、5% 浓度 (重量百分比) 下作用 2-4 小时。

### D. 程序

#### (1) 程序 1

清洁表面的有机物膜和其他的残骸。

- 用去离子水冲洗表面。
- 在环境温度下对表面使用化酸。
- 在表面上刷钝化剂 15 分钟, 保持表面潮湿。
- 至少一小时后, 在表面上刷碳酸氢钠溶液直到所有的反应都终止。
- 用去离子水冲洗表面直到所有的化学试剂的痕迹都被去除。

#### (2) 程序 2

- 向系统中填充去离子水并用循环泵试漏。
- 用除油的碱循环并加热到 60-80°C 保持过滤循环至少 1-2 小时。

- 用去离子水冲洗。
- 用酸溶液循环并加热到 60-80℃ 保持过滤循环至少 1-2 小时。
- 用去离子水冲洗。

### (3)程序 3

- 向系统中填充去离子水并用循环泵试漏。
- 用除油的碱循环并加热到 60-80℃ 保持过滤循环至少 2 小时。
- 用去离子水冲洗。
- 用强化的钝化酸溶液循环并加热到 60-80℃ 保持过滤循环至少 1-2 小时。
- 用去离子水冲洗。
- 用氧化/消毒溶液冲洗。
- 用去离子水冲洗。

### E.红锈

在许多水系统，通常是高温（80℃）蒸馏水和清洁蒸汽系统都能发现红锈。不仅仅在储存和分配系统中存在红锈，也能在蒸馏和清洁蒸汽制备系统中发现红锈。红锈膜的主要成分是三价的铁氧化物，但它也可能含有不同形式的铁、铬和镍。通过俄歇电子能谱仪，发现红锈膜外层富含碳，在下层富含铁和氧，可能是氧化铁。一段时间后，膜能均一分布在整个系统中。红锈形成以及增殖的确切的机理是未知的。因为该现象出现在能提供最多的腐蚀环境的系统中，有人认为不锈钢的低分子量的离子（如铁）被拉到金属表面，或者溶解并再沉积在整个系统中。也有人认为红锈可能是自然界胶体性质的外部污染，这种胶体一旦存在于系统中就可以均匀的沉积。

红锈似乎是位置（设备）特异性的，因为它有各种形态和结构。红锈有多种颜色，包括：橘色、淡红色、红色、红褐色、紫色、蓝色、灰色和黑色。相对于需要用尖锐的工具刮除的紧固的膜来说，它是非常松散的膜，外表和结果上看象灰尘，很容易擦去。红锈除了具有上述的多样化性之外，它还可能是多层的、具有不同的颜色和结构。据说，在高温高纯水系统中，红色红锈是最常见的，而蓝色/黑色的红锈在清洁蒸汽系统中比较常见。

通过对系统监控一段时间，就可以证明分配系统中红锈的迁移迹象。观察红锈的关键位点是：蒸馏和清洁蒸汽生成器排放管线，水/蒸汽容器接口，泵头，隔膜阀上的隔膜片，罐喷淋球的内表面以及焊缝热影响区。红锈沉积似乎对 Teflon<sup>®</sup>有亲和性，是发现系统上锈标志的首选位置。

在其他情况下，若干年后才能观察到生锈。在任一情况下，生锈都是工业的普遍现象。

没有证据表明高纯水系统中出现的红锈会影响水质。FDA 还没有书面讨论生锈及其存在方式，或在高温高纯水清洁系统中的存在。有人担心：当这些不利的膜形成后，它们最终可能会脱落并分散到整个系统中。事实上，这也是存在的并已系统中有过滤器的用水点证明了的。过滤器通常就会变成赤褐色的锈色。

依据问题的严重性而确定使用磷酸、柠檬酸、草酸和柠檬酸铵类。草酸溶液用于最差的生锈情况。用草酸冲洗后，必须要用硝酸钝化。

### 6.2.6 钝化的系统准备 [参考文献 5]

在系统钝化的准备中，第一项检测是静压力试验。所有的新构建的或修改的系统在执行任何化学操作之前必须进行压力试验。钝化前的第二项检测是确定系统的在其组件和钝化溶液间的相容性，这包括在线仪器、流量计、调节阀、紫外灯、泵、泵的密封、滤膜、垫圈和密封材料以及其他特殊的在线设备。应咨询设备的生产商或供应商以确定他们的设备是否和钝化溶液相容。不相容的任何零件应从系统中移开并以空隙、阀、管段或者暂时的跨接软管替代。在某些情况下，对于在线仪器，化学不相容性可能是在于它对仪器校准的影响。不相容的组件应脱离主系统单独处理。

一旦建立了系统/化学相容性，将要进行钝化的系统应和现有的系统、加工设备、连接的公共设施等隔离。在多数情况下，在线热交换器（不包括金属板和支架）和小的过滤器机架（移除过滤元件）是留在系统中并有钝化溶液流过的。只要具有合适的排气和排水能力，就可以这样做。

要求钝化的独立设备应从主系统隔离出来单独处理，除非经过允许后它才能留在系统中并经钝化溶液流过。所有的隔离点必须有阀门控制，以避免被钝化的系统形成盲管。

消除所有的盲管是关键，这能确保化学试剂的接触以及完全的冲洗。

高位点的排气口和低位点的排水口是用于系统完全的充填和排水。在没有安装高位排气口的分配系统中，可采用高流速以及流速限制技术以确保系统的完全充填。

在系统经压力试验、确认相容性、系统隔离以及用阀控制盲管后，必须考虑到系统的自动化控制。

是否所有的自动控制阀有效？

当探测到不正常温度时，在线温度传感器是否能打开换向阀？

理想的水流通道？

钝化承包商通常会提供临时的设备，如：循环管道、泵、热交换器、流量计、过滤器、软管、喷头、配件、特殊的适配器或接头配件以及中和用容器。所有的这些设备应经检查以确保它们能满足预期的使用要求。

### 6.2.7 钝化用的化学试剂的处理 [参考文献 5]

废液的处理是一项重要的事情。用于清洁和钝化的化学试剂都是水溶性的并且易于中和。除了溶解在酸洗液中的重金属以外，对废液危害性仅有的判别是 pH 在 2-12.5 外。流出废液中的重金属能导致环境或处理问题。在经检测的 13 种优先级污染金属中，发现有两种金属在钝化废液中的水平有所增加。这两种重金属是：铬和镍。

#### 【延伸阅读】

**GB 21900-2008 《电镀污染物排放标准》规定：总铬限制 0.5mg/L，总镍限制 0.1mg/L。**

排放的液体必须满足现场的排放温度要求。

有三种方法用于处理钝化生成的废液：

可以将它们注入化学试剂排放设备。只有在相容的排放设备和处理系统有效时，才能采取该方法。

在承包商提供的设备里中和废液，并且通过化学试剂排放设备排放到处理系统。

最后一个选择是远离现场排放。这种排放方式的费用最高。

如果没有可用的废水处理系统，可经市政或私营下水道的授权将中和的废液流到污水下水道。在任何情况下，任何形式的废液都不允许进入雨水下水道。

无论如何，要收到确定废水已适当排放的文件。文件应包括：装货单或危险废物的载货单以及合乎国家标准的处理机构的收据，废液是在那里运输和处理的。当使用远离现场处理时，重要的是在接受货物承运人的服务和最终目的地前，应查证他们的证书。

最后，以适当的合法的方式排放废液是所有参与者的责任。产生废液的所有者、承包商、涉及化学试剂使用的转包商、货物承运人以及最终废物处理机构对废液的合理排放都有责任。

### 6.2.8 文件 [参考文献 5]

应根据选择的执行程序来保存完整的详细文件。关于化学试剂的浓度、温度、接触时间、供应的冲洗用水的质量以及流出物采样的读数都应记录下来。

一些承包商采用工作日志单来记录按时间顺序的工作数据，包括从承包商到达现场的时间到离开时间内的明确的情况。除了工作日志单之外，还要填写钝化日志单。可将详细信息（如以上讨论的）加到钝化承包商、验证公司或所有者提供的“填空”表格中。无论信息是如何记录的，重要的是保留详细准确的文件。下列信息能提交给所有者并且可以合并到最终验证文件中：

- 钝化程序
- 各方面相关信息
- 操作程序生成的数据
- 检测程序和设备
- 钝化日志单
- 化学试剂批次记录信息
- 有标识的系统图、完整的使用点检查表或管线标识清单

## 参考文献

1. 《中国药典》2010 版
2. 药品生产质量管理规范 2009 版
3. GAMP® Good Practice Guide: A Risk Based Approach to Operation of GxP Computerized Systems (a companion to GAMP® 5, 2010 年 1 月出版)
4. ISPE Good Practice Guide Commissioning and Qualification of Pharmaceutical Water and Steam Systems, 2007
5. ISPE Pharmaceutical Engineering Guides For New and Renovated Facilities Volume 4-Water and Steam Systems. January 2001
6. ISPE Pharmaceutical Engineering Guides Volume 5-Commissioning and Qualification, March 2001
7. FDA Guide to Inspection of High Purity Water Systems, July 1993.
8. USP31 General Information Chapter<1231>.
9. CFR TITLE 21 PART 211 -- CURRENT GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICALS
10. European Commission, Directorate General III, The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4, Good Manufacturing Practices, 2005.
11. HTM2031 Clean steam for sterilization
12. EN285:2006 Sterilization — Steam sterilizers — Large sterilizers
13. ASME BPE-2009 Bioprocessing Equipment
14. ASTM E 2500-2007 Standard Guide for Specification, Design, and Verification of Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing Systems and Equipment

## 词汇表

原料药	API, Active Pharmaceutical Ingredient,
美国焊接学会	AWS, American Welding Society
生物耗氧量	BOD, Biochemical Oxygen Demand
菌落数	CFU, Colony Forming Units
关键运行参数	COD, Critical Operating Data
化学耗氧量	COD
设计确认	DQ, Design Qualification
增强设计审核	EDR, Enhanced Design Review
工厂验收测试	FAT, Factory Acceptance Test
良好自动化质量规范	GAMP, Good Automated Manufacturing Practice
良好工程规范	GEP, Good Engineering Practice
生产质量规范	GMP, Good Manufacturing Practice
输入输出	IO, Input/Output
安装确认	IQ, Installation Qualification
运行确认	OQ, Operational Qualification
氧化还原电势	ORP, Oxidation-Reduction Potential
管道和仪表工艺流程图	P&ID, Piping and Instrumentation Diagrams
可编程序逻辑控制器	PLC, Programmable Logic Controller
性能确认	PQ, Performance Qualification
在系统或系统主要元件交付到现场之前的检查和测试	PDI, Pre-Delivery Inspection
工艺流程图	PF, Process Flow Diagrams
聚偏氟乙烯	PVDF, Polyvinylidene Fluoride
聚四氟乙烯	PTFE, Polytetrafluoroethylene
聚丙烯	PP, Polypropylene
反渗透	RO, Reverse Osmosis
电去离子	EDI, ElectroDeionization
标准操作程序	SOP, Standard Operating Procedure
现场验收测试	SAT, Site Acceptance Test
用户技术要求说明	URS, User Requirement Specification

总有机碳 TOC, Total Organic Carbon

注射用水 WFI , Water For Injection

## 索引

- A #**  
 安装确认 ..... 78, 94, 135
- C #**  
 操作范围 ..... 86, 87
- CH #**  
 臭氧 ...2, 3, 19, 46, 52, 53, 61, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 80, 81, 84, 86, 97, 113, 114, 122  
 臭氧消毒 ..... 2, 19, 61, 72, 74, 80, 86, 97, 113  
 储罐周转率 ..... 68, 69  
 纯化水 ...1, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 17, 18, 23, 24, 26, 27, 30, 31, 40, 41, 43, 70, 80, 86, 92, 94, 96, 97, 101, 102, 106, 107, 111, 112, 113, 114, 124
- C #**  
 粗糙度 ..... 2, 93, 107
- D #**  
 电导率 .2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 20, 22, 23, 26, 28, 33, 34, 35, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 63, 73, 74, 80, 82, 84, 85, 86, 88, 98, 99, 101, 112, 114, 119, 129, 136  
 电解抛光 ..... 2, 107, 108, 128  
 钝化 .... 2, 5, 34, 36, 50, 61, 73, 90, 93, 97, 100, 103, 104, 107, 114, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 136
- E #**  
 二氧化氯 ..... 125
- F #**  
 废水 ..... 18, 19, 23, 132
- G #**  
 关键工艺参数 ..... 86, 95  
 关键质量属性 ..... 84, 85, 86, 87
- H #**  
 含盐量 ..... 118, 119  
 红锈 ..... 44, 50, 62, 68, 70, 112, 128, 130, 131  
 呼吸器 ..... 2, 32, 33, 44, 87, 90, 94, 103, 104, 111  
 化学消毒 ..... 19, 52, 61, 73, 123
- J #**  
 碱度 ..... 7, 8, 11, 13, 120  
 警戒限 ..... 15, 84, 88, 101
- K #**  
 矿物残渣 ..... 118
- L #**  
 流量 .2, 27, 36, 37, 43, 44, 49, 80, 84, 86, 87, 91, 96, 97, 98, 111, 131, 132
- Q #**  
 取样阀 ..... 2, 102, 103, 114, 115
- R #**  
 溶解固形物 ..... 118
- SH #**  
 设计范围 ..... 45, 87  
 设计确认 ..... 1, 78, 79, 80, 89, 135  
 试运行 1, 2, 76, 78, 79, 80, 89, 90, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 136
- S #**  
 死角 ..... 2, 15, 45, 54, 68, 69, 72, 89, 108, 112, 115  
 酸度 ..... 120  
 酸碱度 ..... 7
- W #**  
 完整性测试 ..... 2, 63, 94, 111  
 微生物控制 1, 18, 23, 46, 48, 50, 51, 53, 55, 59, 67, 70, 74, 121
- H #**  
 行动限 ..... 72, 84, 88, 101, 113
- X #**  
 性能确认 ..... 2, 78, 95, 98, 100, 135  
 悬浮物 ..... 18, 118, 122, 136  
 循环流速 ..... 2, 69, 111  
 循环温度 ..... 2, 70, 112

**Y #**

压力容器 .....2, 33, 34, 65, 91, 115  
硬度 ..... 18, 25, 33, 80, 98, 119, 120, 136  
余氯 .....2, 18, 22, 80, 98, 115, 123  
预处理 10, 19, 20, 21, 22, 25, 26, 29, 44, 63, 82, 97,  
103, 104, 111, 114, 121, 122, 123, 124, 136  
运行确认 ..... 78, 135

**Z #**

杂质 .. 5, 18, 22, 30, 32, 34, 36, 37, 40, 41, 107, 119,  
123  
在线过滤器 ..... 2, 111

**Z H #**

终处理 .....44, 97, 102, 103, 104, 124  
注射用水 .1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15,  
16, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 40, 41, 42, 43,  
63, 66, 67, 73, 81, 83, 85, 86, 87, 88, 89, 92, 94,  
95, 96, 97, 98, 100, 101, 106, 107, 111, 112, 115,  
116, 135

**Z #**

紫外 ... 25, 52, 71, 72, 73, 82, 86, 113, 123, 126, 131  
总有机碳 .... 7, 8, 9, 10, 11, 13, 80, 84, 98, 112, 121,  
135, 136  
阻垢剂 ..... 20

