

制药用水系统

目录

4.1	概述	459
4.2	定义、用途及法规要求	461
4.2.1	制药用水的定义	461
4.2.2	GMP对制药用水系统的要求	479
4.3	制药用水及蒸汽系统技术要求	484
4.3.1	预处理系统	484
4.3.2	纯化水制备系统	491
4.3.3	注射用水制备系统	510
4.3.4	纯蒸汽制备系统	522
4.3.5	储存与分配系统	525
4.4	试运行和确认	568
4.4.1	法规和指南要求	568
4.4.2	基于科学与风险的C&Q方法	571
4.4.3	设计审核和设计确认	581
4.4.4	安装确认	586
4.4.5	运行确认	588
4.4.6	性能确认	598

4.4.7 接受和放行	603
4.4.8 周期性回顾	604

4.5- 典型关注点讨论 610

4.5.1 复合配方试剂的合规性考量	610
4.5.2 生物膜的去除与预防	614
4.5.3 不锈钢钝化	624
4.5.4 红锈的预防与去除	634
4.5.5 快速微生物检测技术	642
4.5.6 消毒方式的选择	644
4.5.7 总有机碳的测量方式	646
4.5.8 水的物理和化学性质	648

4.1 概述

水是药物生产中用量大、使用广的一种原辅料。各国药典定义了不同质量标准和使用用途的制药用水，以全生命周期质量管理原则出发，制药生产企业必须证明其所使用的制药用水与制药用蒸汽能始终如一地达到制药用水标准体系规定的质量标准。

饮用水、纯化水和注射用水是良好的溶剂，具有极强的溶解能力和较少的杂质，广泛应用于制药设备和工艺系统的清洗。水极易滋生微生物，微生物指标是其最重要的质量指标，在水系统设计、安装、确认、运行和维护中需采取各种措施控制微生物生长。

各国药典对制药用水的质量标准和用途都有明确的定义和要求；各个国家和组织的GMP 均将制药用水制备与储存分配系统视为制药生产的直接影响系统，对其设计、安装、确认、运行和维护等提出了明确的要求。4.2部分将具体介绍我国和其他国家与地区的药典/GMP 对制药用水的要求。

我国幅员辽阔，各地的原水水质差异较大，季节的变化也会导致原水水质发生显著性变化，我国制药企业使用的最初原料水因受季节和市政供水系统等因素影响，会出现不符合饮用水标准要求的情况，需将原水处理成饮用水、纯化水和(或)注射用水等制药用水，以适合不同的工艺需求。4.3部分将介绍制药用水制备、储存与分配系统所涉及的各种技术、工艺流程和设备。

通常情况下，制药生产中其他原料、辅料、包装材料是按批检验和放行的，而纯化水与注射用水等制药用水通常是通过管道连续流出的，可随时取用，属于典型的连续化生产系统，其微生物限度等质量指标在全球范围内暂时还未全面实现连续性在线检测与质量放行。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。因此，保证制药用水在任何时候均符合质量标准是至关重要的，制药用水系统的设计和验证是实现这一目的的关键步骤，4.4部分将介绍水系统的设计和确认。

在水系统的设计、确认和运行过程中，制药企业、药监部门可能会遇到各种各样的问题和争议，本指南参照国际组织尤其是国际制药工程协会（ISPE）和世界卫生组织（WHO）的指南和工程实践，在4.5中对水系统的消毒、除红锈与钝化、除生物膜、复合配方试剂的合规性考量等典型关注点进行了讨论。

《中国药典》是国家药品标准，对药品的质量指标、检验方法等做出了强制性规定，是药品生产、流通、使用和监管所必须遵循的法定技术要求。虽然本指南引用了一些国内外相关法规与指南的数据，例如《国际制药工程协会第四册-水与蒸汽》（美国标准，ISPE）、《美国机械工程师协会-生物加工设备》（美国标准，ASME BPE）、《蒸汽灭菌器》（欧洲标准，EN285）与《健康技术备忘录-灭菌》（英国标准，HTM01-01）等，上述规范中规定的一些量化指标要求具有良好工程管理规范的属性，制药企业可作为制药用水系统的工程建议或参考，但均不被视为强制执行标准。

4.2定义、用途及法规要求

4.2.1 制药用水的定义

制药用水是指制药工艺过程中用到的各种质量标准的水，包含药典水和非药典水。对制药用水的定义和用途，通常以药典为准。非药典水是指在药典中没有规定的水的类型，用于制药工艺过程的软化水、去离子水、反渗透水、实验室用水等都属于非药典水，其质量标准不应低于饮用水质量。

非药典水的种类多种多样，根据各工厂或实验室的需求不同，这些水的某些质量标准可能会低于或高于药典纯化水或药典注射用水的要求，如生产某特殊的药品，需要使用的纯水对化学纯度的要求与纯化水相同，但需控制其细菌内毒素，这等于是将高于药典纯化水要求的一种非药典水用于生产，那这个非药典用纯水要完全遵循 GMP 规定的验证要求，甚至要根据产品的特性和要求进行更为严格的验证工作。这些特殊的非药典水需要有合理的纯化措施与监控其质量的手段，需要由使用者进行风险评估后决定验证的深度和范围。

去离子水和反渗透水等其他工艺用水可被视为高品质饮用水，这些水的质量一般都低于药典纯化水的要求，当其用于制药工艺生产环节，也需要进行简单的验证。这些水需要根据工艺要求，进行风险评估，进而确定验证的深度和范围。在研发阶段的有些实验室用水是需要遵循GMP 要求的，需要按照GMP 管理的要求进行决策使用，以便决定参考哪种药典水质量属性并进行相应的验证。按照GMP 管理要求，不需要使用药典水或实验室检验所需的用水，可以采用恰当的非药典水来替代。

4.2.1.1 我国制药用水的定义及水质要求

法规要求

在《药品生产质量管理规范(2010年修订)》通则和附录中有如下要求:

药品生产质量管理规范(2010年修订)

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

第一百条 应当对制药用水及原水的水质进行定期监测,并有相应的记录。

药品生产质量管理规范(2010年修订)无菌药品附录

第四十九条 无菌原料药精制、无菌药品配制、直接接触药品的包装材料和器具等最终清洗、A/B级洁净区内消毒剂和清洁剂配制的用水应当符合注射用水的质量标准。

第五十条 必要时,应当定期监测制药用水的细菌内毒素,保存监测结果及所采取纠偏措施的相关记录。

药品生产质量管理规范(2010年修订)原料药附录

第十一条 非无菌原料药精制工艺用水至少应当符合纯化水的质量标准。

药品生产质量管理规范(2010年修订)中药制剂附录

第三十一条 中药材洗涤、浸润、提取用水的质量标准不得低于饮用水标准,无菌制剂的提取用水应当采用纯化水。

《中国药典》中所收载的制药用水，因其使用的范围不同而分为饮用水、纯化水、注射用水和灭菌注射用水。一般应根据各生产工序或使用目的与要求选用适宜的制药用水。药品生产企业应确保制药用水的质量符合预期用途的要求。制药用水的原水通常为饮用水。

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》（GB 5749—2022）。

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、储存与分配。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。

《中国药典》纯化水和注射用水检验项目见表4-1。

表4-1 《中国药典》纯化水和注射用水检验项目

项 目	纯化水	注射用水
性状	无色的澄清液体、无臭	无色的澄明液体、无臭
pH/酸碱度	酸碱度符合要求	pH5.0~7.0
氨	≤0.3 μg/ml	≤0.2 μg/ml
不挥发物	≤1mg/100ml	≤1mg/100ml
硝酸盐	≤0.06 μg/ml	≤0.06 μg/ml
亚硝酸盐	≤0.02 μg/ml	≤0.02 μg/ml
重金属	≤0.1 μg/ml	≤0.1 μg/ml
易氧化物	符合规定(1)	
总有机碳	≤0.5mg/L(≤0.5mg/L
电导率	符合规定 (一步法测定/内插法)	符合规定 (三步法测定)
细菌内毒素	1	<0.25EU/ml
微生物限度	需氧菌总数≤100CFU/ml	需氧菌总数≤10CFU/100ml

注：(1)纯化水总有机碳和易氧化物两项可选做一项。

《中国药典》纯化水、注射用水温度-电导率限度见表4-2。

表4-2 《中国药典》纯化水与注射用水的温度-电导率限度表

纯化水的温度-电导率限度					
编号	温度	电导率限度	编号	温度	电导率限度
1	0℃	2.4 μS/cm	8	60℃	8.1 μS/cm
2	10℃	3.6 μS/cm	9	70℃	9.1 μS/cm
3	20℃	4.3 μS/cm	10	75℃	9.7 μS/cm
4	25℃	5.1 μS/cm	11	80℃	9.7 μS/cm
5	30℃	5.4 μS/cm	12	90℃	9.7 μS/cm
6	40℃	6.5 μS/cm	13	100℃	10.2 μS/cm
7	50℃	7.1 μS/cm			
注射用水的温度-电导率限度					
编号	温度	电导率限度	编号	温度	电导率限度
1	0℃	0.6 μS/cm	12	55℃	2.1 μS/cm
2	5℃	0.8 μS/cm	13	60℃	2.2 μS/cm
3	10℃	0.9 μS/cm	14	65℃	2.4 μS/cm
4	15℃	1.0 μS/cm	15	70℃	2.5 μS/cm
5	20℃	1.1 μS/cm	16	75℃	2.7 μS/cm
6	25℃	1.3 μS/cm	17	80℃	2.7 μS/cm
7	30℃	1.4 μS/cm	18	85℃	2.7 μS/cm
8	35℃	1.5 μS/cm	19	90℃	2.7 μS/cm
9	40℃	1.7 μS/cm	20	95℃	2.9 μS/cm
10	45℃	1.8 μS/cm	21	100℃	3.1 μS/cm
11	50℃	1.9 μS/cm			

4.2.1.2 中外药典水质检测指标的简要对比

各国、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。

各国药典纯化水检测指标对比见表4-3。

表4-3 纯化水检测指标中外药典对比简表

项目	ChP2020年版	EP10版	USP43版
名称	纯化水	散装纯化水	纯化水
制备方法	纯化水为符合官方标准的饮用水 经蒸馏法、离子交换法、反渗透法或其他适宜的方法制备的制药用水	散装纯化水为符合官方标准的饮用水经蒸馏法、离子交换法、反渗透法或其他适宜的方法制备的制药用水	制备纯化水的水源或给水的最低质量是美国环保署、欧盟、日本或世界卫生组织规定的饮用水，经蒸馏法、离子交换法、反渗透法、过滤或其他适宜的方法制备
性状	无色的澄清液体、无臭	无色的澄清液体(3)	
pH/酸碱度	酸碱度符合要求		
氨	≤0.3 μg/ml (6)		
不挥发物	≤1mg/100ml		
硝酸盐	≤0.06 μg/ml (6)	≤0.2 μg/ml (3)	
亚硝酸盐	≤0.02 μg/ml ⁶		
重金属	≤0.1 μg/ml ⁶		
铝盐		用于生产渗析液时，需控制此项目不高于10 ppb	
易氧化物	符合规定(2)	符合规定(2)	
总有机碳	≤0.5 mg/L(2) 通则<0682>	≤0.5 mg/L(2)	≤0.5 mg/L USP<643>
电导率	符合规定(一步法测定/ 内插法)通则<0681>	符合规定(三步法测定/ 元素杂质风险评估，二选一)	符合规定(三步法测定)(4) USP<645>
细菌内毒素		用于生产渗析液时，需控制此项目不高于0.25IU/ml ⁷	
微生物限度	需氧菌总数≤100CFU/ml	需氧菌总数≤100CFU/ml	菌落总数≤100CFU/ml(5)

注：(1) 参见国家强制标准GB 5749—2022《生活饮用水卫生标准》。

(2) 纯化水TOC 检测法和易氧化物检测法两项可选做一项。

(3) 欧洲药典 (EP) 规定：散装纯化水的电导率若不符合散装注射用水(0619)规定时，则根据EP5.20 章节进行元素杂质风险评估，强制检测性状和硝酸盐。

(4) 美国药典 (USP) 规定：散装纯化水的电导率需符合散装注射用水USP<645> 规定。

(5) 薄膜过滤的活菌平板计数法并不是USP 的法定强制检测方法，USP 鼓励用户开发替代方法。

(6) 《中国药典》中硝酸盐、亚硝酸盐、氨与重金属的单位为百分比，但换算结果相同，例如，硝酸盐为0.000006%，等同于表中0.06 μg/ml。

(7) 1EU/ml=1 IU/ml。

各国药典注射用水检测指标对比见表4-4。

表4-4 各国药典注射用水检测指标对比简表

项目	ChP2020年版	EP10版	USP43版
名称	注射用水	散装注射用水	注射用水
制备方法	注射用水为纯化水经蒸馏所得的水	散装注射用水是从符合国家机构设定的饮用水规定的水源或从纯化水制备的。制备方法可以是：通过在一套设备中蒸馏来制备，该设备与水接触的部件应该是中性的玻璃、石英或适合的金属，安装了有效的装置来防止液滴夹带；或者通过等同于蒸馏的纯化工艺来制备，采用一级反渗透或两级反渗透装置组合适当的其他技术，例如电去离子(EDI)、超滤或纳滤。生产商在实施之前要通知监管机构	制备注射用水的水源或给水的最低质量是美国环保署、欧盟、日本或世界卫生组织规定的饮用水。可对水源水进行处理，使其适合后续的最终纯化步骤，如蒸馏(或根据专论使用的任何其他有效方法)
性状	无色的澄明液体、无臭	无色的澄明液体	/(1
pH/酸碱度	pH 5.0~7.0	/	
氨	≤0.2 μg/ml (4)		
不挥发物	≤1mg/100ml		
硝酸盐	≤0.06 μg/ml (4)	≤0.2 μg/ml	
亚硝酸盐	≤0.02 μg/ml (4)		
重金属	≤0.1 μg/ml (4)		
铝盐		用于生产渗析液时，需控制此项目不高于10ppb	
易氧化物			
总有机碳	≤0.5 mg/L 通则<0682>	≤0.5 mg/L	≤0.5 mg/L USP<643>

续表

项目	ChP2020年版	EP10版	USP43版
电导率	符合规定 (三步法测定) 通则<0681>	符合规定 (三步法测定)	符合规定 (三步法测定) USP<645>
细菌内毒素	<0.25 EU/ml	<0.25 IU/ml (5)	0.25 EU/ml (2)
微生物限度	需氧菌总数 ≤10CFU/100ml	需氧菌总数≤10CFU/100ml	菌落总数 ≤10CFU/100ml (3)

注：(1)在USP-NF通则“相对溶解度描述”中，注射用水的NF类为溶剂，制药用水：清澈，无色，无味的液体。

(2)商业用途的散装注射用水需强制检测细菌内毒素。

(3)薄膜过滤的活菌平板计数法并不是USP的法定强制检测方法，USP鼓励用户开发替代方法。

(4)《中国药典》中硝酸盐、亚硝酸盐、氨与重金属的单位为百分比，但换算结果相同，例如，硝酸盐为0.00006%，等同于表中0.06 μg/ml。

(5)1EU/ml=1 IU/ml。

EP10版纯化水、注射用水温度-电导率限度与《中国药典》相似，具体可参见表4-2。需要注意的是，EP对散装纯化水的电导率测定要求与《中国药典》稍有不同，具体区别为：当EP散装纯化水的电导率符合EP注射用水专论<0169>的电导率要求时，性状与硝酸盐的质量指标可以被视为非强制检测项；只有当EP散装纯化水的电导率不符合EP注射用水专论<0169>的电导率要求时，性状与硝酸盐的质量指标才被视为强制检测项。

USP通过<1231制药用水>等内容大篇幅描述了很多关于制药用水的质量、纯度、包装和贴签的详细标准，USP将制药用水分为散装药典水与包装药典水两大类(表4-5)。与欧美药典不同，《中国药典》对纯化水的收录暂未区分散装类型与包装类型，国家药典委相关部门也已经开始关注，有望在未来的法规变革中实现突破。

表4-5 制药用水的分类

药典标准	品种标准	
	散装类型	包装类型
ChP2020年版	纯化水 注射用水	灭菌注射用水
EP10版	散装纯化水 草药提取用水 注射用水	包装纯化水 灭菌注射用水

续表

药典标准	品种标准	
	散装类型	包装类型
USP43版	纯化水 注射用水	抑菌注射用水 灭菌吸入用水 灭菌注射用水 灭菌冲洗用水 灭菌纯化水

USP43 版的纯化水与注射用水温度-电导率限度相同，具体可参见表4-6。

表4-6 USP43 版对纯化水和注射用水的温度-电导率要求

编号	温度	电导率限度	编号	温度	电导率限度
1	0℃	0.6 μS/cm	12	55℃	2.1 μS/cm
2	5℃	0.8 μS/cm	13	60℃	2.2 μS/cm
3	10℃	0.9 μS/cm	14	65℃	2.4 μS/cm
4	15℃	1.0 μS/cm	15	70℃	2.5 μS/cm
5	20℃	1.1 μS/cm	16	75℃	2.7 μS/cm
6	25℃	1.3 μS/cm	17	80℃	2.7 μS/cm
7	30℃	1.4 μS/cm	18	85℃	2.7 μS/cm
8	35℃	1.5 μS/cm	19	90℃	2.7 μS/cm
9	40℃	1.7 μS/cm	20	95℃	2.9 μS/cm
10	45℃	1.8 μS/cm	21	100℃	3.1 μS/cm
11	50℃	1.9 μS/cm			

4.2.1.3 中外药典电导率测定法的简要对比

电导率测定法是用于检查制药用水的电导率进而控制水中电解质总量的一种测定方法，详细的检测方法可参见《中国药典》四部中的“通则0681制药用水电导率测定法”或USP43版“<645>水的电导率”，可使用在线或离线电导率仪。核心要求如下：测定水的电导率建议使用精密的并经校正的电导率仪，电导率仪的电导池包括两个平行电极，这两个电极通常由玻璃管保护，也可以使用其他形式的电导池。根据仪器设计功能和使用程度对电导率仪定期进行校正，电导池常数可使用电导标

准溶液直接校正，或间接进行仪器比对，电导池常数必须在仪器规定数值的 $\pm 2\%$ 范围内。进行仪器校正时，电导率仪的每个量程都需要进行单独校正。仪器最小分辨率应达到 $0.1 \mu\text{S}/\text{cm}$ ，仪器精度应达到 $\pm 0.1 \mu\text{S}/\text{cm}$ ，温度测量的精确度应在 $\pm 2^\circ\text{C}$ 以内。

USP 纯化水和注射用水、EP 散装注射用水与《中国药典》注射用水都要求采用“三步法”进行电导率的测试(图4-1)，可使用在线或离线电导率仪完成。同时，EP 鼓励企业采用“三步法”进行散装纯化水电导率的测试，这也体现了过程分析技术在连续化生产中的优势。

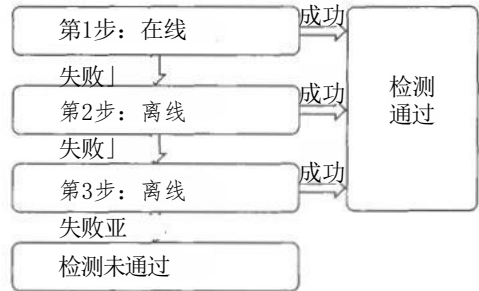


图4-1 电导率的“三步法”测定

第一步：只适合于在线检测的质量放

行，通常为制药用水分配系统的末端回水在线电导率检测仪器，在温度与电导率限度表中找到不大于测定温度的最接近温度值，表4-7中对应的电导率值即为限度值，如测定的电导率值不大于表中对应的限度值，则判为符合规定；如测定的电导率值大于表中对应的限度值，则继续进行下一步测定。电导率测定法的“氯-氨模型”是以 5°C 为一个梯度的，它不是连续的数据，必须找到对应的合适电导率限度，温度误差 $\pm 2^\circ\text{C}$ 的设置也是基于 5°C 为一个梯度而进行的特别要求($4^\circ\text{C} < 5^\circ\text{C}$)，且不允许温度补偿。例如，注射用水系统的循环温度控制在 $75^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ 或 $73^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ ，此时，需要按照 $2.5 \mu\text{S}/\text{cm}@70^\circ\text{C}$ 作为该系统的电导率限度，在 $78^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ 循环工作时，其电导率限度则为 $2.7 \mu\text{S}/\text{cm}@75^\circ\text{C}$ 。

表4-7 温度与电导率限度表

编号	温度	电导率限度	编号	温度	电导率限度
1	0°C	$0.6 \mu\text{S}/\text{cm}$	8	35°C	$1.5 \mu\text{S}/\text{cm}$
2	5°C	$0.8 \mu\text{S}/\text{cm}$	9	40°C	$1.7 \mu\text{S}/\text{cm}$
3	10°C	$0.9 \mu\text{S}/\text{cm}$	10	45°C	$1.8 \mu\text{S}/\text{cm}$
4	15°C	$1.0 \mu\text{S}/\text{cm}$	11	50°C	$1.9 \mu\text{S}/\text{cm}$
5	20°C	$1.1 \mu\text{S}/\text{cm}$	12	55°C	$2.1 \mu\text{S}/\text{cm}$
6	25°C	$1.3 \mu\text{S}/\text{cm}$	13	60°C	$2.2 \mu\text{S}/\text{cm}$
7	30°C	$1.4 \mu\text{S}/\text{cm}$	14	65°C	$2.4 \mu\text{S}/\text{cm}$

续表

编号	温度	电导率限度	编号	温度	电导率限度
15	70℃	2.5 μ S/cm	19	90℃	2.7 μ S/cm
16	75℃	2.7 μ S/cm	20	95℃	2.9 μ S/cm
17	80℃	2.7 μ S/cm	21	100℃	3.1 μ S/cm
18	85℃	2.7 μ S/cm			

第二步：离线取样，适合于制药用水分配系统的总供、总回及各使用点的取样分析，如果不符合第一步在线测定的条件，此步骤可以视为第一步。取足够量的水样（不少于100ml）至适当容器中，搅拌，调节温度至 $25^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ ，剧烈搅拌，每隔5分钟测定电导率，当电导率值的变化小于 $0.1 \mu\text{S/cm}$ 时，记录电导率值，如测定的电导率不大于 $2.1 \mu\text{S/cm}$ ，则判为符合规定；如测定的电导率大于 $2.1 \mu\text{S/cm}$ ，继续进行下一步测定。

第三步：应在上一步测定后5分钟内进行，调节温度至 $25^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ ，在同一水样中加入饱和氯化钾溶液（每100ml水样中加入0.3ml），测定pH值，精确至0.1pH单位，在pH与电导率限度表（表4-8）中找到对应的电导率限度，并与第二步中测得的电导率值比较，如第二步中测得的电导率值不大于该限度值，则判为符合规定；如第二步中测得的电导率值超出该限度值或pH值不在5.0~7.0范围内，则判为不符合规定。

表4-8 pH与电导率限度表

pH	电导率 ($\mu\text{S/cm}$)	pH	电导率 ($\mu\text{S/cm}$)
5.0	4.7	6.1	2.4
5.1	4.1	6.2	2.5
5.2	3.6	6.3	2.4
5.3	3.3	6.4	2.3
5.4	3.0	6.5	2.2
5.5	2.8	6.6	2.1
5.6	2.6	6.7	2.6
5.7	2.5	6.8	3.1
5.8	2.4	6.9	3.8
5.9	2.4	7.0	4.6
6.0	2.4		

《中国药典》灭菌注射用水采用如下方法进行电导率测定：调节温度至25℃，使用离线电导率仪进行测定。标示装量为10ml 或 10ml以下时，电导率限度为25 μ S/cm；标示装量为10ml 以上时，电导率限度为5 μ S/cm。测定的电导率值不大于限度值，则判为符合规定；如电导率值大于限度值，则判为不符合规定，表4-9是《中国药典》、EP 和 USP 的电导率测定法对比表。

表4-9 各国药典的电导率测定法

品种	ChP	EP	USP
纯化水	一步法 允许内插计算 在线或离线	方法1:三步法 方法2:一步法+元素杂质风险评估 企业可以二选一	三步法 第一步，在线 第二步，离线 第三步，离线
注射用水	三步法 第一步，在线或离线 第二步，离线 第三步，离线	三步法 第一步，在线 第二步，离线 第三步，离线	三步法 第一步，在线 第二步，离线 第三步，离线

对于水质的化验指标，从USP 看，早在20世纪90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，这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。目前，EP 与 USP 在制药用水方面已经基本实现了统一，化学测试项目也在逐步减少，因此，采用已经非常成熟的TOC、电导率和日趋成熟的快速微生物检测（RMM）这样的在线检测技术必将成为连续化生产的散装类型的制药用水系统质量管理发展趋势。国家药典委员会已于2021年组织召开了多次制药用水专项工作会议，标志着我国制药用水法规和标准体系的下一阶段更新工作已正式展开。

4.2.1.4 制药用水的选择

制药用水的选择取决于药品生产过程中的用途，应采用基于风险的方法，将其作为整体控制策略的一部分。原料药和制剂生产中不同步骤所用水的级别应在上市许可申报资料中进行讨论。所用水的级别选择应考虑制剂的特性和使用途径，以及水被使用的步骤，选择适当品质的水用于制药用途是制药企业的责任。

>我国标准

《中国药典》0261通则<制药用水>与《药品生产质量管理规范(2010年修订)》关于制药用水的选用原则有明确要求(表4-10)。制药企业首先要根据药品生产的工

制药用水系统

艺要求选择制药用水的级别，同时要满足本国相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。需要特别注意的是，《中国药典》对无菌眼用制剂的最低可接受标准为注射用水，而 EP 的最低可接受标准为纯化水。

表4-10 制药用水应用范围

类别	应用范围
饮用水	饮用水可用于药材净制时的漂洗、制药用具的粗洗用水； 饮用水可用于饮片的提取溶剂(除另有规定外)； 饮用水可用于纯化水的制备原水
纯化水	纯化水可用于配制普通药物制剂的溶剂或试验用水； 纯化水可用于中药注射液、滴眼剂等灭菌制剂所用饮片的提取溶剂 纯化水可用于口服，外用制剂配制用溶剂或稀释剂； 纯化水可用于非灭菌制剂用器具的精洗用水； 纯化水可用于非灭菌制剂所用饮片的提取溶剂； 纯化水可用于注射用水的制备原水
注射用水	注射用水可用于配制注射剂、滴眼剂等的溶剂或稀释剂，以及容器的精洗用水； 注射用水可用于无菌原料药精制、无菌药品配制、直接接触药品的包装材料和器具等最终清洗
灭菌注射用水	注射用灭菌粉末的溶剂或注射剂的稀释剂

>欧盟标准

欧洲药品管理局于2021年2月1日正式颁布并实施的2021年版《制药用水质量指南》旨在为制药企业提供人用和兽用原料药和制剂生产中所用的不同级别制药用水的指南。新的上市许可申报，以及对现有药品销售授权的任何相关变更申报均应考虑本指南的要求。2021年版《制药用水质量指南》亦适用于前沿药物(advanced therapy medicinal product, ATMP)，指南包括关键起始物料的制备，如病毒载体和无法进行最终灭菌的基于细胞的药品。该指南亦可用于临床试验用药品(如相关)。该指南不包括临时制备药品或药师/使用者在使用之前重新调配/稀释制剂的情况(例如，重新调配口服抗菌混合物所用的水，稀释血液透析溶液所用水)，以及用户配制兽药时所用水(例如，用于饮用水的粉末)。

2021年版《制药用水质量指南》规定，根据EP 专论<0520注射剂>可免于检测细菌内毒素和热原的规定，兽用制剂设备、容器密封系统的清洁/淋洗可使用纯化水。在此情况下，应该基于风险对使用纯化水而不是注射用水的做法进行论证，将其作为全面控制策略的一部分，尤其要确保无菌性，避免引入污染物，避免制剂中微生物滋生。

美国标准

USP 收录了很多种不同级别的制药用水。USP 正文规定了其用途、制备时可以接受的方法以及质量属性。图4-2为USP 对制药用水的使用原则。

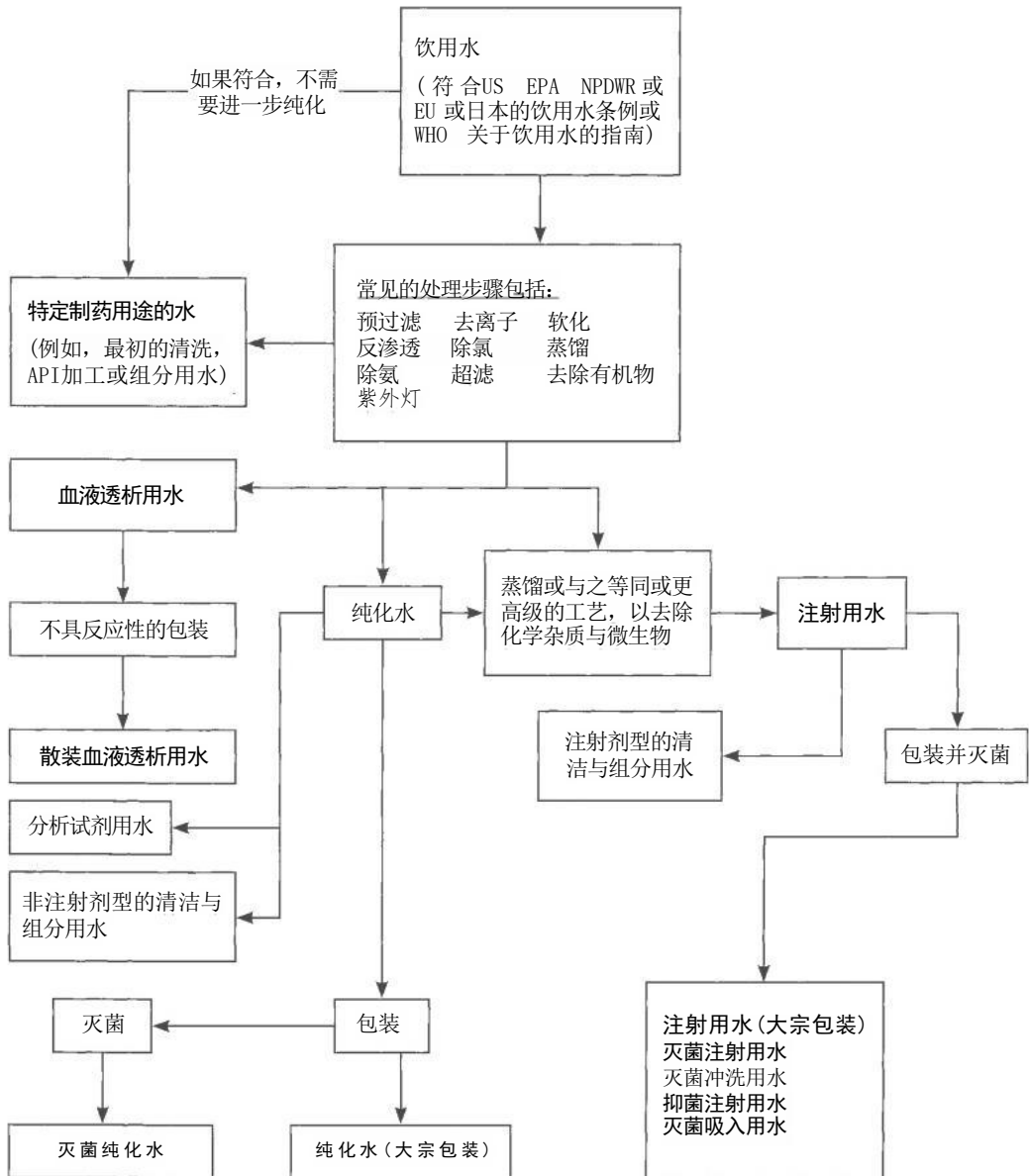


图4-2 USP 制药用水的使用原则

4.2.1.5 制药用蒸汽

4.2.1.5.1 制药用蒸汽的分类

蒸汽在制药企业中是一种重要的公用介质，主要为制药用水的制备、工艺设备的温度控制提供热源，用于无菌工艺设备、器具、配液系统的加热与灭菌，以及空调加湿等。蒸汽可大致分为工业蒸汽、工艺蒸汽和纯蒸汽。

工业蒸汽是指由软化水制备的饱和蒸汽，主要用于非直接接触产品工艺的加热，为保护锅炉，工业蒸汽中常添加一些用于控制水垢和腐蚀产物的化学添加剂。

工艺蒸汽是指无化学添加剂的饱和蒸汽，通常用于发酵罐与 QC 实验室培养基的灭菌等，工艺蒸汽的冷凝液至少应符合饮用水的质量特性。

纯蒸汽是指化学纯度有特殊要求的饱和蒸汽，不含任何化学添加剂(如氨、肼等挥发性化合物)，它是制药企业最重要的一种湿热灭菌和微生物负荷控制的介质，主要应用于制药用水系统、生物/发酵反应器、无菌制剂的配料与管路系统、除菌级过滤器、冻干机等重要设备与系统的微生物负荷控制，用于湿热灭菌(例如，湿热灭菌柜)的纯蒸汽除需满足液态下符合药典注射用水项下指标规定外，还需满足气态下干燥度、过热度与不凝性气体含量的相关规定。在制药工业中，纯蒸汽也被称为洁净蒸汽或无热原蒸汽等，本章节将统一用“纯蒸汽”这一术语。

4.2.1.5.2 制药用蒸汽的应用

制药用蒸汽的选择由制药企业基于工艺控制、产品特性与风险评估等因素来决定。制药企业在生产无菌制剂时，常用的蒸汽为工业蒸汽和纯蒸汽。工业蒸汽常用于非关键岗位的空调加湿、配液罐体夹套加热、换热器加热，以及非接触产品设备的过热水灭菌等；纯蒸汽常用于湿热灭菌柜的灭菌、制药设备或系统的在线灭菌等。

基于制药工业过程中对无菌的严格要求，利用饱和蒸汽冷凝时会释放出大量潜热，可使细菌的主要成分蛋白质发生水合作用，使细胞内发生原生质变从而凝固，而被杀灭的原理，即通常所说的纯蒸汽灭菌工艺。此工艺已经在制药工业中成为主要的灭菌手段之一，同时纯蒸汽作为洁净能源，能更好地规避风险，从而达到符合 GMP 要求的目的。在制药用蒸汽系统设计过程中采用哪种质量标准的蒸汽，可参考《国际制药工程协会基准指南第四册-水和蒸汽系统》推荐的决策树(图4-3)。

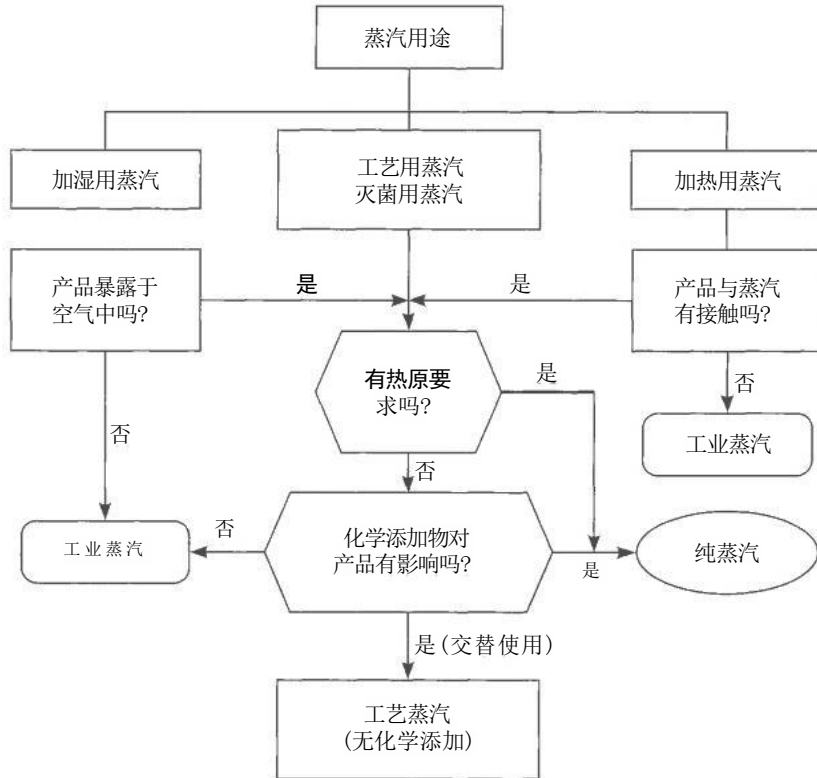


图4-3 制药用蒸汽决策树

4.2.1.5.3 纯蒸汽的标准体系

在制药行业，专门介绍纯蒸汽技术规范、安装要求和质量保证的行业指南并不多，《中国药典》尚未明确纯蒸汽的官方质量标准。纯蒸汽制备与纯度的监管指导通常与注射用水相关指南一致，部分应用场所需附加对蒸汽质量的其他特殊要求，包括不凝性气体含量、过热度 and 干燥度。英国标准 EN285、HTM 01-01 等国际标准也提供了适用于生物工艺和制药工业的纯蒸汽纯度与品质的指标，这些指南包括了材料技术规格、尺寸/公差、表面处理、材料连接以及质量保证的要求。

常见的纯蒸汽质量要求既包含蒸汽中各种化学杂质、压力波动等，也包含蒸汽中的干燥度、不凝性气体含量和过热度等不容易发现的潜在影响因素，这些因素可能对最终结果产生不利影响。

干燥度：当蒸汽中含有较多的冷凝水时，虽然蒸汽的温度达标，但由于分布在产品表面的冷凝水对热量传递的阻碍，蒸汽温度经过冷凝水膜时会逐步递减，使得到达产品的实际接触温度低于设计温度要求。HTM 01-01 标准规定：对金属载体进行灭菌时，干燥度不低于0.95；对非金属载体进行灭菌时，干燥度不低于0.9。

不凝性气体含量：不凝性气体存在会对蒸汽的温度形成另外的影响，蒸汽系统内的空气未排除或未完全排除，一方面由于空气是热的不良导体，其存在会形成冷点，使得附着空气的产品达不到设计温度。HTM 01-01标准规定：每100ml 饱和蒸汽中不凝气体体积不超过3.5ml（相当于3.5%VIV）。

过热度：过热度是影响蒸汽灭菌的一个重要因素，饱和蒸汽灭菌原理是蒸汽遇冷产品凝结而释放出大量的潜热能，使产品的温度上升。而过热蒸汽，其性质相当于干燥的空气，其本身的传热效率低下；过热蒸汽释放潜热而温度下降没有达到饱和点时，不会发生冷凝，此时放出的热量非常小，使得热量交换达不到灭菌要求，通常此现象在过热3℃以上时即表现明显。HTM01-01 标准规定：当纯蒸汽压力降低为大气压时，过热度不超过25℃。

>我国标准体系

《中国药典》与《药品生产质量管理规范(2010年修订)》对纯蒸汽都没有明确的官方规定，纯蒸汽的制备与质量属性可参考《中国药典》注射用水的相关内容。

本指南认为，尽管《中国药典》没有对纯蒸汽有关不凝性气体含量、过热度和干燥度相关质量的强制要求，建议企业根据纯蒸汽使用目的、影响质量严重程度以及验证要求等因素，参考HTM 01-01、EN 285、DIN 58950等相关标准，合理增加不凝性气体含量、过热度和干燥度的质量控制。

WHO 标准体系

《WHO GMP:制药用水》(2021年版)对纯蒸汽没有明确的官方要求。

>欧盟标准体系

2022年正式颁布的《欧盟GMP 附录1:无菌产品生产》关于纯蒸汽的主要内容包括：

● 6.16 纯蒸汽发生器的原水应适当净化。纯蒸汽发生器的设计、确认和操作方式应确保产生的蒸汽质量符合规定的化学纯度和内毒素限度。

● 6.17 用作直接灭菌的蒸汽应具有适当的质量，不应含有可能导致产品或设备污染的添加剂。对于提供用于对物料或产品接触表面进行直接灭菌的纯蒸汽的纯蒸汽发生器(如多孔的硬质高压灭菌器)，蒸汽冷凝物应符合相关药典“注射用水”的最新标准。应制定适当的取样计划，以确保定期获取有代表性的纯蒸汽样品进行分析。用于灭菌的纯蒸汽质量的其他方面应定期根据已验证的参数进行评估。这些参数应包括以下内容(除非另有说明)：不凝性气体含量、干燥度和过热度。

不同的国家或组织对纯蒸汽的质量标准会有一些的差异，在2011年版德国标准《DIN 58950-7灭菌-用于药品的蒸汽灭菌器》中，有关工业蒸汽、工艺蒸汽和纯蒸汽的相关质量指标对比可参见表4-11。

表4-11 德标 DIN 58950-7 关于蒸汽质量的要求

类别	工业蒸汽	工艺蒸汽	纯蒸汽
化学添加物	允许添加	不允许添加	不允许添加
含水量 (干燥度)	≤10% (≥0.9)	≤5% (≥0.95)	≤5% (≥0.95)
过热度	≤10℃	≤5℃	≤5℃
压力变化	±500mbar	设定压力±10%	设定压力±10%
机械过滤要求	≤300 μm	≤10 μm(2)	≤2 μm(2)
不凝性气体(1)		≤35ml/L冷凝液	≤35ml/L冷凝液
性状		澄清透明, 无沉淀, 不挥发物≤10mg/L	参考EP的注射 用水指标

注: (1) 仅用于使用饱和蒸汽作为灭菌介质的灭菌过程。

(2) 在《DIN 58950-7 灭菌-用于药品的蒸汽灭菌器》(2021年版)征求意见稿中, 工艺蒸汽与纯蒸汽的机械过滤要求数据已删除。

美国标准体系

USP<1231 制药用水>章节关于纯蒸汽的详细内容如下:

● 纯蒸汽(见USP专论)有时也被称为“洁净蒸汽”。当蒸汽或其冷凝液直接接触特定物品或物品接触表面时, 如在其配料、灭菌或清洁过程中, 没有后续的处理步骤用于去除任何已知杂质残留物, 则使用蒸汽或其冷凝液。这些纯蒸汽应用包括但不限于多孔负载灭菌工艺、通过直接蒸汽喷射加热的产品或清洁溶液, 或在加湿过程中使用蒸汽注入来控制工艺过程的湿度。使用这种质量的蒸汽的主要目的是确保暴露在蒸汽中的特定物品或物品接触表面不受蒸汽中残留物的污染。

● 纯蒸汽由适当预处理的水源水制备, 类似于纯化水或注射用水的预处理。水通过适当的除沫蒸发, 并在高压下布水。纯蒸汽中有害污染物的来源可能来自夹带的原水液滴、防腐蒸汽添加剂或蒸汽制备和分配系统本身的残留物。纯蒸汽专论中的属性应该能够检测出这些来源可能产生的大多数污染物。如果暴露在潜在纯蒸汽残留物中的特定物品用于注射剂或其他必须控制热原含量的应用, 则纯蒸汽还必须满足<细菌内毒素通则85>。

● 这些纯度属性是根据物品的冷凝液而不是物品本身来测量的。当然, 这对纯蒸汽冷凝水生成和收集过程的清洁度非常重要, 因为它不得对冷凝液的质量产生不利影响。

● 水从气态转变为液态时，相变潜热能量的大量释放是蒸汽杀菌效果的关键，一般来说，蒸汽作为一种加热剂的效率也非常关键。如果由于蒸汽非常热，并且处于持续的过热干燥状态而不允许这种相变(冷凝)发生，那么蒸汽的实用性可能会受到严重损害。蒸汽中的不凝性气体倾向于在蒸汽灭菌柜或其负载的某些区域分层或聚集。蒸汽冷凝液覆盖表面，防止蒸汽释放全部能量。因此，控制这些蒸汽属性，除了其化学纯度外，对某些纯蒸汽应用也可能是重要的。但是，由于这些附加属性是特定用途的，因此在纯蒸汽专论中没有提及。

● 请注意，不太干净的“工业蒸汽”可用于非产品接触无孔负载的蒸汽灭菌、非产品接触设备的一般清洁、非产品接触热交换介质，以及用于批量制药化学品和原料药生产中的所有兼容应用。

>其他标准体系

《美国机械工程师协会-生物加工设备》(简称 ASME BPE)详细规定了纯蒸汽发生器和分配系统的设计和制造要求，此标准给生物工艺和制药行业的纯蒸汽系统提供了良好的指导。欧洲和亚洲的类似指南分别包括DIN 标准和JIS-G 标准，这些指南包含材质技术规格、尺寸/公差、表面处理、材料连接和质量保证。

《国际制药工程协会基准指南-无菌生产设施》关于纯蒸汽的详细内容如下：

● 蒸汽灭菌与消毒：位于无菌区的设备采用在线灭菌系统进行灭菌时，应将纯蒸汽引入洁净室并用管道将剩余蒸汽及冷凝水排出，为方便维护操作应将蒸汽凝结水排至洁净室外；应尽可能将纯蒸汽的疏水阀及其组件安装在洁净区外，如不可避免时，应采用可以进行表面消毒的材料。安装于洁净室内的保温材料或类似组件不能有颗粒脱落。

● 纯蒸汽：用于无菌产品的纯蒸汽组分除水外，不得含有任何的锅炉添加剂及其他杂质，应使用可控的水源来制备纯蒸汽，而纯蒸汽的冷凝水水质应能达到注射用水标准。纯蒸汽系统的设计原则是应能最大限度地消除系统冷凝水中微生物生长的潜在可能性，用于灭菌的工艺用纯蒸汽在进入高压容器时应尽量减少过热。理想的纯蒸汽发生器控制不凝性气体含量的方法主要有“进水预热法”和“系统排气法”两种，当采用纯蒸汽对直接与产品接触的设备或系统组件进行灭菌时，应定期检测其不凝性气体含量、干燥度及过热度，将其控制在HTM 01-01及 EN285 标准规定的范围内。

《国际制药工程协会基准指南-关键公用系统GMP 合规性》关于纯蒸汽的详细内容如下：

● 如果蒸汽用于直接和间接的产品接触、产品或材料的灭菌或表面消毒，则需将

其分类为纯蒸汽。

- 纯蒸汽应符合适用的药典的要求(如USP与EP)。

- 许多药典不包含纯蒸汽专论，因此，通常会使用相关的注射用水专论质量标准。例如，这些标准包括对原水的质量要求、用于截留液滴的蒸发柱组件，以及参考注射用水质量标准对纯蒸汽冷凝液进行检测。由于纯蒸汽的致死性，尽管需要进行内毒素检验，但不需要培养微生物样品。

- 药典可能没有定义某些参数，例如蒸汽饱和度、干燥度和不凝性气体含量。但是，EN285和HTM 01-01标准提供了相关指南。建议进行与这些品质有关的细节风险分析。EN285可以支持有关这些参数是否适用的决定，并定义限度和检验程序。

- 蒸汽质量检测的点建议根据使用点的用途及检测项目评估确定。

4.2.2 GMP对制药用水系统的要求

4.2.2.1 我国GMP对制药用水系统的要求

法规要求

药品生产质量管理规范(2010年修订)

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

第九十七条 水处理设备及其输送系统的设计、安装、运行和维护应当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。

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

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

第一百条 应当对制药用水及原水的水质进行定期监测，并有相应的记录。

第一百零一条 应当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、纠偏限度时应当按照操作规程处理。

药品生产质量管理规范(2010年修订)无菌药品附录

第四十条 关键设备，如灭菌柜、空气净化系统和工艺用水系统等，应当经过确认，并进行计划性维护，经批准方可使用。

第四十九条 无菌原料药精制、无菌药品配制、直接接触药品的包装材料和器具等最终清洗、A/B级洁净区内消毒剂和清洁剂配制的用水应当符合注射用水的质量标准。

第五十条 必要时，应当定期监测制药用水的细菌内毒素，保存监测结果及所采取纠偏措施的相关记录。

...

4.2.2.2 WHO GMP 对制药用水系统的要求

2021年版《WHO GMP: 制药用水》强调：水的制备、储存与分配过程中对水质(包括微生物和化学质量)的控制，是一个重要关注点。与其他产品和工艺成分不同，水通常是来自一个按需运行的系统，在使用之前不会进行检测，也不会进行批放行，因此确保水质符合所要求就至关重要了。

2021年版《WHO GMP: 制药用水》的主要关注内容包括：

- 强调了水的等级应与产品性质、用途、阶段相匹配；
- 描述水的质量标准时，引用了EP的相关内容；
- 强调饮用水系统的设计、建造和调试要求通常由当地法规控制，用于制备药典水的饮用水系统通常不需要进行独立的确认或验证；

- 强调结构材料应适当，它应该是非浸出、非吸附、非吸收和耐腐蚀的。通常建议使用316L等级的不锈钢材料或PVDF的非金属材料。法兰盘、连接头和阀门应该是卫生型设计。阀门应采用锻造隔膜阀或机加工阀体，其阀体设计需遵循自排尽原则。材料的选择应考虑到预期的消毒方法；

- 不锈钢系统应优先考虑轨道自动焊接，并在必要时进行手工焊接。材料之间的可焊接性应通过规定的过程证明，保证焊接质量。应保留此类系统的文件，至少应包括焊工的资格、焊机参数设置、焊接小样、所用气体的质量证明、焊机校准记录、焊接点编号，以及所有焊缝的台账。检查一定比例的焊缝的记录、照片或录像(例

如100%手工焊，10%自动轨道焊)；

- 系统安装应易于排干，建议的最小坡度为1/100；
- 应提供在线测量总有机碳(TOC)、电导率和温度的措施；
- 应研究不良趋势和超限结果的根本原因，然后采取适当的纠正预防措施。散装注射用水(BWFI)发生微生物污染时应鉴别微生物的种类。

4.2.2.3 欧盟GMP 对制药用水系统的要求

《欧盟GMP 附录1:无菌产品生产》(2022年版)规定：

• 6.7 水处理设施及其分配系统的设计、建造、安装、调试、确认、监测和维护应防止微生物污染，并确保具备适当质量的可靠原水。应采取措施以最大程度降低颗粒物污染、微生物污染/扩增和内毒素/热原的风险(例如，可全排尽的倾斜管道和避免死角)。如果系统中包含过滤器，则应特别注意对过滤器的监测和维护。产水质量应符合相关药典的现行各论。

● 6.8 水系统应经过确认和验证，以保持适当的物理、化学和微生物控制水平，并考虑到季节变化带来的影响。

● 6.9 水分配系统管道中的水流应保持湍流，以降低微生物黏附及随后形成生物膜的风险。应在确认过程中确定流速并进行日常监控。

● 6.10 注射用水(WFI)应由符合质量标准(在确认过程中定义)的水进行生产，并以使微生物滋生风险最小化的方式来存储和分配(例如，采用70℃以上保温循环)。注射用水应通过蒸馏或等同于蒸馏的纯化工艺进行生产。这可能包括将反渗透技术与其他适当的技术相结合，如电法去离子(EDI)、超滤以及纳滤。

● 6.11 如果注射用水储罐配有除菌级疏水性呼吸器，呼吸器不应成为污染源，应在安装前和使用后进行呼吸器的完整性检测。应采取措施防止冷凝水聚集在呼吸器的滤芯表面(例如，为呼吸器安装加热套)。

● 6.12 为尽可能降低生物膜形成的风险，应根据预防性维保计划以及在超限或超标后的既定措施，对水系统进行灭菌、消毒或再生。水系统采用化学品进行消毒后要使用经过验证的淋洗/冲洗程序进行清洗。消毒/再生之后应对水质进行检测。化学检测结果应在水系统恢复使用之前得到批准；使用该系统的水生产的批次在考虑认证/放行之前，微生物/内毒素结果应经过核实并在质量标准范围内得到批准。

● 6.13 应定期对水系统进行持续的化学和微生物监测，以确保水质持续符合药典要求。报警限应基于初始确认数据，然后根据后续的再确认、日常监测和调查中获得的数据进行定期再评估。应对持续监测数据进行回顾，以确定系统性能的任何

不良趋势。取样计划应能反映污染控制策略 (CCS) 的要求，并应包括所有制备系统出口和车间使用点，通过指定的时间间隔，以确保定期获取代表性的水样用于分析。取样计划应基于确认数据，应考虑潜在最差情况取样点，并确保每天至少包括一个用于生产工艺的代表性水样。

● 6.14 应记录和审查警戒限的偏移，并包括以下调查：确定偏移是否为单一(孤立)事件，或者结果是否指示不利趋势或系统恶化。应对每个行动限偏离进行调查，以确定可能的根本原因，以及由于使用水对产品质量和生产工艺产生的任何潜在影响。

● 6.15 注射用水系统应包括连续监测系统，例如有机碳 (TOC) 和电导率，因为这些系统可能比离散采样更好地显示整体系统性能。传感器的安装位置应基于风险评估。

4.2.2.4 美国 cGMP 对制药用水系统的要求

美国FDA cGMP 的正文描述中并没有太多关于制药用水的直接要求，涉及制药用水的明确技术规定相对较少。美国FDAcGMP 要求“设备的制造应使与组分、加工中材料或药品接触的表面不得具有反应性、添加剂或吸收性，从而改变药品的安全性、特性、强度、质量或纯度，超出官方或其他既定要求”。如下内容是美国FDA cGMP 对于制药用水系统的一些默认要求：排放口应满足空气阻断的要求；制药用水用换热器推荐采用防止交叉污染的双板管式换热器；储罐应安装呼吸器；需要有日常维护计划；需要有清洗和消毒的书面规程并保有记录；需要有制药用水系统标准操作规程等。

《高纯水系统检查指南》(英文名: Guide to Inspections of High Purity Water Systems) 是美国FDA 于1993年发布的指南性文件，该指南主要从微生物的角度，讨论并评估了原料药与制剂生产过程中用到的制药用水系统。该指南还探讨了不同类型的水系统设计，以及和这些系统相关的问题。与其他指南一样，该指南并非包罗所有，只是提供了制药用水系统审核和评估的背景信息和指导。同时，1993年正式实施的美国FDA 《药品质量控制微生物实验室检查指南》(英文名: Guide to Inspections of Microbiological Pharmaceutical Quality Control Laboratories) 也提供了相关的指导信息。美国FDA 《高纯水系统检查指南》对制药用水的一些关键性要求如下：要求死角最少；不推荐注射用水回路的用点处安装过滤器；推荐注射用水分配系统管道材质为316L不锈钢；推荐换热器采用双端板设计或采用压差监测；要求储罐采用呼吸器，防止外界污染；管道坡度需符合要求；使用卫生型离心泵；批处理

状态下，静止保存的注射用水必须在24小时内使用；生产无菌药品时，最后冲洗用水质量需达到注射用水标准；纯蒸汽中不允许含挥发性添加物等。美国 FDA 自1993年发布《高纯水系统检查指南》后一直未做过更新。进入21世纪后，美国制药企业更多的参考FDA 官方合作的团体标准来指导水与蒸汽系统的设计与实施。其主要的团体标准包括《国际制药工程协会基准指南第四册-水和蒸汽系统》和《美国机械工程师协会-生物加工设备》等。

4.3

制药用水及蒸汽系统 技术要求

4.3.1 预处理系统

4.3.1.1 概述

《药品生产质量管理规范(2010年修订)》第九十六条规定：制药用水至少应当采用饮用水。饮用水除了用于药典级制药用水的制备外，还可用于原辅料与药品生产、清洗和检测环节，饮用水水质质量需纳入制药领域的管辖范畴。

制药用水的原水水质可能受地域与季节变化而影响。如果原水是井水，通常有机物与微生物负荷不会很大，但硬度相对较高；如果是地表水(湖水、河水或水库水)，水的硬度相对较低，但可能会含有较高水平的浊度、有机物或微生物；市政供水通常是经过氯或臭氧等消毒措施处理的，在去除氯或臭氧之前，微生物负荷相对较低，并且可有效抑制微生物的滋生。需要注意的是，原水水质应达到饮用水标准，方可作为纯化水或注射用水的起始用水，这也是全球制药用水标准体系的基本要求。如果原水达不到饮用水标准，那么就要首先将原水通过预处理系统处理到饮用水的标准，然后再进一步处理成为符合药典要求的纯化水或注射用水。

《WHO GMP: 制药用水》(2021年版)规定：

- 饮用水的质量包括在WHO 饮用水质量指南和国际标准化组织 (ISO) 以及其他地区和国家机构的标准中。饮用水应符合相关当局规定的相关规范。

- 饮用水可以是天然来源或储存来源。天然来源的例子包括泉水、井水、河水、湖水和海水。在选择饮用水制备的处理工艺时要考虑原水的条件。典型的处理包括除盐、软化、去除特定离子、减少颗粒物和微生物的处理。

- 饮用水应使用管道系统连续正压输送，不应存在任何可能导致产品污染的缺陷。

- 饮用水可来自公用水供应系统，其中包括厂外来源如市政供水。供应商应确保

适当的饮用水质量，应进行检测以保证所产饮用水具备可饮用质量，该检测一般是从水源处采样。必要时，可通过在工厂进行适当处理达到所需质量。

- 如果是购买散装饮用水，然后使用水罐送至用户处，则应有控制措施降低相关风险。应参照其他起始物料所用方式进行供应商评估和授权认证工作，包括确认运送卡车的可接受度。

- 制药企业有义务确保纯化水处理系统的原水供应符合恰当的饮用水要求。在此情形下，应识别出达到饮用水质量的点，并在其后以规定的时间间隔采集水样进行检测。

- 如果在药品生产的一些工序中直接使用饮用水，例如 API 的生产，或较高质量的制药用水制备用原水，则用水者在现场应定期进行检测，确认其质量符合饮用水所需标准。例如，在使用点处，确认水质是否达到饮用水的标准。要选择的试验方法和进行试验的频率应基于风险评估。

- 如果是使用工厂自己的系统对原水进行处理来获得饮用水，则应说明系统的参数设置和水处理所用步骤。

- 制备饮用水所用的典型工艺包括：脱盐、过滤、软化、消毒(例如，使用次氯酸钠)、除铁、沉淀、降低特定无机和(或)有机物的浓度。

- 应采取控制措施防止微生物污染砂滤器、炭床和水软化剂。应选择恰当的技术，可包括反冲洗、化学和(或)热消毒以及高频次再生。

- 应对饮用水的质量进行常规监测，以发现环境、季节或供应变化可能引起的原水质量波动。

- 如果用户储存与分配饮用水，则水储存与分配系统不应导致水质在使用前有所降低。在经过存储后，应根据预定程序进行常规检测。饮用水的储存与分配应尽可能确保水的周转或再循环。

- 用于制备和存储饮用水的设备和系统应能够排尽或冲洗，并进行消毒。

- 贮罐应采用有适当保护的呼吸器装置密闭，应可进行目视检查。

- 分配管道应可以排尽残存的水渍，或可冲洗和消毒。

- 应识别并论证系统确认的范围和程度。

- 应对饮用水检测结果进行统计学分析，以发现其趋势和变化情况。如果饮用水质量有重大变化，但仍在质量标准内，则应对直接用作制药用水的饮用水，和作为下游处理原水的饮用水进行风险审核。审核结果和准备采取的措施应有记录。

- 应根据变更控制程序执行系统或其操作变更。

- 如果原水来源、处理技术或系统参数设置有改变，则应考虑进行更多检测。

4.3.1.2 主要组件简介

预处理系统的目的是为终处理系统提供高品质饮用水作为原料水。预处理系统可有效降低终处理设备的运行与维修故障，保证出水质量，并使终处理工序生产出符合法规技术规范期望的药典水。需要在预处理过程中清除影响终处理工序可靠运行的杂质，这取决于所选的终处理工序和终处理工序对杂质的容忍度。

预处理系统的出水水质主要取决于工艺的选择和原水水质，由于大部分制药企业都采用市政供水作为原水，进入预处理系统的原水水质相对较好，典型的预处理装置包括原水箱、机械过滤器、活性炭过滤器与软化器等，部分制备工艺还可能会将絮凝加药、阻垢加药、紫外线脱氯、超滤、反渗透与电法去离子等装置纳入到预处理系统，用于去除浊度、余氯、深度除盐、软化、去除特定离子并进一步减少颗粒物等工艺。本章节重点对常用的预处理装置进行介绍，包括原水箱、机械过滤器、活性炭过滤器、紫外线脱氯装置与软化装置。

预处理系统的工艺设计开发需包括下列内容：终处理系统(纯化系统)所需的用水量和质量；制药工艺点使用过程中和微生物控制方法中有关水温的制约因素；终处理方案的选择，因为该方案决定了预处理所需的进水质量；全生命周期质量管理的预处理系统出水水质(每年回顾/验证水的质量)；进水质量与期望中出水质量间的差别。进/出水的质量差别决定了需要由预处理系统清除的杂质量。采用物料平衡方法，即可确定进/出水差别，另外，应注意杂质和微量组分；预处理方案要为期望去除杂质创造条件，同时要考虑劳力、经济、废物处置、环境问题、验证和可用场地以及公用设施的可能性。

A. 原水箱

原水箱是预处理的第一个工艺单元，目的是具备一定的缓冲时间并保证饮用水系统的运行稳定，通过原水泵向预处理过滤装置输送稳定的原水。原水箱可采用PE或304不锈钢等多种材质。由于原水罐中的水流流速非常慢，长时间存放时存在快速滋生微生物的风险，需要采取一定的预防措施。制药企业应结合实际情况，科学判断是否有必要在原水中添加余氯等微生物抑制剂。如果需要在原水系统中添加微生物抑制剂，其添加系统设计应确保足够的添加流量，并考虑到原水流量和微生物水平的变化。微生物抑制剂的浓度范围制定时还应考虑制药用水系统的设计。可以考虑配备监测微生物抑制剂的浓度范围的设备。

B. 多介质过滤器

多介质过滤器一般称为机械过滤器或砂滤，过滤介质为不同直径的石英砂分层填充，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 $10\sim 40\ \mu\text{m}$ ，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 ≤ 3 ， $\text{SDI}\leq 5$ ，达到反渗透系统有关浊度与SDI的进水要求。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。多介质过滤器具有过滤速度快、过滤精度高、截污容量大等优点，现已广泛用于制药用水的预处理系统。如果原水中铁锰含量偏高，还可以通过装填精制锰砂和石英砂二元滤料，用于去除水中的铁和锰。当原水水质相对较好时，多介质过滤器的过滤功能可以被前端超滤装置与紫外灯等组合形式的设计所替代，有关超滤与紫外灯的介绍可参见纯化水制备系统相关内容。

多介质过滤器日常维护相对比较简单，其运行成本也相对较低，通过自控程序可实现定期反洗/正洗，将截留在滤料孔隙中的大量机械杂质排出，从而实现多介质过滤器的过滤功能再生。多介质过滤器可以通过取样测SDI、进口与出口压差，或人工设定反洗的间隔时间来判定是否需要启动自动或手动反洗程序。一般情况下，反冲洗程序可以采用相对清洁的水，以较高的设计流速冲洗，反向冲洗后，还需进行正向冲洗，以便使介质床复位，当过滤器设计直径较大或原水水质相对恶劣的情况下，可考虑设计增加空气冲洗功能，这能极大地改善反冲洗的效果。通常情况下反洗泵多采用立式多级泵，可以与原水泵共用。为保证系统有稳定的运行效果，除了定期反冲洗和消毒外，还需定期更换多介质过滤装置内的填料。多介质过滤器使用时间较长后，会滋生顽固生物膜，其过滤性能会有很大的下降，反而极易污染下游操作单元。

C. 活性炭过滤器

活性炭过滤器主要作用是吸附余氯以及有机物，同时对水中异味、胶体及色素等有较明显的吸附去除作用。活性炭过滤器的产水余氯不超过 0.1ppm ，有机物去除率高于20%，可有效防止后续的反渗透膜和离子交换树脂被余氯不可恢复的损坏或被有机物污染。当原水中有机物含量不高时，也可以选择添加 NaHSO_3 等化学加药的方式或紫外脱氯装置来对水中的余氯等氧化物质进行还原，以取代活性炭过滤器的

制药用水系统

部分功能。有条件的企业可以使用在线余氯检测仪或氧化还原检测仪监测余氯的含量，当监测到氯含量超限时，激活报警并停止高压泵。

活性炭过滤器内填优质活性炭，活性炭有非常多的微孔和巨大的比表面积，具有很强的物理吸附能力。一般情况下，活性炭过滤器前端都会设计有多介质过滤器或超滤装置，原水通过活性炭层，水中有机物及余氯被活性炭有效地吸附和去除。活性炭过滤器一般由不锈钢和玻璃钢等多种材料制成，活性炭过滤器反冲洗推荐只用压力水，不用空气擦洗，以防止活性炭破碎。目前的活性炭过滤器已可实现全自动控制，其中的一种方法是用一个微电脑控制的多路阀代替原来的进水、产水、反冲洗进出水等多个阀门。

活性炭质量决定了活性炭过滤器能否长期稳定的正常工作。活性炭是由含炭为主的物质作为原料，如优质无烟煤、木屑、果壳、椰壳、核桃壳等，经高温炭化和活化制得的疏水性吸附剂。用于制药用水的活性炭需要具有高强度、低重金属与铁含量、高碘值、低灰分和低水分等特征，因此，颗粒状椰壳活性炭成为首选，制药用水系统属于连续化生产工艺，预处理用椰壳活性炭应采用优质椰壳原料进行加工，并确保其在规定的工作时间内（不低于1~2年）始终处于有效吸附状态。碘吸附值是判断活性炭吸附能力的重要参数之一，高的碘吸附值有助于延长椰壳活性炭的有效工作时间。通常情况下，推荐新购的椰壳活性炭碘吸附值不应低于1000mg/g，并在有效工作时间内始终高于500mg/g。有条件的制药企业可通过定期（例如，半年/次）测定椰壳活性炭的碘吸附值来确定其吸附能力的衰减情况。

目前，少数制药企业常频繁出现预处理系统的微生物严重染菌现象，这可能与市面上制药用水用椰壳活性炭少量存在的“再生椰壳活性炭”或掺杂其他果壳的“低纯度椰壳活性炭”滥用有关。“再生椰壳活性炭”来路不明，极易存在重金属、农药与有机污染物等有毒有害物质严重超标，同时，“再生椰壳活性炭”极易快速吸附饱和，其强度不够，容易破碎成粉末状，影响活性炭过滤器的通量，无法满足活性炭长时间工作的需求。掺杂了一定比例的其他果壳的“低纯度椰壳活性炭”强度不够，无法支撑持续稳定的连续化生产，一旦吸附饱和后，极易引起大面积染菌。

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相对较大、流速相对较低，同时过滤介质还是一个细菌滋生的温床。在活性炭的过滤吸附过程中，活性炭总量会减少，由于活性炭有多孔吸附的特性，大量的有机物杂质被吸附后会导致活性炭空隙中的微生物快速繁殖，很容易形成一个微生物滋生的温床。大多数细菌都是革兰阴性菌，它们的细胞裂解是细菌内毒素的来源，因此，需要有稳定的运行管理与消毒措施，以免存在微生物滋生与污染风险。例如，

定期对活性炭过滤器进行频率较高的热水消毒与反/正冲洗，其反洗和正洗可参照多介质过滤器。同时，活性炭过滤器在运行过程中会截留一部分从前端泄漏过来的杂质，活性炭颗粒间的摩擦也会产生一些灰状粉末，定期对活性炭过滤器进行热消毒与反/正冲洗也可以实现活性炭颗粒本身的间接活化再生。管理不善的活性炭过滤器在使用较长时间后，会滋生顽固生物膜，除了其过滤性能会有很大的下降外，还极易污染下游操作单元。

D. 紫外线脱氯装置

在纯化水制备系统中，反渗透膜无法耐受余氯的氧化，制药行业除了采用活性炭吸附法、 NaHSO_3 还原法在预处理阶段去除余氯外，紫外线除氯技术也慢慢得到了行业的关注。例如，《国际制药工程协会基准指南第四册-水和蒸汽系统》：紫外线也可以用于去除余氯。在这个过程中(紫外线光化学分解)，余氯可以被彻底去除，紫外线将自由氯光化学分解为大约80%的氯离子和20%的氯酸根离子。《BS-EN-ISO》：在反渗透膜前，紫外线照射可用于氯/氯胺的去除。紫外灯也可用于降低微生物负荷。通过紫外线照射，自由氯被降解为氧分子和氯离子，从而对原水进行脱氯。

紫外线脱氯的效率与进水水质条件有关，如pH、有机物浓度、余氯浓度、紫外线穿透率等。紫外线脱氯对剂量要求较高，通常为数百上千毫焦每平方厘米，是常用紫外消毒剂量的数十倍。成功去除余氯的关键在于紫外线剂量，它是紫外线反应腔体内平均辐照强度和接触时间的一个函数，这个过程需考虑紫外线设备进水的余氯浓度(ppm 水平)。选用紫外线设备时，在满足去除余氯的功能之外，同样应该考虑设备能耗、环保要求及维护便利性等因素。典型市政供水水源的紫外线透光率大约为85%~97%，对于特定的进水，脱氯所需的紫外线剂量还与以下因素有关：

- 余氯的种类，自由氯或结合氯/氯胺；
- 进水水源的天然有机物浓度情况；
- 浊度，色度和悬浮固体；
- 产水目标余氯浓度和进水余氯浓度的比值。

E. 软化装置

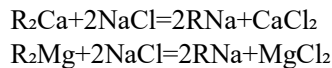
软化装置的软化功能可通过软化器或阻垢剂来实现。

阻垢剂可以防止水中的无机物质在设备中膜元件上沉积结垢，可用于反渗透膜、纳滤膜、超滤膜等多种类膜元件当中。在水机产量偏大、原水硬度偏大时，阻垢剂的使用优势明显，用于药典水制备的阻垢剂应化学成分清晰、纯度高且不能给纯化

系统带来二次污染。

软化器也称为钠离子交换器，由盛装树脂的容器、树脂、阀或调解器以及控制系统组成，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、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。软化器的主要功能是用钠型树脂中可交换的Na⁺ 来交换出原水中的钙、镁离子而降低水的硬度，以防止钙、镁等离子在反渗透膜表面结垢，使原水变成软化水后出水硬度能达到不高于3ppm 的水平。软化器中的软化树脂饱和和失效后，采用NaCl 可进行再生恢复，通过PLC 控制系统来对软化器进行自动控制。

软化系统需提供一盐水储罐，用于树脂的再生：



软化系统运行工序如下：运行→再生反洗、吸盐、置换、正洗→运行。由于软化器中的树脂需要通过再生才能恢复其交换能力，且树脂床层为潜在的微生物繁殖提供了巨大的表面积，为了保证预处理系统能实现连续生产运行，通常采用双级串联的软化系统，它可实现一台软化器再生时，另外一台软化器可正常软化，该设计还可有效避免水中微生物的快速滋生。

软化树脂不耐氧化，强氧化剂会造成树脂功能基团的破损甚至粉末化，失去其原有的离子交换能力。软化树脂的最高操作温度超过100℃，可以实现巴氏消毒，若预处理系统设计为整体巴氏消毒时，为延长软化树脂的使用寿命，推荐将软化器置于活性炭过滤器后面。另外，软化树脂对重金属污染比较敏感，个别地区的市政水中可能含有铁离子和锰离子超标的情况，会产生软化树脂中毒的情况，导致软化树脂的交换能力降低甚至失效，将软化器置于活性炭过滤器后面可有效避免上述事故的发生。

根据系统的水质情况和使用年限，软化系统需要每年定期进行预防性维护，以保证长期稳定的正常运行。除了定期维护外，软化系统还需要不断监控再生盐的使用量，通常每隔一段时间需要添加一定量的盐，以避免下游反渗透系统的硬度积垢和计划外的停机。再生盐的添加量应结合软化器的实际使用情况灵活设定。

4.3.2 纯化水制备系统

4.3.2.1 概述

《中国药典》规定：纯化水为符合官方标准的饮用水经蒸馏法、离子交换法、反渗透法或其他适宜的方法制备的制药用水。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设计，然后配置相应的单元操作来依次把各指标处理到允许的范围之内。任何经过确认的恰当纯化技术或组合技术均可用于制备纯化水。纯化水可采用例如离子交换、RO、RO/电法去离子（EDI）和超滤等技术制备。制药工业领域的纯化水出水温度要求一般为常温，除采用传统的离子交换法与反渗透法相结合的方式外（图4-4），我国制药企业的纯化水制备系统还可以考虑蒸馏法进行设计，包括热压蒸馏水机与低压多效蒸馏水机等。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。

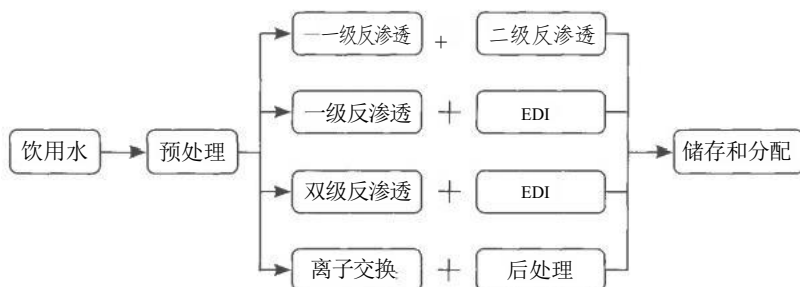


图4-4 纯化水制备方法

4.3.2.2 主要组件简介

A. 膜过滤技术：微滤、超滤、纳滤和反渗透

膜过滤是一种与膜孔径大小相关的筛分过程，以膜两侧的压力差为驱动力，以膜为过滤介质，在一定的压力下，当原液流过膜表面时，膜表面密布的许多细小的微孔只允许水及小分子物质通过而成为透过液，而原液中体积大于膜表面微孔径的物质则被截留在膜的进液侧，从而实现与原液的分离和浓缩的目的。滤膜分离技术从分离精度上一般可划分为四类：微滤MF、超滤UF、纳滤NF和反渗透RO，它们的过滤精度按照以上顺序越来越高，即 $RO > NF > UF > MF$ （图4-5）。

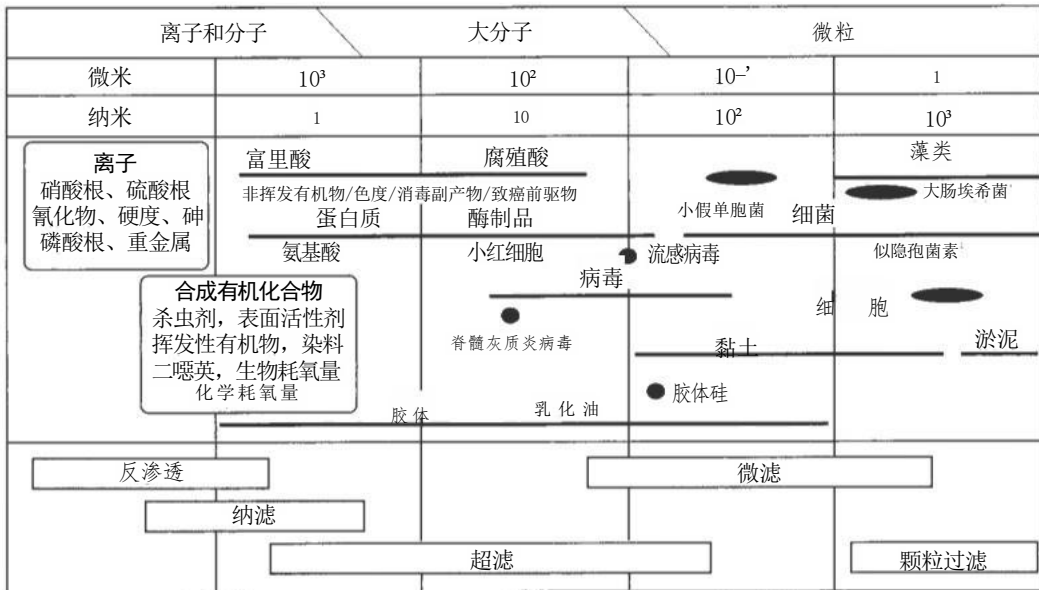


图4-5 膜过滤原理图

► 微滤

微滤又称微孔过滤，属于精密过滤的一种，微滤能截留 $0.1 \sim 1 \mu\text{m}$ 之间的颗粒，例如， $0.22 \mu\text{m}$ 除菌过滤器属于典型的微滤。微滤膜允许大分子有机物和无机盐等通过，但能阻挡住悬浮物、细菌、部分病毒及大尺寸的胶体的透过，微滤具有高效，方便及经济的特点。微滤的过滤原理有筛分、滤饼层过滤和深层过滤三种。

纯化水机用保安过滤器也属于典型的精密过滤，保安过滤器大都采用不锈钢做外壳，内部装过滤滤芯，主要用在预处理装置之后，反渗透/超滤等膜过滤设备之前，用来滤除经预处理装置过滤后的细小物质(例如微小的石英砂、活性炭颗粒等)，以确保水质过滤精度及保护膜过滤元件不受大颗粒物质的损坏。保安过滤装置内装的过滤滤芯精度等级通常为 $5 \mu\text{m}$ 等不同规格，根据不同的使用场合选用不同的过滤精度，以保证后产水精度及保证后级膜元件的安全。保安过滤器最适合应用于纯化水系统的中间过程，而不适用于循环分配系统。保安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。

保安过滤器可应用于纯化水系统的颗粒物和微生物截留，长时间使用后，过滤膜表面可能存在微生物增长风险，需要采取适当的操作步骤来保证在安装和更换保安过滤器的过程中滤芯的完整性，从而确保其固有的性能。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。另一方面，微滤不能像超滤一样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。设

计时选材应可耐受热水消毒或(和)化学消毒,结合性能确认阶段的数据分析和膜前后压差,确定保安过滤器滤芯的更换周期。

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、微生物和其他污染物不能通过膜,进入浓缩水流中(通常是给水的2%~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。

超滤装置的分离过程不发生相变化,耗能少;分离过程可以在常温下进行,适合一些热敏性物质(例如果汁、生物制剂及某些药品等)的浓缩或提纯;分离过程仅以低压为推动力,设备及工艺流程简单,易于操作、管理及维修;应用范围广,凡溶质分子量为1000~500000道尔顿或溶质尺寸大小为0.005~0.1 μm , 都可以利用超滤分离技术。此外,采用系列化不同截留分子量的膜,能将不同分子量溶质的混合液中各组分实行分子量分级。超滤技术不但在特殊溶液的分离方面有独到的作用,而且在工业给水方面也用得越来越多。例如在海水淡化、纯水及超纯水的制备中,超滤可作为预处理设备,确保反渗透等后续设备的长期安全稳定运行。在饮用水的生产中,超滤可发挥重要作用,超滤仅去除水中的悬浮物、胶体微粒和细菌等杂质,而保留了对人体健康有益的矿物质。

可以用来制造超滤膜的材质主要分为陶瓷材料与高分子材料,高分子材料包括聚偏二氟乙烯(PVDF)、聚醚砜(PES)、聚丙烯(PP)、聚乙烯(PE)、聚砜(PS)、聚丙烯腈(PAN)、聚氯乙烯(PVC)等,聚偏二氟乙烯和聚醚砜为目前最广泛使用的高分子超滤膜材料,可以是卷式和中空纤维的结构;陶瓷超滤材料包括三氧化二铝、氧化锆与碳化硅等,可以是单通道管式、多通道管式、平板状或碟状等多种结构。与高分子超滤膜相比,陶瓷超滤膜拥有化学稳定性高、抗热震性好、亲水性强、膜通量大、机械强度高、孔径分布集中、孔结构梯度较好等特点。

当超滤用于水处理时,其材质的化学稳定性和亲水性是两个最重要的性能。化学稳定性决定了膜材料在酸碱、氧化剂、微生物等的作用下的寿命,其还直接关系到清洗工艺的选择;亲水性则决定了膜材料对水中污染物的抗污染能力,影响膜的通量。超滤系统的设备主要包括原水箱、原水泵、超滤装置、超滤产水箱、反洗泵氧化剂加药装置等。

超滤膜可以用多种方式消毒。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、过氧乙酸、氢氧化钠及其他药剂，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、高温热水或过热水、高温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。超滤流量和清洁频率根据进水的水质和预处理的不同而变化。有些超滤系统运行可能导致堵塞，要及时地进行处理。

超滤系统可以按照全流过滤与错流过滤两种运行模式操作(图4-6)。

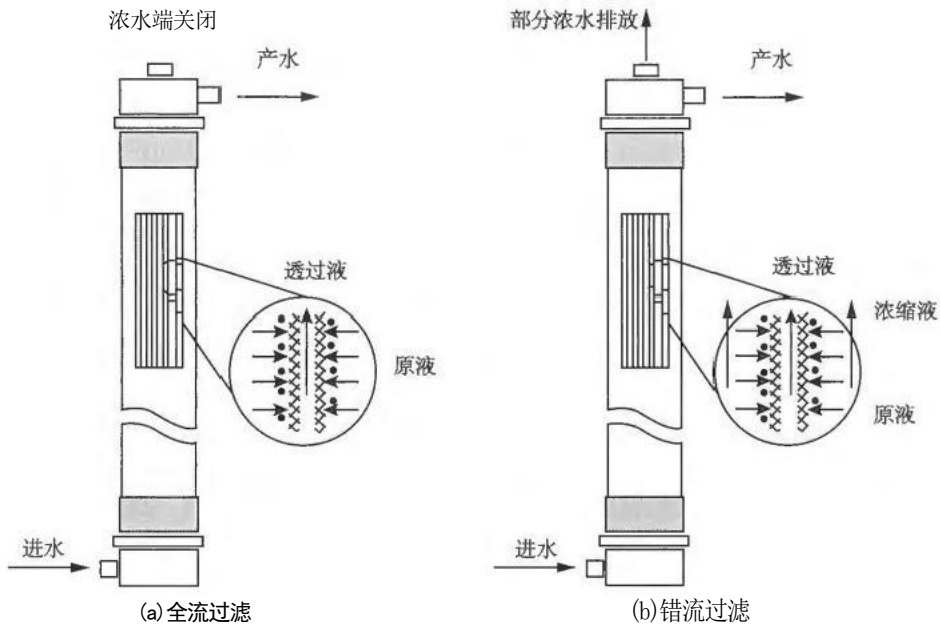


图4-6 全流过滤与错流过滤

全流过滤模式：全流过滤也称为死端过滤，当超滤进水悬浮物、浊度和COD 低时，比如洁净的地表水、井水、自来水和海水等水源，或超滤前设置有较严格的预处理，比如有混凝/澄清器、砂滤器以及多介质过滤器等，超滤可按照全流过滤模式操作。此过滤模式与传统过滤类似，进水进入超滤膜组件，全部透过膜表面成为产水从超滤膜组件过滤液侧流出。被超滤膜截流的悬浮物、胶体和大分子有机物等杂质通过定时气擦洗、水反洗和正洗以及定期的化学清洗过程排出膜组件。

错流过滤模式：当超滤进水悬浮物、浊度较高时，比如污水或污水回用处理应用，超滤可按照错流过滤模式操作。进水进入超滤膜组件，部分透过膜表面成为产水，另一部分则夹带悬浮物等杂质排出膜组件成为浓水，排出的浓水重新加压后又

循环回到膜组件内，保持膜表面较高流速产生的剪切力，把膜表面上截流的悬浮物等杂质带走，从而使污染层保持在一个较薄的水平。

超滤不能完全去除水中的化学与微生物污染物，无机离子和有机物的去除随着超滤膜材料结构和孔隙率的不同而不同，超滤装置对不同的有机物分子去除效果非常好。与反渗透膜一样，超滤不能阻隔可溶性气体。高分子超滤膜具有一定的耐氧化性，短期可以耐受100ppm左右，同时，陶瓷超滤膜也具有极好的耐氧化性。随着现代材料科技的快速发展，无机陶瓷超滤膜已经实现了工业化应用，无机超滤膜的面世让很多高分子超滤膜的应用弊端得以弥补，当预处理装置的处理量较大时，多介质过滤器等传统过滤装置的产水长期稳定性优势并不明显，制药企业可以考虑采用超滤膜装置替代多介质过滤器等传统过滤装置。同时，超滤装置也具有良好的细菌内毒素去除能力，在国外已广泛应用于膜法制备注射用水的制备工艺中。

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，它因能截留物质的大小约为1nm而得名，纳滤的操作区介于超滤和反渗透之间，它截留有机物的分子量大约为200~400，截留溶解性盐的能力在20%~98%之间，对单价阴离子盐溶液的脱除率低于高价阴离子盐溶液，如氯化钠及氯化钙的脱除率为20%~80%，而硫酸镁及硫酸钠的脱除率为90%~98%。纳滤膜一般用于去除地表水的有机物和色度，脱除井水的硬度及放射性镭，部分去除溶解性盐，浓缩食品以及分离药品中的有用物质等，纳滤膜运行压力一般为3.5~16bar，因此纳滤又被称作“低压反渗透”或“疏松反渗透”。与传统反渗透膜相比，纳滤膜是近年发展比较快的水过滤技术，早期开发纳滤膜是为了代替常规的利用离子交换法过滤水中杂质的软化膜，故纳滤也称为低压反渗透技术。纳滤膜大多从反渗透膜衍化而来，如CA膜、CTA膜、芳族聚酰胺复合膜和磺化聚醚砜膜等。

纳滤膜最大的一个特点便是它的荷电性，根据离子的大小或电价高低而对离子进行分离，进一步分离纯化液体。荷电性的缺点表现为：与制造工艺、制造材料等密切相关，一旦荷电强度过大，对膜的性能会产生极大的不稳定性，影响膜的使用寿命，导致其抗污染性能大大降低。在纳滤膜使用过程中，截留直径大于孔径的大分子有机物，利用中性不带电的小粒子筛分溶液内可以通过孔径的物质。纳滤膜的另一个特点便是其离子选择性，它对 Ca^{2+} 、 K^+ 的截留高于传统的反渗透技术。

纳滤装置目前的主流应用领域为环保水处理和市政供水。由于制药行业的纯化水机产能相对较小，在纯化水设备主流设计思路中，纳滤技术暂时还没有得到普遍

制药用水系统

应用与推广。EP 明确规定：注射用水可通过一个等同于蒸馏的纯化工艺来制备，采用一级反渗透或两级反渗透装置组合适当的其他技术，例如电法去离子（EDI）、超滤或纳滤。随着全球范围内膜过滤法制备注射用水技术的普及，纳滤技术的科学价值也将得到进一步认可。

> 反渗透系统

反渗透是最精密的膜法液体分离技术，它能阻挡所有溶解性盐及分子量大于100的有机物，但允许水分子透过。反渗透技术是利用压力差来去除水中的各种离子、分子、有机物、胶体、细菌、病毒、热原等，是当今世界公认的高效、低耗、无污染水处理技术，适用于预处理水的脱盐处理。反渗透法与离子交换法或其他分离过程相结合，可以降低再生剂的费用和废水排放量，也可以用来制备注射用水和超纯水。为了提高反渗透系统效率，建议对原水进行一定程度的预处理。针对原水水质情况和系统回收率等主要设计参数要求，选择适宜的预处理工艺，从而减少污堵、结垢和膜降解，大幅度提高系统效能，实现系统产水量、脱盐率、回收率和运行费用的最优化。

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 μm保安过滤器、一级高压泵、一级反渗透装置、CO₂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。预处理系统的产水进入反渗透膜组，在压力作用下，大部分水分子和微量其他离子透过反渗透膜，经收集后成为产品水，通过产水管道进入后序设备；水中的大部分盐分、胶体和有机物等不能透过反渗透膜，残留在少量浓水中，由浓水管道排出进入回收装置。反渗透复合膜脱盐率一般大于98%，制药行业的反渗透膜稳定脱盐率一般都在99.5%左右。

● 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）等于2.6的情况下运行之外，还能阻止SO²⁻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、硫酸钙等物质对反渗透膜的阻碍，同时，它也可以降低铁离子的堵塞。纯化水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

反渗透的出水水质和pH关系较大。添加氢氧化钠的位置在一级反渗透或二级反渗透之前，主要是调节水的pH，去除水中的二氧化碳。例如，双级反渗透系统在二

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CO₂ 气体以HCO₃⁻ 等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，而不可以渗透其他的物质，如大多数盐、酸、沉淀、胶体、细菌和内毒素。通常情况下反渗透膜单根膜的稳定脱盐率可达到99.5%。反渗透膜的工作原理如图4-7所示。预处理系统的产水进入反渗透膜组，在压力作用下，大部分水分子和微量其他离子透过反渗透膜，经收集后成为产品水，通过产水管道进入后序设备；水中的大部分盐分、胶体和有机物等不能透过反渗透膜，残留在少量浓水中，由浓水管道排出。

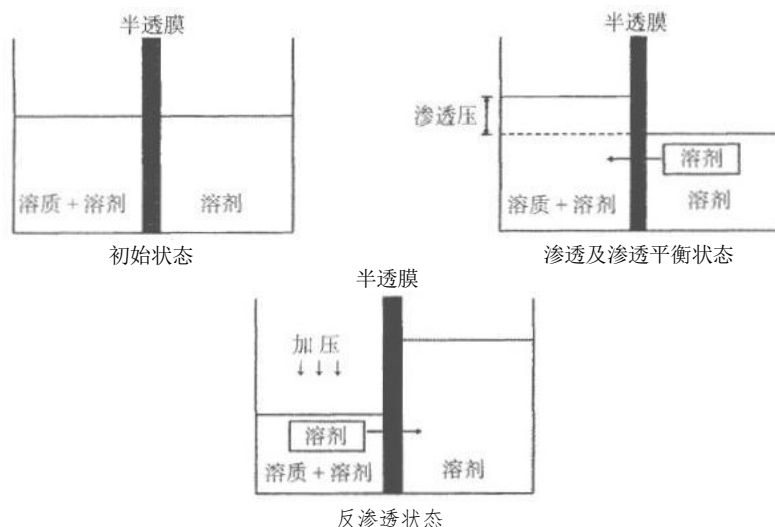


图4-7 反渗透单元示意图

在反渗透装置(图4-8)停止运行时，可自动冲洗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、无机盐和生物膜的结垢等，造成反渗透膜性能下降，这类污垢建议使用化学药品进行清洗，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。

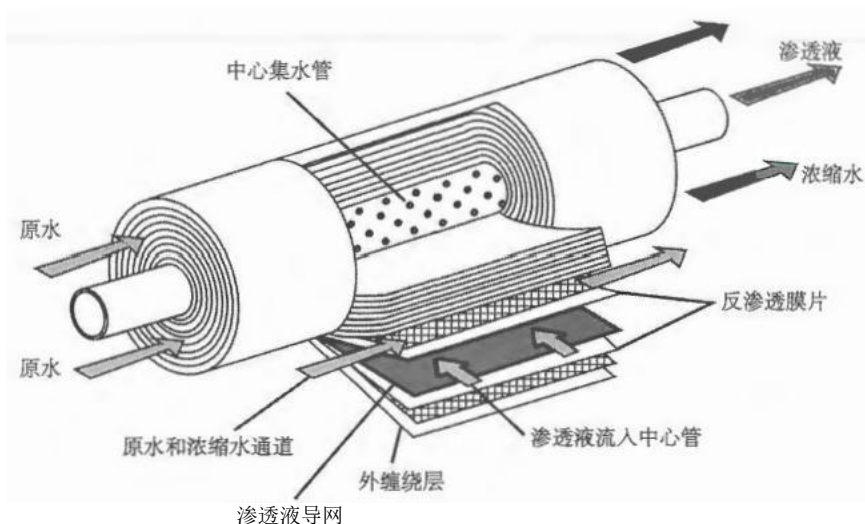


图4-8反渗透装置

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)。典型膜操作参数见表4-12。

表4-12 典型RO 膜操作参数表

	醋酸纤维素	聚酰胺
pH	4~7	2~11
余氧的限制 (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

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，通常是用浓水流来去除被膜截留的污染物。部分反渗透的用户利用反渗透单元的浓水经简单处理后作为冷却塔的补充水或压缩机的冷却水等(需视实际水质而定，通常是二级的浓水可用)。设计RO 系统时，浓水的处理是不容忽视的，尤其是设计产量较大的大型膜系统。从乐观的角度讲，RO 产生的浓水无非是饮用水的浓缩，因而并无大碍，然

而单级RO浓水排放量约占进水量的25%~30%，双级反渗透的浓水综合排放比例更高，这是一个很大的可利用水量，考虑周全的设计应涉及各种浓水处理与回收的可能性，制药企业应尽可能地利用待排放的浓水，以实现不低于50%的浓水回收再利用。

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CO₂水平很高，可通过脱气将其浓度降低到大约5~10ppm，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，例如将脱气器安装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℃之间进行的。几乎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。耐高温型反渗透膜可以采用80℃左右的热水进行短时间的周期性消毒。对于热消毒型纯化水机，反渗透膜需能耐受化学消毒和热水消毒两种功能，由于反渗透膜属于有机高分子材料，温度越高，反渗透膜的可操作压力越低。

反渗透膜必须防止水垢的形成、膜污染和膜的退化。水垢的控制通常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、紫外或NaHSO₃去除水中的余氯。反渗透膜属于精密元器件，良好的维护保养有助于延长反渗透膜的使用寿命。制药企业应制定终处理系统用反渗透膜的定期清洗与更换计划，且应避免重复使用“再生的废旧反渗透膜”。

B. 离子交换 (DI)

离子交换法是以圆球形树脂(离子交换树脂)过滤原水，水中的离子会与软化树脂上的离子交换。常见的两种离子交换方法分别是硬水软化和去离子法。硬水软化主要是用在反渗透处理之前，先将水质硬度降低的一种前处理程序。软化水设备里面的球状树脂，采用特定的阳离子交换树脂，以钠离子将水中的钙镁离子置换出来，由于钠盐的溶解度很高，所以就避免了随温度的升高而造成水垢生成的情况。这种方法是目前最常用的标准方式。采用这种方式的软化水设备一般也称为“软化器”。

离子交换器分为复床(阴阳床)与混合床两大类，包括钠离子交换器(软化器)与抛光树脂等都是离子交换树脂的具体应用。混合床就是把一定比例的阳、阴离子

交换树脂混合装填于同一交换装置中，均匀混合的树脂层阳树脂与阴树脂紧密地交错排列，每一对阳树脂与阴树脂颗粒类似于一组复床，故可以把混床视作无数组复床串联运行的离子交换设备。由于交换后进入水中的氢离子与氢氧离子立即生成电离度很低的水分子，很少可能形成阳离子或阴离子交换时生成的反离子，可使交换反应进行得十分彻底。因而混床的出水水质优于阳、阴离子交换器串联组成的复床所能达到的水质，能制取纯度相当高的成品水。

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，主要作用是去除盐分。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驱动的。此系统的重要参数包括树脂质量、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，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产生污染且操作比较烦琐，所以，目前在国内制药行业除了采用钠离子软化的复床外，传统的复床和混床等离子交换装置应用已越来越少，而趋向于使用将电渗析与离子交换有机结合起来连续电法去离子装置 (EDI)。

C. 电法去离子 (EDI)

电法去离子 (EDI) 是结合了电渗析与离子交换两项技术各自的特点而发展起来的一项新技术，与普通电渗析相比，由于淡室中填充了离子交换树脂，大大提高了膜间导电性，显著增强了由溶液到膜面的离子迁移，破坏了膜面浓度滞留层中的离子贫乏现象，提高了极限电流密度；与普通离子交换相比，由于膜间高电势梯度，迫使水解离为 H^+ 和 OH^- ， H^+ 和 OH^- 一方面参与负载电流，另一方面又可以对树脂起就地再生的作用，因此EDI 不需要对树脂进行再生，可以省掉离子交换所必需的酸碱储罐，也减少了环境污染。通过EDI 设备处理后的水，产水电阻率 $>16MQ \cdot cm$ (电导率 $<0.063 \mu S/cm$)，二氧化硅去除率高至99%或出水含量 $<5ppb$ 。

EDI 系统主要功能是为了进一步除盐。USP 要求纯化水使用点的电导率值不高于 $1.3 \mu S/cm@25^\circ C$ ，这个要求是指用水点的水质指标，由于二氧化碳通过罐体呼吸器溶

入纯化水后会导致电导率增高，纯化水机的产水电导肯定要远远低于此要求，与 RO/RO 系统相比，RO/EDI 系统电导率值更加稳定并始终处于较低水平，纯化水机产水电导率稳定在 $0.5 \mu\text{S}/\text{cm}$ 以下。EDI 在一定的原水进水条件下，采用一级反渗透技术完全可以满足EDI 的运行，如果采用二级反渗透技术，EDI 的性能和使用寿命明显优于同类产品，尤其在除硅性能上，表现非常优越。因此，为获得更加安全、稳定的纯化水水质，满足国际化法规监管的符合性需求，RO/EDI 系统或RO/RO/EDI 系统已得到越来越多制药企业的选择和应用。

USP 规定，纯化水的电导率检测应符合注射用水的相关要求；EP 规定，散装纯化水的电导率符合散装注射用水<0619>的规定时，则可以不实施EP 5.20 章节规定的元素杂质风险评估，性状和硝酸盐被视为非强制检测。《中国药典》已于2021~2022年启动了纯化水与注射用水项下检测指标相关课题的前期调研。因此，推荐我国制药企业在新项目的建设应科学评估，充分调研EDI 的深度除盐功能，保证纯化水机的产水电导率稳定在 $0.5 \mu\text{S}/\text{cm}$ 以下(图4-9)，具体可参考本章节有关电导率“三步法”测定的相关内容。

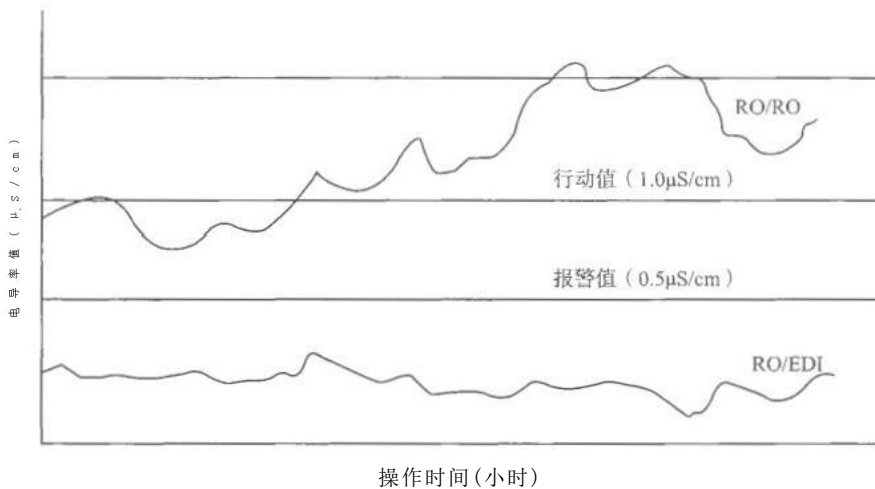


图4-9 RO/RO 与RO/EDI 系统的比较

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。EDI 原水进入系统将分成3股独立的水流：淡水，约占进水的90%~95%；浓水，约占进水的5%~10%；极水，约占进水的1%（如有），水流流向与膜层表面平行。电法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。电法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。电的活性介质在电法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。电法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的，可能包括电活性膜，如半渗透的离子交换膜或两极膜。

EDI 模块两端的电极提供了横向的直流电场，电流驱动水中的阳离子(如钠离子 Na^+) 透过阳离子膜，反之阴离子(如氯离子 Cl^-) 透过阴离子膜，并防止阴阳离子由另一侧浓水室进入淡水室(阴离子不能透过阳离子膜，阳离子不能透过阴离子膜)，水从离子膜表面流过而不能透过离子膜。阴阳离子从淡水室迁移到浓水室。在此过程可以去除大多数的强电解质物质，离子交换树脂起到简单的导体作用，离子交换树脂与原水的弱电解质物质(如硅)进行交换。电流促使水分子电解成氢离子和氢氧根离子，这些 H^+ 和 OH^- 连续再生充填在淡水室内的离子交换树脂中(图 4-10)。进水中的阴阳离子在连续进入浓水室后被去除，高纯度的淡水连续从淡水室流出，降低了淡水室中水的离子浓度，增加了浓水室中水的离子浓度，从而使得淡水室中水的纯度越来越高。

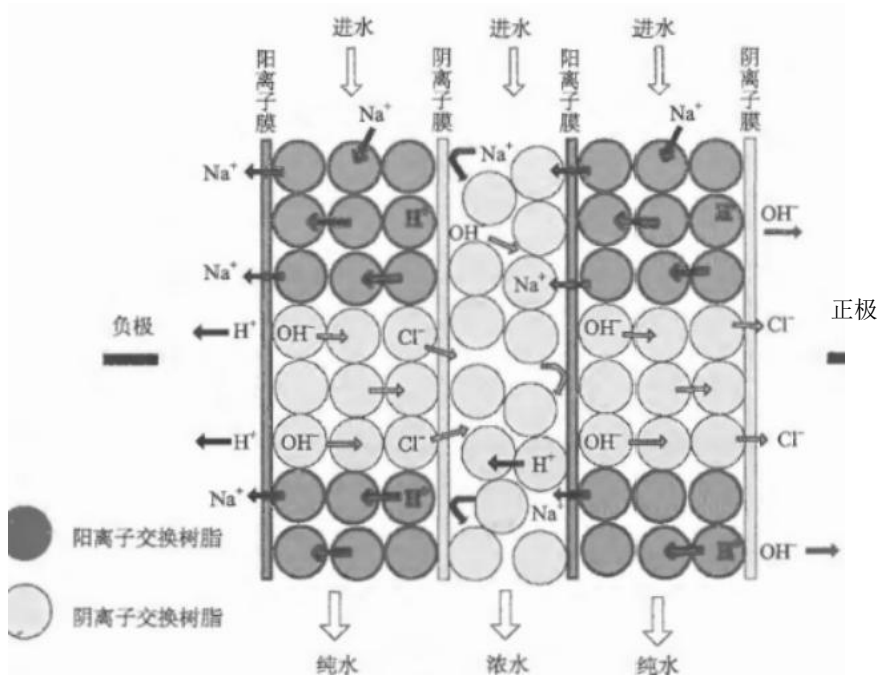


图4-10 EDI 工作原理图

EDI 模块作为EDI 装置的核心部件，其设计参数是保证EDI 装置整体运行性能的关键。 EDI 模块按其结构形式可分为板框式与螺旋卷式两种(图4-11)。

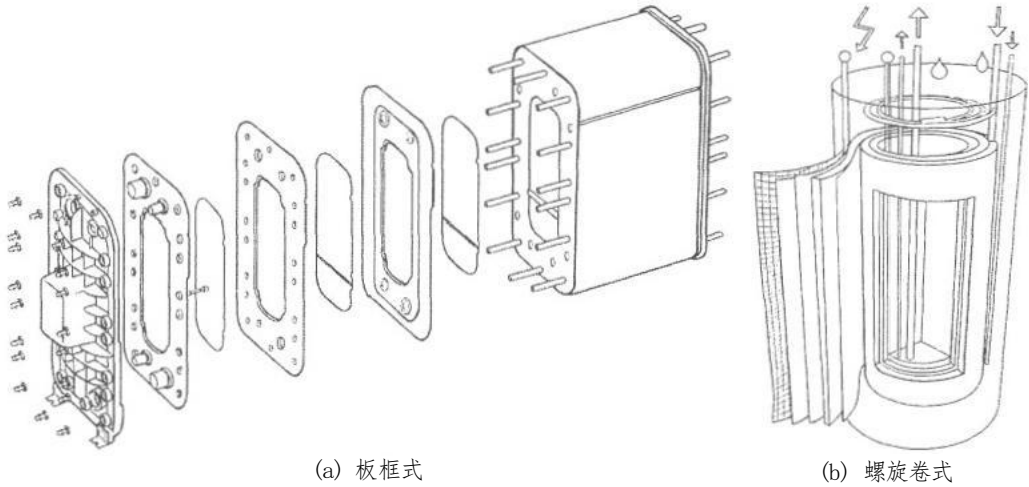


图4-11 EDI 的结构类型

板框式EDI 模块：板框式EDI 模块简称板式模块，它的内部部件为板框式结构，主要由阳、阴电极板、极框、离子交换膜、淡水隔板、浓水隔板及端板等部件按一定的顺序组装而成，设备的外形一般为长方形或圆形。

螺旋卷式EDI 模块：螺旋卷式 EDI 模块简称卷式EDI 模块，它主要由电极、阳膜、阴膜、淡水隔板、浓水隔板、浓水配集管和淡水配集管等组成。它的组装方式与卷式RO 相似，即按“浓水隔板-- 阴膜-- 淡水隔板- 阳膜--浓水隔板-- 阴膜--淡水隔板--阳膜……”的顺序，将它叠放后，以浓水配集管为中心卷制成型，其中浓水配集管兼作EDI 的负极，膜卷的一层外壳作为阳极。

按运行方式分类， EDI 模块分为浓水直排式和浓水循环式。 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。 EDI 单元不能完全纯化进水流，水系统中的污染物是通过浓缩水流来排掉的。 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。 EDI 在实际操作中是有温度限制的，大多数EDI 单元是在 $10\sim 40^{\circ}\text{C}$ 进行操作，特殊制造的EDI 模块可以采用 80°C 左右的热热水消毒。

D. 蒸馏法

蒸馏是指利用液体混合物中各组分挥发性的差异而将组分分离的传质过程，将液体沸腾产生的蒸汽导入冷凝管，使之冷却凝结成液体的一种蒸发、冷凝的过程。蒸馏是分离沸点相差较大的混合物的一种重要的操作技术，尤其是对于液体混合物

制药用水系统

的分离有重要的实用意义，广泛应用于炼油、化工、轻工等领域。从世界蒸馏发展史看，蒸馏法是人类使用最广泛、研究最深入的一种纯化技术。

在我国，多效蒸馏水机非常普及，但这种设备的出水温度很高，不适合常温纯化水系统的制备，因此，蒸馏法的利用价值一直没有得到重视，除了在某些学校、科研院所和医疗机构外，很少有蒸馏法制备的纯化水机投入到制药领域的工业化生产。不过，随着热压蒸馏技术与低压蒸馏技术在制药行业的研发突破、普及与应用，蒸馏法制备纯化水的价值也将在不久的将来被慢慢开发出来。热压蒸馏水机以饮用水为原水时，出水温度可以为常温，也可以为高温。常温的纯水可以作为纯化水使用，高温的纯水可以作为注射用水使用。

热压蒸馏水机的工作原理就是利用进料水在列管的一侧被蒸发，所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得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。水被加热蒸发的越多，产生的蒸汽也就越多，此纯水工艺过程不断地重复。热压蒸馏水机主要由容积压缩机、蒸馏柱、主冷凝器、电阻、工业蒸汽、浓水排放阀、液位器、静压柱、呼吸过滤器、换热器、输送泵、浓水换热器等组成。热压式蒸馏水机可以依据需求生产不同温度的产品水，它可以分别给纯化水分配系统与注射水分配系统提供水源，在公用工程的配置上带来的巨大的优势。

E. 紫外灯

紫外线是电磁波的一种，它介于X线和可见光之间，波长范围为10~400nm，与电磁波特性相同，波长越短，能量越高，穿透能力越弱；波长越长，能量越低，穿透能力越强。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。用于水处理领域的紫外线灯管有低压传统紫外灯管、低压汞齐紫外灯管和中压紫外灯管。常见工艺包括紫外线消毒、去除余氯与分解臭氧。

紫外线的强度、光谱波长和照射时间是紫外光线消毒效果的决定因素。254nm波段附近的紫外线可以破坏微生物(细菌、病毒和真菌等)的DNA结构，破坏的DNA结构阻止了微生物的复制，因此，利用254nm左右波段的紫外灯作为消毒装置。进行微生物控制的紫外线灯通常安装在制备系统中诸如活性炭单元的下游，因为此处需要进行微生物水平的控制。紫外单元上游的过滤可能有助于减少来源于活性炭单元、软化器或其他介质类型工艺上游的微粒物质从紫外线灯屏蔽微生物的可能性。

紫外线通过减缓水系统中新的菌落生长速度而影响生物膜的生成，但是这只对

浮游类微生物部分有效。紫外线不能作为独立的水系统消毒方法，因为紫外线不能有效照射去除紫外线设备腔体以外的其他管路，如紫外灯与常规的热水或化学消毒方法联用，就可以非常有效地延长周期性消毒间隔时间。紫外线杀菌器需带有时间累计提示功能和强度监测与报警功能，以便提醒使用者及时更换紫外灯管，当系统为周期性巴氏消毒时，紫外灯的设计结构还需满足耐高温的需求。紫外线杀菌器主要安装于膜法制备注射用水机的RO/EDI 循环管路、纯化水/注射用水储存与分配循环管路，水系统的周期性消毒通过化学或巴氏等消毒方式来实现。

F. 换热器

在纯化水系统的典型应用中，换热器是一种在不同温度的两种或两种以上流体间实现物料之间热量传递的节能设备，将热量由温度较高的流体传递给温度较低的流体，使流体温度达到流程规定的指标，以满足工艺条件的需要，同时，换热器也是提高能源利用率的主要设备之一。运用较为广泛的主要有列管式换热器与板式换热器，主要用于预处理部分、反渗透装置及EDI 装置的消毒；容积式等其他类型的换热器在软化水系统的设计中也常有应用。为防止系统交叉污染，换热器多采用双端板设计，采用双胀接或胀接/焊接工艺进行加工，在两块板片之间会有方便观察的泄漏检测口，在管与管板连接的位置发生泄漏的情况下，泄漏直接通向大气而非进入洁净水流中。

列管式换热器主要由壳体、管束、管板和封头等部分组成，壳体多呈圆形，内部装有平行管束或螺旋管，管束两端固定于管板上，管束内表面应平整光滑，以便实现换热装置的重力全排尽。在管壳换热器内进行换热的两种流体，一种在管内流动，其行程称为管程；一种在管外流动，其行程称为壳程，管束的壁面即为传热面。管壳式换热器多为不锈钢316L 为主体的金属结构，分为直通式和U 形两种形式，管壳式换热器便于清洗且有利于微生物繁殖的抑制，现已成为制药用水系统中运用最为广泛的一类换热器。

板式换热器体积小，维修与安装方便，可随意增加板片来增加换热器的换热面积。板式换热器可设计为单板板式结构或双板板式结构，双板板式换热器的不可自排尽特性导致它具有一定的微生物污染风险，因此，推荐板式换热器不要使用在储存与分配系统中，但它可以被用在纯化水的预处理或终处理单元的加热/冷却工艺中。

4.3.2.3 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。在设置纯化水系统参数或制订用户需求标准(URS) 时应考虑以下方面(包括但不限于):

- 进水质量及其随季节的变化情况;
- 用户水量需求;
- 所需水质量标准;
- 所需纯化步骤顺序;
- 对取样点位置进行恰当设计, 以避免潜在污染;
- 单位处理步骤有适当的仪表对参数进行测量和记录, 如流量、压力、温度、电导率、pH 值和总有机碳;
- 建造材料;
- 消毒处理策略;
- 主要组件;
- 互锁、控制和警报;
- 电子数据存储, 系统安全和审计追踪。

B. 原水水源及水质

纯化水应至少采用饮用水作为原水, 用户提供的水质报告单如无法满足饮用水的质量要求, 则需要进行预处理。鉴于季节对水质的显著影响, 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

纯化水应满足相关药典质量标准中的化学纯度和微生物限度要求。纯化水质量符合最新版的《中国药典》、EP 或 USP 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热水消毒，一般需要2.5~3bar 的工业蒸汽；
- 用于控制系统的压缩空气压力一般为5.5~8bar，用于预处理部分反洗的压缩空气压力一般为2bar；
- 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。当设备正常运行时，采用PLC 控制，当遇到紧急情况或设备处于非正常工作时，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(如电导率和温度等)，这些参数用可校验且可追踪的仪表来测量，可以用手写或电子记录，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：

- 符合相应电气规范要求，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。常见的检测及报警项目示例见表4-13。

表4-13 纯化水机的常见检测及报警项(示例)

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
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

续表

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：

原水罐液位低	液位低报警停机，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
EDL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

记录：

- 一级反渗透产水电导率的记录；
- 二级反渗透产水电导率的记录；
- 产品纯水电导率的记录。

G. 典型的工艺流程

纯化水机的主流工艺主要经过了三个发展阶段：20世纪90年代以前，第一代纯化水机采用“预处理系统→阴床/阳床→混床”工艺，系统需要外置大量的酸、碱化学药剂来再生阴/阳离子树脂，该工艺不符合国家的环保大方针，目前使用很少；1990~2000年，第二代纯化水机采用“预处理系统→反渗透→混床”或“预处理系统→反渗透→反渗透”工艺，经过半个世纪的实践应用，反渗透技术极大地降低了纯化水机制备工艺中化学药剂的使用量，该工艺水利用率较低，纯化水的出水电导率不高；2000年以后，第三代纯化水机采用“预处理系统→反渗透→EDI”工艺，EDI的出现有效避免了再生化学药剂的使用，而且可以将纯化水的电导率控制在极低的水平，极大地推动了全球药典制药用水电导率测定法的应用与普及，现已成为各国纯化水机制备的主流工艺。主要的工艺过程可描述为“预处理→脱盐→终处理”，如图4-12是一种典型的纯化水机工艺流程图，其中一级RO与EDI的浓水去向暂未标识，工艺流程中是否需要设置中间水箱可由使用方综合评估而定。

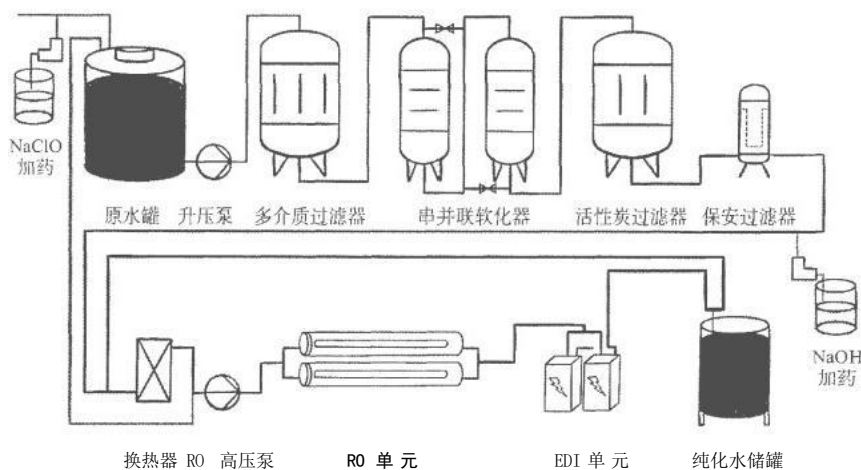


图4-12 典型的纯化水机工艺流程图

H. 微生物控制

常温系统如离子交换、RO和超滤对微生物污染尤其敏感，特别是当设备在低水量或无水而处于静止状态时，应规定定期消毒(例如，基于从系统验证和系统行为中收集的数据)和采取其他控制措施防止和降低微生物污染。每个纯化单元的消毒方法都应该是适当且有效的，如果使用化学试剂进行消毒，则应验证其去除效果。

应根据对系统的了解和数据趋势分析，制订纯化水适当的微生物行动限和警戒



限。应保护散装纯化水不受到再次污染，不会有微生物快速滋生。为了尽量降低微生物污染，应考虑以下控制措施：

- 应始终维持一定的水流速并达到湍流状态，以防止水流停滞；
- 应使用热交换器来控制系统温度，以降低微生物滋长的风险；
- 在系统适当位置安装紫外消毒(如有必要)；
- 水处理系统组件的使用，可以定期在70℃以上进行热水消毒，或使用化学消毒[例如，臭氧、过氧化氢和(或)过氧乙酸]，如有需要，还可采用热水与化学的组合消毒。

4.3.3 注射用水制备系统

4.3.3.1 概述

注射用水制备工艺流程选择时的参考因素包括：原水水质；产水水质；设备工艺运行的长期可靠性；化学纯度去除能力；微生物预防措施和消毒措施；设备运行及操作人员的专业素质；适应原水水质季节等因素变化的包容能力和可靠性；设备清洗维护与耗材更换的方便性；设备公共工程的消耗；设备的产水回收率及浓液的二次处理； 日常的运行维护成本；系统的监控能力与信息化水平。全球范围内，注射用水的制备通常通过以下三种方式获得：

- 多效蒸馏法；
- 热压式蒸馏法；
- 非蒸馏法。

《中国药典》中规定：注射用水为纯化水经蒸馏所得的水。采用膜过滤等非蒸馏的方法制备注射用水暂未被《中国药典》正式收录。

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。在这个工艺过程当中水被蒸发，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。

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，蒸发效率较低、加热蒸汽消耗量较高，在我国属于明令淘汰的产品。目前国内药厂多选用节能、高效的多效蒸馏设备用于注射用水的生产。

4.3.3.2 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。

注射用水应满足相关药典标准中的化学纯度和微生物限度要求(包括内毒素)。注射用水为药典级制药用水的最高质量标准。注射用水应有适当的行动和警戒限，还应使其受保护并不受到再次污染，不会有微生物的快速滋生。由于注射用水的生产应采用一种稳健的技术，在设置注射用水系统或定义URS 时应考虑以下几点：

- 具有季节变化影响的原水水质报告(原水为饮用水时需关注)；
- 用户所需的水量；
- 所需水的质量标准；
- 必要的纯化步骤顺序；
- 基于部件和系统类型选择适当的URS、确认和验证；
- 最佳制备系统尺寸或配有可变控制的制备系统，以避免过于频繁的开停机；
- 自动放空和排放功能；
- 安装呼吸器，以避免污染入侵；
- 取样点的适当位置设计，以避免潜在污染；
- 根据需要使用适当的仪器来测量参数；
- 卫生处理策略；
- 联锁，控制和报警；
- 电子数据存储，系统安全和审计跟踪。

B. 典型的多效蒸馏水机工作原理图(图4-13)

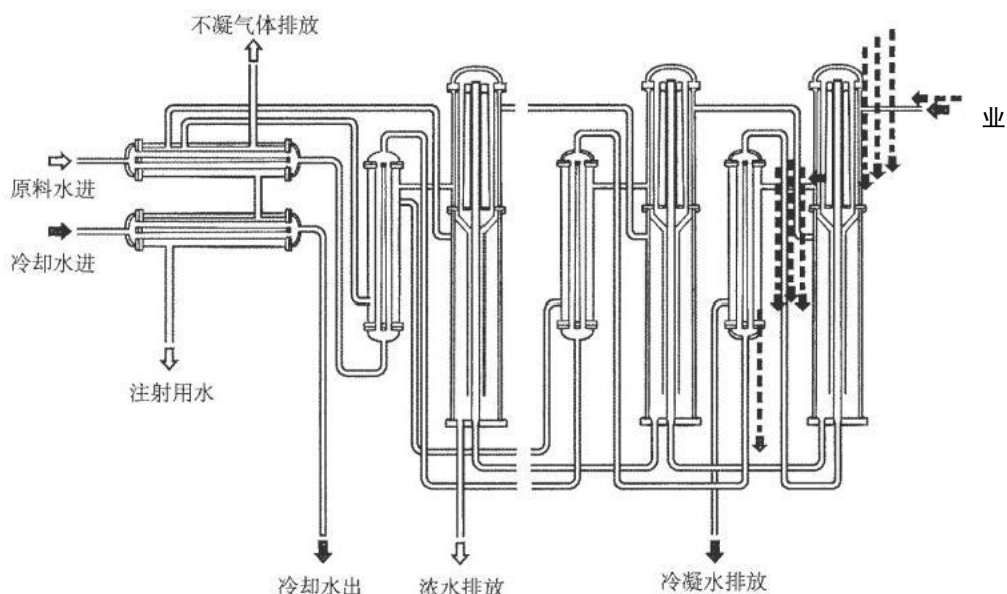


图4-13 多效蒸馏水机工作原理图

C. 公用系统要求

根据设备不同，对公用系统的要求也不尽相同。

- 一般需要2.5~8bar 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；
- 多效蒸馏水机冷却水的温度一般为7~15℃，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；
- 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5.5~8bar；
- 多效蒸馏水机的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

多效蒸馏设备常采用列管式热交换“闪蒸”使原料水生成纯蒸汽，同时将纯蒸汽冷凝成注射用水。其核心部分为分离结构，如图4-14所示。

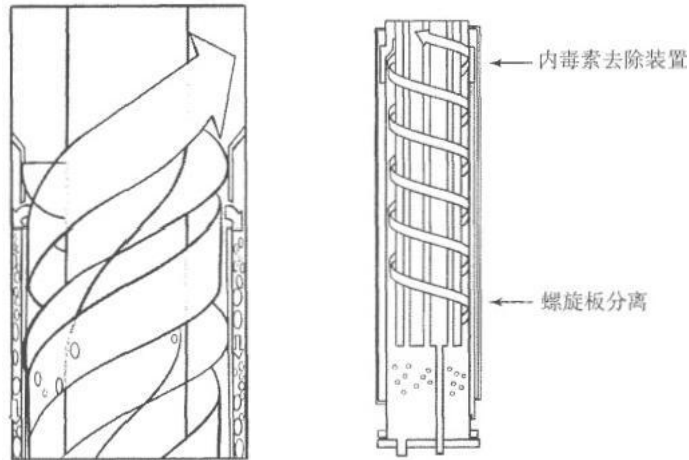


图4-14 蒸发器分离原理图

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。以某型号多效蒸馏水机为例，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，产生的气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，这个温度的原料水建议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，产生的注射用水流

过上冷凝器由底部注射用水出口进入到下冷凝器(冷却器),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(冷却器)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(冷却器)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,普通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. 典型的设计特点及要求

●蒸馏水机承受压力8bar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,其结构示意图见图4-15。

●冷凝器的设计要有倾斜角,可排尽;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。

●蒸馏水机的一效、末效应有液位超高自动排放功能。

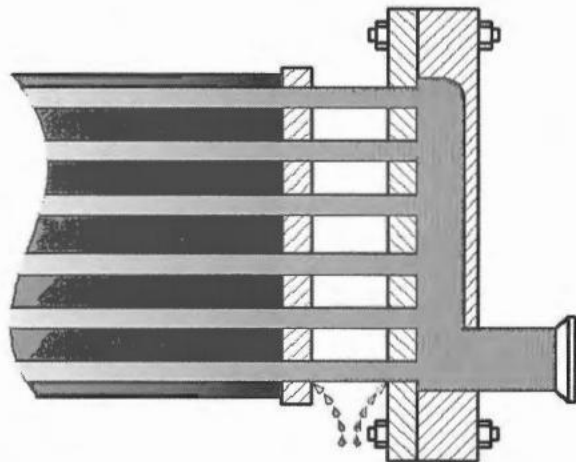


图4-15 双管板防交叉污染示意图

●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,减少热损失。

- 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。
- 可采用有纸或无纸记录仪，记录进水电导率、出水电导率和出水温度。
 - 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。

H. 蒸馏的特点

- 蒸馏工艺过程中的蒸发过程需要消耗大量的热能，蒸发器的换热效率直接关系到综合能源消耗比；
 - 换热效率与换热面积、传热温差、蒸汽流速和方向有密切关系
 - 制药用蒸馏水机的产水水质至关重要，产水水质决定于汽-液分离效能；
 - 蒸馏过程是一个带消毒灭菌功能的热力相变过程，也是一个汽液两相分离的纯化过程；
 - 蒸馏对压力容器的要求较高，需要消耗大量的工业蒸汽，容易滋生红锈。

I. 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 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抛光处理；
 - 尽量遵从 $L < 3D$ 死角原则来配管，其中L是指流动侧主管网管壁到支路盲板(或用点阀门中心)的距离，D是指支路的内径。

J. 控制要求

- 符合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；
 - 常见的检测及报警项目示例见表4-14。

表4-14 多效蒸馏水机的常见检测及报警项(示例)

温度:

各个蒸发器的温度检测	
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	压力低报警停机, 停机字幕留屏

液位:

原料水进机液位的检测	液位低报警停机提示, 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, 延时后如果不回落立即下排
末效蒸发器的液位检测	液位升高报警提示, 不停机, 延时后如果不回落立即下排
注射用水储罐的液位检测	上限报警停机提示, 停机字幕留屏

记录:

- 进机原料水电导率的记录;
- 产品注射用水电导率的记录;
- 产品注射用水温度的记录。

K. 建造材料要求

● 凡是与纯化水、注射用水、纯蒸汽接触的材料应采用耐高温腐蚀的316/316L等奥氏体不锈钢或其他与之性能相符的材料, 避免采用CF3M、1.4409 等耐高温腐蚀性差的奥氏体不锈钢材料;

● 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。

L. 表面要求

凡是与纯化水、注射用水、纯蒸汽接触的表面推荐采用机械抛光 ($Ra \leq 0.8 \mu m$)

并进行酸洗钝化处理，具体可参见《GB 50457—2019 医药工业洁净厂房设计标准》与《GB 50913—2013 医药工艺用水系统设计规范》；有条件的企业可以考虑电解抛光，电解抛光的优点是：

- 光洁度可以做到 $Ra \leq 0.6 \mu m$ ，表面形成致密的钝化膜，提高不锈钢表面的抗氧化和抗腐蚀能力；

- 提高系统运行过程中的自净能力；

- 减少微生物在表面滞留，避免形成顽固性生物膜；

- 减少红锈颗粒等金属杂质的快速聚集，避免形成严重红锈。

M. 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的晶间腐蚀，出现龟裂现象，蒸发器渗漏将导致产品注射水中的热原不合格。

- 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）如果不排尽，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原不合格；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：制药企业可结合实际需求选择油浸式压力表或隔膜式压力表，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：**材料对于多效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，使得药品质量存在可能受到影响的风险。多效蒸馏水机用隔膜阀阀体应选择316L 材质(钢牌号： S31603)，不应采用耐高温腐蚀性差的材料铸造隔膜阀体(钢牌号： CF3M)。多效蒸馏水机的出水温度不宜过高(例如，不超过90℃或95℃)，以免发生严重的红锈腐蚀。

● **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，这是残水没有排尽冻裂所致，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5℃也可能存在此类风险。

N. 经济运行及节能降低成本分析

消耗性能 QA, QB, QC 是多效蒸馏水机的3个主要经济消耗指标。Q 为单位时间内测得的注射用水量，单位为L/h;QA 为单位时间内生产一定量的注射用水所需消耗的蒸汽量，单位为L/h;QB 为单位时间内生产一定量的注射用水所需消耗的冷却水量，单位为L/h;QC 为单位时间内生产一定量的注射用水所需消耗的原料水量，单位为L/h。《JB/T 20030—2012 多效蒸馏水机》规定，产水量不超过4000kg/h的六效多效蒸馏水机能耗比应不高于0.25(表4-15)，相当于制备1000L 注射用水所需工业蒸汽的量不超过250kg，制药企业可以参考这个标准的性能指标，分析多效蒸馏水机的实际运行能耗。

表4-15 多效蒸馏水机的能耗比(行业标准)

型式		列管式			
		3	4	5	6
比值	Q、/Q	≤0.45	≤0.34	≤0.27	≤0.25
	Q/Q	≤1.58	≤0.89	≤0.46	≤0.15
	Qc/Q	≤1.15	≤1.15	≤1.15	≤1.15

以多效蒸馏水机为例，每生产1000kg 注射用水，对于：

- 4效水机来说，消耗340kg蒸汽，890kg冷却水，1150kg 原料水；

- 5效水机来说，消耗270kg蒸汽，460kg冷却水，1150kg 原料水；
- 6效水机来说，消耗230kg蒸汽，150kg 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。在我国运行中的大多数多效蒸馏水机的能耗比通常相对较高，有的甚至达到0.3以上(以六效为例)，它也是我国制药企业制水设备能耗偏高的主要原因，企业应制定科学的预防性维保措施，定期对制水设备进行除垢、除红锈清洗与再钝化处理。

0. 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，不会对操作者带来光污染伤害。

● 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75dB 容易给操作者带来心烦或头晕的感觉。噪音不允许超过85dB，否则会严重伤害操作者。

● 排放：多效蒸馏水机有蒸汽凝结水出口、末效浓缩水排放口、冷却水排出口合格成品水出口、不合格水排放口、高液位时料水排放口、不凝气体排放口等，这类出口排放的最终温度推荐不应超过60℃。制水间的环境温度需符合职业健康要求，处于室温状态为佳。

● 表面温度：对所有热表面采取保温措施是非常重要的，热表面的温度不宜超过50℃，以低于45℃为佳。

P. 验证及文件

在后面的验证章节里有详细的介绍。

4.3.3.3 热压式蒸馏水机

A. 概述

热压式蒸馏水机主要利用电机作为动力对蒸汽进行二次压缩、提高温度和压力后蒸发原水而制备注射用水，属于蒸汽机械再压缩（MVR）技术在制药用水领域的

制药用水系统

典型应用，分为立式与卧式两种结构。MVR 技术是重新利用设备自身产生的蒸汽的能量，从而减少对外界能源的需求的一项节能技术，其原理主要是利用蒸汽压缩机压缩蒸发系统产生的蒸汽，提高蒸汽的焓值，高焓值的二次蒸汽进入蒸发系统作为热源循环使用，替代绝大部分工业蒸汽，工业蒸汽则仅用于设备初启动用、补充热损失和补充进出水温差所需热焓，从而大幅度降低蒸发器的工业蒸汽消耗，达到节能目的。

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

在热压式蒸馏水机中，蒸汽压缩工艺操作与机械致冷循环的原理相同。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。

典型的热压蒸馏水机工作原理如图4-16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。

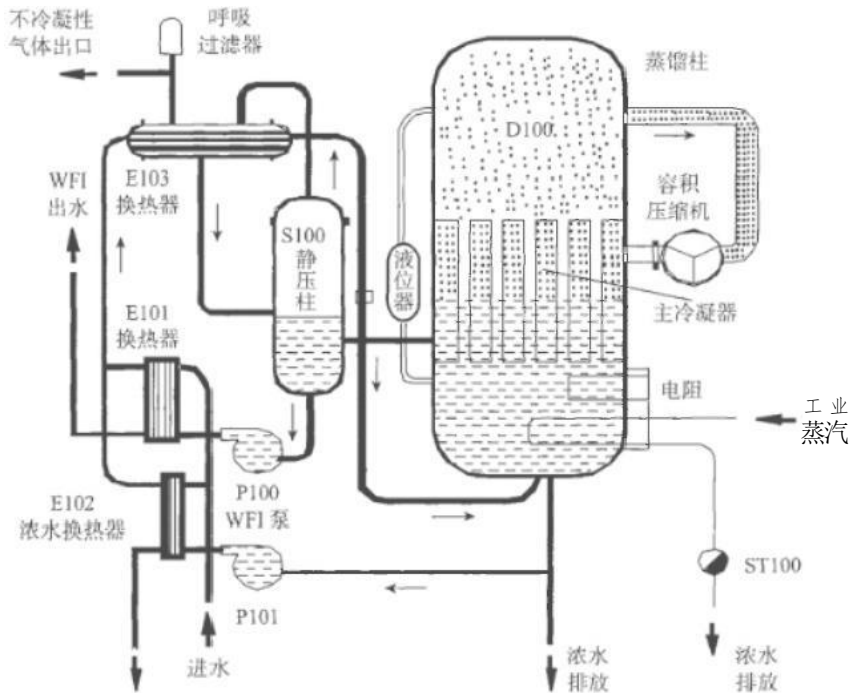


图4-16 热压式蒸馏水机工作原理图(示例)

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他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。热压蒸馏水机在材料、管道安装、表面处理与自控等方面与多效蒸馏水机的基本要求类似。热压蒸馏水机的蒸发器属于常压容器，不在压力容器监检范围。热压蒸馏水机只需要3bar工业蒸汽，设计良好的热压蒸馏水机可以将饮用水直接制备成注射用水。

与多效蒸馏水机相比，热压蒸馏水机具有工业蒸汽能耗低、产水温度可调(常温或高温)、单机产量大、原水水质要求低、红锈滋生风险低等优势，热压蒸馏水机还可实现单机小产量的应用(例如，100L/h)。热压蒸馏水机的核心部件是蒸汽压缩机，因此，压缩机的定期维护保养尤为关键，对蒸汽压缩机有如下基本要求：

- 材料：具有长期耐高温135℃，长期耐腐蚀316L不锈钢或其他奥氏体合金钢无毒材料制成的密封系统。

- 安全：机械安全(CE)认证或国内相应机械安全认证，电器安全(国际电器安全认证)或国内相应安全认证。

- 噪音：设备周边1m外不得高于75dB。

4.3.3.4 非蒸馏法制备注射用水

我国、美国、欧盟、日本与世界卫生组织允许的注射用水制备方法有较大差异，终处理系统的主要目的是将不低于饮用水或纯化水标准的原水“纯化”为符合制药用水标准体系相关要求的散装注射用水，不含任何添加剂。纯化系统是进一步降低化学纯度与微生物含量的工艺过程，注射用水常用的纯化工艺包括蒸馏法、膜分离法（微滤/超滤/纳滤/反渗透）、离子交换法及其相互的组合。常见的注射用水生产工艺为多效蒸馏、热压蒸馏、RO+EDI/UF/NF 的组合等，企业可结合原水的实际品质及产水水质需求来确定是否需要增加紫外灯或膜脱气等其他工艺。

对于全球制药用水标准体系的发展而言，EP 注射用水专论<0169>的修订具有里程碑意义。自2017年4月1日正式生效以来，欧盟开始允许使用等同于蒸馏技术的方法来生产注射用水。与蒸馏技术生产注射用水相比较，膜分离技术在经济性和生态环保性能方面都更具优势，也更加高效，这是因为过程中省去了生产工业蒸汽所需的许多设备，节约了大量的蒸汽能源，且注射用水的原水综合利用率可高达85%，因此，生产成本更低。非蒸馏法制备注射用水的相关内容可参考以下法规规范：

◆2017年版 EMA 文件《非蒸馏方法制备注射用水问答——反渗透和生物膜及控制策略》；

- 2019年版 ISPE 手册：《非蒸馏法制备注射用水》；
- 2021年版 EMA 文件《制药用水质量指南》；
- 2021年版《WHO GMP: 制药用水》；
- 2022年版《ISPE- 良好实践指南：膜过滤法制备注射用水》；
- 2022年版《ISO DIS 22519 膜法制备注射用水》（征求意见稿）；
- 2022年版《欧盟GMP 附录一：无菌产品生产》。

4.3.4 纯蒸汽制备系统

4.3.4.1 概述

在我国，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。在全球范围内，饮用水、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、分离后，去除原水中的微粒及细菌内毒素，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。纯蒸汽发生器多采用工业蒸汽为热源，通过热交换器和蒸发柱进行热量交换并产生蒸汽，通过有效的汽-液分离方式以获取高品质的纯蒸汽。以工业蒸汽作为加热源的换热器，包括蒸发柱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。较大产量的纯蒸汽发生器多采用大型工业蒸汽锅炉提供加热蒸汽，产量较小的纯蒸汽发生器也采用电加热方式制备纯蒸汽。

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，取样器需实时检测纯蒸汽凝结水的电导率及温度，运行时取样器内部蒸汽凝结水为流动状态，单次可连续取样500ml以上。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，而是输送到纯蒸汽使用点。

4.3.4.2 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。典型的纯蒸汽发生器工作原理如图4-17所示。

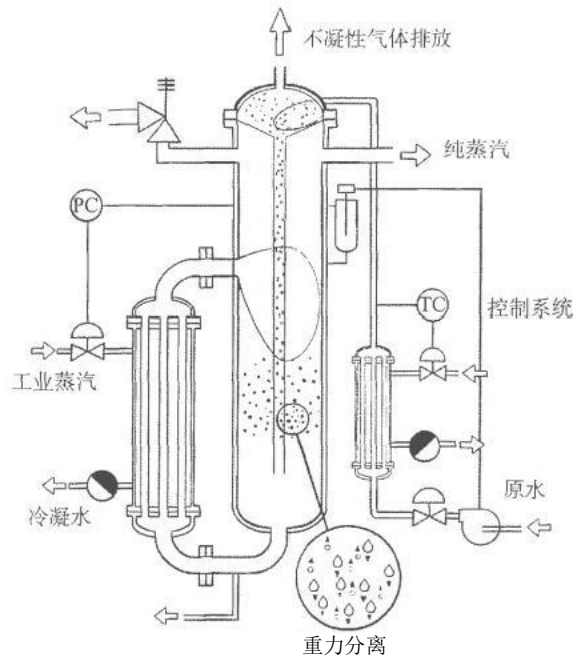


图4-17 纯蒸汽发生器工作原理示意图

4.3.4.3 用途

纯蒸汽可用于湿热灭菌和其他工艺，如设备和管道的灭菌。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。

4.3.4.4 主要检测指标

- 电导率：同注射用水；
- TOC：同注射用水；
- 细菌内毒素：0.25EU/ml；
- 其他化学纯度指标：同注射用水；

● 此外，还有一些与灭菌效果相关的检测指标，包括不凝气体、过热度和干燥度，在HTM 01-01中有相关要求和检测方法。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，潜热能量被大量释放，这是蒸汽灭菌效果和效率的关键。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。纯蒸汽冷凝物的电导率监测并非强制，有条件的企业可以在取样冷却器处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。

4.3.4.5 技术要求

纯蒸汽发生器是制备纯蒸汽的核心装备，其应用必须遵循GMP规范要求。纯蒸汽发生器的设计要求、材质要求、表面处理等，与多效蒸馏水机相同，这里不再重述。纯蒸汽发生器的两大重要评判指标为：①产水水质，主要影响因素在于蒸发的汽液分离效率；②综合能源消耗比，主要影响因素为换热效率。纯蒸汽发生器通过蒸发原料水的方式制得合格的纯蒸汽，与纯蒸汽质量一样，不同国家或地区对原料水也有着较高的质量要求。纯蒸汽发生器在设计与生产时通常应该兼顾以下几个方面：

- 材料选择需要具有抗腐蚀性，不能由于设备自身原因带入新的污染物；
- 结构设计要无卫生死角，在长期运行的过程中，被浓缩的重组分便于排尽；
- 降低有洁净差别介质的交叉污染风险，通常纯蒸汽发生器采用的动力来源是工业蒸汽或电能，它们的洁净级别与纯蒸汽相比相差甚远；

● 纯蒸汽发生器基于产能等多方面的工艺需求，通常都为压力容器设计，以适应其稳定的、高产量的需求；

● 设备工作时不仅要有高效的能量转换率，也要考虑设备自身会释放到外部环境的热污染。

纯蒸汽分配系统中冷凝水的聚集是纯蒸汽系统发生微生物污染的潜在风险之一，若纯蒸汽夹带着冷凝水，溶于冷凝水中的内毒素就很可能被带入到最终产品中。纯蒸汽使用点的设计通常包括一个便于操作的隔断阀和具有导向性的疏水阀，使用点阀门的供应管道通常被设计成是从顶部主管道到冷凝水疏水阀的一个分支。一套支路疏水装置可以服务于一个使用点或多个相近的使用点，例如，对于无菌原料药配制、培养基配制与缓冲液配制等工艺罐体数量较多、功能相同且在同一房间区域的工况，制药企业完全可以综合评估共用一套分支疏水装置的可行性。

图4-18是《美国机械工程师协会-生物加工设备》推荐采用的纯蒸汽用点设计原理，该设计原理能有效保证各纯蒸汽用点的冷凝水被及时排放，从而降低系统微生物和内毒素污染的风险。

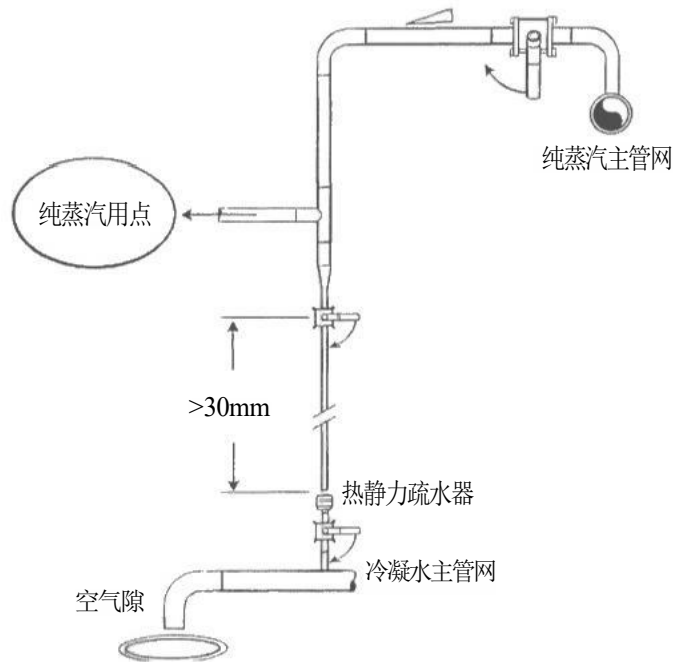


图4-18 纯蒸汽用点原理图

4.3.5 储存与分配系统

4.3.5.1 概要

纯化水与注射用水的储存与分配系统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。如果储存与分配的是饮用水，应确定和执行恰当的控制以降低风险。该要求适用于饮用水的供应、储存与分配各阶段；纯化水和注射用水储存与分配系统应经过恰当的设计、安装、确认、运行和维护，以确保储存与分配系统和各使用点具备一致质量的水。本节中关于制药用水(饮用水、纯化水与注射用水)的储存和分配，绝大部分内容引用了《国际制药工程协会基准指南第四册-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《国际制药工程协会基准指南第四册-水和蒸汽系统》，会有文

制药用水系统

字进行注明，目的是使大家了解一些更多的相关知识。在《国际制药工程协会基准指南第四册-水和蒸汽系统》中，全面地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相关的辅助设备，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(无论采取何种分配方式，相应的配套措施均应合理，以保证全生命周期的制药用水质量)。

4.3.5.2 储存系统设计

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。储存的原则最好是用较小的、成本较低的制备系统来满足高峰时的需求。较小的制备系统的操作更接近于连续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。

设备产能与储罐体积之比为置换周转率，循环泵流量与储罐体积之比为循环周转率。用水点的使用状况决定了系统的置换周转快慢，通常情况下，置换周转越快，水机的充分利用率越高，罐体中纯化水也会相对“新鲜”，典型的置换周转率为1:1~1:5。

虽然制药用水储罐及其相关的泵、呼吸器与仪表的投资成本相对较大，但是在高峰用量时，通常这些成本远低于制水设备重新选型时所增加的成本。储存系统的主要质量风险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，合理地选择储存与分配系统的分配决策树非常重要。安装和使用的储罐应适合其既定用途，至少应考虑以下方面：

- 设计和形状；
- 储罐可排水(必要时)；
- 结构材料；
- 产能，包括稳定状态、水制备速度和使用点潜在波动需求、水处理系统失败或不能产水(例如因再生循环)时短期存水能力之间的缓冲能力；
- 防止储罐中水滞留(例如，水滴可能滞留的顶部空间)，使用喷淋球或其他装置，确保储罐内表面处于润湿状态；
- 储罐表面接口的限制和设计；

- 用于微生物预防的疏水性呼吸器的完整性应得到周期性检测；
- 卫生型正压、负压爆破片应配有外置爆破变送器，以确保可发现系统完整性失败情况，液位装置的设计与消毒(需要时)；
- 阀门、取样点和监测装置、探头的设计与位置选定；
- 热交换器或夹套容器的使用，如果选择列管换热器，应优先使用双管板结构的列管换热器，换热管应平整光滑，以确保换热器可实现重力排尽。

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

储罐可分为立式与卧式两种形式，其选择原则需结合罐体容积、制水间空间、罐体刚性要求、投资要求和现场就位实际情况等综合因素考虑。通常情况下，立式设计的罐体应优先考虑，这主要是立式罐体有一个“最低排放点”，完全满足“全系统可排尽”的GMP要求，同时，相同的停泵液位时，立式设计的罐体内残留的水比卧式设计的罐体少很多。卧式设计罐体的“罐体最低排放点”虽不如立式设计的罐体优秀，但通过筒体坡度等技术手段也可以实现。当罐体容积较大(如有效容积超过10000~15000L)或制水间高度有限时，可选择卧式设计的储罐，同时，可以选择卧式设计的储罐来实现多效蒸馏水机设备的无重力补水。另外，在相同的大容量体积时，卧式设计的罐体投资较立式设计的罐体相对较少。

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。为了避免空气的吸收对

注射用水的影响(例如, 厌氧型大输液类产品), 可以考虑在储罐的上部空间充入惰性气体。储罐建议安装一个疏水性呼吸器来减少微生物和微粒的吸入。

使用卧式罐, 需要注意必要的排尽能力, 比如在纯蒸汽灭菌的系统中卧式罐底部应有一定的倾斜度, 并在最低点有排尽的装置。体积较大的单个储存容器经常受厂房的限制。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, 建议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有足够的流量。

E. 液位计的类型

液位变送器是制药用水储罐的一个重要工程参数监测仪表, 罐内的纯化水或注射用水液位将通过PLC 进行监测和控制, 其功能主要是为制水设备提供启停信号, 并防止后端输送泵发生气蚀或空转。液位变送器采用4~20mA 信号输出的方式, 将信号分为高高液位、高液位、低液位、低低液位和停泵液位五个梯度。制水设备的启停主要通过高液位和低液位两个信号进行, 而停泵液位主要是为了保护后端的水系统输送用离心泵, 通常情况下, 停泵液位可设置在15%~25%左右。

液位变送器种类繁多, 包括简单的浮球开关、音叉开关、超声波液位计、雷达液位计、电容液位计、静压液位计以及差压液位计等。在制药用水系统的制备单元、储存与分配管网单元可用到多种不同的液位变送器, 制药用水储罐的液位变送器一般选用电容液位变送器与差压液位变送器, 当没有压力或温度波动影响时, 也可采用静压液位变送器测量罐体液位。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。当制药企业选择差压式液位变送器时, 可采用卫生型卡箍接口, 并确保在高温消毒工况时不发生液位读数漂移, 以及可能的损坏。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。

4.3.5.3 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最理想的设计建议满足以下三点要求:

- 将水的质量维持在可接受的限度内;
- 按所要求的流速和温度把水输送至使用点;
- 使资金投入和运行费用最低。

第2、3点要求很好理解，第1点要求却经常被误解。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度内就行了。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。但是，对许多系统来说，如果增加的电导率仍然在要求的范围之内这将是浪费的开销。

近年来，随着技术的不断发展，高温下储存、连续的循环、卫生连接的使用、抛光的管道系统、3D 死角、轨迹自动焊、经常的消毒、使用隔膜阀等设计特征已得到普遍应用，部分企业还会选择零死角阀门和电解抛光的管道管件。一个更加合理的方法是利用设计特点来确保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 and 不同选择的评估是很有帮助的。最后，每个系统的设计都是通过输送到使用点的水质来确定其有效性的。

一提到分配系统的设计，我们要考虑的是设计范围等问题，这些问题详见本分册4.4部分内容。比如，某注射用水储存和分配系统采用316L 不锈钢材质，操作温度控制在不低于70℃，管道都是洁净的、采用轨道自动焊接或卫生型卡箍连接，在使用点采用了零死角隔膜阀，不锈钢材料标准为ASME BPE标准。在上述设计基础上，高等级电抛光的管道（EPRa<0.4 μm） 可视为一个选项，因为注射用水系统的污染风险已经很低，结合投资比来进行考量，进一步改进表面处理质量所得到的预期效果相对有限。

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 μm 的PTFE 滤芯的呼吸器，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些的满足3D 死角要求的两通路隔膜阀来替换，可能要考虑通过增加最小循环速度来进行补偿。对于高温储罐，还应考虑过滤器冷凝水对滤芯污染和堵塞的风险，使用带夹套蒸汽加热或电伴热的过滤器。

呼吸器用于纯化水、注射用水储罐上以减少来自空气的污染。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，但是无需像无菌过滤器一样进行验证。根据《国际制药工程协会-制药用水和蒸汽系统的试运行和确认指南》的建议，以滤芯制造商的完整性证明是可接受的。无论注射用水系统还是纯化水系统都不是无菌水，应避免在循环系统中使用无菌级过滤器，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。

下面章节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，水系统可以通过以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为“批次分配”与“动态/连续分配”。“批次分配”概念至少需要用两个储罐，当一个正在补水或检测时，另一个用于为使用点提供符合药典要求的制药用水。“批次分配”的好处是采用批处理的方式来管理制药用水，在使用前进行检测，储罐上标有QA/QC 的放行签，以证明每个生产批次的水可以被追溯和识别，下述八种设计原理中的第一种属于“批次分配”系统。目前国内药厂的大规模商业化生产中，批处理的分配方式虽然应用较少，但对于小型的实验室或者少数特殊工艺需求岗位具有良好的应用价值。

弥补瞬时高峰用水需求的“动态/连续分配”概念在整个水系统中可以通过利用单个储存容器来实现，储罐用于储存制备系统生产的合格水，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，罐体容积的选择至关重要。“动态/连续分配”仅需要一个储罐，采用“过程控制”理念，整个储存与分配系统处于24小时连续运行状态，它属于典型的连续化生产系统，储罐液位与制水设备的补水阀门联动，保证使用点的实际用水需求并维持水质满足药典要求。“动态/连续分配”的优点为系统设计简单、投资成本与运行管理成本低，并利用罐体缓冲能力有效解决生产时峰值用量的需求，下述八种原理中的第二种到第七种均属于“动态/连续分配”系统。对于“动态/连续分配”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。

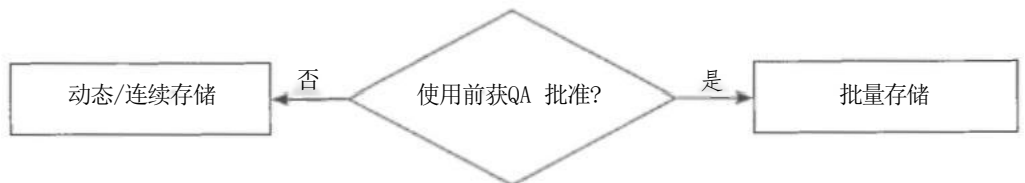
一旦选择了一个系统分配概念，接下来这些附加的储存和分配设计方面的考虑应当仔细地进行评估：

- 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；

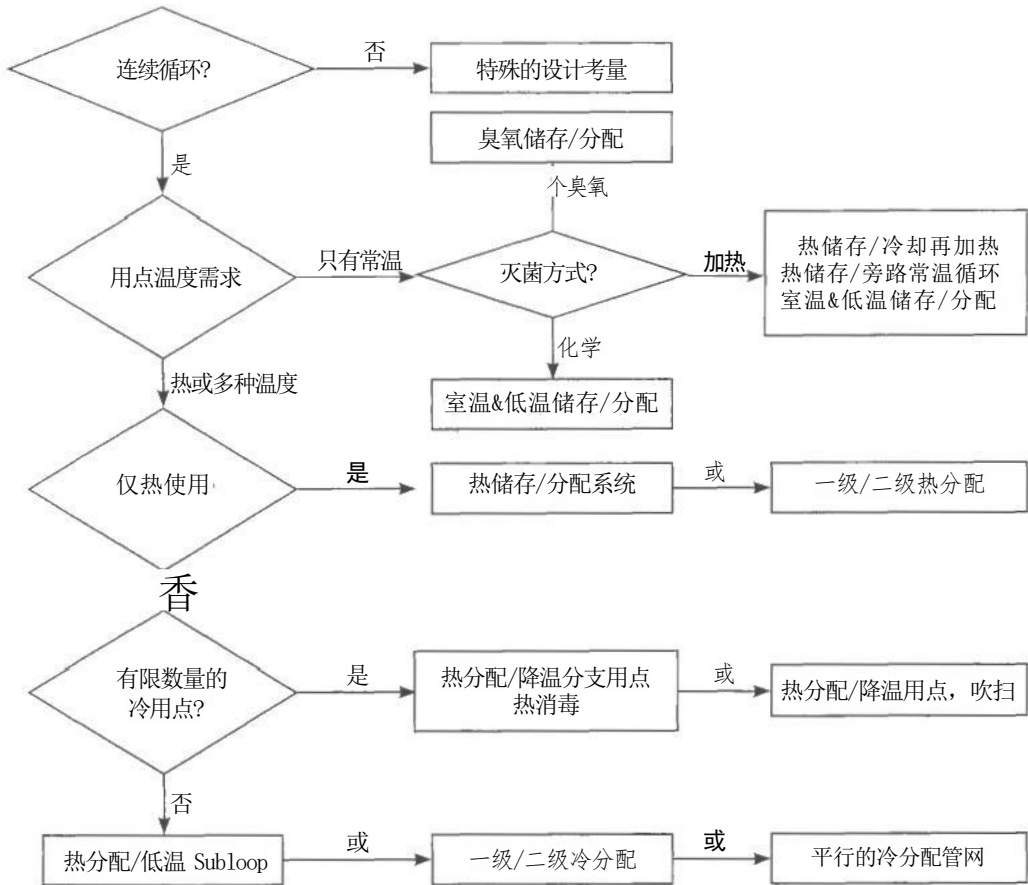
- 热的(70℃以上)、冷的(4~20℃)或常温情况下各工艺使用点的要求;
- 消毒方法(蒸汽、热水、臭氧或化学法),如有必要,可组合使用。

C. 分配方式的决策

制药用水储存与分配系统根据使用温度的不同分为高温循环、常温循环和低温循环三个不同的设计形式。2019年版《国际制药工程协会基准指南第四册-水和蒸汽系统》介绍了多种制药用水储存与分配系统的设计思路(图4-19),本指南并不排斥其他形式的创新,总的原则是分配系统安全可靠并可得到验证。



(a) 储存与分配决策流程图



(b) 分配决策流程图

图4-19 储存与分配系统设计决策流程图

制药用水分配系统设计方案的选择不受法规约束，企业可结合用水点的温度要求、消毒方式以及系统规模等因素选择符合自身实际需求的设计方案。同时，企业还需考虑产品剂型、投资成本、用水效率、能耗、操作维护、运行风险等其他因素。本章节重点介绍以下八种常规使用的分配系统设计原则，其中，第一种模式属于静态批处理存储模式，在使用前必须得到QA 的质量批准后方可放行；第二种到第七种模式属于动态连续循环模式。

- 批处理储存系统
- 多分支/单通道系统
- 单罐/平行循环系统
- 热储存/循环系统
- 常温或低温储存/循环系统
- 热储存/冷却再加热系统
- 热储存/旁路常温循环系统
- 使用点热交换系统

从良好工程管理规范的角度出发，为控制纯化水系统质量并方便管理，典型的纯化水分配管网系统的管道总长度不建议太长，如果用点非常多、管网很长，可采用图4-20所示的一级/二级分配系统进行合理设计。对于常温循环的纯化水系统，子循环分配回路的电导率会高于母循环分配回路的电导率，这主要是因为母循环仅经历了一次空气中二氧化碳的吸收溶入，子循环却经历了两次空气中二氧化碳的吸收溶入，因此，对于子循环分配系统的电导率报警限与行动限设定原则可能会与母循环稍有区别。虽然有一些制药用水的团体标准或设计指南推荐管道长度不超过400m 或其他数值，但这些仅为设计工程领域的经验与建议，制药企业在设计之初可作为参考，无需按此推荐值强制执行。

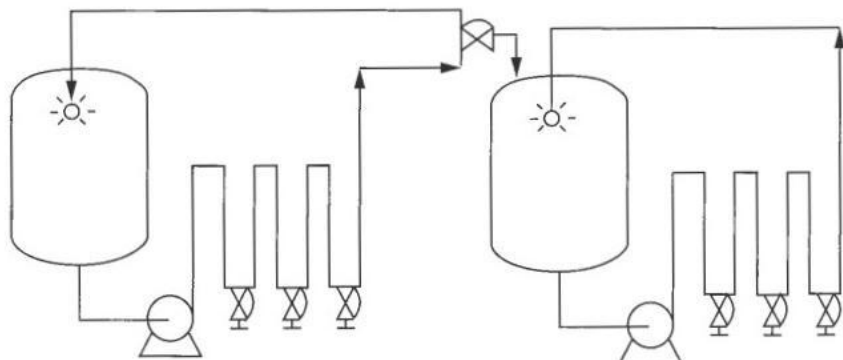


图4-20 一级/二级分配系统

D. 系统描述举例

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建议进行冷却。通过只冷却从系统出来至使用点的水（而不是冷却整个系统的水），能量消耗相对较小。连续的冷却和再加热设计比不需要连续的冷却和再加热设计所消耗的能量要高很多。

批处理储存系统

批处理设计的纯化水分配系统主要用于资金紧张、系统小、微生物质量关注程度低的情况，在管道可能经常进行冲洗或消毒的情况下也可以使用。批处理储存系统需得到质量部门水质测定并放行后才能投入生产，可以设计为循环管网(图4-21)或单支路管网两种模式。当其中一个罐体在使用时，另一个罐体将进行补水并进行质量部门水质监测，该设计的主要优点为能对用于生产的批次水(一定量的水)进

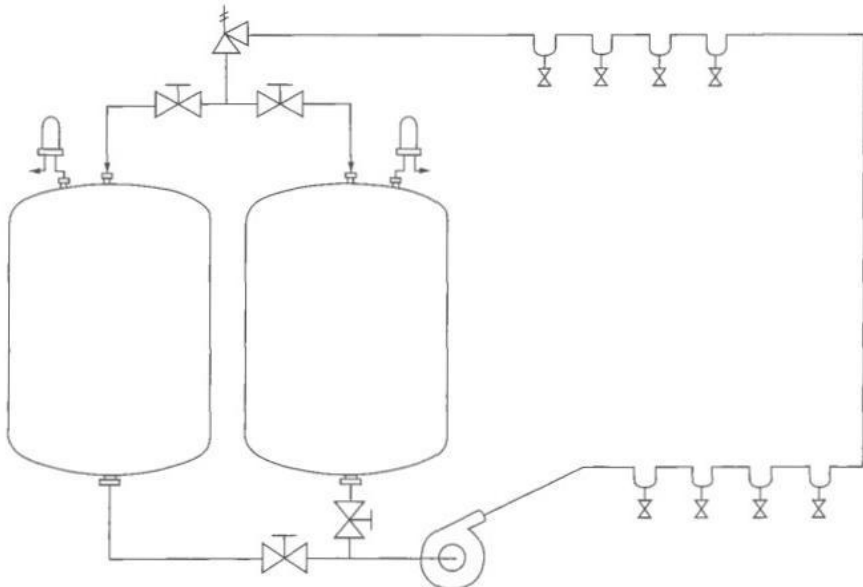


图4-21 循环模式的批处理储存系统

制药用水系统

行跟踪。这种设计的缺点也非常明显，主要包括较高的初期投资成本(需要多个储罐)和运行成本(劳动密集型)、需要等待水样检测结果、存在潜在的延误供水的可能等。在纯化水偶尔使用的情况下(例如，实验室研发阶段),建议建立起冲洗和消毒环路计划将微生物污染控制在可接受的限度之内。

多分支/单通道系统

多分支/单通道系统主要适用于对微生物限度要求不高、需要连续用水的工况，例如市政、产业园区或厂区的饮用水供水系统。当车间使用点数量有限且集中用水时，该构型有一定的参考价值，虽然该设计的初期投资成本相对较低，但长时间用点停止用水的时候该设计可能造成微生物严重污染。当该设计引入到药品监管领域的饮用水系统时，建议建立回路的冲洗计划和消毒/灭菌计划，以将微生物污染控制在合格限度内。例如，规定系统进行每天冲洗或排干(可辅助气体吹干),该系统还可能会要求更高的消毒或灭菌频率，这样就会增加运行成本。多分支/单通道系统可实现臭氧消毒、化学消毒或巴氏消毒(图4-22),随着GMP 与社会经济的发展，人们对制药用水系统重视程度和风险管理意识越来越高，多分支/单通道构型已很难满足人们对于纯化水和注射用水的风险管控与验证需求，因此，对于需要控制微生物限度的纯化水系统与注射用水系统，该设计思路已很少被设计者和使用者所接受。

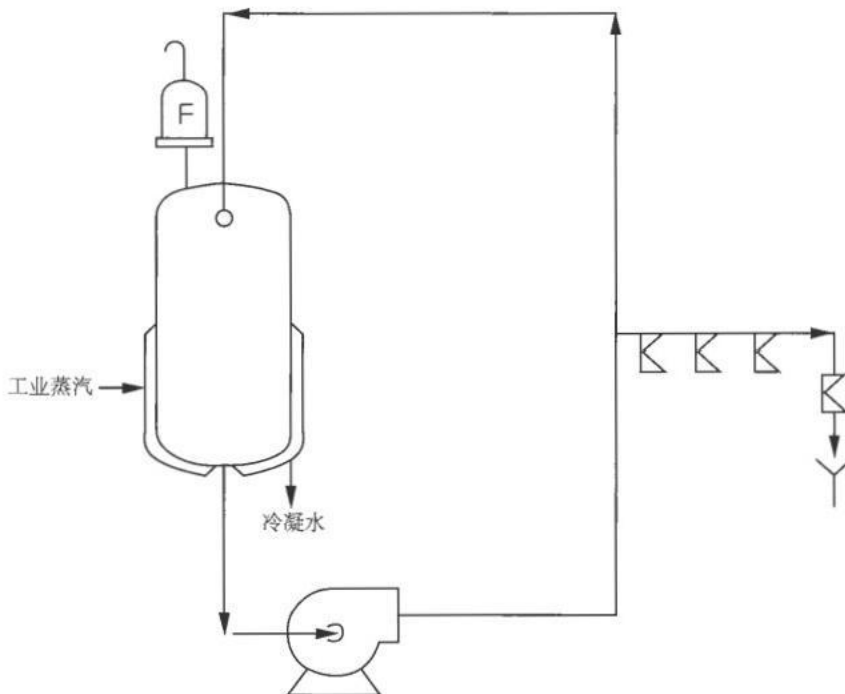


图4-22 多分支/单通道系统

单罐/平行循环系统

单罐/平行循环系统是由多个分配回路与单个储罐组成的分配系统。单罐/平行循环系统适用于由一个中央储罐为不同区域或一个大范围区域供水的应用。其优势为占地面积小、便于多个分配回路的集中管理和模块化设计，当系统有较多热用点和较多冷用点并存时，或者整个系统的用水点非常多且单循环管网无法实现时，该系统设计的优势非常明显。与单罐单回路系统相比，该系统设计的初期投资费用相对较低，但当一套管路发生污染后，会导致整个系统受到污染，同时，因输送泵只能与一个管路的流量或压力信号进行变频联动，单泵单罐的平行循环系统对多个回路的压力和流速实现平衡存在困难，无法有效确保每个支路的末端回水湍流状态，较好的解决方法是给每个回路均安装独立的输送泵来实现，且每台离心泵的进水口在水罐底部单独设置。图4-23所示的是有两个单独回路的单储罐热系统，其中一个回路为热循环，另一个回路为瞬时冷却/再加热系统(注意：该设计能耗较大，较少被应用)。

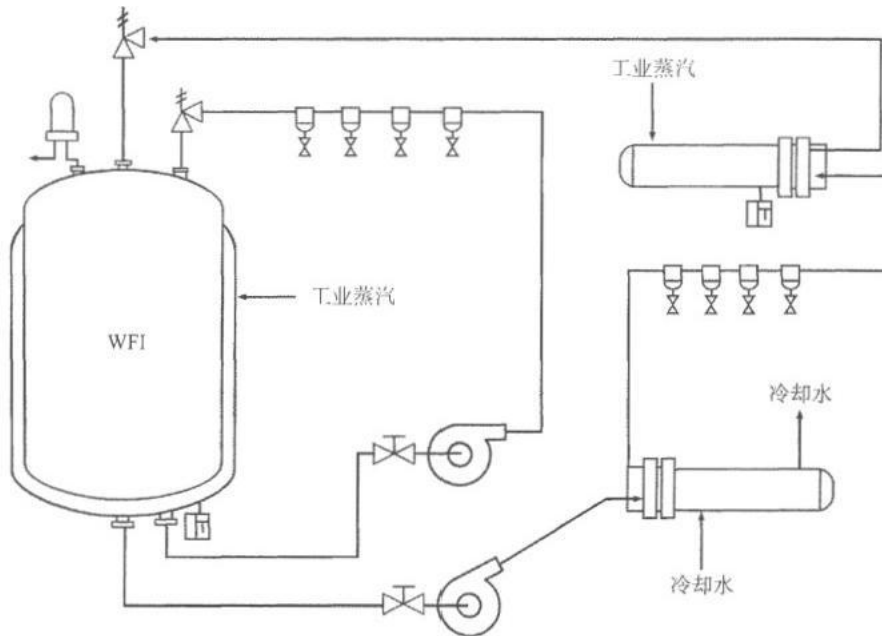


图4-23 单罐/平行循环系统

热储存/循环系统

当注射用水采用热压蒸馏或多效蒸馏等高温法制备且能耗不是关键因素时，可采用连续热水消毒的热储存/循环系统(图4-24)，它是我国制药行业注射用水储存与分配系统的主要设计思路。系统通过注射用水罐体的夹套工业蒸汽加热或回路主管网上换热器加热来实现整个系统的70℃以上热储存与热循环，理论上讲，连续

巴氏消毒的热储存/循环的注射用水系统微生物负荷非常低，周期性纯蒸汽或过热水灭菌可作为系统的微生物预防补充。循环回水到达储罐的顶部时经过喷洗球进罐，以确保整个顶部表面湿润和注射用水系统的温度均一性，当所有的用水点都需要高于70℃的热注射用水时，该构造优势非常明显。对于采用蒸馏法等高温法制备的制药用水系统，该系统能耗需求相对较低。《药品生产质量管理规范(2010年修订)》规定：注射用水可采用70℃以上保温循环。热储存/循环系统已被各国 GMP 推荐为注射用水系统的首选方法，并得到法规机构的广泛认同。

以“质量源于设计”为原则对整个热储存/循环系统进行全面合理的设计至关重要。对于热储存/循环系统，需要考虑的问题包括防止工人烫伤、防止循环泵发生“气蚀现象”、防止水蒸气在过滤器上聚集并堵塞滤芯、防止红锈的快速形成等。可通过在较低温度下操作，或者对工人适当的培训以及配有适当的防护工具来将烫伤的可能降低到最小；热储存/循环系统的工作温度不宜太高，否则容易产生泵体“气蚀现象”并快速滋生红锈，采用合适的高温运行(如70~80℃)能有效降低泵体“气蚀现象”的发生，并可有效降低红锈快速生成的风险；将水罐呼吸器安装电加热或蒸汽加热夹套能有效防止疏水性滤芯发生堵塞，同时，要避免过热导致的滤芯损坏，推荐电加热温度略高于罐体水温即可。

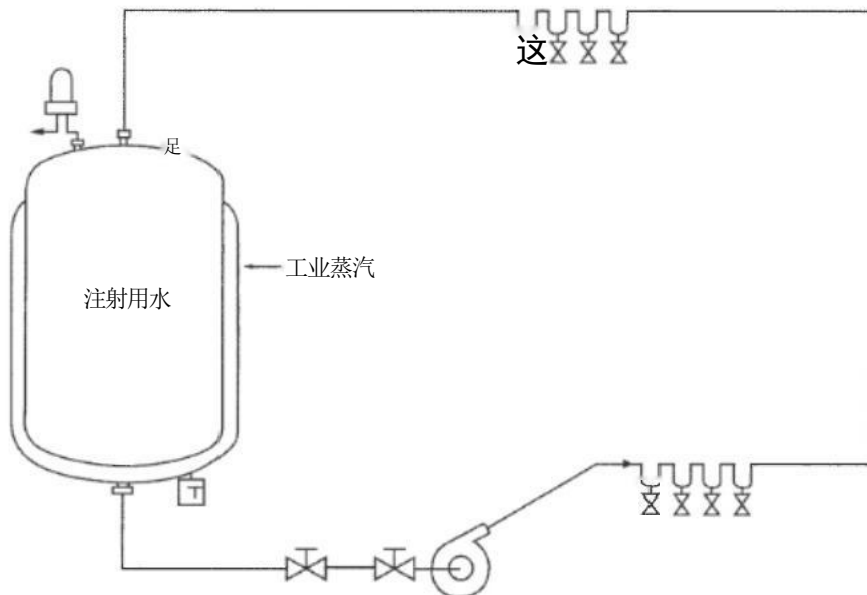


图4-24 热储存/循环系统

>常温或低温储存/循环系统

常温储存/循环系统一般用于环境温度下制备的常温制药用水系统(图4-25)，

如采用RO、EDI 或 UF 等膜过滤法制备的饮用水或纯化水系统，它是制药行业纯化水储存与分配系统主要的设计思路。虽然在微生物控制方面，常温储存/循环系统不如热储存/循环系统优秀，但只要系统的消毒达到一定的频率并保持足够的时间，良好的微生物控制目标是完全可以实现的。该系统操作安全、能耗低，投资成本和运行成本都很低，同时，还可以考虑采用非金属的建造材料。尤其是对饮用水或纯化水系统，常温储存与循环系统操作简单，该构造系统已被各国 GMP 接纳为常温饮用水或纯化水系统的首选方法，并被法规机构广泛认同。常温储存/循环系统的微生物抑制方式主要有以下三种方式：维持较低的运行水温(如4~8℃或20~25℃)、安装紫外杀菌装置、保持储罐内时刻处于臭氧消毒状态。常温储存/循环系统的消毒方式主要有巴氏消毒、臭氧消毒和蒸汽消毒等。

臭氧是一种安全有效的化学消毒试剂。通过臭氧的氧化作用可破坏微生物膜的结构，从而达到消毒效果，可有效杀灭制药用水中的微生物。常温制药用水储存/循环系统可以使用臭氧消毒，分为间歇臭氧消毒与连续臭氧消毒两种形式。臭氧消毒的常温储存/循环系统在欧美制药企业应用较多，我国制药企业应用相对较少。以水电解制备臭氧为例，0.02~0.2ppm 的臭氧含量能防止纯化水的二次微生物污染。臭氧在使用前必须完全从纯化水中去除，可以用紫外线辐射来实现去除。证明臭氧已被100%去除的最好办法是安装在线臭氧浓度分析仪。臭氧消毒的优点是允许使用 PVDF 等非金属材料作为建造材料。

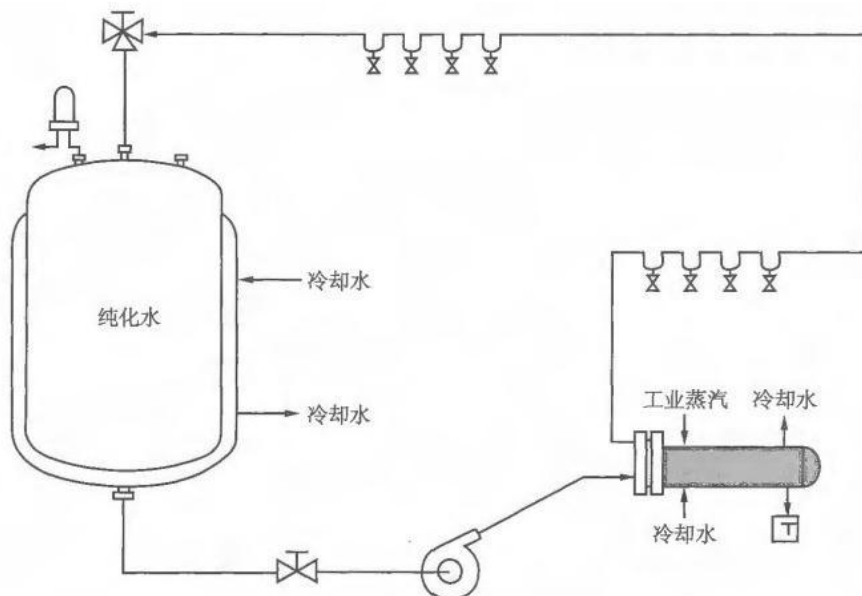


图4-25 常温储存/循环系统

间歇臭氧消毒原理可用于对饮用水或纯化水有较高质量控制要求的药品生产环节(图4-26)。采用空气/氧气源型臭氧发生器或水电解型臭氧发生器, 253.7nm 波长的紫外灯用于日常消毒和周期性破除臭氧。整个饮用水或纯化水系统通过一个在线臭氧探头对管网回水端的臭氧浓度进行实时监测, 饮用水或纯化水系统水温控制在20~25℃。正常生产时, 臭氧发生器处于关闭状态, 紫外灯处于连续消毒状态; 周期性消毒时, 开启臭氧发生器, 关闭紫外灯, 维持纯化水中臭氧浓度并保持一定时间, 消毒结束后, 采用253.7nm 波长的紫外线将纯化水中臭氧从循环管网系统中有效去除, 以保证使用时饮用水或纯化水中无任何残留的臭氧。

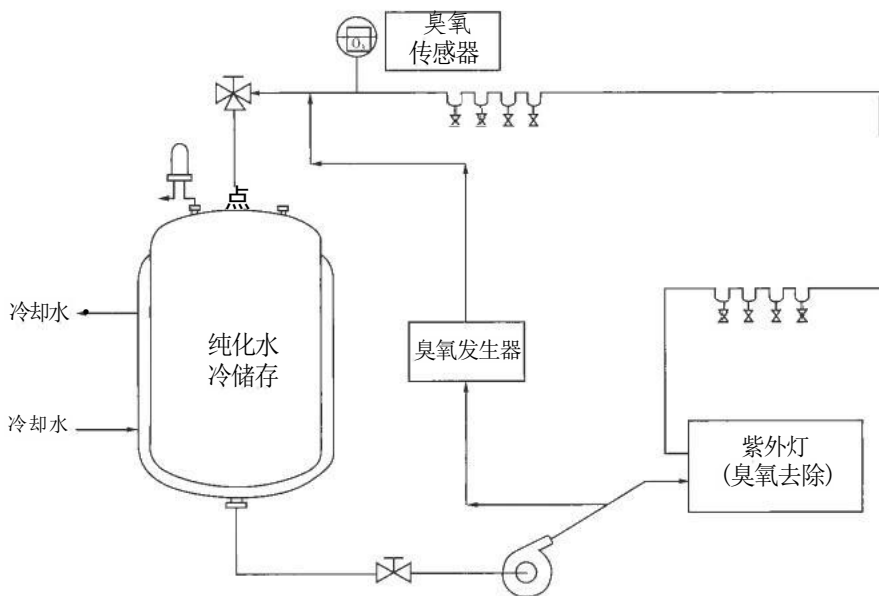


图4-26 间歇型臭氧消毒

连续臭氧消毒原理可用于对制药用水微生物水平有特别高质量控制要求的药品生产环节, 尤其适用于注射用水常温储存/循环系统(图4-27)。采用空气/氧气源型臭氧发生器或水电解型臭氧发生器, 臭氧发生器一直处于工作状态, 253.7nm 波长的紫外灯用于日常破除臭氧。整个纯化水或注射用水系统通过三个在线臭氧探头对紫外灯前、紫外灯后和管网回水端的臭氧浓度进行实时监测, 纯化水或注射用水系统水温控制在20~25℃。正常生产时, 臭氧发生器处于开启状态, 紫外灯处于连续破除臭氧状态; 周期性消毒时, 关闭紫外灯, 维持纯化水或注射用水中臭氧浓度并保持一定时间, 消毒结束后, 开启紫外灯, 采用253.7nm 波长的紫外线将纯化水或注射用水中臭氧从循环管网系统中有效去除, 以保证使用时纯化水或注射用水中无任何残留的臭氧。

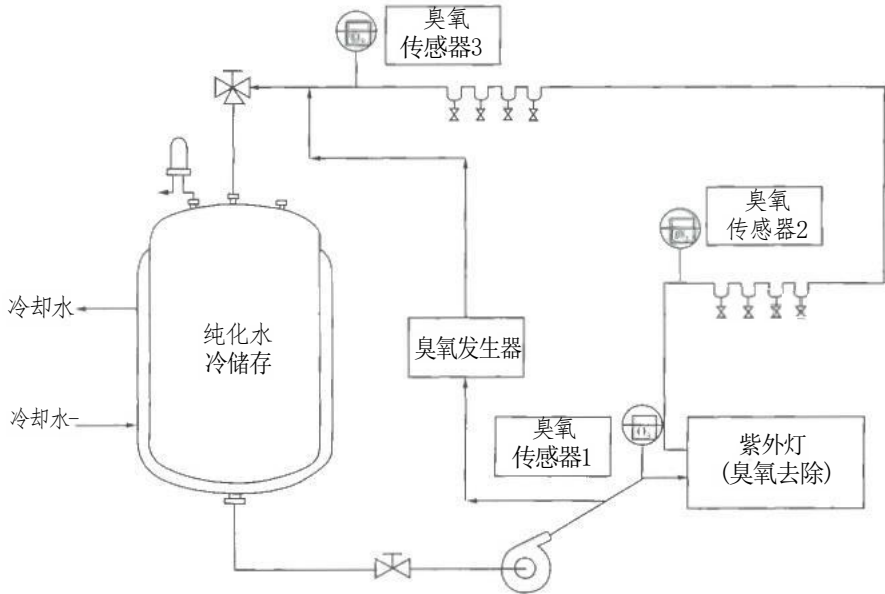


图4-27 连续型臭氧消毒

血液制品车间生产中需要大量使用 $2\sim 8^{\circ}\text{C}$ 注射用水，如果从 $75\sim 80^{\circ}\text{C}$ 瞬间降温来实现，能耗非常大。当制药用水系统采用高温法制备、系统中存在多个温度一致的常温或低温使用点、能耗是关键因素时，可采用低温储存/循环系统(图4-28)，它具有系统投资费用低、运行与能耗低、连续动态运行、即开即用与不浪费一滴水等特点，在低温储存与湍流状态下，能有效控制整个系统的微生物滋生风险，其最大好处是在能耗有限的情况下可实现连续、大规模供水，是大规模商业化生产的血液制品车间平衡液与缓冲液配制的理想选择。使用时，高温注射用水可采用两级或三

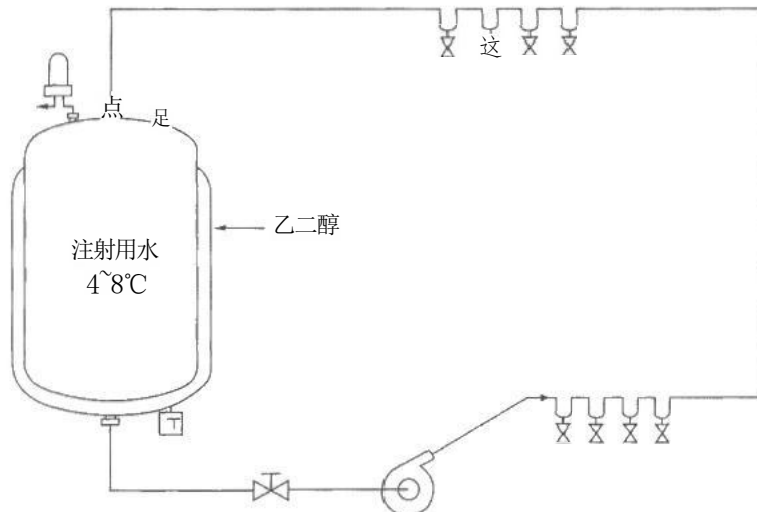


图4-28 低温储存/循环系统

级热交换器瞬时冷却至 $4\sim 5^{\circ}\text{C}$ 后,方能进入到低温注射用水储罐,整个分配管网也维持在 $4\sim 5^{\circ}\text{C}$ 的循环温度,通过罐体夹套降温或回路主管网上换热器降温的方式,实现系统的冷储存、冷循环状态。低温储存/循环系统定期进行过热水或纯蒸汽灭菌,有效解决了低温用水与能耗之间的矛盾,且微生物控制效果非常明显。如果注射用水制备出水温度为常温,则只需要一级热交换器瞬时冷却就能实现 $4\sim 5^{\circ}\text{C}$ 进罐。低温储存/循环系统在安装施工阶段需注意不锈钢系统表面的防结露处理,在 $2\sim 8^{\circ}\text{C}$ 循环温度下,任何裸露的不锈钢表面都极易结露,尤其是注射用水罐体封头处和用水点阀门处。

>热储存/冷却再加热系统

当制药用水系统采用高温制备法,分配系统中存在多个温度一致的低温使用点需要有严格的微生物防治措施且消毒时间有限时,热储存/冷却再加热系统是其中一个选择(图4-29),它提供了很好的微生物预防措施,且十分便于消毒。此种构造最主要的缺点是能耗非常高,这是因为不管是否从用点管网中取水,循环中的高温注射用水都会被瞬时冷却并需要瞬时再加热。储罐内的热水经第一组热交换器瞬时冷却并流至使用点,经第二组交换器再度加热后回到储罐,其主要原理是采用高温储存方式来抑制储存系统的微生物繁殖,采用低温湍流循环的方式来抑制管网系统的微生物繁殖并满足用点水温的要求。当夜间企业停止生产时,关闭冷却介质即可实现对回路系统的巴氏消毒。同时,采用纯蒸汽灭菌或过热水灭菌的方式对储存与分配系统进行全面的周期性杀菌。

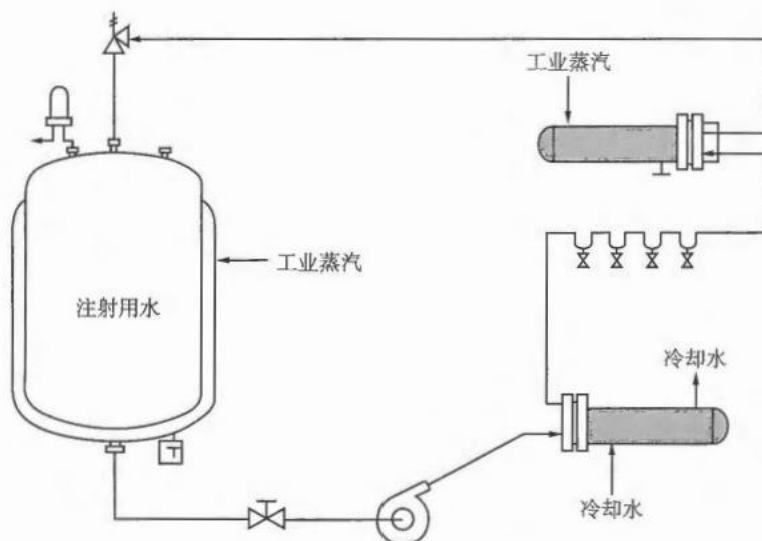


图4-29 热储存/冷却再加热系统

热储存/旁路常温循环系统

生物制品因具有产品不耐热、生产环节易染菌等特征，在生产工艺上有着严格的质量风险控制，因工艺岗位的生产需求，生物制品车间有较多的常温注射用水使用点，其使用温度多处于 $20\sim 25^{\circ}\text{C}$ 之间，例如，器具清洗间冲洗用水、培养基配制用水、缓冲液配制用水、冻干/水针制剂配制用水、纯化与超滤冲洗用水，以及其他一些生产工艺用水等。当注射用水采用热压蒸馏或多效蒸馏等高温法制备、系统中存在多个温度一致的常温或低温使用点且能耗是关键因素时，可采用热储存/旁路常温循环系统(图4-30)，注射用水储罐内的热水经热交换器瞬时冷却后流至各使用点，并采用旁路管网重新回到输送泵入口端，通过罐体夹套工业蒸汽加热或回路主管网上换热器加热的方式，实现系统的热储存。热储存/旁路常温循环系统具有系统初期投资费用低、运行能耗低、连续动态运行、使用点即开即用、不浪费一滴水等特点，且能有效控制整个系统的微生物滋生风险，其最大好处是在能耗有限的情况下可实现法规与能源平衡，是生物制品车间注射用水分配系统的另一种设计选择，选用时需做好充分的风险评估。

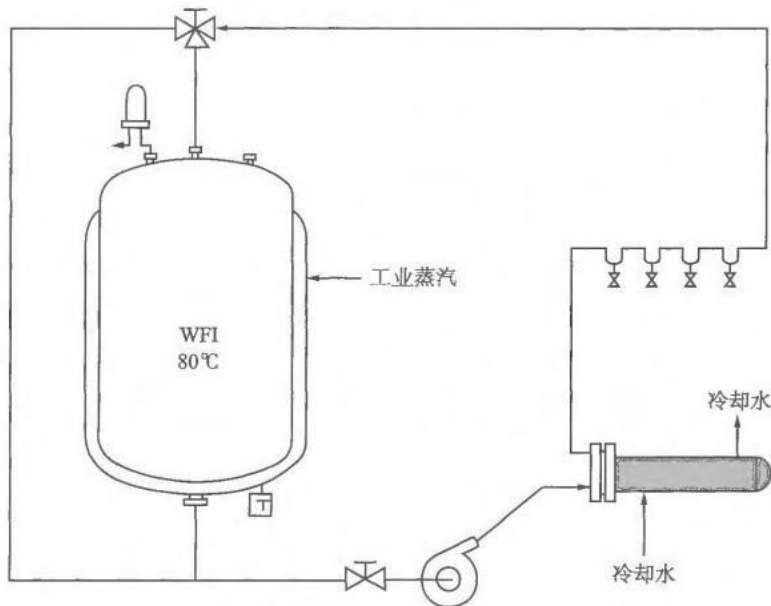


图4-30 热储存/旁路常温循环系统

当热储存/旁路常温循环系统的使用点需要用水时，换热器上冷却水开启，主循环系统处于低温或常温循环状态，经比例调节阀控制下的大量回水经旁路管网直接进入输送泵，极少量回水经喷淋球进入储罐(如有必要)，其主要原理是采用高温储存方式来抑制储存系统的微生物繁殖，采用低温湍流循环的方式来抑制管网系统的微

生物繁殖并满足用水水温的要求。为保证系统有较好的微生物抑制作用，车间每批生产结束后，系统定期关闭换热器的冷却状态，以保证循环管网的周期性热消毒状态。当使用点不需要用水时，换热器上冷却水关闭，经比例调节阀控制下的大量回水经喷淋球进入储罐，少量回水经旁路管网直接进输送泵，从而保证热水流经全系统并处于巴氏消毒状态。

>使用点热交换系统

注射用水常温用水点可采用瞬时降温法设计，图4-31是两种典型的瞬时降温设计思路，整个注射用水系统采用热储存/循环方式，当需要使用常温或低温注射用水时，用水点换热器立即开启工作。图中左边的“用点降温”模式适合于培养基配制、缓冲液配制、制剂配制和消毒液配制等配液用点，例如，培养基配制间有3个配料罐，可以共用一套“用点降温”模块实现3个罐体的常温注射用水使用，整个降温模块纳入配液系统进行验证和管理，组装时与培养基配液系统进行模块化整合，每次使用前进行纯蒸汽灭菌，使用后通过压缩空气或重力排空。图中右边的“subloop降温”模式属于《国际制药工程协会基准指南第四册-水和蒸汽系统》推荐的一种用水点管理方式，主要目的是在不排放注射用水的前提下，服务于器具清洗间等开放式常温注射用水点，它属于模块化标准设计模式，非常方便安装。

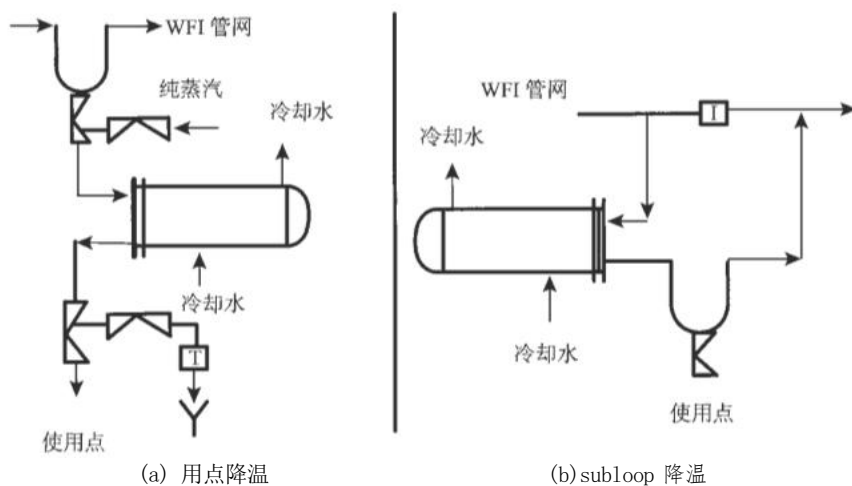


图4-31 使用点瞬时降温设计原理图

“subloop 降温”模式设计的注射用水使用点热交换系统具有自动化操作程度高、安装美观大方等优点，已得到全行业的普及应用，但需要注意的是，制药企业应避免出现“subloop 设计过度”的现象。少数制药企业在一套高温循环的注射用水分配管网上安装多个串联式“subloop子循环降温”模块，且每个“subloop子循环降温”

模块服务于多个不同工艺属性的常温用水点，这种设计的支路管网会长时间处于常温状态下，在验证上也较难控制支路的工作流速，刚开始使用的几年内或许不会有太大的生物膜污染风险，但长时间后如维护管理不善，极易出现整个注射水管网的严重生物膜污染，企业不得不启动频繁的除生物膜清洗维护。另外，制药企业的技术夹层空间应具有足够的检修空间、马道和照明，以便置于技术夹层的冷用点降温用换热器及其冷媒组件能得到良好的维护，对后期的制药用水系统工程管理带来便利。

4.3.5.4 建筑材料

制药设备和管道系统广泛使用不锈钢，不锈钢的高强度性、耐腐蚀的特点能满足生产和热消毒的要求。然而，热塑性材料可以提供改进的质量或更低的成本。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。其他的，比如聚偏氟乙烯 (PVDF) 可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 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低不少。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。不过，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。

304和316L 不锈钢已经成为行业中制药用水储罐材质的首选。奥氏体不锈钢的加工工艺分为锻造和铸造，300系列奥氏体不锈钢是制药用水和蒸汽系统应用最广泛的奥氏体不锈钢，304不锈钢主要用于RO 之前与水直接接触的管道和设备支架等，316L 主要用于RO 之后的接液部分。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。为了达到耐腐蚀的目的，不锈钢的含碳量一般比较低，大多在0.1%左右，为了进一步提高钢的耐蚀能力，特别是抗晶间腐蚀的能力，常采用超低碳的不锈钢，含碳量在0.03%甚至更低。对于纯化水与注射用水系统，首选的材料是耐腐蚀的316L 锻造奥氏体不锈钢(表4-16)。

表4-16 常用奥氏体不锈钢的合金含量对照表

锻造奥氏体不锈钢化学成分(质量分数, %)									
《GB/T 14976—2012流体输送用不锈钢无缝钢管》									
ASTM	GB	C	Si	Mn	P	S	Ni	Cr	Mo
304	S30408	0.08	1.00	2.00	0.035	0.03	8~11	18~20	
304L	S30403	0.03	1.00	2.00	0.035	0.03	8~12	18~20	
316	S31608	0.08	1.00	2.00	0.035	0.03	10~14	16~18	2~3
316L	S31603	0.03	1.00	2.00	0.035	0.03	10~14	16~18	2~3
《ASME BPE-2016美国机械工程师协会-生物加工设备》									
EN	UNS	C	N	Mn	P	S	Ni	Cr	Mo
	S30400	0.07	0.10	2.00	0.04	0.017	8~10.5	17.5~19.5	
1.4301		0.07	0.10	2.00	0.04	0.017	8~10.5	17.5~19.5	
	S30403	0.03	0.10	2.00	0.04	0.017	8~12	17.5~19.5	
1.4307		0.03	0.10	2.00	0.04	0.017	8~10.5	17.5~19.5	
1.4306		0.03	0.10	2.00	0.04	0.017	10~13	18~20	
	S31600	0.08	0.10	2.00	0.04	0.017	10~14	16~18	2~3
1.4401		0.07	0.10	2.00	0.04	0.017	10~13	16.5~18.5	2~2.5
	S31603	0.03	0.10	2.00	0.04	0.017	10~14	16~18	2~3
1.4404		0.03	0.10	2.00	0.04	0.017	10~14.5	16.5~18.5	2~2.5
1.4435		0.03	0.10	2.00	0.04	0.017	12.5~15	17~19	2.5~3
注: ASME BPE推荐的硫含量范围为0.005%~0.017%。									
铸造奥氏体不锈钢化学成分(质量分数, %)									
《ASTM A743-2017一般用耐腐蚀铬铁及镍铬铁合金铸件》									
ACI	UNS	C	Si	Mn	P	S	Ni	Cr	Mo
CF8	J92600	0.08	2.00	1.50	0.04	0.04	8~11	18~21	
CF3	J92500	0.03	2.00	1.50	0.04	0.04	8~12	17~21	
CF8M	J92900	0.08	1.50	1.50	0.04	0.04	9~12	18~21	2~3
CF3M	J92800	0.03	1.50	1.50	0.04	0.04	9~13	17~21	2~3
注: 我国铸造奥氏体不锈钢化学成分参见《GB/T 2100—2017通用耐蚀钢铸件》									

由于304和316L 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制药用水系统的首选，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。低硫含量(<0.03%)的316L 不锈钢可得到无斑点的抛光，同时，少量的硫(>0.005%)可提高金属的可切削性和可焊接性。中等水平的硫含量相对可接受，因此，《美国机械工程师协会-生物加工设备》推荐的ASME BPE标准316L 硫含量为0.005%~0.017%。

制药用水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他卫生型方法。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。如果计划进行常规的钝化，材料的材质与标准选择应在整个分配、储存和工艺系统中保持一致。例如，都是GB，ASME BPE、SMS/ISO、3A或 DIN 标准的316L 材料，这有利于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4- 17)

表4-17 水系统设计和安装关键因素的相对比较

	PVDF	ABS	POLYPRO	PVC	316L管道	304L管道
安装成本	中等	中等	低	低	中等	中等
安装容易度	高	中等	中等	高	高	高
蒸汽消毒	是	否	否	否	是	是
热水消毒	是	否	否	否	是	是
臭氧消毒	是	否	否	否	是	是
化学消毒	是	是	是	是	是	是
红锈的敏感性	否	否	否	否	是	是
抗腐蚀性	高	高	高	高	高	中等
可用性	中等	低	中等	高	高	高
可提取性	低	中等	低	高	低	低
热膨胀程度	高	高	高	不适用	低	低

续表

		PVDF	ABS	POLYPRO	PVC	316L管道	304L管道
连接方法	快开接头	是	否	是	否	是	是
	熔剂	否	是	否	是	否	否
	热熔合	是	否	是	否	否	否
	焊接	否	否	否	否	是	是
外部支持		高	高	高	中等	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。装配建议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、系统的轴测图、焊接检验报告等。

C. 铸造与锻造

通常情况下，按加工工艺的不同，原材料市场上的隔膜阀等关键零部件可分为锻制件和铸制件，锻造与铸造是解决材料的各向同性和强度问题，金相组织通过热处理解决。铸造奥氏体不锈钢在食品领域应用较多，表4-18为《美国机械工程师协会-生物加工设备》中铸制奥氏体不锈钢与锻制奥氏体不锈钢牌号对比表，在我国、欧盟和美国，锻造与铸造奥氏体不锈钢均有着完全不同的不锈钢牌号，例如，“铸造316L”的UNS与ACI牌号分别为J92800与CF3M，对应我国《GB/T 2100—2017通用耐蚀钢铸件》的钢牌号为ZG022Cr17Ni12Mo2，《ASTM A351/A351M-18承压件用奥氏体铸钢件的标准规范》明确提出CF3M具有高温不稳定性，主要是基于其不耐腐蚀性；而锻造工艺的“316L”UNS为S31603，它是水系统常用的316L不锈钢牌号，高温下也具有良好的耐腐蚀性，属于制药用水系统的常规选用材料。

表4-18 锻造与铸造奥氏体不锈钢的牌号对比

锻造奥氏体不锈钢			铸造奥氏体不锈钢		
ASTM	UNS	EN	UNS	ACI	EN
304	S30400	1.4301	J92600	CF8	1.4308

续表

锻造奥氏体不锈钢			铸造奥氏体不锈钢		
ASTM	UNS	EN	UNS	ACI	EN
304L	S30403	1.4307/1.4306	J92500	CF3	1.4309
316	S31600	1.4401	J92900	CF8M	1.4408
316L	S31603	1.4404/1.4435	J92800	CF3M	1.4409

4.3.5.5 系统组件

A. 换热器

水分配系统用换热器及其冷/热源组件的主要功能是维持系统水温在设定值的 $\pm 2^{\circ}\text{C}$ 范围内，并周期性实现纯化水分配系统的消毒，一般置于分配系统的末端回水管道上。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，但是由于其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形管束的完全排尽可以通过换热器中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。双管板管式换热器应安装有泄露检查口，分配系统的回水电导率仪也可以用来监测泄漏的发生。换热管内表面应光滑平整，以确保实现重力全排尽，正常情况下，应避免选择内表面凹凸不平的波纹换热管或易于发生虹吸现象的毛细换热管。

B. 呼吸器

在药典规定用水系统的储罐上使用呼吸器来减少在液位降低时的污染。呼吸器滤芯的主要材质为疏水性的PTFE，可以防湿，孔径通常是 $0.22\ \mu\text{m}$ 。过滤器应该能承受消毒温度，在选型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加热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。

呼吸器的安装也应能排出由高温操作或消毒所产生的冷凝水，还要容易定期更换。滤芯要与过滤器壳体相匹配。安装在纯化水与注射用水储罐上的呼吸器应定期做完整性测试，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

制药用水分配系统用离心泵多为卫生型单端面密封设计，出口管道上安装压力表，与回水流量变送器变频联动（也可与压力变送器联动）。在选型时，离心泵扬程推荐不超过70m（少数工况可能会达到80m）。除喷淋球外，离心泵是制药用水分配系统中最核心的“动态”元器件，其工程运行的质量好坏是分配模块成功与否的关键。卫生型离心泵的工作原理是当泵腔内充满制药用水时，在电机运行带动轴和叶轮旋转的过程中会产生离心力，制药用水在作圆周运动时自叶轮中心向外周抛出，同时，在叶轮的中心部分形成低压区与吸入液面的压力形成压力差，于是制药用水不断地被“吸入”并以一定的压力排出，从而实现连续输送的功能。

制药用水用卫生型离心泵在设计上需确保“半/全开放式”与“无死角”原则，使用时流速相对柔缓，采用碳化硅材料的卫生型机械密封，不得使用石墨等不符合要求的机械密封材料，使用该泵不会对制药用水的化学纯度造成影响，同时离心泵还需耐受高温（连续/周期性热消毒）、酸液（周期性除锈/再钝化）、碱液（周期性除生物膜）等工况要求。一台好的卫生型离心泵需满足材质、泵体设计和认证证书等多方面的要求。离心泵泵头上配置有进水口和出水口，制药用水输送用离心泵因为其无菌要求，必须带下排污口并采用45°出水口设计。离心泵叶轮直径和扬程成正比，泵壳直径一般都远大于管道截面积，同压强情况下承受压力也远大于管道。泵壳也要承受泵突然启动、阀门突然关闭产生的水锤，所以泵壳必须有很好的强度和韧性。

卫生型离心泵与制药用水接触部分的材质推荐采用S31603 不锈钢(316L)，所有接触制药用水的元器件均应采用锻压件，不推荐使用铸件(包括叶轮)，采用符合美国FDA 食品级别要求的密封材料。制药用水离心泵多采用外置型机械密封设计，外置机械密封设计可通过制药用水实现密封面的自然冷却，具有良好的降噪音功能，推荐工作噪音不超过75dB。与冷冻水或市政供水系统不同，不推荐在制药用水分配系统中采用在线备用循环泵，因为安装在线备用离心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或其密封面作为库房备用，当需要更换时更换整泵或相应的密封面备件并配以适当的冲洗消毒方式是一种更好的选择。

制药用水离心泵在安装与使用时，进出口管路上推荐安装手动隔膜阀，便于对泵进行单独拆卸与更换的需求，确保泵在选型范围内工作，一个简单的判断离心泵功率的方法是：分配系统管网流速在1m/s时的待机状态下，离心泵功率不超过

40~42Hz（工程经验值，仅供参考）。严禁超负荷使用泵；搬卸、移动泵时注意安全，必要时使用专用工具；保证泵和管路接口安装合适，保证不存在安装带来的管道应力；保证管路中的重力不要负载在泵上，以免引起泵壳的损坏或密封圈泄露。“汽蚀现象”是制药用水离心泵应极力避免的一个工程现象，容易发生泵体“汽蚀现象”的工况包括制药用水温度过高，如过热水灭菌状态的制药用水；制药用水系统出现真空状况；制药用水储罐补水速度不够而瞬时用水量很大导致液位的快速下降等。从工程设计端入手，一种非常简单的避免方法是保证罐体出水口高度与地面具有足够的距离，例如，不低于600mm。

D. 管道系统部件

● 管道

近年来，外表类似于无缝的316L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，不锈钢管的应用更为广泛。

● 管配件

循环管路系统从分配模块出发，经用水点回到分配模块。循环管路系统包括隔膜阀/取样阀、管道管件、支架与辅材、保温材料等，管道管件细分为管道、弯头三通、U形弯、变径、卡箍、卡盘和垫圈等。《WHO GMP: 制药用水》(2021年版)规定：纯化水系统建筑材料应适当，应不浸出、不吸附、不吸收、耐腐蚀，一般推荐使用不锈钢等级316L或PVDF，材料的选择应考虑到消毒的方法。

● 阀门

制药用水行业趋向于在纯化水与注射用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耐高温的316L卫生球阀，它需要较少的维护。“铸造316L”的隔膜阀，实际上其合金牌号为CF3M，铸造工艺会带来各向同性差的缺陷，不能完全转变成具有耐腐蚀性的奥氏体不锈钢，与高温下具备耐腐蚀性的316L材料有着本质的区别。对于纯化水与注射用水，因其在高温水的工况下极易快速生成大量“铁锈”，WHO GMP及国际上的主流法规体系均不允许使用CF3M材料的隔膜阀。通常，质量部门会选用目检、核查材质报告或采用合金分析仪等方法来鉴定奥氏体不锈钢的材料安全性，但在CF3M与316L之间，这些方法并不奏效，因为它们都是奥氏体不锈钢，合金比例非常接近，而合金分析仪内置的程序中并没有CF3M与316L的区别，因此，“铸造316L”在合金分析仪上也会体现成316L材质，同时，市场上少数不锈钢隔膜阀阀体及材质报告上会直接标识为“316L”，以至于工

程与质量人员通过目检无法分辨并导致材料质量失控，制药企业在选用合规性原材料时需尤为注意。

“T形零死角阀”是隔膜阀的一种，优点是无死角，但价格相对较高，多用于注射用水分配系统，建议生产高风险品种(如生物制品等)和有条件的企业选择使用，但应避免选用铸造奥氏体不锈钢材质(CF3M)，而应选用符合GMP 合规要求并耐腐蚀的锻造奥氏体不锈钢材质(316L, S31603)。表4-19是制药用水系统部件的一个总结，列出了普遍的行业实例、优点和缺点。

表4-19 制药用水系统用部件比较

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	三元乙丙橡胶	抗高温，经济性好	不推荐应用蒸汽消毒场合
	聚四氟乙烯	最耐高温，惰性材料	系统中有冷流
	聚四氟乙烯夹层	耐高温好，耐化学药品好	对挤压敏感
呼吸器	0.2 μm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，适用于制药用水系统	加工精度要求高
	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，适用于预处理系统	泄露可能最大，需要双密封垫
泵	离心泵	很普遍应用	较低的维护，经济性好
	定容式	很普遍应用，当需要更高的释放压时更加有效	更贵，更高的维护要求

续表

项目	行业实例	优点	缺点
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, 适用于制药用水系统	不适用于有颗粒的配料系统
连接类型	卫生快开连接	最小的缝隙, 容易检查, 容易拆卸, 适用于洁净流体工艺系统	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
水罐	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		完全卸放装置可以防止在通过过滤器堵塞时罐被破坏	易耗品, 需定期检查并更换

4.3.5.6 有储罐和无储罐的注射用水系统比较

另一种全管网低温设计的思路为无储存/独立循环系统(图4-32)。虽然没有储存能力, 但当企业投资预算有限、制水间空间容量受限时, 该设计思路为一个有效的解决方案。该系统上游的主循环管路建议在较低压力下运行, 通常情况下, 储存能力是由主环路上的储罐提供的。另外, 主循环管网发生的微生物污染将导致整个系统的污染。因此, 无储存/独立循环系统需要有更加可靠的自动化控制和完善的维护运行措施。

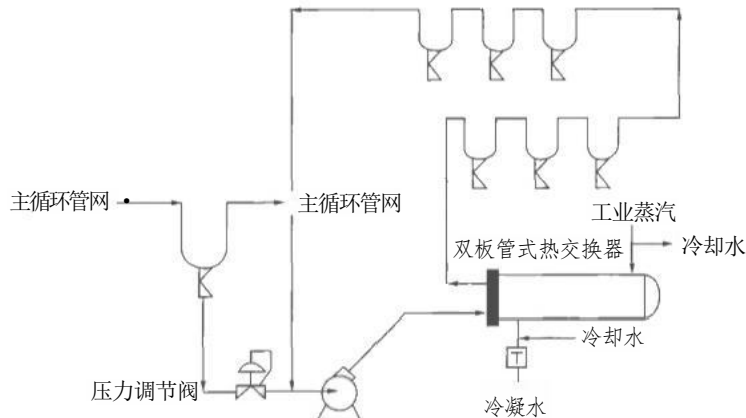


图4-32 无储存/独立循环系统

有储罐和无储罐的注射用水系统比较见表4-20。

表4-20 比较注射用水系统：有储罐和无储罐

有储罐系统	
优点	缺点
<ul style="list-style-type: none"> • 常压储存，使热注射用水的回水污染最小 • 缓冲能力强，提供足够的满足需要的注射用水，便于安排生产计划 ● 可以缓解由于常压储存或热水消毒造成的系统压力 • 一旦运行，比无储罐系统的维护要求更低，发现潜在问题更容易隔离 	<ul style="list-style-type: none"> • 增加了初期投资，包括储罐和罐体附件的资金费用 • 消毒时间比无储罐系统更长 • 如果水系统每天都排放罐内与管道存水，注射用水损失可能比无储罐系统要多
无储罐系统	
优点	缺点
<ul style="list-style-type: none"> • 降低了初期投资，包括储罐和罐体附件的资金费用 • 没有储罐的“低流速”隐患，对水分配系统的微生物预防更加有力 • 如果水系统每天都排放管道存水，注射用水损失可能比有储罐系统要少 	<ul style="list-style-type: none"> • 缓冲能力有限，可能无法满足高的峰值流量需求 • 安装、调试和验证的难度比有储罐系统更大 • 运行与维护要求比有储罐系统更高

4.3.5.7 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的特定的基本条件，以下几个基本方法可以抑制这些问题。

典型的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 (30~55℃)；
- 供水的水质差。

减轻这些问题的一些基本方法如下：

- 维持一定的臭氧浓度水平 (以水电解制备臭氧为例，0.05~0.2ppm)；
- 连续的湍流 (雷诺数 $Re > 4000$)；
- 升高或降低温度 (4~15℃, 70~80℃)；
- 合适的坡度 (不低于1%)；
- 光滑和洁净的表面，减少营养物质蓄积；
- 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。

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。设计上应有以下考虑：

- 合理规划分配系统的峰值流量，离心泵的流量选型应基于分配系统峰值流量与管网回水流量进行考虑；

- 离心泵的扬程选型应基于分配系统管道阻力与喷淋球工作压力(通常为不低于1bar)进行考虑。

处理这个关键问题通常适合的方法为趋势分析法。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够也应该制定出来。即使是最谨慎的设计，也有可能在某些地方形成微生物膜。良好的工程设计，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。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℃或臭氧自消毒的条件下；
- 如温度控制在4~15℃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。

对常见的行业实例的法规说明：

良好工程实践经验表明，如下因素有助于降低微生物滋生的风险，这些项目包括表面处理、储罐形式、储罐隔离、储罐周转率、管道坡度、排放能力、死角和流速。

表面处理

制药用水系统的表面光洁度需符合制药用水生产、清洗和灭菌时的实际要求。不锈钢材料内表面粗糙度的处理，对制药用水系统来说有着十分重要的影响。表面光洁度是指加工表面上具有的较小间距和峰谷所组成的微观几何形状特性，它是不锈钢原材料材质证书的重要组成部分，属于原材料入库时的一项主要检查内容。通过抛光处理，可以大大减少系统内表面的接触面积，这将有助于降低制药用水系统输送的残留量和杂质附着风险，有助于制药用水系统内表面更加光滑、易于清洗，有助于预防微生物的沉降与繁殖，为水系统微生物限度的长期稳定提供了可靠的保证。

不锈钢内表面的处理主要通过机械抛光和电解抛光来实现。机械抛光指在专用的抛光机上进行抛光，靠极细的抛光粉和磨面间产生的相对磨削和滚压作用来消除磨痕；电解抛光是在机械抛光的基础上，以被抛工件为阳极、不溶性金属为阴极，两极同时浸入到施加一定电压的电解槽中，通过电流的作用引发一个强化学反应并发生选择性的阳极溶解。通常，金属表面的最高点在电解抛光时最先被消解，从而达到工件表面光亮度增大的效果。与机械抛光相比，电解抛光能增加不锈钢管道表面抗腐蚀性、保证内外色泽一致；电解抛光可避免目测的表面缺陷，它能有效减少不锈钢内表面积、增加表面光洁度、有利于实现设备的快速高效清洗。同时，电解抛光将表面游离的铁离子去除，有助于增加表面的Cr/Fe比、增强钝化保护层、降低系统发生红锈风险。

由于电解抛光有上述优势，其在制药用水系统的管件、管道、设备中得到越来越多的应用，推荐制药用水系统的高风险区域均采用电解抛光设计，例如分配系统的无菌取样阀、纯化水/注射用水储罐、注射用水用点换热器和离心泵叶轮。若纯化水与注射用水罐体中水的流动性相对较差，为了保证纯化水罐体具有良好的微生物抑制能力，罐体内表面推荐采用电抛光处理 ($Ra \leq 0.4 \mu m$)，外表面亚光处理，表面光泽均匀一致。图4-33是机械抛光与电解抛光的表面光洁度示意图，可以明显看出，电解抛光比机械抛光的表面更加光滑、平整，对微生物的预防效果更好。



图4-33 光洁度示意图

《国际制药工程协会基准指南第四册-水和蒸汽系统》推荐制药用水系统抛光度Ra 值 $<0.76 \mu m$ ，《美国机械工程师协会-生物加工设备》推荐注射用水系统抛光度Ra 值 $<0.6 \mu m$ 并尽可能电解抛光。注射用水系统与纯蒸汽系统直接接触最终的产品，其生产工艺和清洗要求相对更高，故工程上一般建议注射用水/纯蒸汽系统的管道与罐体内表面抛光度Ra 值 $<0.4 \mu m$ (SF4) 并尽可能电解抛光。基于系统整体风险考虑和经济分析，合适的表面光洁度完全能满足制药用水系统的生产、清洗与灭菌要求，电解抛光虽有比机械抛光更好的清洗与微生物控制优势，但其造价相对更高，企业可结合自身条件合理选择使用。另一个可行的方法是拉伸的PVDF 管道，尽管PVDF 有其他的缺点，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，但目前在商业化生产的制药行业GMP 车间暂未普遍采用。

储罐形式

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。

> 储罐隔离

对于制药用水罐体，普遍做法是使用0.22 μm 疏水性呼吸器。对于热储存容器呼吸器建议通过加热夹套来减少湿气的冷凝。如果担心二氧化碳的吸收问题或防止最终产品的氧化问题，可以充进氮气来进行保护。

> 储罐周转率

普遍的做法是罐的周转率每小时1~5次。对于使用外部消毒或处理设备的系统，周转率可能是很重要的。适当的周转率对于储罐具有避免死区的功能。当储罐处于消毒条件下，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(4~15℃)，周转率可能也不是最重要的设计因素，但是必须有文件证明。

系统排尽能力

用蒸汽进行消毒或灭菌的系统必须要完全排尽来确保冷凝水被完全去除。考虑设备和相关管道的排放是一个好的工程上的做法。“重力全排尽”是促进系统排尽的必要途径，坡度检查也是系统进行安装确认时的一项主要内容，制药用水系统的坡度需符合相关法规的要求。若发生坡度不够或无坡度，制药用水系统将存在如下质量风险：水系统残存铁渣，影响钝化效果；制药用水不可自排尽，影响系统清洗效果；纯蒸汽灭菌后的冷凝水残留，系统灭菌不彻底，从而引发制药用水系统发生严重的生物膜等微生物污染；残留的水渍引起制药用水系统发生严重的红锈等颗粒物污染；无法实现排干保存，洁净压缩空气介入也效果不佳。

实践表明：水平管道的坡度越大，水系统的可排尽性越好。“纯化水与注射用水系统的坡度不低于0.5%、纯蒸汽系统的坡度不低于1%”是我国GMP 检查实施中对坡度确认的基本要求。基于风险的考虑以及WHO GMP、ASME BPE标准的最新建议，制药企业或工程公司也可以结合系统设计、海外GMP 认证要求及生产需求等实际情况进行综合评估，例如，采用“纯化水与注射用水系统的坡度不低于1%、纯蒸汽系统的坡度不低于2%”来进行系统的坡度管控，工程实施可采用92°弯头或88°

弯头等具体方法措施。表4-21是《美国机械工程师协会-生物加工设备》的管道坡度分级。

表4-21 坡度等级对照表

坡度等级	最小坡度 (In/ft)	最小坡度 (mm/m)	最小坡度 (%)	最小坡度 (度)
GSD1	6	5	0.5	0.29
GSD2	8	10	1.0	0.57
GSD3		20	2.0	1.15
GSD0	管道坡度无要求			

死角

在制药用水系统中，任何死角的存在都有可能对整个系统的严重污染。死角所带来的风险点主要包括：为微生物繁殖提供了“固定场所”并导致生物膜的形成，继而引起微生物与细菌内毒素的超标，严重影响产品质量；水系统消毒或灭菌不彻底导致的二次微生物污染；水系统清洗不彻底导致的二次颗粒物污染或产品交叉污染。《药品生产质量管理规范(2010年修订)》要求“管道的设计和安装应避免死角、盲管”。

各种规定和提法甚至测量的方法不尽相同，所有提法都是工程上的执行标准建议。目前，比较正式的几种死角量化管理办法：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长度 $L \leq 6$ 倍支管直径 D 。二是2019年版《国际制药工程协会基准指南第四册-水和蒸汽系统》与2021年版《WHO GMP: 制药用水》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 ， $L \leq 2D$ 。

工程实践表明，“3D 设计”是水系统所应该遵循的基本设计要求，这也是监管部门针对死角检查的量化指标。死角和非循环水分配系统可能给纯化水的维持控制带来挑战。需要注意的是，3D 量化界定并不是强制定义，死角的核心在于是否引起了系统污染。许多系统(如今被认为是存在死角的)拥有数十年的运行数据来支持系统处于受控状态。取样数据可以用于支持对死角造成的风险进行了适当的管理。并非所有死角都具有相同的风险，例如，高温循环系统上的6D 死角，比处于室温或间歇性室温的系统在相同死角下的风险要低得多。在评估旧系统的死角风险时，需要考

考虑系统的性质和使用点的使用频率等因素。

很多制药企业将死角等同于3D 来看待，实际上，量化管理仅是工程上对死角控制与检查的一种有效措施，不能一概而论。《美国机械工程师协会-生物加工设备》的定义更加科学：“死角”是指当管路或容器使用时，能导致产品污染的区域，其中L 的含义变更为“流动侧主管网管壁到支路盲板(或用点阀门中心)的距离”，D 为“支路的内径”（图4-34）。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。应该认识到，如果不经常冲洗或消毒，任何系统都会存在死角。

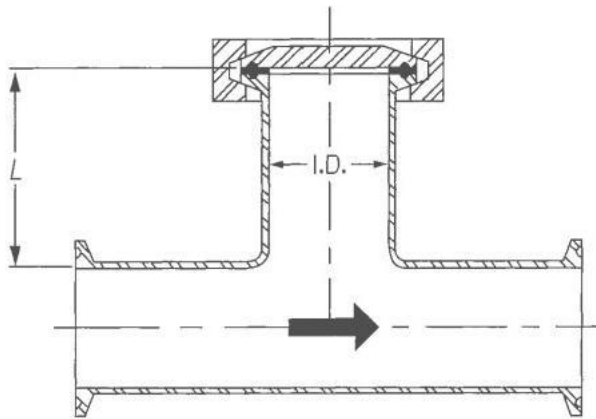


图4-34 死角的量化定义

在制药用水系统的设计中，控制死角的设计方法有很多种，例如，注射用水罐体接口推荐采用NA 接口，用水点阀门的安装可采用U 形弯与两通路阀门连接，也可以安装一个T 形零死角阀门，上述方法均可满足3D 死角要求（图4-35）。虽然第一种安装方式比零死角阀门的安装方式节省项目投资，但对常温制药用水系统而言，微生物污染风险也会相应增加，因此，《国际制药工程协会基准指南第四册-水和蒸汽系统》推荐：如果用一个有着较大口径的两通路隔膜阀替代T 形零死角阀门，则

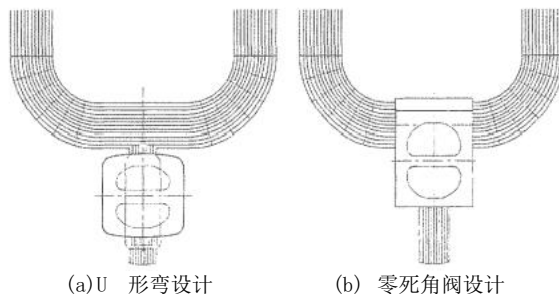


图4-35 使用点的死角控制

需要考虑用增加最低速度的方式来弥补其微生物污染风险。通过对无菌隔膜阀标准尺寸的比对发现，采用DN25 规格的两通路隔膜阀与U 形弯自动氩弧焊接组合时，可有效满足用水点的3D 死角要求；采用DN25 阀门与U 形弯卡箍连接会造成用点死角超过3D，理论上讲，采用DN20 或 DN15 阀门与U 形弯手工焊接虽然能达到3D 标准，但其手工焊接的焊口质量非常不稳定，内窥镜影像质量往往不是很理想，从工程质量角度不可取。为了实现硬连接用水点的取样功能，制药企业还可选择带取样功能的两通道隔膜阀或BLOCK 一体阀。

基于某些系统的性能，可以通过大量使用或频繁冲洗所有分支，以产生周期性剧烈流动而降低风险，前提是假定死角和分支可以打开，而不仅仅是排除积水区，例如，在线TOC 的取样阀处就没有必要刻意设计为3D。这些改善性活动需要彻底、不懈的努力，且在许多情况下可能无法长期保持现实或有效，因此维护成本很高。在这种情况下，这些改善性活动往往没有被认真执行。因此，如果程序上可以成功降低风险，这更有可能通过自动化之类的工程控制来实现，而不是仅仅通过手工程序来实现。

通常，在不经常进行消毒或水流停滞的地方，已生长的生物膜是非常顽固的，以至于对于非循环设计，几乎不可能进行修复。如果由于缺乏不懈的维护而反复出现问题，或者存在不能处理的生物膜，那么重新设计/翻新系统以去除死角和(或)创建环状分配系统，可能更具成本效益。对于具有出色的一致运行数据集且被评估为低风险的系统，企业可以有理由得出结论，不需要为了满足 ASME BPE 的所谓2D 或3D 而对死角进行补救。

> 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。纯化水与注射用水管网回水压力一般控制在1~2bar左右，低于0.5bar时系统可设置报警提示(如有必要)，切线出水型旋转喷淋球的工作压力低，可360° 旋转、耐磨，且可实现罐体的全覆盖，是纯化水与注射用水罐体喷淋球的首选。

> 循环流速

保持常温循环的制药用水系统的全流程管道流速不低于1m/s是非常关键的，可将泵体变频流量始终设定为1.1~1.2m/s, WHO 推荐值为1.2m/s。虽然流速对水质的长期稳定运行非常关键，但当系统处于峰值用量时，短时期内管道流速低于1m/s并不会马上引起系统微生物的快速滋生。虽然《国际制药工程协会基准指南第四册—

水和蒸汽系统》允许高温循环与连续臭氧消毒的注射用水系统无需按3ft/s(0.91m/s)去严格执行，但基于良好工程质量管理规范的考虑，在设计阶段按照制药用水系统管道流速不低于1m/s去考虑还是有必要的。

雷诺数是流体系统湍流状态的判断标准，雷诺数 $Re=pu*du$ ，其中 p =密度(kgm^3)， d =管道内径(m)， u =流速(m/s)， μ =粘度(Ns/m^2)，雷诺数与流速有一定的关系(表4-22)。流体力学认为：雷诺数超过4000时，系统进入湍流状态。制药用水系统流速设计不足所带来的另一个主要风险是引起后端管网形成负压并在后端使用点处发生“空气倒吸”现象，其主要原因可能是：①设计时未按《用水点使用情况调查表》进行合理计算，导致水系统设计时泵体功率偏小和(或)系统管径偏细，不符合实际生产时的用水需求；②生产使用时，用点管网发生大流量用水或排水等突发事件。

表4-22 雷诺数与流速的关系

公称直径 (in)	管道内径 (mm)	线性流速下的 流量 (L/min)	雷诺数 > 30000	
			线性流速 (m/s)	流量 (L/min)
1/2"	9.40	6	3.2	13
3/4"	15.75	18	1.9	22
1"	22.10	35	1.4	31
1 1/4"	34.80	86	0.9	49
2"	47.50	159	0.6	67
3"	72.90	376	0.4	103
4"	97.38	670	0.3	138

水系统的循环流速可通过泵体流量与泵出口供水端主管网管径之间的比例关系换算获得，它并不是指“循环管网变径后的较细管径”。表4-23为ASME BPE标准和ISO/SMS标准管道的不同管径在1m/s流速下对应的流量值。以ASME BPE标准管道为例，某纯化水系统的供水端主管网管径为DN50，回水端主管网管径为DN40，回水管径为DN40时的1m/s相当于3.42m³/h，而3.42m³/h只能实现DN50管道的流速为0.53m/s(3.42÷6.38=0.53m/s)，这显然无法满足分配系统全管路1m/s的湍流状态。

表4-23 流量与流速对照表

规格	ASME BPE标准		ISO/SMS标准	
	管道规格	1m/s时流量	管道规格	1m/s时流量
DN25	25.4*1.65	1.38m ³ /h	25.0*1.2	1.44m ³ /h
DN40	38.1*1.65	3.42m ³ /h	38.0*1.2	3.58m ³ /h
DN50	50.8*1.65	6.38m ³ /h	51.0*1.2	6.67m ³ /h
DN65	63.5*1.65	10.24m ³ /h	63.5*1.6	10.28m ³ /h
DN80	76.2*1.65	15.01m ³ /h	76.1*1.6	15.69m ³ /h

> 定期反冲洗

反冲洗属于清洗学中的机械作用，无论是多介质过滤器还是活性炭过滤器，理论上讲都是微生物截留并快速滋生的理想温床。为了能够避免预处理过滤器的严重污染，需要在自控程序设置上进行定期反洗，将截留在滤料孔隙中的杂质及微生物排出，以便恢复多介质过滤器与活性炭过滤器的处理效果。一般情况下反向冲洗液可以采用清洁的水源，通常以一定的设计流速冲洗一段时间，反向冲洗后，再进行正向冲洗使介质床复位，当多介质过滤器设计直径较大或原水水质比较恶劣的情况下，可考虑设计增加空气擦洗功能，能极大地改善反冲洗的效果。为保证系统有良好稳定的运行效果，除了周期性反冲洗外，还需对多介质与活性炭过滤装置内的填料介质进行定期更换。

4.3.5.8 持续的微生物控制策略

制药用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运行。如果分配系统维持在热状态下，常规的消毒可以取消。系统在不低于70℃的温度下运行，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70~80℃的温度下验证水系统。在较低的温度下运行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运行在微生物污染方面具有更高的安全性。无论企业选择什么样范围的工作温度，其有效性必须在具体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。当细菌内毒素是我们所关注的问题时，建议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，但是其需要能耗及相关成本，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4~15℃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建议在具体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。常温系统可以辅助紫外灯、臭氧等措施进行微生物的控制。

D. 臭氧

臭氧是一种广谱杀菌剂。臭氧作用于细胞膜后，使膜构成成分受损伤而导致新陈代谢障碍，臭氧会继续渗透穿透膜并破坏膜内脂蛋白和脂多糖，改变细胞的通透性，通过氧化作用破坏其核糖核酸RNA 或脱氧核糖核酸DNA 物质，从而导致细胞溶解、死亡。臭氧的半衰期仅为30~60分钟，高浓度臭氧水的杀菌速度极快，理论分析表明：100ppb臭氧浓度在1分钟内能杀死6万个微生物。水中臭氧浓度超过8ppb时，浮游类微生物即停止繁殖，水中臭氧浓度超过20ppb 时，臭氧消毒系统能有效杀灭微生物。

臭氧能有效杀灭水中的微生物并有效降解已经形成的轻微生物膜，经紫外灯破除后的臭氧完全无残留，它属于非常理想的水系统化学消毒剂。随着常温膜法制备注射用水的不断推广与应用，臭氧消毒法将有望成为我国常温制药用水储存与分配系统的另一种主要消毒措施，可用于常温纯化水与注射用水储存与分配系统的消毒。实践表明，臭氧浓度达到20~100ppb时，能有效保证制药用水储存与分配系统中微生物含量不超过1CFU/100ml。与巴氏消毒相比，臭氧消毒除了具有操作简单、水温

无波动、无需工业蒸汽、消毒时间短和降解轻微生物膜等优势外，管道材质选择余地也非常大。臭氧消毒系统为常温运行系统，对于饮用水和纯化水系统，可采用不锈钢材质或PVDF 材质进行建造。对于非蒸馏法制备的注射用水储存与分配系统，推荐采用连续臭氧消毒工艺为主、巴氏消毒为辅的组合消毒工艺，建造材料选择316L 不锈钢为宜。

E. 紫外线

紫外线的强度、紫外线光谱波长和照射时间是紫外光线消毒效果的决定因素。紫外线破坏细菌、病毒和真菌等微生物的DNA 结构，破坏的DNA 结构阻止了微生物的复制，紫外灯管发出的紫外线集中在200~300nm，这种灯用作紫外消毒灯。进行微生物控制的紫外线灯通常安装在制备系统中，诸如活性炭单元的下游，因为此处需要进行微生物水平的控制。紫外单元上游的过滤可能有助于减少来源于活性炭单元、软化器或其他介质类型工艺上游的微粒物质从紫外线灯屏蔽微生物的可能性。紫外线消毒的原理较为复杂，传统科学认为它与对生物体内代谢、遗传、变异等现象起着决定性作用的核酸相关。

《医药工艺用水系统设计规范》(GB 50913—2013)规定：选用紫外线消毒时，紫外线有效剂量不应低于40mJ/cm²，详细技术要求可参考2006年3月发表于IUIVA News 的文章UV Dose Required to Achieve Incremental Log Inactivation of Bacteria, Protozoa and Viruses(IUIVA News/Vol.8 No.1)。在选用紫外线消毒设备时，还可参考现行国家标准《紫外线杀菌灯》(GB 19258—2012)和《城镇给排水紫外线消毒设备》(GB/T 19837—2019)的规定。用于消毒的紫外灯虽然不能直接控制制药用水系统上游或下游已形成的顽固生物膜，然而，作为一种清洁的微生物预防性措施，当紫外灯与传统的热消毒、臭氧消毒或化学消毒技术相结合时，它是非常有效的，并且可以延长制药用水系统周期性消毒之间的间隔。

虽然制药用水系统采用紫外线进行消毒的设计并非强制规定，但它是一种清洁、高效的补充消毒措施。紫外线是通过减缓水系统中新的菌落生长速度而影响生物膜的生成，但是这只对浮游类微生物部分有效。紫外线不能作为独立的水系统消毒方法(无论是低压，还是中压紫外消毒)，因为紫外线不能有效照射除紫外线设备腔体以外的其他管路，如紫外灯与常规的热水或化学消毒方法联用，就可以非常有效地延长周期性消毒间隔时间。紫外线杀菌器需带有时间累计提示功能和强度监测与报警功能，以便提醒使用者及时更换紫外灯管，当系统为周期性巴氏消毒时，紫外灯的设计结构还需满足耐高温的需求。紫外线杀菌器主要安装于常温纯化水/注射用水储

存与分配循环管路，水系统的周期性消毒通过化学或巴氏等消毒方式来实现。需要注意的是，紫外灯在使用过程中应避免顽固性生物膜，以免影响使用效果。

F. 过滤

一般而言，对于任何的纯水系统，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一侧细菌会繁殖，虽然过滤器的孔径在理论上比细菌要小，但最终在过滤器后面一侧可能还会发现细菌。另外一个顾虑是，过滤器潜在的滋生物聚集，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。

与其他的微粒物质一起，微生物与细菌内毒素可以通过过滤去除。过滤的介质可能是微滤或超滤。必须保持这些过滤器的完整性。微滤包括使用筒式过滤器、折叠式过滤器和错流过滤膜元件。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。超滤可以用来从水源中去除有机物和细菌，还有病毒和热原。过滤一般从 $0.1\ \mu\text{m}$ 到 $0.01\ \mu\text{m}$ 。错流超滤强制使水平行地流过滤介质，太大的微粒通不过膜元件，在浓水流中排出系统。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。

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 1m/s 。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，高流速有助于生物膜的快速去除，高的流速(1m/s 或更高)结合使用除生物膜专用试剂，有助于顽固生物膜的快速去除。

4.3.5.9 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



监测数据的具体分析，可科学制定所需要的消毒频率。在例行检验中，若响应达到“行动限”，可能也要做消毒。消毒剂的去菌证明是非常重要的。当清洗水量足够时通常可用指示器（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清洗水的分析来证明不允许的化学品已经不存在了。下面讨论了各种周期性消毒的方法，企业可合理选择并组合使用。

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（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，也可以使用过氧乙酸，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。

B. 臭氧

可以周期性地或持续地使用臭氧消毒。常温注射用水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，特别是要求用于轻微的生物膜去除时，以水电解型臭氧消毒工艺为例，可能需要臭氧的浓度达到0.05~0.2ppm。

C. 加热

工艺用水系统的周期性加热消毒是非常可靠和有效的，消毒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；
- 工艺水的使用频率（周转体积）；
- 循环工艺水的温度。

每个分配系统建议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纯化水分配系统中的循环工艺水至不低于经验证有效的温度值（如80℃），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温度降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运行特点后，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冲洗，所有的阀门要打开，对使用点进行冲洗。通过《中国药典》化学检测确定工艺水质量的化学特点，然后在每个组件、使用点和储罐后进行微生物取样。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。完成后，系统应降低到它的运行温度，并要稳定温度。

4.3.5.10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方面。

A. 建造材料

使用的消毒方法建议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，进行化学消毒时必须小心地选择化学品的浓度、pH 和温度。

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且极耐高温、臭氧、化学消毒杀菌剂。其他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，从而超过官方或其他建立的要求”，避免选用CF3M 等不耐腐蚀的铸造奥氏体不锈钢材料。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制备部分的选型。从细菌的立场看，首选的是较小的罐，因为其具有较高的周转率，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的空间。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，避免腐蚀不锈钢或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的近，从而简化喷淋球的设计，达到喷淋效果。呼吸器是一个例外，应当离封头中心足够远，避免直接被水喷射而堵塞呼吸器。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，用疏水性的呼吸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呼吸器进入储罐的可能。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。储存和分配控制微生物的系统设计比较见表4-24。

表4-24 比较储存和分配控制微生物的系统设计

微生物控制方法(1)	安装成本	运行成本	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(2)	低	低	好
周期性热水消毒的连续“冷”系统(4~10℃) (《中国药典》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

注：(1)所有系统都是循环的。

(2)运行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25m/s，建议在每个使用点安装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，在每个使用点都安装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；

- 建议的管路坡度为1%~2%，以便全部排尽凝结水；

- 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，每个分支还应有疏水装置来防止冷凝物积聚；

- 用汽点阀门建议采用不锈钢316L球阀，目前国内316L材质的球阀相对缺乏，制药企业普遍使用的是不耐腐蚀的CF3M材质球阀，可采用定期更换的方式进行管理；

- 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. 4试运行和确认

验证是建立一个书面的证据，保证用一个特殊的过程来始终如一地生产产品并保证符合客户预先确定规格的质量特性。所有适用的调试确认活动应采用基于风险的方法确认活动的范围、程度、深度。风险评估包括风险辨识、风险分析、风险评价三个步骤。《药品生产质量管理规范(2010年修订)》中将验证定义为：证明任何操作规程(或方法)、生产工艺或系统能够达到预期结果的一系列活动；将确认定义为：证明厂房、设施、设备能正确运行并可达到预期结果的一系列活动。

在GMP 合规性的背景下，制药用水和纯蒸汽系统应出示验证文件，以应对相应的要求或问题。这些文件应显示出所需元素的集成，包括风险评估、图纸、变更控制、校验和预防性维护程序，以证明通过持续质量过程来控制和维护该系统的验证状态。从根本上讲，制药用水和纯蒸汽系统的验证，应证明对风险的评估，以建立验证范围和取样计划，对范围内的设备进行确认，并使用批准的程序和物料，在正常操作条件下进行操作时，记录系统性能确认是否达到预定的可接受标准。验证期间要考虑的变量和取样计划是从风险分析中得出的，并记录在验证方案和报告中。在关闭验证之前，应该对校验、预防性维护、文件和图纸变更控制以及设备变更控制进行确认，以保持持续的验证状态。在进行验证工作时，应始终牢记与这些系统的链接，以便在检查员进行验证时，上述预期的支持系统也可用于审查。

4.4.1 法规和指南要求

制药用水系统验证的目的是建立一个书面的证据，以保证用一个特定的过程来始终如一地生产制药用水并保证符合企业预先确定规格的质量特性。要进行验证工作，就必须按照验证生命周期设计出一套完整的验证主计划与有效的测试方法。通过系列化的研究来完成的过程称为生命周期，验证生命周期以制定用户需求说明为起点，经过设计阶段、建造阶段、安装确认、运行确认和性能确认来证实用户需求

说明是否为完成的一个周期，通常可将制药用水系统新建项目调试确认活动分为4个阶段，即需求阶段、设计阶段、调试阶段和确认阶段。本节将从制药用水系统全生命周期质量管理的高度介绍验证生命周期的问题。主要包括关键概念、项目开始与概念工程、设计(包括方案设计和详细设计)、采购与施工、试运行与确认以及连续运行等。

4.4.1.1 验证生命周期

制药用水系统的风险评估可以在概念设计完成后和详细工程开始之前进行。它可以根据需要稍后更新。无论新系统或改进系统，都可以在获得施工设计图纸和规格时完成制药用水系统的风险评估。这些图纸和规格代表了将要构建的内容，包括通过设计审核/设计确认流程进行的任何合并更改。因此，制药用水系统的风险评估可以在此阶段得到确认和批准。

对于新系统，在设计过程中尽早开始系统风险评估可能是有益的，因为这样可以通过设计控制任何已识别的风险。大部分风险控制是通过系统设计来实现的；不从源头消除风险，仅采用过程控制消除风险通常是不够的。对于可以很好地理解潜在风险并尽可能构建设计控制的标准或目录系统，系统风险评估可以在最终设计审核之前的任何时间执行。另外，还可以使用安装和运行验证文档。设计确认还可以确认系统风险控制是否充分。制药用水系统的验证生命周期示例见图4-36。

4.4.1.2 项目管理

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；
- 外部的工程顾问或合规性专家；
- 设备或系统的供应商；
- 机加工质量的第三方监检人员；

制药用水系统

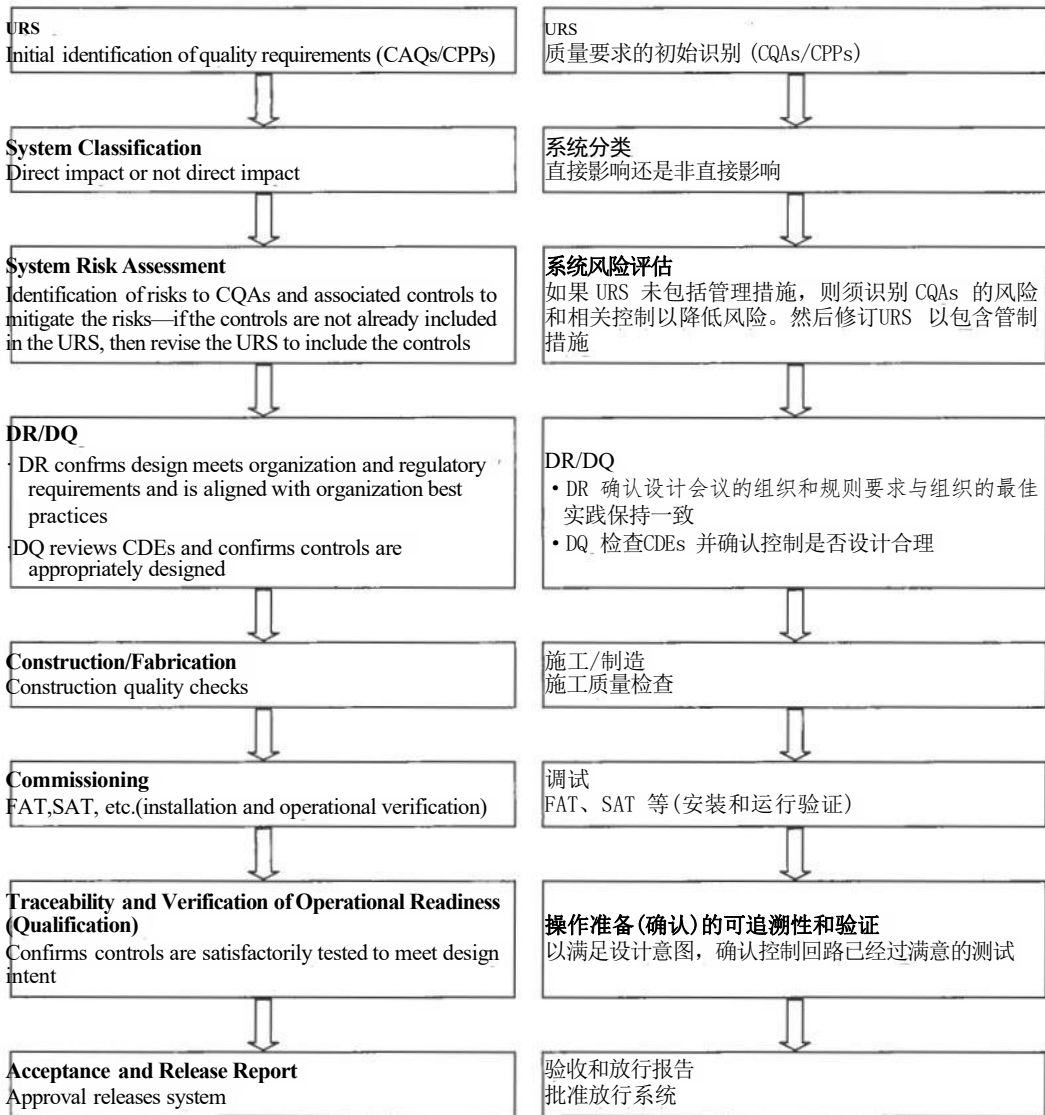


图4-36 验证生命周期示意图

- 质量部门人员；
- 试运行和确认顾问；
- 设备维护人员等。

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方方面面的知识，只有团队共同努力才能成功完成任务。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。通常涉及药品质量、GMP 规则的系统或设备变更，以及系统URS 的变更，都应有质量部门的批准。其他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。

4.4.2 基于科学与风险的C&Q 方法

国际制药工程协会 (ISPE) 的医药咨询理事会早在2001年就发布了制药工程指南《调试与确认》(第一版)。该指南适用于制药厂商生产的人用药和兽用药，也包括生物制药，用于建立符合GMP 规范的生产设施的设计、建造、调试移交及确认。在该指南文件中， ISPE 给制药工程相关方，包括制药企业、设计方、工程实施者及设备供应商提供一种公认的用于项目实施和项目确认的方法，同时提供了系统影响评估程序用于确定直接影响系统和非直接影响系统。

2019年6月， ISPE 推出了该指南的更新版本(第二版)，在新版本文件中提供了基于科学与风险的C&Q 方法(图4-37)，替代了以前版本的方法(V 模型)。V 模型虽然恰当的代表了设计过程与测试之间的联系，但没有包含基于产品质量的风险评估过程。而新的集成方法则采用了与产品关键质量属性 (CQAs)、 关键工艺参数 (CPPs) 相关联的风险评估方法，有利于识别系统/设备的关键方面 (CAs)/ 关键设计要素 (CDEs) 等。

《ISPE- 制药工程指南-调试与确认》(第二版，2019年发布)中集成C&Q 流程的输入包括产品和流程CQAs/CPPs [通过研发和(或)技术转移过程建立]，以及应用 QRM 定义控制策略。集成 C&Q 流程的步骤分为用户需求说明、系统分类、系统风险评估、C&Q 计划、设计审核/设计确认、C&Q 测试和文件、接受与放行、周期性回顾。同时，该指南还包括如下支持计划和实施战略：C&Q 文档目的的供应商评

估、工程质量流程、变更管理、C&Q 的良好文件实践，以及实施科学和基于风险的 C&Q 流程的策略。

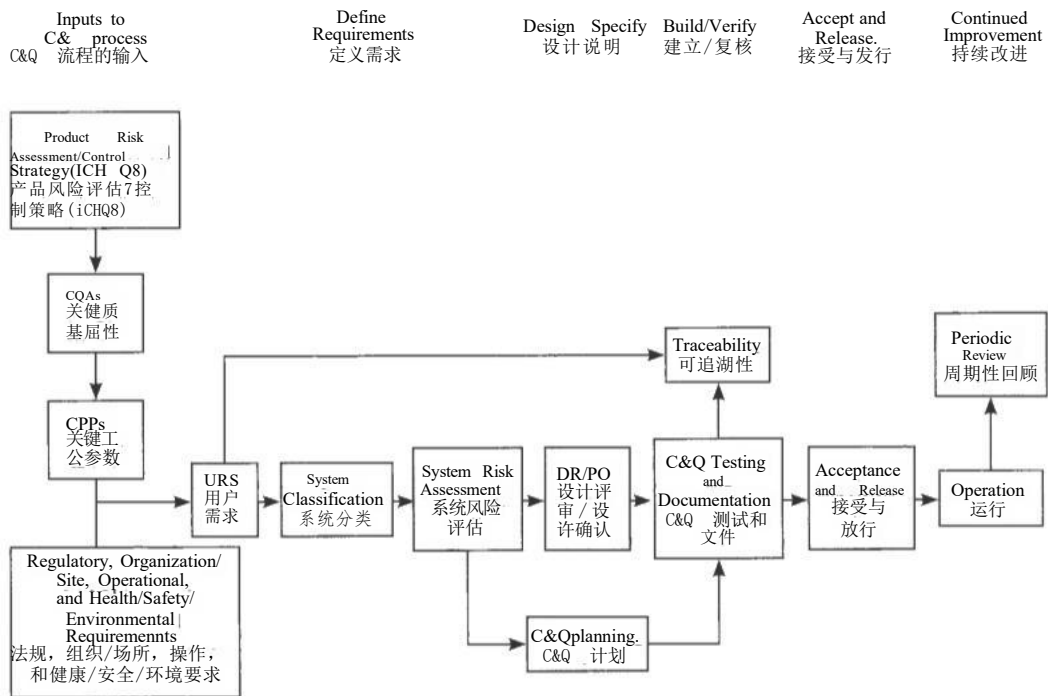


图4-37 基于科学和风险的C&Q 流程图

用户需求说明：这个流程开始于URS 的发展，这包括定义系统必须满足产品质量相关的用户需求，以满足预期目的。

系统分类：流程的下一步是系统分类。根据其对产品质量的潜在影响，分为直接影响和非直接影响系统。系统要么直接影响产品质量，要么没有。为了便于确定和记录结果，提供一个系统分类工具。直接影响系统须调试和确认，而非直接影响系统须调试。

系统风险评估：该流程的下一步是系统风险评估，QRM 的应用，其中直接影响系统的风险评估是用来检查系统产品质量风险控制和识别CDEs。系统风险评估由了解流程科学的主题专家 (SMEs) 执行是非常重要的。通过检查需要控制的CPPs 来确定 CDEs，以确保产品质量，如CQAs 的定义。CPPs 不仅是那些控制药物或产品 CQAs 的交付，也可能与包装材料的CDEs 有关(例如，确保在标签上插入或变更数据，如批号和有效期)。可从CPPs 中识别该过程的CAs，并可以从 CAs 中识别 CDEs。CDEs 还可以包括建筑物接触产品材质的特征。通过风险控制(包括CQAs)的应用可以降低不可接受的风险。

C&Q 计划：一旦有足够的信息，就可以启动C&Q 计划或策略。在项目执行生命周期中收集到更多信息时，可以修改计划/策略。系统的设计定型可以与C&Q 计划并行执行，基于系统特定的设计需求，包括CDEs、 安全性、容量和所有其他需求。

设计审核/设计确认：在创建C&Q 计划时，设计审核 (DR) 在设计过程中反复进行，确保在设计中解决所有用户需求和CDEs。对于直接影响系统，设计影响产品质量的各个方面，在设计确认 (DQ) 中得到了确认。质量部门批准 DQ，一旦完成DR/DQ, C&Q 计划可以最终确认。

C&Q 测试和文件：C&Q 测试和文件在施工(包括在供应商设施中制造设备)达到测试有意义且满足所有先决条件时开始。测试和验证不必等到施工完成，这可能包括交货前或收货前检查、工厂验收测试 (FAT)、 施工质量文件验证和现场验收测试 (SAT)。C&Q 计划应确定将用于满足资格要求的FAT 和 SAT 的各个方面。C&Q 测试包括制药用水系统和空调系统的确认，根据组织/现场的政策和程序，也称为性能确认 (PQ)

接受与放行：完成测试后将进入验收和放行阶段，即C&Q 的最后阶段。此阶段的完成表示系统适合预期的目的，并且可以根据系统类型放行于工艺性能确认 (PPQ) 或商业用途。

周期性回顾：重要的是确保系统在接受和放行后，以及在使用中仍然适合预期的用途，这是通过各种管理系统(如校准、维护和变更控制)和定期评审程序来实现的。

4.4.2.1 用户需求说明

用户需求说明 (URS) 汇集了来自多学科资源的系统需求，以支持系统设计、C&Q、 操作和维护。在C&Q 流程中，它是一个基本文档，用于识别系统的产品和流程要求。这些与产品质量相关的用户需求是基于产品知识 (CQAs)、 流程知识 (CPP)、 监管要求和组织/现场的质量要求。URS 中产品和流程要求是C&Q 流程的输入；它们提供了基于科学的知识，形成了将QRM 应用于C&Q 的基础。用户需求说明 (URS) 在概念设计阶段形成，并在整个项目生命周期内不断审核及更新。在最终设计确认过程中应对用户需求说明进行详细审核以保证设计情况满足用户期望。用户需求说明的审核结果可以汇总到最终设计确认报告中。

用户需求说明应该说明制药用水和纯蒸汽系统有关制备、储存与分配系统的要求。一般来讲，用户需求说明应该说明整体要求，制药用水和纯蒸汽系统的性能要求，这些说明会定义出关键质量属性的标准，包括水和蒸汽质量说明，例如TOC、

4.4.2.2 系统分类

系统分类确定了系统是调试的和确认的，还是仅调试的，具体如下：

- 直接影响系统：需要调试和确认；
- 非直接影响系统：需要调试，无需确认。

对非直接影响系统，调试范围由 SMEs 基于系统的业务和HSE 关键性决定。例如，为行政大楼服务的冷水系统(非直接影响)可能只是平衡支持直接影响系统的。同时，用于直接影响工艺设备和注射用水装置的冷冻水系统(非直接影响)也是平衡支持直接影响工艺设备的，保证在最小和最大设计流量下确保是平稳的，以确保系统运行期间的可靠性能。

项目通常分为系统，以方便施工管理、文件整理、周转和C&Q。 系统边界是设计图纸上的标记，用以将系统彼此区分开来；这包括所有组件和管道，以逻辑方式定义系统中包含什么和不包含什么。应该在项目的早期(在基础设计阶段)定义和记录系统边界，以便开发列表和随后执行系统风险评估。系统通常列在C&Q 计划中。系统边界应被定义，以便系统涵盖整个项目范围；这通常记录在系统过程和仪表流程图 (P&ID) 或方框流程图(PFD) 中。

《ISPE- 制药工程指南-调试与确认》(第二版)提出了由8个问题组成的系统分类的标准；对至少一个问题的肯定回答表明该系统是一个直接影响系统。由于制药用水和纯蒸汽系统与产品或生产流程有直接接触，并且这种接触有可能影响最终产品质量或对患者构成风险，因此，制药用水和纯蒸汽系统属于典型的直接影响系统。

直接影响系统的例子有：

- 从饮用水开始到用于制药产品生产工艺的纯化水生产设备；
- 纯化水储存和分配系统；
- 从纯化水开始到用于制药产品生产工艺的注射用水生产设备；
- 注射用水储存和分配系统；
- 生产纯蒸汽的纯蒸汽发生器；
- 纯蒸汽分配系统。

非直接影响系统提供对直接影响系统的支持。非直接影响系统的例子有：

- 供给直接影响系统中加热器的工业蒸汽或供给直接影响系统中冷却器的冷冻水；
- 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；

● 供给纯化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；

- 办公室；
- 电梯；
- 建筑消防系统；
- 冷水塔；
- 为直接影响制药用水制备系统提供电力能源的系统；
- 对工艺设备提供仪表压缩空气的系统。

4.4.2.3 系统风险评估

系统风险评估是QRM 应用于检验直接影响系统的产品质量风险控制。此评估确定了将系统风险降低到可接受水平所需的关键设计控制 (CAs/CDEs) 和过程控制。执行系统风险评估的项目团队包括主题专家，其了解过程背后的科学原理和与CQAs 相关的风险的技术是非常重要的。

制药用水和纯蒸汽系统属于典型的直接影响系统。应为直接影响系统制定系统风险评估。对于标准的、现成的或简单的目录系统，一些组织可能认为没有必要执行系统风险评估；可使用简单的协议或报告(例如，安装和运行验证)来提供安装和操作满足系统需求的书面证据。图4-38显示了直接影响系统C&Q 流程中风险评估与其他活动和文件之间的关系。C&Q 检验和测试活动可以在制造、施工以及调试/测试活动期间进行。

传统的确认方法没有直接利用调试文件；相反，它通常依赖于另外一组文档，安装确认 (IQ) 和运行确认 (OQ) 协议。这些协议提供了文件化的证据，证明系统是根据其规范安装和运行的。IQ/OQ 的范围由各种要素决定，如组织/现场建立的指南、供应商规范、用户需求、法规和指导文件。这种传统的确认方法常常导致 IQ/OQ 活动超出必要范围，并重复在工程启动和调试期间已经进行的成功测试。此外，因为工程团队预计在资质活动期间将执行额外的或重复的测试，调试活动通常不够健全或没有良好的记录。

《ISPE- 制药工程指南-调试与确认》(第二版)提出了一个更简化的C&Q 方法。工程文档(即调试检查和测试文档)用以提供系统已安装及运作符合规格的文件证据。为系统编制了CQAs 和相关的CPPs 文件，并开发了系统风险评估，以定义CQAs 的潜在风险，并识别设计 (CAs/CDEs) 和用于减轻这些风险的程序控制。确认系统适用于预期目的，风险控制(设计和程序控制)已到位并按规定运行。详细

的系统风险评估程序可参考《ISPE- 制药工程指南-调试与确认》(第二版)。系统风险评估完成后, 应检查URS 以确保CAs/CDEs 已包括在内; 若未包括在内, 则应修订URS, 将其加入。过程控制元素应该添加到C&Q 范围中。

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, 以及温度测量装置、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。

>关键质量属性

对生产药典用水的系统而言, 药典各论中规定的特性(包括生物负荷和内毒素)构成了关键质量属性。通常表明水的技术指标符合性, 如总有机碳(TOC) 与电导率等, 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。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, 下述参数可能作为关键质量属性。

● 总有机碳(TOC)

总有机碳的测量用于水的质量放行目的时, 可能在在线或离线实验室中分析。

● 电导率

电导率的测量用于质量控制(QC) 目的, 例如, 采用制药用水电导率第一阶段的在线测试方法用于分配系统末端回路的质量控制(非温度补偿模式)。纯化水机与蒸馏水机出水口的在线电导率常用于生产中的过程控制(PC), 后续通过制备设备与车间使用点的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(电导率的非温度补偿模式), 会被认为是关键质量属性。

● 微生物

目前, 微生物限度检测的法定方法是薄膜过滤的平板计数法, 通过取水样进行

微生物含量的实验室分析。快速微生物检测方法 (RMM) 虽然已得到全行业的普遍关注, 部分企业已应用于制药用水系统的过程控制 (PC), 但暂不能用于制药用水系统的质量控制 (QC)。

● 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。

● 硝酸盐

采样和离线分析。

- pH/ 酸碱度

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, 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):

- 纯蒸汽的过热度;
- 纯蒸汽的干燥度;
- 纯蒸汽的不凝结气体含量。

> 关键过程运行参数

关键过程运行参数是指那些在处理步骤中或之后会直接影响水质的参数。例如, 在加热消毒循环中的水温就对水质有直接的影响。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运行温度趋势进行研究, 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;
- 臭氧浓度。

关键工艺运行参数, 包括适当的最小/最大的运行范围, 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质量属性。

● 温度

在高温高纯水或注射用水储存和分配系统中, 高于一定的温度, 微生物污染就不会快速增生和扩散; 而在低温高纯水或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质量属性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, 储罐内维持消毒臭氧浓度。臭氧在分配系统的第一个使用点之前被紫外灯破坏。水中的臭氧含量起到抑制微生物生长的积极作用。在使用臭氧全面消毒时, 需关闭紫外灯。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

制药用水系统

有助于减少微生物的生长。分配系统中循环部分的绝对湍流流量被认为是最低设计要求(流体工程认为:雷诺数 >4000 为湍流,雷诺数=管径 \times 流速 \times 流体密度/流体粘度)。流量通常在系统启动时检查核实。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。

● 压力

除了容器安装呼吸器以外,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;如果水系统由于楼层位置造成压差不足等原因导致管路后端无水或逆流,继而导致整个水系统受到污染的影响,则应考虑将压力视为一个关键工艺运行参数。

在防止其他物质泄漏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)。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,取决于产品水接触的结构材料;
- 关于选型、配置和维护/校准要求的工程和质量审核;
- 关键运行数据(critical operating data,COD)产生过程的数据子集(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;

仪表的追溯和更换控制系统;

- 国家或国际标准以及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)。

>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。

允许运行范围：经验证的关键质量属性的范围，在这个范围内生产的产品水是可接受的。

正常运行范围：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。这个范围建议在允许运行范围以内。

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 $0.5 \mu\text{S}/\text{cm}$ 或更好。但是，注射用水允许运行范围允许生成的水质电导率为 $1.3 \mu\text{S}/\text{cm}$ 或更好。最终，生成水的正常运行范围可以由制造商根据使用需求设计，电导率值大约为 $1.0 \mu\text{S}/\text{cm}$ 或更好，用以为运行提供一个适宜的条件。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，用于启动纠正措施；行动限被定义为根据产品验收标准而订立的工艺条件。行动界限的偏差建议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。

4.4.3 设计审核和设计确认

设计审核 (DR) 确保设计可交付产品与用户需求说明和系统风险评估期间制定的控制措施一致。如果执行得当，设计审核可以减少与费用高的设计相关的变更单需求，**设计确认 (DQ)** 仅用于直接影响系统。设计确认包含许多质量部门批准的正式文件，以显示设计中的CAs 和相关 CDE 对 CPP 和 CQA 的可追溯性。

设计审核和设计确认不是单独的活动，但是是独立的文件。其中设计确认着重于 CAs/CDEs， 且将相关质量部门作为批准人。应尽量减少重复工作；最终的设计审核报告是设计确认流程的关键输入。设计过程可分为几个阶段，以确保设计可交付成果得到充分开发，风险得到识别和减轻，项目(如定义)符合财务目标。

设计过程的各个阶段是：

- 概念设计 (CD)；
- 基础设计 (BD)；
- 详细设计 (DD)。

在概念设计阶段，可以评估满足用户需求说明的几种方法。应评估这些替代方案对业务目标、项目工程成本和质量风险的影响。项目利益相关者应选择首选范围选项；然后该项目进入基础设计阶段。在基础设计阶段，附加的工程工作会提供更

加成熟的 SOW。基础设计包含了已签发的设计 (IFD) 文件,它是详细设计阶段的基础,该阶段提供了签发施工 (IFC) 文件。

4.4.3.1 设计审核

设计审核 (DR) 是指在制造系统的整个生命周期中,对规范、设计、设计开发和持续改进变更进行了计划和系统地审查。设计审核根据标准和要求评估可交付成果,发现问题并提出必要的纠正措施。

设计审核包含系统设计的质量关键和非关键方面。设计审核的记录结果应作为任何设计修改/添加的基础,以纠正所审查设计中的任何缺陷。在设计审核之前,应将设计文件分发给设计审核项目团队进行审核,以确保全面的审核流程。作为设计审核的一部分,项目经理和设计负责人有责任确保合适的参与者。在设计审核期间,质量部门、运营部门和生产部门的高级管理层负责确保具有适当经验的合适代表参与。

对于成型设备,设计审核应考虑系统或设施操作的复杂性和(或)风险以及质量。供应商文档通常用于进行这些评审,如有必要,供应商技术代表可以参加设计审核。重点应放在由设备控制的CPPS 和产品所需的CAs/CDEs 上。设计审核同时关注设计中的工程设计和质量方面。工程设计重点是系统的技术方面,目标是验证系统的可操作性、可维护性和安全性。技术 SMEs, 系统所有者和任何其他利益相关者需要在场。质量部门可选择参加这些侧重于技术方面的评审;无论如何,他们的参与是有益的,可以简化设计审核步骤。

设计审核的质量重点在于影响产品质量的符合性元素和系统设计的CAs/CDEs;其目标是验证设计满足所有的法规要求。强烈建议质量部门以质量为重点参加这些评审,并记录这些评审。设计审核项目团队应该有适当的方法来记录和分发设计审核的结论,并管理任何后续的变更。该结论应确认设计的持续适用性,并确认设计符合预期目的。该团队负责向管理层传达任何影响设计的问题。图4-39是设计审核的流程示意图。

对制药用水和纯蒸汽系统项目信息了解后进入设计阶段并形成文件,基于科学和风险的C&Q 流程图描述了在确认过程中进行测试的几类文件,其中,功能设计说明 (functional design specification, FDS) 和详细设计说明 (detailed design specification, DDS) 是尤为关键的。根据项目执行的策略和大小可以将这些文件合并在一起。然而,相关测试需求仍然需要分成几个阶段,在不同确认阶段的测试项目应重点考虑文件中描述的要求。制药企业提出的其他技术要求同样需要进行测试,

比如 EHS 或其他不影响产品质量的项目，都需要测试并形成文件记录以满足特定的要求，这些可能会是交付的调试测试计划和报告的一部分。同时，GMP 要求的测试项目必须包含在确认方案中。

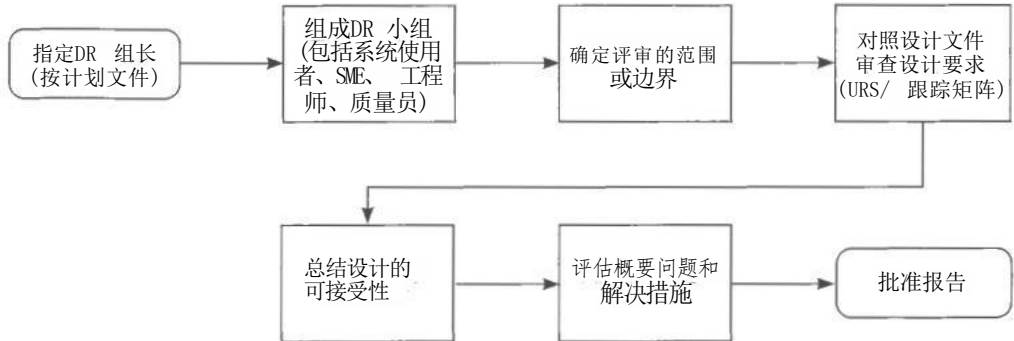


图4-39 C&Q 活动和文档的关系图-设计审核流程

功能设计技术说明书 (FDS)

FDS 应该通过试运行、OQ 测试或检验。FDS 应至少包括如下要求：

- 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 可能要说明在原水水质综合电导率为 $500\ \mu\text{S}/\text{cm}$ 、硬度是400当量情况下，生产纯化水，需要有余氯超标报警，分配系统要提供流量 $20000\text{L}/\text{h}$ ，要求管网流速 $>1\text{m}/\text{s}$ 、使用点压力 $>0.2\text{MPa}$ ，分配采用水电解臭氧消毒方式等内容。

>详细设计技术说明书 (DDS)

DDS 应该通过试运行、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水和蒸汽系统传送水或蒸汽到最终使用点。DDS 应至少包括如下一些项目：

- 用于建造系统的材料，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、储存容器和其他领域设备技术要求，包括关键仪表；

制药用水系统

● 设备的正确安装。若设备安装不正确，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；
- 罐体呼吸器设计；
- 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：控制系统的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EDI 膜，如何保证回水流速和使用点压力，以及在哪里加入臭氧、在哪去除臭氧等更细致的问题。

4.4.3.2 设计确认

设计确认(DQ) 提供了文件，证明新的或改造的直接影响系统的设计将产生适合预期需求的系统。设计确认的目标是：

- 确认设计符合URS 中列出的质量用户要求；
- 确认设计是否能够充分控制系统风险评估期间确定的产品质量和患者安全风险；
- 确认实施这些要求和风险控制所需的CAs/CDEs。

设计确认应该持续整个设计阶段，从概念设计到安装确认之前，它是一个动态的过程。在施工之前，制药用水系统的设计文件(P&ID、FS 与 DS 等)都要逐一进行检查以确保系统能够完全满足URS 及GMP 中的所有要求。设计确认的形式是多样和不固定的，会议记录、参数计算书、技术交流记录、邮件等都是设计确认的证明文件。目前，制药企业通用做法是在设计文件最终确定后总结一份设计确认报告，其中包括对URS 的审核报告。表4-25列出了制药用水与纯蒸汽系统的设计确认报告中应该包含的内容。

表4-25 制药用水与纯蒸汽系统的部分设计确认内容(示例)

纯化水与注射用水系统	
编号	DQ检查内容
1	设计文件的审核：制药用水制备和分配系统的所有设计文件(URS、FDS、P&ID、计算书、设备清单、仪表清单等)内容是否完整、可用且经过批准
2	制药用水制备系统的处理能力：审核制备系统的设备选型、物料平衡计算书，是否能保证用一定质量标准的供水制备出合格的纯化水或注射用水，产量是否满足需求
3	制药用水储存和分配系统的循环能力：审核分配系统泵的技术参数及管网计算书确认其能否满足用点的流速、压力、温度等需求，分配系统的运行状态是否能防止微生物滋生
4	制药用水系统设备及部件：制备和分配系统中采用的设备及部件的结构、材质是否满足GMP要求。如与水直接接触的金属材质以及抛光度是否符合URS要求，反渗透膜是否可耐巴氏消毒，储罐呼吸器是否采用疏水性的过滤器，阀门的垫圈材质是否满足GMP或美国FDA要求等
5	制药用水系统仪表确认：制备和分配采用的关键仪表是否为卫生型连接，材质、精度和误差是否满足URS和GMP要求，是否能够提供出厂校证书和合格证等
6	制药用水系统管路确认：制备和分配系统的管路材质、表面光滑度是否符合URS, 连接形式是否为卫生型，系统坡度是否能保证排空，是否存在盲管、死角，焊接是否制定了检测计划
7	制药用水系统消毒方法的确认：系统采用何种消毒方法，是否能够通过保证对整个系统包括储罐、部件、管路进行消毒，如何保证消毒的效果
8	制药用水控制系统确认：控制系统的设计是否符合URS中规定的使用要求。如权限管理是否合理，是否有关键质量属性的报警，是否能够通过白控系统实现系统操作要求，关键质量属性数据的存储
纯蒸汽系统	
编号	DQ检查内容
1	纯蒸汽系统设计文件的审核：制备和分配系统所有设计文件(URS、FDS、P&ID、计算书、设备清单、仪表清单等)内容是否完整、可用且是经过批准的
2	纯蒸汽的质量标准：制备和分配的蒸汽质量是否满足工艺的要求
3	纯蒸汽发生器的原水质量及供应能力：纯蒸汽的供水通常使用纯化水或注射用水，如果采用饮用水建议经过适当的预处理。纯蒸汽的制备工艺必须考虑去除内毒素、不凝性气体等
4	纯蒸汽使用点的用途、压力、流速等要求：通常是通过表格将所有的用点信息进行汇总，包括用途、使用压力、流速要求、使用时间等，评估系统设计是否满足各用点以及峰值使用量
5	纯蒸汽系统材质的要求：纯蒸汽系统通常采用316或316L级别的不锈钢，至少采用机械抛光，管道需要卫生型连接

续表

纯蒸汽系统	
编号	DQ检查内容
6	纯蒸汽系统管道及疏水装置安装：纯蒸汽管道应尽量采用焊接和卫生型连接形式，卫生型球阀在蒸汽系统中是可接受的。水平管网需要有坡度，主管网和各用点需安装疏水装置及时排除冷凝水
7	纯蒸汽系统的在线监测及日常取样：通常对纯蒸汽发生器的出口通过在线冷凝器的方法监测冷凝液的电导率、出口温度和压力，分配系统需根据实际使用要求及潜在的风险来决定是否需要在线监测，但是系统设计建议保证能够离线取样

4.4.4 安装确认

安装确认 (IQ) 是通过现有文件记录的形式证明所安装或更改的制药用水与纯蒸汽系统符合已批准的设计、生产厂家建议和(或)用户的要求。在安装确认中，一般把制药用水的制备系统和储存分配系统分开进行。安装确认需要的文件包括(但不限于): 由质量部门批准的安装确认方案；竣工文件包：工艺流程图、管道仪表图、部件清单、电气设计文件及参数手册、电路图、材质证书和必要的粗糙度证书、焊接资料以及压力测试、清洗钝化记录等；关键仪表的技术参数及校准记录；安装确认中用到的仪表的校准报告和合格证；系统操作维护手册；系统调试记录如 FAT 和 SAT 记录。表4-26列出了制药用水与纯蒸汽系统的安装确认报告中应该包含的内容。

表4-26 制药用水与纯蒸汽系统的部分安装确认内容(示例)

纯化水与注射用水系统	
编号	IQ检查内容
1	制药用水系统竣工版的工艺流程图、管道仪表图或其他图纸的确认：应该检查这些图纸上的部件是否正确安装、标识、位置正确、安装方向、取样阀位置、在线仪表位置、排水空气隔断位置等。这些图纸对于创建和维持水质以及日后的系统改造是很重要的。另外系统轴测图有助于判断系统是否保证排空性，如有必要也需进行检查
2	制药用水系统部件和管路材质、表面光滑度：检查系统关键部件的材质和表面光滑度是否符合设计要求。比如制备系统可对反渗透单元、EDI单元进行检查，机械过滤器、活性炭过滤器及软化器只需在调试中进行检查。部件的材质和表面光滑度证书需要追溯到供应商、产品批号、序列号、炉号等，管路的材质证书还需做到炉号和焊接日志对应，阀门亦需保证炉号、阀门序列号、数量与机械部件清单以及实际的安装情况相对应
3	制药用水系统焊接及其他管路连接方法的文件：这些文件包括标准操作规程、焊接资质证书、焊接检查方案和报告、焊点图、焊接记录等，其中焊接检查最好由系统使用者或第三方进行，如果施工方进行检查应该有系统使用者的监督和签字确认

续表

纯化水与注射用水系统	
编号	IQ检查内容
4	制药用水系统管路压力测试、清洗钝化的确认：压力测试、清洗钝化是需要调试过程中进行的，安装确认需对其是否按照操作规程成功完成进行检查并且文件记录
5	制药用水系统坡度和死角的确认：系统管网的坡度应该保证能在最低点排空，死角应该满足3D或更高的标准保证无清洗死角（纯蒸汽系统和洁净工艺气体系统的死角要求参考GEP的相关规定）
6	制药用水系统公用工程的确认：检查公用系统，包括电力连接、压缩空气、氮气、工业蒸汽、冷却水系统、供水系统等已经正确连接并且其参数符合设计要求
7	制药用水自控系统的确认：自控系统的安装确认，一般包括硬件部件的检查、电路图的检查、输入输出的检查、HMI操作画面的检查、软件版本的检查等
8	制药用水系统部件的确认：安装确认中检查部件的型号、安装位置、安装方法是否按照设计图纸和安装说明进行安装的。如分配系统换热器的安装方法，反渗透膜的型号、安装方法，取样阀的安装位置是否正确，隔膜阀安装角度是否和说明书保持一致，储罐呼吸器出厂的完整性测试是否合格等
9	制药用水系统仪器仪表的校准：系统关键仪表和安装确认用的仪表是否经过校准并在有效期，非关键仪表的校准如果没有在调试记录中检查，那么需要在安装确认中进行检查
纯蒸汽系统	
编号	IQ检查内容
1	纯蒸汽系统竣工版的工艺流程图、管道仪表图的确认：应该检查这些图纸上的部件是否正确安装、标识、位置正确、安装方向、取样阀位置、在线仪表位置、排水空气隔断位置等。这些图纸对于创建和维持蒸汽质量以及日后的系统改造是很重要的。另外系统轴测图有助于判断系统是否保证排空性，如有必要也需进行检查
2	纯蒸汽系统关键部件的确认：检查系统中所有关键部件安装是否正确，型号、技术参数是否与设计文件保持一致，如系统中SIP用点温度探头安装位置是否合适，疏水器前后管网长度是否合适等
3	纯蒸汽系统仪表校准，仪器仪表校准：系统关键仪表和安装确认用的仪表是否经过校准并在有效期，非关键仪表校准如果没有在调试记录中检查，那么就在安装确认中进行检查
4	纯蒸汽系统材质和表面光滑度：检查系统关键部件的材质和表面光滑度是否符合设计要求，阀门和管道连接的垫片是否能够耐受高温
5	纯蒸汽系统焊接记录文件包括：标准操作规程、焊接资质证书、焊接检查方案和报告、焊点图、焊接记录等，其中焊接检查最好由系统使用者或第三方进行，如果施工方进行检查应该有系统使用者的监督和签字确认
6	纯蒸汽系统管路压力测试、清洗钝化的确认：压力测试、清洗钝化是需要调试过程中进行的，安装确认需对其是否按照操作规程成功完成并且有文件记录
7	纯蒸汽系统坡度和死角的确认：系统管网的坡度应该保证能在最低点排空，死角对于纯蒸汽系统来说是良好工程规范的要求，如用户有特殊要求也应进行检查

续表

纯蒸汽系统	
编号	IQ检查内容
8	纯蒸汽系统公用工程的确认：检查公用系统包括电力连接、压缩空气、工业蒸汽、供水系统等已经正确连接并且其参数符合设计要求
9	纯蒸汽自控系统的确认：自控系统的安装确认一般包括硬件部件的检查、电路图的检查、输入输出的检查、HMI操作画面、软件备份的检查等

4.4.5 运行确认

运行确认 (OQ) 是通过现有文件记录的形式证明所安装或更改的制药用水与纯蒸汽系统在其整个预期运行范围之内可按预期形式运行。运行确认需要的文件包括 (但不限于): 由质量部门批准的运行确认方案; 供应商提供的功能设计说明、系统操作维护手册; 系统操作维护标准规程; 系统安装确认记录及偏差报告; 业主提供的标准操作规程 (至少是草稿版本)。表4-27列出了制药用水与纯蒸汽系统的运行确认报告中应该包含的内容。

表4-27 制药用水与纯蒸汽系统的部分运行确认内容(示例)

纯化水与注射用水系统	
编号	OQ检查内容
1	制药用水系统标准操作规程的确认：系统标准操作规程(使用、维护、消毒)在运行确认时应具备草稿，在运行确认过程中审核其准确性、适用性，可以在PQ第一阶段结束后对其进行审批
2	制药用水系统检测仪器的校准：在OQ测试中需要对水质进行检测(如有)，需要对这些仪器是否在校准期内进行检查，主要是指在线的TOC和电导率仪表；如果需要连续几天的取样检测，则主要是指QC实验室使用的离线TOC和电导率仪表等；如条件允许，检测仪器的校准工作也可以安排在IQ阶段执行
3	制药用水系统储罐呼吸器确认：纯化水和注射用水储罐的呼吸器在系统运行时，需检查其电加热功能(如果有)是否有效，冷凝水是否能够顺利排放等，尤其是在消毒/灭菌进行完成之后，需要对冷凝水的情况进行检查
4	制药用水自控系统的确认： <ul style="list-style-type: none"> • 系统访问权限：检查不同等级用户密码可靠性和相应等级的操作权限是否符合设计要求； • 紧急停机测试：检查系统在各种运行状态中紧急停机是否有效，系统停机后是否处于安全状态，存储的数据是否丢失； • 报警测试：系统的关键报警是否能够正确触发，其产生的行动和结果与设计文件是否一致。尤其注意公用系统失效的报警和行动； • 数据存储：数据的存储和备份是否和设计文件一致

续表

纯化水与注射用水系统	
编号	OQ检查内容
5	<p>制药用水制备系统单元操作的确认，确认各功能单元的操作是否和设计流程一致，具体内容如下：</p> <ul style="list-style-type: none"> 纯化水的预处理和制备：原水装置的液位控制，机械过滤器、活性炭过滤器、软化器，反渗透单元、EDI单元的正常工作和冲洗的流程是否和设计一致，消毒是否能够顺利完成，产水和储罐液位的连锁运行是否可靠，在消毒/运行过程中，原水泵以及高压泵的频率是否可接受，系统各级RO的产水率以及水质，总产水率等是否可接受； 注射用水制备：蒸馏水机的预热、冲洗、正常运行、排水的流程是否和设计一致，停止、启动和储罐液位的连锁运行是否可靠
6	<p>制药用水制备系统的正常运行：将制备系统进入正常生产状态，检查整个系统是否存在异常，在线生产参数是否满足URS要求，是否存在泄漏等</p>
7	<p>制药用水储存分配系统的确认内容如下：</p> <ul style="list-style-type: none"> 循环泵和储罐液位、回路流量的连锁运行是否能够保证回路流速满足设计要求，如不低于1.0m/s； 储罐呼吸器的确认：呼吸器需要进行完整性测试检查； ●储罐喷淋效果的确认：需要进行喷淋球喷淋效果的确认； 循环能力的确认：分配系统处于正常循环状态，检查分配系统是否存在异常，在线循环参数如流速、电导率、TOC等是否满足URS要求，管网是否存在泄漏等； 峰值量确认：分配系统的用水量处于最大用量时，检查制备系统供水是否足够，泵的运转状态是否正常，回路压力是否保持正压，管路是否泄漏等； 消毒的确认：分配系统的消毒是否能够成功完成，是否存在无法消毒的死水段，温度是否能够达到要求等； 水质离线检测：建议在进入性能确认之前(非强制)，对制备系统产水、储存和分配的总进、总回取样口进行离线检测，以确认水质
纯蒸汽系统	
编号	OQ检查内容
1	<p>纯蒸汽系统标准操作规程的确认：系统标准操作规程(操作与维护等SOP)在运行确认时应具备草稿，在运行确认过程中审核其准确性、适用性，可以在PQ第一阶段结束后对其进行审批</p>
2	<p>纯蒸汽系统检测仪器的校准：在OQ测试中需要对水质进行检测(如有)，需要对这些仪器是否在校准期内进行检查；如条件允许，检测仪器的校准工作也可以安排在IQ阶段执行</p>
3	<p>纯蒸汽发生器自控系统的确认：</p> <ul style="list-style-type: none"> 系统访问权限：检查不同等级用户密码可靠性和相应等级的操作权限是否符合设计要求； 紧急停机测试：检查系统在各种运行状态中紧急停机是否有效，系统停机后系统是否处于安全状态，存储的数据是否丢失； 报警测试：系统的关键报警是否能够正确触发，其产生的行动和结果与设计文件是否一致。尤其注意公用系统失效的报警和行动； 数据记录：数据的存储和备份是否和设计文件一致，打印功能是否正常
4	<p>纯蒸汽系统运行参数：将制备系统开启进入正常生产状态，检查在线生产参数是否稳定，是否存在泄漏，是否满足URS要求</p>

纯蒸汽系统	
编号	OQ检查内容
5	纯蒸汽分配系统确认：在正常生产状态下，各用点压力是否满足工艺要求，在峰值用量下供给压力是否稳定，疏水器的疏水功能是否正常
6	纯蒸汽质量确认：建议在进入性能确认之前（非强制），对纯蒸汽取样口进行离线检测，以确认纯蒸汽质量。检查纯蒸汽发生器及分配系统用点的蒸汽质量（不凝性气体、干度、过热度）是否满足URS要求，可以在线测试或通过特殊的取样管进行测试。取样应尽量靠近用点，如果没有合适的理由不建议只在系统的某一个位置进行测试

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。

4.4.5.1 启动前检查

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松脱，没有连接完的管道，不正确的排水沟空气隔断，电路断线，气路断管，未接线的仪表或破损的仪表，未连接或破损的阀门，未连接或破损的泵，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。

4.4.5.2 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P&ID、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;

● 检查排尽能力。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,以利于排尽。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;

● 检查区分非关键和关键性仪表部件的总清单已创建;

● 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;

● 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。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的一些典型问题,将在后续部分详细解说。

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 and 竣工之间会有这样或那样的修改,为了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。此图对维护时排尽系统或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。

设备或管道组件安装

制水和制蒸汽的设备及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是否需要改进。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。

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(或是其他材料连接)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进行评价，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。检查内部成形通常采用内窥镜检查的方法，由业主或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10%(抽检)。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-6.3Piping部分；

- 在安装过程中焊接或是其他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明书；

● 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所执行的工作（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。

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有责任供应商和工程人员的签字。

管道坡度

通常，管道有适当的坡度，有助于系统关闭时低点排放或去除钝化溶液。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。在 DDS 中，工程师要决定是否检查核实管道坡度。如果确定坡度对水和蒸汽的质量是关键的，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，并且使用了经批准的坡度测量程序。由承建商和工程部提供坡度信息。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核实管道坡度的程度。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。

静压力试验

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。通常静压力试验在项目的不同时间，在各个子系统进行。测试可以参照对应部分的系统P&ID 进行。验收标准是静水压试验成功通过，有文件记录并且有承建商和工程人员签字批准。

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、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,这样在以后启动和调试中若发生变更时,不必重新做第二次钝化。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。验收标准是系统的清洗和钝化过程按照已批准的酸洗钝化技术执行的文件记录并被批准。有各种有效的方法去测定金属表面的钝化膜是否形成,然而,这些方法是破坏性试验,可以用来测试技术的有效性而不是检查每次的钝化效果。

>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0.22 μm 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;
- 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;
- 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从安装在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不及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。

>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。其他直接影响系统(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。

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。

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。尤其应该考虑断电后，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(例如由于已有公用工程的缺失和重新供应)，设备和系统的动作应能防止系统受污染。除非是明确的例如因公休、维修而停机，其他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，当温度短时间内(几分钟到几小时)下降到低温状态，水的微生物参数不会受到显著性影响。但是若温度长时间(几小时到几天)处于低温状态，水的微生物参数将会受到非常显著的影响。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。各个系统的这个结论可能是不相同的。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。

>自动控制系统的运转

自动控制系统的性能测试是运行确认OQ 内容中很重要的一部分，在多数情况

下，测试是针对自动控制系统的类型（例如 PLC 控制或计算机控制）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连接并且是起作用的；
- 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。

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。对于用于会影响产品水水质关键质量属性的仪表，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，而不必像关键仪表那样频繁的校准和证明与计量标准一致。例如，储存系统中液位，它一般不被认为是测量关键质量属性的关键仪表（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。

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。

> 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。

水的制备

应该测试制水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，此测试提供了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。长期的水质测试在PQ阶段进行。

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时，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(通常采用确认回水流量的方法)。

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处于较低的温度运行。如果需要采用热消毒，或有运行温度的要求，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期间需要通过检查水质确认消毒的温度、周期和持续时间是适当的。

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。验收标准是在分配和消毒时，臭氧制备、分配和去除系统能保持要求的浓度。在PQ期间通过检查水质

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。

> 取样

在系统启动后的早期取样监控，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，以证明水质的变化符合每个工艺步骤应该取得的结果。不同的水系统或不同的地区、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计运作。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。

4.4.6 性能确认

制药用水与纯蒸汽系统属于连续化生产工艺，性能确认(PQ)可参考药品生产的工艺验证相关法规要求实施。纯化水系统、注射用水系统与纯蒸汽系统的性能确认推荐采用三阶段法，在性能确认过程中制备和储存分配系统应避免出现故障和性能偏差，一旦出现，需对性能偏差进行调查。

4.4.6.1 性能确认的三阶段法

本指南的性能确认活动主要参考2021年版《WHO GMP: 制药用水》。2021年版《WHO GMP: 制药用水》在第11章“操作上的考虑，包括一些确认和验证原则”中规定：水系统应进行恰当的确认和验证。应基于风险评估确定确认的范围和程度。所做的调试工作应有记录。调试不可代替确认。为了验证系统及其性能的可靠性和稳定性，应分三阶段进行较长时间的确认，取样点及取样频次应根据书面风险评估确定。在验证计划中应包括有原水检测(饮用水)，并作为日常监测的一部分继续对其进行检测。这些结果均应符合标准。

第一阶段：根据使用需求和风险评估确定持续时间，第一阶段推荐持续至少2周。应严格监测系统性能。系统应连续运行，避免失败或性能偏差。一般来说，本阶段不应将水用于生产。操作程序和时间表至少应覆盖以下活动和测试方法：

- 按既定计划进行的化学和微生物检测；
- 对制水间原水的取样、检测和监测，以核查其质量；
- 纯化过程中各步骤的取样、检测和监测；
- 每个使用点和其他规定取样点的取样、检测和监测，包括分配循环的结束；
- 验证操作范围；
- 演示操作、清洗、消毒和维护程序的性能；
- 演示产品水的一致生产和交付所需的质量和数量；
- 临时警戒限和行动限；
- 测试失败程序。

第二阶段：根据使用需求和风险评估确定持续时间，第二阶段推荐持续至少2周的进一步检测期。应在圆满完成第一阶段后，采用所有改进后的SOP对系统进行监测。取样程序一般应与第一阶段相同。在此阶段可将产水用于生产，前提是调试和第一阶段数据证明水质满足要求，且该做法获得QA批准。该方法应包含：

- 证明在既定范围内可持续运行；
- 证明当系统按SOP运行时可持续生产并送出所需质量和所需数量的水。

第三阶段：根据使用需求和风险评估确定持续时间，纯化水与注射用水的第三阶段推荐在圆满完成第二阶段之后再持续至少12个月（参见2021年版《WHO GMP：制药用水》）。取样位置、取样频率和检测可降至第一阶段和第二阶段所证明的既定程序中规定的日常模式。在完成第三阶段确认和验证后，应进行系统回顾审核。其中可包括结果趋势分析和系统性能的评估。如果发现趋势发生明显变化或超出规定的限度，则应采取适当措施。性能确认的第三阶段可将产水用于生产。在第三阶段中获得的数据和信息应证明系统在这段涵盖不同季节的时间内的可靠性能。制药企业可以将纯化水系统与注射用水系统的停电/停泵/停工业蒸汽/停压缩空气等停机时间验证及其他的必要验证工作在PQ第三阶段或正常生产阶段一并实施，以便日常生产阶段的相关操作有据可依。

4.4.6.2 纯化水系统的性能确认

纯化水的性能确认是为了证明其在一个较长的时间周期的性能情况。为了纯化水系统的正常运行，整合所需要的程序、人员、系统和材料，以证明纯化水系统能够持续稳定地生产出符合URS中指定质量要求的纯化水。三阶段法纯化水性能确认取样点及检测计划的示例如表4-28所示。纯化水性能确认的取样频率可由制药企业结合设定的检测方法（在线检测或离线检测）进行合理安排，随着电导率、TOC和

快速微生物检测（RMM）技术的不断成熟与推广，企业可适当降低检测频率，表格中的数据仅供参考。

表4-28 纯化水性能确认取样点及检测计划(示例)

阶段	取样位置	检测项目	检测标准
第一阶段	预处理系统/原水罐	国家饮用水标准①	国家饮用水标准①
	预处理系统/机械过滤器	淤泥指数(SDI)	<5②
	预处理系统/机械过滤器	浊度	<3②
	预处理系统/软化器	硬度	<3ppm
	终处理系统/产水	全检	药典或者内控标准
	纯化水分配储存与系统总供、总回取样口	全检	药典或者内控标准
	纯化水分配系统各用点取样口	全检	药典或者内控标准
第二阶段	预处理系统/原水罐	国家饮用水标准①	国家饮用水标准
	预处理系统/机械过滤器	淤泥指数(SDI)	<5②
	预处理系统/机械过滤器	浊度	<3②
	预处理系统/软化器	硬度	<3ppm②
	终处理系统/产水	全检	药典或者内控标准
	纯化水分配储存与系统总供、总回取样口	全检	药典或者内控标准
	纯化水分配系统各用点取样口	全检	药典或者内控标准
第三阶段	预处理系统/产水	国家饮用水标准	国家饮用水标准
	终处理系统/产水	全检	药典或者内控标准
	纯化水分配储存与系统总供、总回取样口	全检	药典或者内控标准
	纯化水分配系统各用点取样口	全检	药典或者内控标准

注：①使用国家检测检疫部门出示的检验报告，如果不是市政供水，那么预处理后的产水需要满足饮用水标准。

②本数据为水处理行业的工程经验值，具体的标准以制备系统厂家的使用说明为准，企业可灵活调整实施。

4.4.6.3 注射用水系统的性能确认

注射用水的性能确认是为了证明其在一个较长的时间周期的性能情况。注射用水系统的正常运行需整合所需要的程序、人员、系统和材料，以证明注射用水系统能够持续稳定地生产出符合URS 中指定质量要求的注射用水。三阶段法注射用水性

能确认取样点及检测计划的示例如表4-29所示。注射用水性能确认的取样频率可由制药企业结合设定的检测方法(在线检测或离线检测)进行合理安排,随着电导率、TOC 和快速微生物检测(RMM) 技术的不断成熟与推广,企业可适当降低检测频率,表格中的数据仅供参考。例如,《中国药典》规定注射用水的原水为纯化水,其质量不会受季节变化带来的影响,制药企业可结合实际情况灵活调整注射用水 PQ 第三阶段的实施方案。

表4-29 注射用水性能确认取样点及检测计划(示例)

阶段	取样位置	检测项目	检测标准
第一阶段	注射用水制备系统供水	纯化水药典规定项目	纯化水药典标准
	注射用水制备系统出口	全检	药典或者内控标准
	注射用水储存与分配系统总供、总回取样口	全检	药典或者内控标准
	注射用水分配系统各用点取样口	全检	药典或者内控标准
第二阶段	注射用水制备系统供水	纯化水药典规定项目	纯化水药典标准
	注射用水制备系统/产水	全检	药典或者内控标准
	注射用水储存与分配系统总供、总回取样口	全检	药典或者内控标准
	注射用水分配系统各用点取样口	全检	药典或者内控标准
第三阶段	注射用水制备系统/产水	全检	药典或者内控标准
	注射用水储存与分配系统总供、总回取样口	全检	药典或者内控标准
	注射用水分配系统各用点取样口	全检	药典或者内控标准

*如供水为饮用水,则需定期检测饮用水质量(例如,每月或每季度等);如供水为纯化水,需在纯化水PQ 第一阶段结束后,方可开始注射用水 PQ 测试。

4.4.6.4 纯蒸汽系统的性能确认

纯蒸汽系统的性能确认需要在纯蒸汽发生器的出口和各个使用点进行取样,非关键的用点可以根据风险评估并有适当的理由在该用点的下游用点进行取样。通常通过移动冷凝器或取样小车把纯蒸汽冷却成注射用水来确认纯蒸汽的质量,可接受标准为药典对注射用水的质量要求。纯蒸汽制备与纯度的监管指导通常与注射用水相关指南一致,部分应用场所(如湿热灭菌柜)需附加对蒸汽质量的其他特殊要求,包括不凝性气体、过热度 and 干燥度。纯蒸汽的性能确认最好按照注射用水的“三阶段法”进行,由于纯蒸汽系统的特殊性,也可以采用其他的确认周期,取样频率可由制药企业结合设定的检测方法(在线检测或离线检测)进行合理安排,表4-30是

纯蒸汽系统性能确认取样计划的几个示例，企业可结合自身情况自行制定取样周期和取样计划。

表4-30 纯蒸汽系统性能确认取样计划(示例)

纯蒸汽系统性能确认取样计划示例(1)				
阶段	取样周期	取样位置	取样频次	检测标准
第一阶段	三天	纯蒸汽发生器出口	至少取样一次	药典或者内控标准
		各个使用点	至少取样一次	药典或者内控标准
第二阶段	七天	纯蒸汽发生器出口	取样多于一次	药典或者内控标准
		各个使用点	至少取样一次	药典或者内控标准
第三阶段	四周	纯蒸汽发生器出口	每周取样一次	药典或者内控标准
		各个使用点	每周取样一次	药典或者内控标准
纯蒸汽系统性能确认取样计划示例(2)				
阶段	取样周期	取样位置	取样频次	检测标准
第一阶段	三天	纯蒸汽发生器出口	至少取样一次	药典或者内控标准
		各个使用点	至少取样一次	药典或者内控标准
第二阶段	七天	纯蒸汽发生器出口	取样多于一次	药典或者内控标准
		各个使用点	至少取样一次	药典或者内控标准
第三阶段	一年	纯蒸汽发生器出口	每周取样一次	药典或者内控标准
		各个使用点	每月至少取样一次	药典或者内控标准
纯蒸汽系统性能确认取样计划示例(3)				
阶段	取样周期	取样位置	取样频次	检测标准
第一阶段	七天	纯蒸汽发生器出口	每天取样一次	药典或者内控标准
		各个使用点	每天取样一次	药典或者内控标准
第二阶段	一年	纯蒸汽发生器出口	每周取样一次	药典或者内控标准
		各个使用点	每月至少取样一次	药典或者内控标准

注：1. 在性能确认方案中需明确测试的方法。

2. 各使用点如何制定取样计划可通过风险评估来确定。

3. 示例(1)来自《ISPE-GPG- 制药用水和蒸汽系统调试与确认方法》(第二版)。

4.4.7 接受和放行

接受和放行阶段的结论是指制药用水系统可以被放行于生产操作，或者下一阶段的资格认证，或者用于生产项目质量计划或商业批次。接受和放行程序通过总结报告完成。当质量部门在总结报告中签批后，批准和放行才算完成，可以是确认总结报告，变更控制关闭，或接受和放行总结报告。接受和放行表示“合格状态”的启动和质量保证管理、质量变更控制、持续工艺确认以及定期审查的开始。安装测试、运行测试和性能测试应在接受和放行阶段之前完成，项目组将系统所有权转变为操作/工程。

为了完成接受和放行阶段，必须解决以下几条：完成测试文件，关闭偏差和变更，质量体系要素的实施。接受和放行阶段应存在于适当的专家们的联合检查后，这些专家包括接受护理、监管和控制系统的部门代表。专家们应从整体技术角度去审查结果。如果系统包括CAs/CDEs（直接影响），那么质量部门应成为接受和发布审核和批准的一部分，关注CAs/CDEs。接受具有开放性偏差的系统应该是质量部门的决定。通常，所有的偏差必须解决，然而，对产品无影响的偏差仍可能存在于一个通过批准的合适的行动计划中。

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。为设施的拥有者建立竣工文件包信息，竣工文件包由承包商和其他项目人员建立。竣工文件包应包含项目执行期间产生的信息，这对业主以后维护设施非常重要。竣工文件包应该按项目进行归纳整理，每个项目由多个系统组成。主要的竣工文件包应包括所有系统的核心信息。下面是一个包括了主竣工文件包和系统竣工文件包的例子。

主竣工文件包：

- 入库材料检查报告(例如：材料证明书、气体证明书等)；
- 签名日志；
- 焊工(姓名/资格证明), 焊接检查者和检查者资质；
- 其他必要文件。

系统竣工文件包：

- 焊接(包括焊接日志)和坡度图；
- 静压力试验报告；
- 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;
- 其他必要文件。

4.4.8 周期性回顾

保持合格的系统处于验证状态是监管要求,即确认文件仍然有效以及系统仍然适用预期目的。质量体系到位以维持这个状态并应当附属于内部审计以确保稳定性。这些质量体系包括:变更控制、维护、校准和偏差。对于关键的制药用水系统和纯蒸汽系统,日常监测包括:定期审查结果、定期报告系统性能趋势、预防性维护和校准指标、定期检查确认图纸(通常是半年一次),以及系统标记(通常每年一次)。

制药用水系统应按指定时间进行周期性回顾。审核组应包括来自工程、设施、验证、QA、质量控制、微生物、生产和维护部门的代表。拟列入审核的事项包括:

- 自上次审核以来所做的更改;
- 系统性能趋势和能力;
- 质量趋势;
 - 故障事件和报警历史;
- 调查;
- 超出规格和超出限制的结果;
- 警报和行动限制;
- 评估制药用水系统是否符合当前GMP要求;
- 验证文件的有效性;
- 日志和电子数据等记录;
- 与水系统相连接的软件和计算机系统的适用性,例如SCADA(数据采集与监视控制系统),包括审计跟踪、授权用户访问和特权。

4.4.8.1 日常监测与定期性能评估

在性能确认完成后,应对制药用水和纯蒸汽系统进行综合评价并应根据第三阶段的结果建立一个日常监测方案。在日常取样监测中,使用点的取样频率可以比在性能确认中已确定的采样频率少。必须保证在规定的周期内(例如每周、每半月或每月)所有的使用点都被检测到,在此条件下,应对每天取样的数量保持评估,且对关键的取样点根据工艺需要进行日常监测。对于规模较大的注射用水分配系统,

可以轮流采样保证每个采样点在规定的周期内(例如每周、每半月或每月)可以采集一次。对于纯化水及纯蒸汽系统,其系统影响性风险较低,日常监测频次可以比注射用水系统适当降低。所有这些都与日常监测的取样计划需记录在SOP中。

应当至少每年进行一次制药用水和纯蒸汽系统质量回顾。系统年度审核有助于用户了解水系统随时间的变化趋势,还可以基于数据分析调整系统设定的报警限和行动限,甚至相关的SOP。水系统的质量回顾不能仅限于水质取样的结果,应该是系统的综合性回顾,包括系统变更审查、相关SOP审查;系统确认和验证的状态的审核;系统预防性维护和故障检修记录的审核;系统关键偏差和报警的审核;系统日常监测数据结果、趋势的审核;系统消毒程序的审核;系统相关培训记录的审核。

应根据系统预防性维护程序对制药用水系统进行必要的维护,应该包括:系统的维护频率、不同部件的维护的方法、维护的记录、合格备件的控制等。对水系统进行定期维护后,可不必进行再验证,如有必要只需进行连续几天的水质检测来确认。制药用水系统典型的维护工作有:储罐的定期清洗与消毒;阀门、垫圈、呼吸器、喷淋球、机械密封和爆破片等易损部件的定期更换;水分配管道系统的压力试验;除生物膜、除红锈清洗与再钝化等;水机多介质过滤器、活性炭过滤器、反渗透膜的彻底清洗及滤材更换;仪表的检查、检验及更换。要确保制药用水系统在整个使用生命周期内良好运行,需要在一定时间的运行后定期进行持续性监测和评估,这应包括水系统的定期性能评估结果,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。

通常情况下,企业并不需要启动再验证工作。更换部件、清洗等系统常规的维护工作通常不需要再验证;更换“不同”部件、改变系统配置或改变控制程序、运行参数等不改变初始系统设计的改造工作也不需要启动再验证。如果改造工作改变了初始系统的设计初衷,则系统改造后验证的程度取决于改造给系统带来的潜在影响;如果对初始设计发生了重大设计变更,系统计划性停机后重启,或者系统性能不稳定并出现重大偏差,则需要对偏差进行调查,水系统很可能要启动再验证。例如,在一条纯化水装置上增加一个超滤装置来实现常温注射用水的制备,将会改变最终处理的效果,就需要实施复杂的再验证。

由于水或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)。定期性能评估(也被称为定期质量复查)的目的是:

- 用分析结果评估趋势;
- 与历史资料数据进行比较并确定变化;

- 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。

性能评估应当定期执行。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涉及：

- 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)；
- 偏差/不符合预期结果(不符合警戒限、行动限的结果，和对这些限度需要做出改变的理由)；
- 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。

4.4.8.2 在整个生命期内维持确认状态

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新评估。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，以及公司当前的质量系统。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(如泄漏、标识等);
- 操作规程的检查;
- 消毒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。《标准作业程序(SOP)》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。工作的分类以工作或变更的关键性以及对于系统的潜在影响为依据。以下工作分类的举例,可作为《标准作业程序(SOP)》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。确认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。

任何会使水系统暴露于环境中,或可能影响水系统微生物的完整性变更工作,均需进行微生物测试。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,3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

2~4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，不要求与关键性变更(将系统暴露于环境中)相同等级的批准和文件。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《标准作业程序(SOP)》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更新和核实，使之成为当前版文件。

- 变更控制过程说明，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他文件来(如发票、证明、材料单等)完成。材料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。

4.4.8.3 连续性监测

- 推荐根据监测计划，按书面程序采集样品。

- 推荐联合使用连接至经过适当确认的报警系统的在线和离线仪表。应采用在线仪器监测参数如流量、压力、温度、电导率和TOC，并定期进行离线检测以对结果进行确认。其他参数可通过离线检测进行监测。

- 推荐根据既定程序进行离线检测(包括物理、化学和微生物属性)。

- 推荐从使用点或专用取样点(如果使用点无法取样)采集离线样品。所有水样

均应使用生产程序中详细规定的相同方法采集，例如有适当淋洗和排水程序。

- 推荐进行检测以确保满足已批准的药典标准(和公司标准，适用时)。其中可包括水的微生物质量(适当时)。

- 确定的质量属性结果应按规定的时间间隔进行统计分析，例如每月、每季度和每年进行统计分析，以确定趋势。结果应在规定的控制范围内，例如 3σ 。

- 推荐根据历史报告数据制订警戒限和行动限，例如，阈值法或正态分布法等。

- 推荐研究不良趋势和超限结果的根本原因，然后采取适当的纠正和预防措施(CAPA)。如果注射用水发生微生物污染，则推荐对微生物进行鉴别。

4.4.8.4 预防性维保

制药用水系统应根据已批准的书面维护计划进行维护并记录。计划中应至少考虑以下内容：

- 规定的系统维保频次；
- 校正程序；
- 特殊任务的SOP；
- 已批准备件的控制；
- 预防性维护和维护计划与指导；
- 在工作完成时进行审核并批准使用；
- 在维护中记录并审核问题和错误。

4.5 典型关注点讨论

4.5.1 复合配方试剂的合规性考量

在制药用水系统与不锈钢工艺系统中经常会用到复合配方清洗剂进行除生物膜、除锈与钝化操作。复合配方的清洗剂能够起到很好的去除红锈并重新对去除锈后的不锈钢表面进行良好的钝化，形成一层致密的钝化膜，并且可以有效延缓系统内红锈再次生成的速度。在选择除锈与钝化试剂的时候，除了需要考虑到除锈以及钝化的效果外，还有更为重要的考虑因素就是清洗剂的合规性，因为清洗剂需要在制药用水系统内进行清洗，虽然清洗剂能够解决现有的红锈去除与钝化问题，但必须考虑在使用过程中相当于在水系统中引入了新的污染源的风险，制药企业需要考虑这个清洗剂对不锈钢系统造成的污染是否可控。

虽然国内外制药工业领域所用的除锈与钝化试剂并非由药监机构直接批准使用，但该清洗剂必须满足制药工业领域的各项法规要求。通常情况下，能够符合GMP 的要求，就可以应用于制药行业，如清洗剂供应商是否有相应的质量管控体系、能否通过制药企业的正式审计、能否提供产品对应的入厂检测方法等。在选择的时候，除了要符合相关制药法律法规要求外，我们还应参考食品行业清洗剂的要求，我国有专门的用于清洗接触食品的工具、设备、容器和食品包装材料的清洗剂国家标准——《GB 14930.1 食品安全国家标准-洗涤剂》。这个国家标准中对清洗剂的原料做了相关的要求，同时也对清洗剂主要的理化指标做了相关的规定，如砷和重金属的含量、甲醇以及甲醛的含量都有相应的要求，并且微生物也要符合要求；因此，制药企业除了要参考《GB 14930.1 食品安全国家标准-洗涤剂》来进行清洗剂的评估外，还要参考GMP 和清洁验证的相关指南、法规中对清洗剂的残留进行检测和有效的评估，确认合理的清洗剂残留可接受限度，这样才能保证清洗后的水系统产出的制药用水能够作为合格的原料用于药品的生产。

4.5.1.1 复合配方试剂的检测方法考量

通常碱性和酸性的复合配方清洗剂都可以用不同的检测方法来确认其残留量，包括特异性的检测方法和非特异性的检测方法。HPLC 为制药企业中最常见的特异性检测方法，可以用于检测特定物质的含量，但是在清洗剂的检测中并不常见，这主要是因为目前主流的清洗剂都是复合配方的清洗剂，而特异性的检测方法只能检测其中某个特定的物质。非特异性的检测方法包括电导率和总有机碳 (TOC)：电导率的检测方法是通过检测清洗剂中离子化合物的含量来确认清洗剂的残留；TOC 可以有效检测清洗剂中的有机物含碳量，从而确认清洗剂的残留量。目前 TOC 用于清洗剂的残留检测也是被监管部门所接受的，自1993年美国 FDA 《清洁工艺验证检查指南》出版以来，全球已经发表了许多相关研究来证明 TOC 在测量污染物残留方面的充分性。TOC 可以作为一种可接受的方法来检测污染物残留以评估清洁效果，可以作为常规监测残留物和清洁验证的可接受方法。因此，目前最为常用的清洗剂残留检测方法还是以非特异性方法为主。

4.5.1.2 复合配方试剂的残留限度考量

复合配方的清洗剂由于其不同的组分起到不同的清洗机制，虽然能够更有效、更快速的去除水系统内的红锈，但是需要考虑清洗剂是否有对应的检测方法来确认最终残留在系统内的量。现在的误区是很多制药企业只检测水的检测项目来确认最终漂洗水的指标，如 pH、电导率和 TOC，如果这些指标达到了企业内部水的控制指标，就认为试剂无残留，这样做是不科学的。正确的做法是要把制药用水看作生产的重要原辅料，把制药用水系统作为生产设备来看待，这样引入的清洗剂就可以按照清洗设备的清洗产品来确认其允许的残留限度。

目前最新的美国 FDA、EMA、WHO 相关法规和指南，对于清洗剂残留限度都可以参考基于健康的暴露限度 (HBEL, health based exposure limits) 来进行计算，即通过清洗剂产品的 PDE/ADE 数值来计算清洗剂的 MACO (最大允许残留量)，进而计算出在漂洗水和棉签取样样品中的允许残留量。通过 PDE/ADE 计算出清洗剂的允许限度，并与水的电导率和 TOC 进行比较，取最小限度值作为除锈与钝化后的清洗剂残留可接受限度才是最科学、最合规的做法。清洗剂的最大允许残留量可以按照下面的公式进行计算：

$$\text{MACO} = \frac{\text{PDE or ADE (mg/day)} \times \text{MBS (mg)}}{\text{MDD or STDD (mg/day)}}$$

GT 制药用水系统

计算举例：某新冠疫苗生产企业生产用注射用水系统由2t的储罐和200m 管网(管路内体积约为200L) 组成，清洗结束后，用定量400L 注射用水进行最后漂洗，并用棉签进行罐体内壁表面取样，取样面积为25cm²，水系统内总的内表面积约为400000cm²，取样棉签用10ml 水进行提取。注射用水主要用于其新冠疫苗产品的生产，该新冠疫苗产品剂量为每瓶0.5ml，最小生产批次为20000瓶，一次接种一瓶，除锈与钝化后生产注射用水最小批量为400L，使用的除锈与钝化试剂PDE 为27.78mg/day，可以用下面的公式计算 MACO （最大允许残留量）：

$$\text{MACO} = \frac{\text{PDE or ADE (mg/day)} \times \text{MBS (mg)}}{\text{MDD or STDD (mg/day)}} = \frac{27.78 \left(\frac{\text{mg}}{\text{day}} \right) \times (0.5 \times 20000)(\text{mg})}{0.5 (\text{mg/day})} = 555600\text{mg}$$

漂洗水中清洗剂的残留限度为：

$$\frac{\text{MACO}}{\text{最后一次漂洗水体积}} = \frac{555600\text{mg}}{400\text{L}} = 1389\text{mg/L} = 1389\text{ppm}$$

棉签样品中清洗剂的残留限度为：

$$\frac{\text{MACO} (\mu\text{g}) \times \text{SSA} (\text{cm}^2)}{\text{TSA} (\text{cm}^2) \times \text{DV} (\text{ml})} = \frac{555600000 (\mu\text{g}) \times 25 (\text{cm}^2)}{400000 (\text{cm}^2) \times 10 (\text{ml})} = 3472.5\mu\text{g/ml} = 3472.5\text{ppm}$$

以上计算出的数值与残留限度标准的默认值10ppm 进行对比，选择最小的限度值作为最后样品中清洗剂的残留限度，这样会更加科学。

4.5.1.3 复合配方试剂的风险评估

我国自申请加入 ICH 以来，已经陆续开始实施相关的指南， ICH Q9《质量风险管理》已经于2020年开始实施，针对除生物膜、除锈与钝化操作的风险管理，可以参考其中的内容，主要内容应包括风险评估、风险控制和风险回顾3个主要模块。其中较为常用的一种风险管理模型为《FMEA- 失效模式与影响分析》（即“潜在失效模式及后果分析”）。水系统除锈与钝化操作可以用FMEA 模型在设计阶段和过程实施阶段，对其各个工序逐一进行分析，找出所有潜在的失效模式，并分析其可能的后果，从而预先采取必要的措施，以提高除锈与钝化的质量，并降低相应的风险。除锈与钝化复合配方清洗剂的相关风险管理见表4-31。

表4-31 复合配方清洗剂的风险管理

风险项目	潜在失效模式	潜在失效原因	可能导致的后果	可能性	严重性	风险等级	措施/备注(风险控制措施)
清洗剂	清洗剂清洗参数设计不合理	清洗剂在系统现有情况下流速、浓度达不到要求	除锈效果不好	L	H	H	1. 前期做好测试, 保证系统内的最低流速达到1.0m/s 2. 正确配制除锈试剂浓度
	清洗剂无法检测	厂家无法提供检测方法; 厂家无法开发对应检测方法	清洗剂残留量未知	L	H	H	1. 选择有残留检测方法的试剂 2. 厂家告知成分, 自己开发对应检测方法
	清洗剂之间相互反应	不同清洗剂之间产生反应, 导致丧失效果	生成未知的有毒物质	H	H	H	1. 尽量选用单一试剂 2. 了解每一种试剂的成分, 充分评估风险 3. 充分评估不同产品的毒性, 保证风险最低
	清洗剂无ADE/PDE毒性数据	厂家没有做产品毒理学研究	无法计算清洗剂的残留允许限度	M	H	H	选择有ADE/PDE毒性数据的清洗剂产品
	清洗剂残留冲洗不干净	选择了不合适的清洗剂	残留超标, 污染产品	L	H	H	1. 选择容易漂洗的清洗剂 2. 选择有对应检测方法的清洗剂
	淋洗水取样污染	操作不当或取样瓶污染	清洗不达标	L	H	H	1. 对取样人员进行培训, 合格后上岗 2. 确认取样瓶未被污染

4.5.1.4 复合配方试剂的选用原则

制药企业选用不锈钢设备的日常清洗、除生物膜清洗以及除锈与钝化的复合配方试剂应具备以下三个原则。

有效性：可以将不锈钢设备中的药品残留清洗到规定限度或将不锈钢系统中的红锈完全清洗干净，并形成致密有效的钝化膜。这个过程需要在实验室进行关键清洗工艺参数开发 (CCPD)， 并进行试剂有效性的确认，包括除生物膜的效果研究报告

告、除红锈的效果研究报告等。

合规性：符合制药行业除红锈与钝化试剂的验证支持文件至少应包含：产品技术资料、化学品安全技术说明、稳定性报告、材质兼容性报告、残留检测方法、风险评估报告、方法学验证报告和毒性报告（ADE/PDE）等。

安全性：在开发除锈与钝化清洗试剂的过程中，应尽可能避免含有国家管制类化学品，如硝酸/硫酸/盐酸等试剂；另外，除锈与钝化操作过程应安全便捷，推荐常压操作，应避免带压操作，以免出现严重的安全事故。

4.5.2 生物膜的去除与预防

制药用水是关键影响系统，生物膜是制药用水系统中经常出现的质量风险问题。生物膜的预防和设备表面生物膜的去除需要在关键清洁参数开发（CCPD, critical cleaning parameter development)过程中考虑。连续生产中还需要考虑生物膜和污垢的处理方式与方法。

4.5.2.1 生物膜的定义

生物膜 (biofilm) 由微生物分泌的细胞外聚合物 (EPS)，一层薄薄的黏液层组成，在表面形成一种水凝胶或基质，可以为微生物提供安全的庇护所，保护微生物免受外部影响和抵抗消毒措施，在这样的保护下，微生物可以进行繁殖，到一定程度，会使得水系统中的微生物和内毒素超标。在正常情况下，生物膜可以抵抗大多数化学杀菌剂的攻击。生物膜常见于空气压缩机和供应系统、水系统、热交换器、RO 膜、离子交换树脂、管道、O 形圈、垫圈以及存在水或潮湿环境的任何地方。生物膜形成的场所包括各种表面：天然材料的表面，金属，塑料，医疗植入材料，甚至植物和人体组织。无论在哪里，同时有水分和养分的地方，都可能会发现生物膜。

4.5.2.2 生物膜的形成过程

生物膜通常是一大批或一组不同种类的微生物在潮湿的环境中黏附于设备表面时形成。黏附在表面的微生物又分泌细胞外聚物质 (EPS)，这样又会继续黏附其他微生物，最后形成复杂的三维结构或微生物团。

生物膜通常遵循相似的形成和传播途径：黏附-表面聚集-增长-分离(周而复始)。生物膜在原本干净的表面(即不含有机和无机污染物的表面)上的发展过程通过以下五个步骤进行(图4-40)：

- (A) 吸附微量的有机和无机化合物以形成初始膜，该膜可以在附着的初始阶段充当生物识别因子；
- (B) 微生物对化学梯度进行响应，在不可逆附着的作用下形成稳定的菌落数；
- (C) EPS 的分泌，稳定了附着的微生物群；
- (D) 表面分裂；
- (E) 生命周期的再次开始。

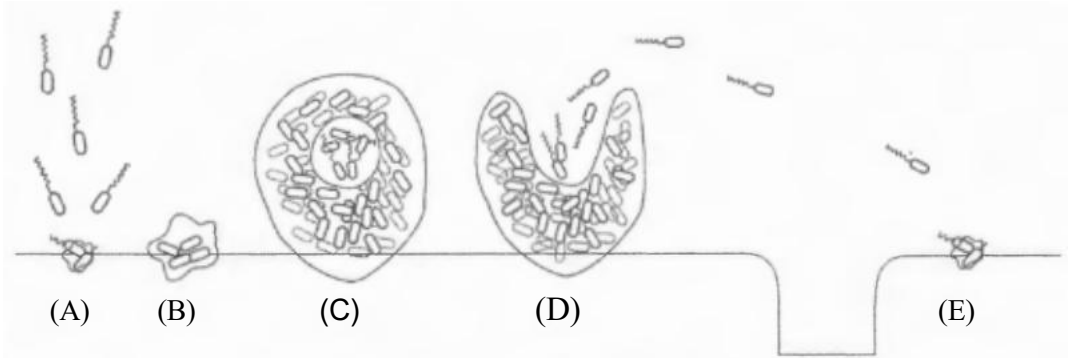


图4-40 生物膜的生命周期

4.5.2.3 生物膜形成的化学机制

生物膜最开始的黏附需要微生物提供弱的化学键来支持附着和分离。能够形成生物膜的微生物再分泌额外的化学物质来改善这种附着，随着时间的推移，形成了一个“矩阵”式的结构，这样可以改善黏附在表面的状态，同时可以黏附更多的微生物，这种细胞外聚合物质的主要成分为多糖-蛋白质的复合物；蛋白质以及DNA 也已被证明在生物膜形成过程中起着至关重要的作用。

除了细胞外聚合物质的黏附性和机械性能外，微生物群还可以将其作为抵御外界干扰的屏障。这种屏障提供了两方面的作用：保护，它可以降低某些化学物质到达更深细胞处的有效浓度来影响杀灭效果；分泌反应性酶来影响化学物质，如分泌溶菌酶来降低过氧化物的功能。

4.5.2.4 生物膜的生长和存活

EPS 对细胞具有保护作用，被认为是一种生存策略。EPS 的成分可以利用营养物质进行水合作用。生物膜细胞代谢活性的增加，可能是由于容易获得结合在生物膜EPS 内的营养物质。细胞死亡和裂解也是生物膜生长的刺激因素，因为EPS 可以帮助捕获和回收细胞成分。

生物膜细胞在附着和浮游传播之间取得平衡。细胞从表面的释放是一种随机和偶发现象，可能涉及聚集在 EPS 中单个细胞或多个细胞。即使是相对较小的菌落脱落，也会对下游造成严重的浮游菌污染，因此，药物制造过程中产生的生物膜可能会导致难以检测和去除，并且会导致长期的污染。

4.5.2.5 生物膜的特点

生物膜中的微生物可以通过群体感应进行通信，并且在存在某些危险或死亡的情况下，可以通过诱导信号，使微生物产生保护性的代谢产物，使得生物膜的内层产生相应的保护层。其实人们对这些微生物产生的细胞外聚合物和代谢产物以及细胞死亡后残留的细胞碎片了解甚少。目前并没有有效的方法来检测其中的成分和某些代谢产物。只能检测微生物以及内毒素的含量。但是目前的检测主要是针对系统中浮游微生物的检测，一旦形成了生物膜，微生物是黏附在表面的，只有从表面脱落到系统中，才能够通过取样检测到。所以在系统中很难识别它们，因为它们的存在通常是相对未知的，直到出现超标结果。这是因为生物膜对水的污染是零星的和随机的，而取样也只能取部分样品进行检测，所以系统中如果存在生物膜，也不一定能够检测到。

4.5.2.6 流体流动对生物膜的影响

尽管流体流动及其产生的剪切力会影响生物膜的沉积、生长和去除，但无论流体流动参数如何，生物膜都可能在表面形成。管道内的液体流动受流体速度、管径、流体密度和流体粘度的影响。雷诺数(Re) 表示液体中惯性力与粘性力的比率。 $Re > 4000$

的流动被认为是湍流状态。图4-41显示了层流和湍流条件下的流体速度分布图。在层流中，最高速度在管道中心，流速在管壁处逐渐减小为零。层流系统在流体中表现出较差

的混合。对于湍流，整个管道区域的速度分

布更均匀，在流体中表现出更大的混合；然

而，即使在这种情况下，管壁附近的速度也会逐渐变为零。

如图4-41所示，无论流速或雷诺系数如何变化，沿管壁都有一层不动或缓慢移动的液体，称为层流边界层。层流边界层的厚度可以计算出来，并且取决于流体粘

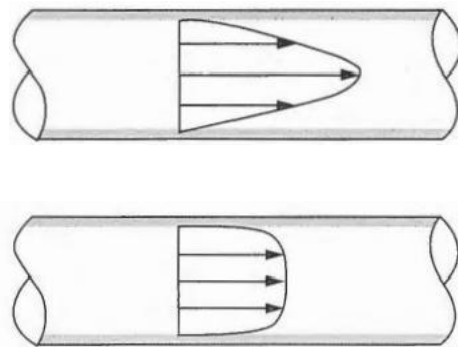


图4-41 层流(a) 与湍流(b)

度、流速和温度。层流边界层在生物膜形成中很重要，因为它是初始生物膜沉积和生长发生的地方。即使速度超过 3m/s ，也会产生数十微米的边界层厚度，这足以保护生长的生物膜。如果在用高速水冲洗清洗不能完全去除生物膜的情况下，则需要结合化学清洁剂和配套的清洁工艺参数来对生物膜进行有效的去除。简而言之，生物膜可以通过产生有助于防止流体冲击细胞团的材料和结构来保护自己免受流体流动的影响，但生物膜也可以利用流体流动向下游传播细胞。

4.5.2.7 生物膜取样、制备和去除验证

目前，《中国药典》中还没有关于生物膜取样和分析的方法。关于制备生物膜的方法已经有了相关的标准和指南，具体可参见《T/WSJD 002—2019 医用清洗剂卫生要求》、ASTM 标准方法 E2562-17 和 E2871-19 等，适用菌种包括革兰阴性杆菌(铜绿假单胞菌)与革兰阳性细菌(金黄色葡萄球菌)。

主要的两种制备生物膜的方法为管腔内表面培养法(图4-42)和平整表面培养法(图4-43)。而且生物膜的取样在实际的应用中也有一些相关的方法，如破坏性取样、系统中放入测试片、表面棉签取样、在位显微镜直接观察、间接表面在位分析等。无论采用哪种方法进行检测，都要对系统进行风险评估，避免造成不良的后果和影响。

如果客户的设备中出现生物膜，首先要对微生物进行鉴定，然后按照制备生物膜的方法进行对应菌的生物膜制备，通常采用“管腔内表面培养法”来制备，对制备好的生物膜用所选的清洁剂进行循环清洗，结束后来确认清洁剂对生物膜的去除效果，这样才能够证明所选清洁剂的有效性。

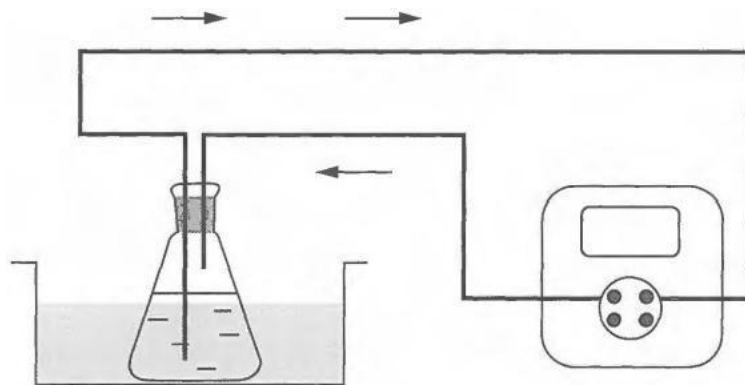


图4-42 管腔内表面培养法

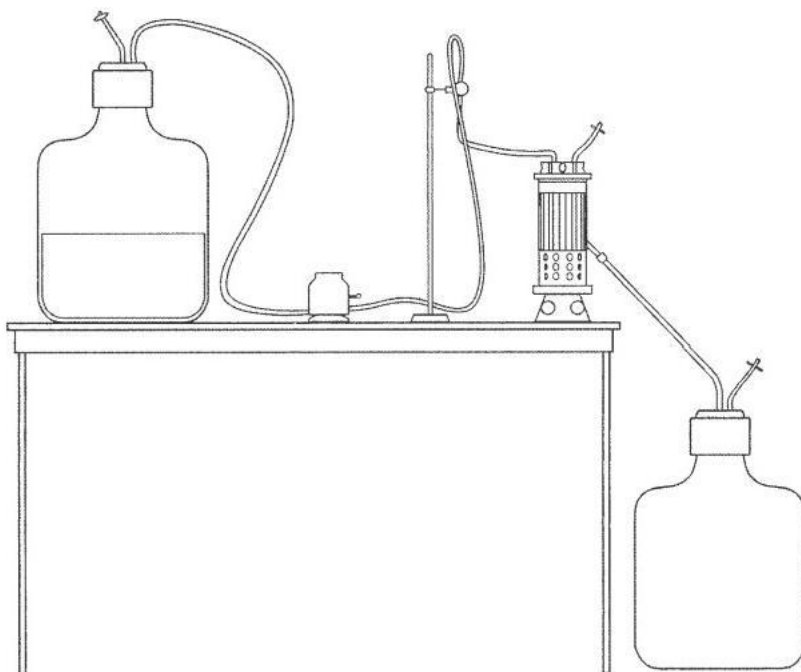


图4-43 平整表面培养法

4.5.2.8 生物膜的控制策略

生物膜应该进行有效的预防控制，而不是发现了生物膜后进行事后干预。应该结合现有的生产流程进行风险评估，并制定可行的方案来进行相应的预防控制。现场还应进行相应取样和测试以实现有效的监控。

控制策略应考虑过程的设计，最终能够实现有效的控制，防止生物膜产生或产生生物膜的风险降到最低。这样的控制策略需要对整个过程做到非常熟悉和理解，并考虑到污染控制和预防的各个方面，包括：总体设计(给水系统、设计、质量)；水处理系统设计，例如湍流、没有死角、完全排空、结构材料和表面粗糙度(不锈钢，塑料，垫片，避免粗糙表面)、焊接、空气过滤器(包括完整性)；清洁和消毒程序；水系统确认；人员资格/培训；原材料，例如供水、离子交换材料、清洁消毒试剂；控制策略同样应该用于原料、给水系统、处理系统，同时要使用监控系统进行监测。

预防性维护应制定相应的标准，并运用不同的方式方法来进行管理，例如需要运用质量管理体系中的偏差管理、根本原因分析和调查、质量风险分析等工具来对给水系统、处理系统、水系统所处的场所、水系统附近可能会对其造成污染的系统等进行相应的分析，来科学地确定关键控制点，这样就能将风险降到最低。污染控

制策略应该整合所有这些措施，以确保能够有效预防和控制。这种策略应引入控制程序，而且要考虑产品生产过程整个生命周期中的所有信息。制定预防生物膜的标准操作，并定期执行，这样才能避免生物膜的产生。

应当引起注意的是，一旦形成了生物膜，即使使用上述方法也可能难以去除。在清除任何生物膜后，应进行一段时间的严格监控，然后再将系统投入使用，以确保有效地清除了生物膜并且水质符合法规的要求。

从污染的角度出发，有效的预防性维护程序对于设备的维护保养是非常重要的。应考虑对公用设施、工艺设备和传输线进行定期检查，以查看是否有明显的老化迹象，如：O形圈、垫圈、密封件等需要定期检查和更换。科学合理的采样计划是必需的，每个潜在的污染源都应纳入采样点计划，并应该持续监测评估，查看趋势，至少每年对环境监测的数据进行整理，并结合季节的变化进行有效的正式评估。水系统的抽样计划应考虑到系统供水的质量，并评估整个水生产过程中的要点。最好通过预定的系统方法来评估水质。

为了确定系统内菌群是否发生变化，或者某些特定微生物是否更加频繁出现，需要对检测分离出的微生物进行常规鉴定，这是非常重要的，有利于我们了解微生物的变化，还应考虑使用更灵敏的内毒素检测方法。应根据系统的功能设置警报级别，并对趋势进行分析，而且分析的频率和趋势数据也是至关重要的。所以应考虑使用快速的微生物检测方法来实现快速鉴定，提高效率。

4.5.2.9 去除生物膜需要考虑的问题

清洗是指通过物理或化学等作用去除被清洗表面上可见与不可见杂质的过程。在药品生产环节，清洗是最为关键的工艺操作之一，任何设备进行工艺生产后都应得到及时的清洗。从GMP 角度而言，清洗是预防污染和交叉污染的有效手段；从微生物污染角度而言，虽然清洗并不能代替消毒或灭菌，但良好的清洗可有效抑制微生物的繁殖，同时，干净的设备表面比污浊的表面更容易灭菌彻底；从工作环境角度而言，清洗干净的制药设备能给使用者带来安全感、舒适感与自豪感。因此，在设备消毒或灭菌前进行有效清洗已成为制药用水系统预防性维保的一项重要工作。

清洗系统由清洗介质、污物和被清洗物三部分组成。清洗介质是指水或以水为溶剂的清洗剂，如纯化水、注射用水、碱液和酸液等；污物是指希望从被清洗物表面去除的异物，包括有机物、无机物和微生物等；被清洗物是指待清洗的对象，如纯化水机、水罐、输送泵和管阀件等。温度（temperature，简写T）、机械

作用 (mechanical action, 简写A)、化学作用 (chemical action, 简写C) 和时间 (time, 简写T) 是清洗过程中的四个基本要素, 在清洗技术领域称为TACT 模型 (图4-44)。清洗的基本原理是指向被清洗物的表面污物施加热能、机械能和化学能, 通过溶解作用、热作用、机械作用、界面活性作用和化学作用等机理的相互作用, 在一定时间内实现被清洗物的有效清洗。

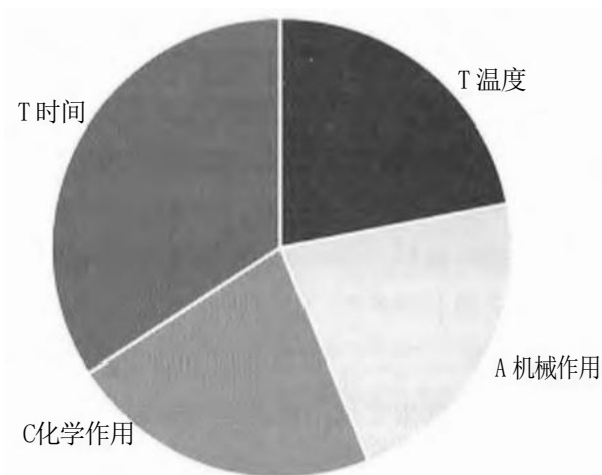


图4-44 清洗的四个基本要素 (TACT 模型示例)

温度是指清洗用水与清洗液所需的温度, 清洗温度与污物的类型和粘固程度有关; 机械作用主要通过流速、流量和压力来实现; 化学作用与选择的清洗剂类型和浓度有关; 时间是指与被清洗表面的充分接触与作用时间。为实现设备的有效清洗, 上述四要素相互影响且互为补充, 当某一个要素不足时, 可通过增强其它要素的形式加以弥补。详细的理论公式如下:

$$C_g = T_1 + A + C + T_e = 100\%$$

式中, C_g : 清洗标准 (可接受的清洗结果);

T: 时间 (清洗过程的充分接触与作用时间);

A: 机械作用 (清洗过程的流速、流量与压力);

C: 化学作用 (清洗剂类型和浓度);

T: 温度 (清洗用水与清洗液的温度)。

对于生物膜去除, 在用化学清洁剂处理系统之前, 增加流体速度可以减少生物膜厚度。增加水冲洗清洁步骤的流速也有助于减少生物负载, 从而更有效地发挥化学清洁剂的作用。弱碱性或酸性清洁剂 (最高1.5%)、表面活性剂、酶清洁剂、中性清洁剂 (最高1.5%)、季铵消毒剂 (最高1%) 和次氯酸消毒剂 (最高200ppm), 以

上这些清洁剂和消毒剂在标准的浓度和清洁(杀灭)参数下,对于生物膜的杀灭是有限的,尽管单独使用表面活性剂或酶不是很有效,但在一些研究中,使用复合配方的碱性清洁剂,可以改善生物膜的去除效果。此外,加热碱性或酸性清洁剂(超过60℃)也很重要,有助于提高清洗效果,缩短清洗时间。

了解生物负载和生物膜的形成周期,对于选择化学或物理去除是非常重要的。生物膜由微生物团和多种化学物质组成,消毒剂溶液对生物膜内细胞的接触可能有限,所以即使消毒剂在实验室的测试表明对微生物有很好的杀灭效果,但是用于对生物膜的杀灭时,并不能够起到相同的杀灭效果,因为消毒剂的消毒效果都是在实验室基于对于浮游菌的杀灭进行的测试,当存在生物膜时,用于浮游细菌污染的标准清洁和消毒过程是不足以有效去除生物膜的。EPS的破坏和去除是去除生物膜的重要步骤。

除了对生物膜的微生物进行杀灭,还应考虑生物膜碎片的有效去除,因为这些从不锈钢表面脱落下来的碎片会导致系统中存在的内毒素水平升高,所以,一旦发现生物膜,就要制定有效的去除方式来避免可能存在的风险。

4.5.2.10 清洁和消毒的方法及参数

清洁是污染控制的必要部分。如果系统不进行有效清洁,那么系统内残留的矿物质和有机物就可以对微生物起到保护作用,则无法有效的杀灭或去除微生物。如果不去除生物膜,残留的有机物和细胞碎片会导致微生物增殖和生物膜的加速形成。应根据系统条件(例如,产品成分、系统结构材料、设备的物理条件和污染物类型)选择适当的合规清洁剂和清洁方案。例如,如果产品含有疏水性蛋白质,清洁剂应能有效去除和(或)降解蛋白质。同时,还应该考虑脂质、碳水化合物、结垢、红锈和其他无机沉积物是否能够被有效去除。

生物膜分泌的细胞外产物EPS可以起到保护微生物的作用。出于这个原因,正常清洗程序中用到的清洁剂对生物膜的去除几乎没有作用。如果要有效去除生物膜的话,需要适用于表面清洁的复合酸或碱,用于破坏生物膜的胞外产物EPS,并且清洁剂的使用浓度要高于正常清洗产品残留的浓度。表面清洁完成后,应根据微生物副产物、浮游菌的数量等来考虑是否要再使用消毒剂进行消毒。完全去除生物膜可能具有挑战性,可能需要不同的方法。当使用一些腐蚀性化学物质时,特别是与高温结合使用时,需要考虑基材的兼容性。

去除生物膜的方法可以根据系统的复杂性和生物膜形成的严重性而变化。任何物理去除生物膜方法都应谨慎使用,因为不仅存在损坏表面的风险,而且可能会

导致腐蚀侵袭的风险，对于不锈钢而言，物理方式的去除，可能会导致不锈钢表面钝化膜的损伤，进而导致不锈钢的腐蚀，最常见的就是不锈钢表面腐蚀后生锈的现象。

为了减少系统内存在浮游微生物和生物膜的风险，常用的方式为使用热水对系统进行消毒(巴氏消毒),但是众所周知，巴氏消毒在去除成熟 II 型顽固生物膜方面并不是完全有效的。

化学消毒剂的使用被认为是可以有效控制生物膜的手段和方式。使用化学消毒剂是杀灭生物膜的一种方法，但会带来化学消毒剂残留在水系统中的风险。因此，应在化学消毒剂消毒后进行检测，以确保在系统中的化学消毒剂被冲洗干净，并达到相应的残留可接受标准。化学消毒剂的理想作用方式是渗透进生物膜，并对生物膜内的微生物起到杀灭作用。冲洗过程中适当的速度有助于清除碎屑和化学物质。常用的化学消毒剂包括次氯酸钠、过氧化氢溶液等，但是需要确定适当的接触时间。在细菌生物膜内，微生物被包裹在细胞外聚合物(EPS) 中，该物质降低了化学消毒剂对微生物的杀灭效果。当使用化学消毒剂的方式时，最重要的是，要确保循环或流动的化学消毒剂不会对整个系统造成不良的负面影响，并且不会污染到其他相邻的系统。任何杀灭生物膜的方法都建议根据现场的实际情况来做不同的处理。

相关的研究表明碱性清洗剂可以破坏 EPS 的保护，同时减弱生物膜和物体表面的粘合力作用来使生物膜从表面上脱落。表面活性剂是一类带电荷并具有两亲性质的化合物，会与带负电荷的细菌生物膜相互作用产生灭菌效果。表面活性剂有亲水基团和疏水基团。细胞膜的主要成分是磷脂，在水中表面活性剂靠近细胞膜，然后和磷脂互相溶解，形成疏水基团在里面，亲水基团在外面的球状结构，将其溶解在水中。

清洁过程是从生产制造设施和设备中去除产品残留物和环境污染物的主动方法，以防止交叉污染和微生物污染。应考虑设备是专用的还是在不同产品之间共享，专用设备和共享设备均需经过清洁和灭菌验证。

清洁过程应该能够从表面去除不同种类的残留物，使得残留达到一个可接受的水平，并应防止残留物和污染物随着时间的推移而积累。

典型的清洁过程包括用水预冲洗、使用一种或两种清洁剂进行清洗、漂洗和干燥(避免微生物繁殖)。CIP 清洗溶液通常包含碱性清洁剂和螯合剂以去除蛋白质材料、酸性清洁剂以去除无机残留物。

主要的清洁关键质量属性：时间、作用、浓度和温度，这些参数对生物膜的控

制也是至关重要的。在某些生产过程中的成分对不锈钢有腐蚀的情况下，如配制的缓冲液中含有氯离子的时候，需要考虑定期的预防性除锈以防止红锈在表面堆积。

4.5.2.11 去除生物膜的清洁步骤

清洁步骤应该能够去除复杂、顽固的生物膜。使用含有氢氧化钠(或氢氧化钾)的复合碱性清洁剂作为第一个清洁步骤，其中的表面活性剂可以改善润湿性，有利于使清洁化学品渗透到生物膜的胞外产物EPS 以及生物膜可能存在的缝隙中。该步骤可以与氧化机制(包括次氯酸盐或过氧化物)结合使用以提高性能，但是同时要考虑其腐蚀性。在此步骤之后使用复合酸性试剂进行清洗中和，其优点是可以去除与生物膜相关的无机污染物。

当使用碱性清洁剂去除顽固生物膜时，通常需要比常规所用浓度更高的浓度。对于工艺系统，使用足够的浓度和较高的温度是比较好的选择。例如，使用复合配方的碱性清洗剂来去除生物膜的常用步骤：

- ① 配制一定比例的碱性复合配方清洗溶液；
- ② 将溶液在系统和所连接的管路中进行循环，温度60~80℃，循环时间为1~3小时；
- ③ 中和，排放清洗液；
- ④ 用纯水对整个系统进行冲洗，检测最终淋洗水的pH、电导率、TOC。

有效的清洁工艺参数与高剪切力相结合，可以去除生物膜的外反应层，并使更深的未反应层暴露于清洁剂中的化学物质，这比单独浸泡更容易渗透和杀灭。尽管手动刷洗或擦洗表面可以提供更高水平的剪切力，但这种技术并非在所有情况下都适用。高流速或喷淋清洗的应用更为广泛。70℃或更高的温度通常有利于清洁和杀灭微生物。生物膜去除过程的处理持续时间通常比常规清洁和消毒过程长，这样才能让清洁剂更深地渗透到生物膜存在的位置，例如垫圈缝隙。

清洗后的微生物杀灭：热水消毒可以在用化学清洁剂初步清洗后使用。如果接触时间足够长，热水消毒的优点是热量可以渗透到可能存在生物膜的缝隙中，但是应注意热量损失。

如果在高于70℃的温度下使用热的复合碱和酸清洁剂溶液进行清洗，通常情况下就不需要额外的消毒过程。在某些不能使用高温的方法来杀死微生物的情况下，可以使用更强有力的化学方法。化学消毒可以通过使用氧化剂(例如，次氯酸钠或过氧化物)、季铵化合物或其他非氧化性化合物来实现。当使用氧化剂时，它们还可以分解在之前的清洁步骤中尚未去除的有机生物膜EPS。 同时还要考虑生物膜内的

物质对于这类产品的降解，最终要保证其降解后的浓度能够达到有效杀灭微生物的浓度。

清洁剂和消毒剂的漂洗：去除生物膜的过程中如果使用了化学清洁剂和消毒剂，那么需要进行冲洗步骤以去除其在系统内的残留，这是至关重要的。清洁剂残留限度的可接受标准应基于安全性和毒性考虑，并且还要满足药典中对水质的要求。冲洗后，系统应适当排空，这样可以避免环境微生物重新引入，并在下次使用前冷却。如果下次使用时间超过24~48小时，则需要用过滤干燥的压缩空气或氮气将系统完全吹干，或者以其他方式保护系统免受两次使用之间的微生物污染。

4.5.3 不锈钢钝化

就提高标准等级不锈钢的抗腐蚀性而言，钝化处理是最佳选择，也是必要程序。钝化是指使金属表面转化为难氧化的状态而延缓金属腐蚀速度的方法。钝化深度和表面金属元素的优化分布(如铬铁比)将决定金属钝化后的抗腐蚀性和腐蚀速率。钝化是洁净表面有氧气存在时的自发现象，可在不锈钢表面生成致密的钝化膜。通过化学处理，不锈钢表面的钝化膜可实现一定程度增强。钝化的一个先决条件是对表面的清洗程序，不锈钢表面的清洗程序应包含所有必要的表面污物的清除(油脂、颗粒等)，以保证合金表面最佳的抗腐蚀性能、保护产品不被污染以及合金表面外观的达标。最终化学钝化处理的目的是确保合金表面无铁元素及其他污物存在以实现最佳抗腐蚀状态。合金部件在加工、切割、弯曲时可能会被污物污染，如加工时带入的铁、回火色、焊接过程的遗留物、起弧造成的表面污染及在合金表面上做的记号等，合金抗腐蚀性会因此下降。而使不锈钢和碳钢或铁件直接接触对不锈钢抗腐蚀性能影响极大。钝化有助于除去污染物(尤其是铁)，还可帮助恢复合金表面由于加工时被破坏的钝化膜，其重要性显而易见。

《ASTM A380/A380M-2017不锈钢零件，设备和系统的清洗、除锈和钝化的标准规程》关于洁净不锈钢管道系统钝化章节对钝化工艺的设计、执行规范及验收方法都给出了明确的阐述。《美国机械工程师协会-生物加工设备》的钝化内容涵盖特种设备及BPE级设备在安装、定位或改造之后所进行的初始水冲洗、化学清洗、脱脂、钝化及最终冲洗等程序的准备和执行，它还规定了针对与生物、制药工程及个人护理用品业产品直接接触的生产系统及部件的钝化工艺的审查办法，同时提供了若干钝化程序的信息及对各种钝化工艺完成后的表面钝化效果的确认方法，其特别指明所涵盖的内容适用于316L不锈钢及更高等规格合金材料。需要注意的是，最佳的

钝化或其他表面处理只能使金属自身的抗腐蚀性能在特定的环境中最大化体现。换言之，钝化只能将合金本身的抗腐蚀性发挥到极致，而不能给予金属额外的抗腐蚀性，因此在某些情况，钝化处理是不能替代使用其他外加物质以提升额外抗腐蚀性能的。

尽管不锈钢组件可能是洁净的且表面钝化膜也是完整的，但是焊接破坏了焊缝区域及热影响区的钝化膜。焊缝及热影响区原有的元素分布(铬、铁、氧)由于金属熔融状态被打乱，铁元素含量升高，而原本比铁含量高的铬含量减少。此外，在制药用水系统管件的加工过程中，回火色的出现和杂质(尤其是铁杂质)的引入也在一定程度上削弱了奥氏体不锈钢合金的抗腐蚀性。通过除去游离铁，焊接完成后的钝化处理有助于被破坏钝化膜的复原，但是钝化不能去除回火色。去除回火色需要比硝酸和柠檬酸等钝化常规用酸更强化学腐蚀性的酸。

4.5.3.1 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(常用碱性溶剂)；
- 清水冲洗；
- 酸洗(实际的钝化步骤)；
- 最终的清水冲洗。

4.5.3.2 常用溶剂

不锈钢系统广泛使用的316L 不锈钢清洗和钝化方法如表4-32所示。钝化效果同多因素相关，比如钝化的时间、温度、化学品的浓度、机械力等，这几个参数缺一不可、相互依存，企业可根据不同情况合理选择，详细的钝化标准可参考《ASTM A967 不锈钢零件化学钝化处理的标准规范》与《ASTM A380 不锈钢零件、设备和系统的清洗和除垢》等相关规程。钝化质量控制监督可以保证已经过验证的书面钝化方案的顺利实施并提供管控保障。化学处理之后应用去离子水或经甲方确认可使用的对系统进行彻底冲洗。一般建议在钝化结束后根据电导率测试指示的结果对系统进行持续冲洗以去除钝化过程中产生的污染性离子、钝化用化学物质及其他副产物。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湍流循环。

表4-32 不锈钢系统的清洗钝化方法

方法	解释	清洗条件	化学作用
磷酸盐	去除轻微的有机污物，可能残留磷酸盐的沉淀	根据不同的溶液和污物情况，在加热状态清洗1~4小时	不同钠的磷酸盐(磷酸二氢钠，磷酸氢二钠，磷酸三钠)和表面活性剂的混合物
碱性清洗剂	可被用来去除特殊的有机污物		非磷酸/非磷酸盐，缓冲剂、表面活性剂
苛性清洗剂	有效去除严重的有机污物，高效脱脂		氢氧化钠和氢氧化钾以及表面活性剂的混合物
氢氧化钠	方法基于《药品生产验证指南》	温度70℃，浓度1%，时间不少于30分钟	碱液清洗
异丙醇	可以作为脱脂剂，具有挥发性，易燃，对静电敏感	手动物理擦拭	体积比：70%~99%
硝酸	方法基于ASTM A380/A967	根据使用的不同浓度，在室温或更高温度下钝化30~90分钟	体积比：20%~55%纯硝酸
硝酸	方法基于《药品生产验证指南》		8%硝酸，49~52℃，反应60分钟
硝酸	方法基于国标SJ20893—2019		20%~45%硝酸，21~32℃，30分钟
硝酸+氢氟酸	方法基于《药品生产验证指南》		20%硝酸+3%氢氟酸，25~35℃，10~20分钟
磷酸	有效去除铁氧化物和游离铁	在高温情况下钝化1~4小时	体积比：5%~25%磷酸
柠檬酸	尤其应用于游离铁的去，可以在较高温度下使用，相比无机矿物酸需要更长的执行时间，条件要满足或优于ASTM A967中的实施条件		10%柠檬酸，钝化效果一般，仅适合于初次高品质焊接后的钝化
复合配方专用钝化试剂	在高温下可以使用，相比无机矿物酸需要更长执行时间，可以去除铁氧化物和游离铁，条件要满足或优于ASTM A967中的实施条件(推荐)		柠檬酸和螯合剂、缓冲剂以及表面活性剂的混合物，钝化效果优于17%硝酸
电抛光	本方法仅限于部件，而非系统，且方案需要经过确认；该方案可以去除表面的铁	需要对待钝化表面去除5~10 μm厚度，并以此估算执行时间；进行必要冲洗，以防残留膜遗留从而影响钝化质量	磷酸电解液

4.5.3.3 清洁和钝化检测

钝化膜可有效抑制不锈钢表面腐蚀的发展。钝化效果的评价方法包括钝化深度和表面金属元素的优化分布，这些将决定金属钝化后的抗腐蚀性和腐蚀速率。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，水膜破裂表面检测 (water break test)、擦拭检测或紫外光检测只是可执行的检测的几种。如 ASTM 标准 A380(2017) 中所述这些检测只是清洁的粗检查。

一旦完成了钝化操作，推荐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)与仪器测定法等。由于蓝点试验的判断标准较难定性，在可操作性上并不明显，推荐企业自行评估其可执行性。

A. 硫酸铜试验

●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。

●试剂

硫酸铜溶液由1.6g 分析纯五水硫酸铜溶解于100ml蒸馏水中加0.4ml 质量比为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。

●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分钟，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。

• 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 “ferroxyl” test。

●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。

● 试剂

铁氰化钾试验溶液由1g分析纯铁氰化钾 $[K_3Fe(CN)_6]$ 溶解于70ml蒸馏水中
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。

● 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。

● 要求

在30秒内形成的深蓝色不明显。

C. 其他方法

目前，市场上有一些钝化效果的检测仪器，这类仪器可细分为实验室测试与现
场测试等多种形式，可以快速准确的测定出钝化效果，例如，Cr/Fe数值与钝化膜厚
度等。

铬铁比 (Cr/Fe) 是指钝化膜表层铬与铁元素的摩尔数之比。如果钝化工艺使用
得当，316L 不锈钢表面钝化后的铬铁比应有显著提高，测量铬铁比升高程度可选用
AES (俄歇电子光谱)、GD-EDS (X 射线能谱仪) 或 ESCA/XPS (X 射线光电子能谱)
等方法。除上述检测方法外，方便携带且可准确测定钝化质量的其他检测设备也已
经实现了工业应用，制药企业可以灵活选用。

4.5.3.4 改进的钝化程序

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。改进一份特
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 (表
4-33)。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。

表4-33 清洗和钝化的程序确认

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

方法1:用0.2~0.5 μm 的过滤器过滤1L 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:用去离子水清洁不锈钢表面后,将钝化剂作用于不锈钢表面,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。

制药用水系统

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℃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%的表面活性剂。

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、硫磺酸或胺磺酰基酸。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,不常用硫磺酸。

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49~71℃、5%浓度(重量百分比)下作用2~4小时。

D. 程序

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胶质酸。
- 在表面上刷钝化剂15分钟,保持表面潮湿。
- 至少1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痕迹都被去除。

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℃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。

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

在许多水系统中，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，外表上看着像灰尘，很容易擦去。红锈除了具有上述的多样性之外，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/黑色的红锈在洁净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：多效蒸馏水机和纯蒸汽发生器排放管线，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。红锈沉积似乎对非金属材料有亲和性，是发现系统生锈的首选位置。

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。美国 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，这也是存在的并已被系统中有过滤器的用水点证明了的。过滤器通常会变成赤褐色，制药企业可依据问题的严重性确定具体的除红锈实施方案。

4.5.3.5 钝化的系统准备

在系统钝化的准备中，第一项检测是静压力试验。所有新构建的或修改的系统在执行任何化学操作之前建议进行压力试验。钝化前的第二项检测是确定系统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。所有的隔离点建议有阀门控制，以避免被钝化的系统形成盲管。

消除所有的盲管是关键的，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，建议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？

是否为理想的水流通道？

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。

4.5.3.6 钝化用化学试剂的处理

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2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。

排放的液体建议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或到达最终目的地前，查证他们的证书。

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。

4.5.3.7 文件

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。

4.5.4 红锈的预防与去除

不锈钢具有耐腐蚀性是表面形成钝化薄膜保护所致，而钝化薄膜的保护作用又取决于金属表面上的化学反应产物。它的耐腐蚀性能还表现在，即使是钝化薄膜受到划伤等破损，当钝化条件存在充分时，钝化薄膜就会立即再生出来，使不锈钢表面得到修复。这就是不锈钢具有优良的耐腐蚀性的根本原因。但是随着不锈钢耐腐蚀性能的提高，它的成本也随之对应的升高。当不锈钢处于得不到钝化的环境时，例如在高温纯水或有以氯离子为代表的卤族元素离子的存在时，钝化薄膜受到破坏并得不到修复，就不可避免地发生腐蚀，这种现象称为红锈，红锈发生后，不锈钢表面光洁度会得到严重破坏，制药用水的水质也会不断恶化，其电导率、总有机碳、微生物含量与细菌内毒素等指标都有可能出现不规则的波动，给制药企业的药品生产带来隐患。

红锈是用于描述高纯度不锈钢生物制药系统中各种颜色污染物的一般术语。它由金属(主要是铁)和(或)氢氧化物组成。在制药行业中，红锈是一种常见的现

象，通常会在不锈钢系统的不同位置出现，可能是黄色、红色甚至黑色等各种颜色。红锈属于无机物杂质，红锈去除的工艺开发包含清洗原理、试剂选择与清洗工艺流程三个重要组成部分。制药用水系统常采用不锈钢材料进行建造，任何高温或常温运行的制药用水系统在运行一段时间后都会有红锈现象出现。引起红锈产生的因素较多，典型的因素包括：高温或高压环境、氯化物等高腐蚀性环境、非不锈钢成分以及不恰当的表面制备(如焊接质量问题、材料表面缺陷、不恰当的清洗或钝化)等。红锈属于颗粒物污染，会影响制药用水质量与药品澄清晰度，增加过滤器的有效工作负荷，影响不锈钢系统耐压能力和耐腐蚀能力，与最终产品可能发生理化反应。

4.5.4.1 红锈的分类

《国际制药工程协会基准指南第四册-水和蒸汽系统》对红锈的分类做了十分细致的阐述。

I型红锈：迁移型红锈，包含多种金属所衍生的氧化物和氢氧化物(最多的是氧化铁或氧化亚铁，还包含少量的镍、碳、硅等元素)。主要是橘黄色或橘红色，呈颗粒型，有从源金属表面生成点迁移的趋势。这些沉淀的颗粒可以从表面清除掉，而不会导致不锈钢的组成发生改变。I型红锈颗粒附着于不锈钢表面，并没有对不锈钢造成结构性、组分性的破坏，此类红锈工程风险较低，其生成时间很短，属于工程正常现象，从投入产出比的概念来说，不建议对I型红锈进行频繁的去锈与再钝化。

II型红锈：非钝化表面的氧化，局部形成的活性腐蚀(氧化铁或氧化亚铁，最多的是三氧化二铁)。存在多种不同颜色(橘色、红色、蓝色、紫色、灰色和黑色)。最常见的是因为氯化物或其他卤化物对不锈钢表面的侵蚀而造成的。它与表面结合为一体，更常见于机械抛光的表面或是因金属和流体产品间相互作用而损害到了钝化层的地方。II型红锈破坏不锈钢表面的抛光度，因而会导致微生物滋生风险。建议企业通过周期性的除锈清洗来降低II型红锈风险。

III型红锈：在较高温度(超过95℃)下加热氧化后产生的黑色氧化物，发生在如纯蒸汽系统等高温环境中的表面氧化。随着红锈层的增厚，系统颜色会从金黄色变成蓝色，然后变成深浅不一的黑色。这种表面氧化以一种稳定的膜的形式开始，并且几乎不成颗粒态。它是磁铁矿石极其稳定的状态(四氧化三铁)。III型红锈的危害主要集中于微生物滋生。由于此类红锈的主要成分是俗称磁铁矿的四氧化三铁，故极难清除。企业一般采用氢氟酸或改造的方法解决这一问题。一般系统运行时间较长后会出现全面性的III型红锈，此时若使用氢氟酸除锈，考虑到氢氟酸极强的腐

蚀性，有极大可能导致泄漏，严重的会发生安全事故；另外一种解决办法，是将整个系统进行升级改造，其投资会极高。因此，建议在II型红锈的中晚期阶段对红锈进行及时的去除。

4.5.4.2 除锈再钝化

红锈现象会导致不锈钢光洁度的破坏，为微生物的繁殖提供了条件，不锈钢发生红锈的过程常会伴随着微生物污染的发生，在红锈层的表面，往往会存在一层黏的生物膜。除锈的本质是通过清洗技术去除不锈钢表面的微生物与颗粒物。使用复合配方的专用试剂来进行制药用水系统红锈的去除相对有效，其工作原理主要分为氧化法与还原法两大类。

以氧化法的复合配方除锈试剂为例，典型去除红锈的步骤为：①配制一定浓度的复合配方碱性溶液进行生物膜的去除(如有必要)，将清洗溶液在水系统和所连接的管路中进行60~80℃高温循环，循环一段时间，目的是去除红锈表面的有机污物和可能存在的生物膜；②中和、排放清洗溶液；③配制一定浓度的复合配方除锈/钝化试剂溶液进行红锈的去除，将清洗溶液在水系统和所连接的管路中进行高温循环(60~80℃)，循环时间依据不锈钢腐蚀的程度而定，过程中周期性地不断测试铁离子的浓度(如有)，以便判断除锈终点，目的是去除不锈钢表面的红锈腐蚀层；④除锈结束后，继续加入一定量的复合配方除锈/钝化试剂进行钝化，确保钝化液具有足够的有效工作浓度，过程中周期性地不断测试铁离子的浓度(如有)，以便判断钝化终点，目的是在不锈钢表面形成新的致密抗腐蚀钝化保护层；⑤中和、排放清洗溶液，并用纯水对水系统进行冲洗，检测最终淋洗水的pH、电导率与TOC等理化指标，确保清洁验证符合要求(图4-45)。

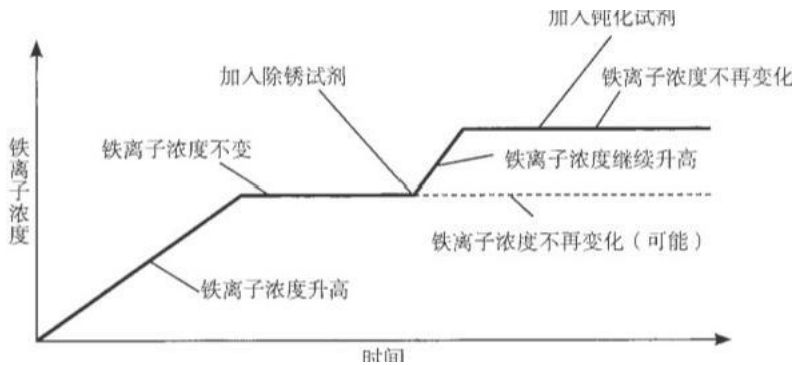


图4-45 氧化法除锈与再钝化原理图

任何应用于制药用水系统的清洗试剂均需严格遵循清洗工艺与清洁验证的相关法规来进行开发，符合制药行业的复合配方除红锈专用试剂的验证支持文件应至少包含产品技术资料、化学品安全技术说明、稳定性报告、材质兼容性报告、残留检测方法、方法学验证报告和毒性报告（ADE/PDE）等，表4-34是制药用水系统供应商移交除锈再钝化项目清单示例(包含但不限于),有助于制药企业了解制药用水除生物膜、除锈与再钝化的文件系统组成。

表4-34 除锈再钝化项目移交清单(示例)

编号	文件名
1	待清洗系统图纸
2	管道连接示意图
3	仪器仪表合格证书
4	化学品试剂GMP合规性文件(ADE/PDE等)
5	待清洗服务系统信息确认表
6	执行清洗服务业主授权书
7	清洗服务施工人员确认书
8	内窥镜检查方案
9	静水压试验方案和报告
10	脱脂方案和报告(如有)
11	除红锈的方案和报告
12	总铁测量方法(如有)
13	铁含量数值表(如有)
14	清洁验证报告
15	内窥镜检查记录(前后对比的视频和彩色照片文件)
16	钝化效果测试报告(如有)
17	除锈效果确认报告
18	预防红锈建议书

4.5.4.3 红锈的预防

以红锈的产生根源为原则，红锈的预防可分为外源型红锈预防与内源型红锈预防两大类，理论上讲，任何不锈钢制药用水系统都会有红锈滋生现象。当水系统

中发现有红锈的存在后，需判断红锈发生的源头。“杜绝外源型红锈，抑制内源型红锈”是制药企业控制红锈的重点。外源型红锈产生的原因为系统外的因素，例如：材料安全、卤素离子环境、外界迁移或机加工等质量缺陷等，这些因素需在设计、安装和运行阶段进行关注并明确杜绝；内源型红锈发生的原因与系统本身的运行参数或环境有关（图4-46）。周期性进行“除生物膜（如果需要）-除锈-钝化”清洗服务是持续性维保的重要组成部分，它可以增加制药用水系统全生命周期范围内运行的水质稳定性，常温型纯化水系统与滥用 Subloop 的高温注射用水系统容易滋生严重的生物膜污染。推荐制药企业在 I 类红锈晚期或 II 类红锈期间进行干预，除锈效果较好且投入成本相对适中，高温制药用水系统（如WFI）推荐的除锈周期为1~2年/次；常温制药用水系统（如PW）推荐的除锈周期为2~3年/次；纯蒸汽系统是否需要除锈处理可依据企业实际情况另行决定。



图4-46 红锈的预防策略

外源型红锈是指由外部环境或因素引入而导致的红锈现象。外源型红锈产生的主要因素包含材料安全、外部迁移、环境腐蚀、机加工缺陷、焊接与钝化操作不当等。

●材料安全

选择正确的原材料是每个企业需要关注的，因为原材料质量一旦失控，整个制药用水系统的质量将严重失控。以隔膜阀为例，铸造的奥氏体不锈钢材料在高温注射用水系统中表现的耐腐蚀性差强人意，而且隔膜阀多为焊接加工，一旦用上去，将是整个制药用水系统中最大的质量短板且难于修复。制药用水用隔膜阀阀体应选择316L 材质（钢牌号：S31603），杜绝采用不耐高温腐蚀的铸造隔膜阀体（钢牌号：CF3M）。

●上游迁移

由于上游迁移导致的外源型红锈可称为上游迁移型红锈，例如，静电吸附会导

致膜片、垫圈或滤芯上吸附一层红褐色的红锈，由于这些部件的材质以聚四氟乙烯 (PTFE)、聚偏二氟乙烯 (PVDF) 和聚醚砜 (PES) 为主，这些塑料材质本身是不可能产生红锈的，其锈迹来自部件之外，因此，这些红锈对于膜片、垫圈或滤芯来说就是迁移导致的外源型红锈。

● 机械加工

由于管道切割或表面抛光导致的外源型红锈可称为机加工型红锈，其主要原理为“管道切割粉末氧化”，其成因包括管道切割处理不当、表面抛光不当或不锈钢焊接不当等。

● 焊接质量

焊接是不锈钢系统加工中最为普遍、最为重要的工序之一，笔者在多个除锈案例中发现，焊接质量不合格是系统快速出现红锈的最主要原因。在焊接过程中，焊接气孔、未焊透与未熔合、固体夹杂、焊接变形与收缩、表面撕裂和磨痕等缺陷是导致系统红锈的常见原因。

● 钝化质量

钝化是使一种活性金属或合金表面转化为不易被氧化的状态的方法，该金属或合金的化学活性会大大降低并呈现出贵金属的惰性状态。铬铁比(Cr/Fe)是指钝化膜表层铬与铁元素的摩尔数之比。如果钝化工艺使用得当，316L 不锈钢表面钝化后的铬铁比应有显著提高。根据钝化的定义，铬铁比自然越高越好。铬铁比的验收标准值无论用何种方法检测都不应小于1，所以在工程上我们认为钝化层的铬铁比等于1是良好钝化层和较差钝化层之间的临界点，在工程上，铬铁比大于1.5的钝化常被视为符合质量要求的钝化。钝化膜的厚度也可以通过ESCA/XPS 方法检测。一般认为钝化膜的厚度在1.5nm(15 埃米，即15Å) 为符合钝化要求。需要注意的是，在执行钝化结束后，我们需要进行钝化效果的表征，钝化效果的表征分四种，分别为总体检查、精确检查、电化学和试验台测试以及化学分析测试。现有情况下，游离铁测试法以其便携性和精确性的优势，得到了钝化行业的广泛认可与推广，用于判断元件或系统是否已经进行钝化处理或处于钝态。

● 死角

死角检查是系统进行安装确认时的一项重要内容。在制药用水系统中，死角过大所带来的质量风险主要包含：为微生物繁殖提供了“温床”并导致“生物膜”的形成，引起微生物指标、TOC 指标或内毒素指标超标，导致最终成品不符合质量要求；系统消毒或灭菌不彻底导致的二次微生物污染；系统清洗不彻底导致污染或交叉污染；系统锈渣残留所带来的红锈风险等。在制药用水系统中，任何死角的存在

均可能导致整个系统的微生物或颗粒物污染。

● 坡度

重力作用是促进系统排尽的有效途径，坡度检查是系统进行安装确认时的另一项主要内容，制药用水系统的坡度需符合相关法规的要求。若坡度不够或无坡度，制药用水系统存在的质量风险主要包括：药典水和清洗用水不可自排尽，影响系统清洗效果，在水分的作用下，这些位置容易导致溶氧增加，从而发生氧化还原反应，导致红锈滋生；纯蒸汽灭菌后的冷凝水残留，系统灭菌不彻底，从而引发制药用水系统污染与交叉污染；系统初次清洗时，焊接锈渣无法排尽导致的红锈现象等。

· pH

电化学腐蚀是不锈钢腐蚀和红锈产生的最主要原因和机理，而电化学腐蚀的要素之一便是材料要处在电解质溶液中，因此，流体的电解程度同不锈钢的腐蚀紧密相关。

● 卤族离子

制药行业中最常见的卤族离子是氯离子 (Cl)，氯离子能对不锈钢的钝化层造成快速、严重的腐蚀，为保证系统有良好的酸洗钝化效果，整个储存与分配管网系统的材料选择应当一致，如均为316L 材质或均为304L 材质。不锈钢管道的保温材料需采用无氯材料，以避免氯离子对常规奥氏体不锈钢钝化膜形成的点腐蚀。

● 强酸处理

除锈的本质是酸性溶液与红锈发生化学反应，目前，很多企业采用硝酸或氢氟酸等强酸对红锈进行定期的处理，但是其选用的方法的优劣性却参差不齐。硝酸、硫酸以及氢氟酸均属于强酸，采用强酸对制药用水系统进行定期除锈处理，管道内部会与强酸发生强力的腐蚀，带来表面光洁度的不可逆破坏，推荐制药企业尽可能使用非强酸(即弱酸或中度酸)来定期对系统内部进行清洗除锈。

内源型红锈是指由制药用水系统自身建造材料或运行参数而导致的红锈。内源型红锈的生成主因是以铬氧化物 (Cr_2O_3) 为主的钝化层被破坏，导致内部富铁层和外部氧化层相接触并发生氧化还原反应生成了铁的氧化物。制药行业常见的促进红锈滋生的因素主要包括系统的运行参数(如温度、压力、流速等)、长时间停机、不锈钢材料、喷淋死角、喷淋球干磨、消毒/灭菌过于频繁、罐体液位长时间过高等。

● 温度

温度对红锈生成速度的影响与电化学腐蚀有关，电化学腐蚀发生有两个必要的前提条件：一是材质要包含至少两种电极电位不同的物质；二是材质必须处于电解质环境下。温度越高，水的电解程度越强。对于本质是电化学腐蚀的红锈滋生而言，

温度越高，则电化学腐蚀越严重，红锈滋生越快，实际生产中，高温储存/循环的注射用水系统始终处于巴氏消毒状态，它比常温储存/循环的纯化水系统红锈滋生地更快、更强烈，也进一步验证了上述观点。《药品生产质量管理规范(2010年修订)》第九十九条规定：纯化水、注射用水的制备、贮存和分配应能够防止微生物滋生。纯化水可采用循环，注射用水可采用70℃以上保温循环。考虑GMP对注射用水的微生物抑制的建议，工程上推荐注射用水高温储存、高温循环分配系统的温度介于70~80℃为宜；不过，结合药品性质本身的要求和各地的环境、水源等，药企需要根据自身的情况来确认该循环温度是否合适，例如，部分生物制品企业也可选择低温储存/循环系统，或高温储存/旁路冷循环系统等。通常情况下，在保证微生物能够得到有效控制的前提下，注射用水高温储存/循环系统的温度控制不宜太高，这对抑制红锈的快速滋生尤为关键。随着非蒸馏法制备注射用水的普及，越来越多的制药企业也将选择常温工况的注射用水循环系统，这将极大地改善系统发生红锈的质量风险。

●压力

高压运行的多效蒸馏水机与纯蒸汽发生器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的晶间腐蚀，出现龟裂现象，蒸发器渗漏将导致产品注射水中的热原不合格。高压蒸汽对钝化层的破坏以及导致铁氧化物生成的机理表明，高压蒸汽除了可破坏不锈钢原有保护性抗氧化膜(钝化膜)，它还可催化加速不利于不锈钢防腐的复杂铁氧化物的生成。我国广泛使用的降膜式多效蒸馏水机工作压力和温度都非常高，很多药企的制药用水系统都印证了高压带来的红锈风险极高，推荐制药企业采用升膜式多效蒸馏水机。

●流速

国外有研究显示，流速为10~40m/s的高温水在316L不锈钢系统中循环近两小时后，采用俄歇电子能谱(AES)对不锈钢内表面进行检测，发现其钝化层厚度减少了约0.9 μm。上述实验表明，流速对于不锈钢的钝化层是有一定程度破坏的。流速对腐蚀的影响机理较复杂，一方面由于腐蚀疲劳，另一方面是由于较强的横向剪切力可以使已形成并吸附在不锈钢表层的红锈颗粒脱离，随后进入流体系统中并对水质或产品质量造成影响。从抑制微生物的角度来说，湍流有助于提高横向的剪切力，以抑制微生物的聚集和细菌在表面的附着，然而，从另一方面考虑，过高的流速，过大的雷诺数，除了工程运行的安全风险外，对于气蚀也是有促进作用的，湍流越强烈，在泵腔和喷淋球的位置气蚀的程度也就越深，因此，企业需选择合适的流速，在微生物能够得到抑制的前提下，流速不宜太高。

● 残留水渍

水的存在是产生红锈的必要条件。当企业生产任务不紧张时，为了节能，有时需要对系统进行计划性停机处理，比如散装纯化水或注射用水系统。停机时，系统的动力关闭，将水系统内的所有残水靠重力或动力压缩空气通过低点排尽，水系统设计、建造与验证都非常强调系统的可排放性，当系统残留的液体被“排放干净”后，则可做停机处理了。

● 管道材质与抛光度

表面粗糙度好的不锈钢材料，金属表面的金属毛刺少，钝化后钝化层形成的充分，红锈滋生的氧化还原反应发生难；相反，表面粗糙度差的不锈钢材料，金属表面的金属毛刺多，酸洗钝化后的钝化层无法充分形成，红锈滋生的氧化还原反应发生非常容易。316L 不锈钢因其较高的镍铬含量及便于自动氩弧焊接的优点，已经成为金属管道系统的主流选择，低于0.03%的含硫量对于焊接来说是最理想的。

● 喷淋死角

“滞留区域”是一个影响红锈生成的因素之一。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，以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。目前，喷淋球清洗效果验证已得到制药企业的广泛重视，良好的喷淋效果不仅对微生物生长的抑制有帮助，也可避免腐蚀不锈钢。

● 消毒/灭菌频次

少数制药企业为了保证无菌状态，在PQ 阶段会制定相对频繁的消毒/灭菌频率，且此消毒灭菌周期在PQ 阶段确定之后，一直会延续多年。注射用水系统所处环境的温度与压力的突变性会导致系统承受交变载荷过载，钝化层腐蚀疲劳加剧，从而导致钝化层的物理强度与微观紧密性恶化，钝化层易受外界机械作用和化学作用的破坏。通常情况下，制药用水系统的消毒/灭菌频次频繁的制药企业，红锈滋生也会相对较快。因此，推荐企业严格按照PQ 的原则，为每套制药用水系统制定合理的消毒与灭菌频次。

4.5.5 快速微生物检测技术

自21世纪初以来，国际制药工业界在无菌药品生产领域开展了一项重要的检测技术，快速微生物检测（RMM, rapid microbiological methods），包含快速检出和鉴定。在多年制药工业实践中，许多实验室发现当微生物养分被剥夺，或抗菌剂（如

防腐剂、消毒剂)、高温蒸汽或去污染气体的浓度达亚致死量时,微生物会发生应激,无法在传统人工介质上复制培养。因为这种培养不能达到最佳复活条件,微生物不能增殖。当这种情况发生时,无菌培养阴性不能证明产品没有受到污染。另外,无菌培养需时较长,不能实时发现产品生产过程中的污染,不能使产品快速放行,增加仓储时间和成本。于是,人们希望开发出新的微生物检查、定量和鉴定方法。

与常规微生物检测技术相比,快速微生物检测的自动化或微型化程度更高,提高了检测通量,更灵敏、更准确、更精确,重现性好,可明显缩短检测时间,从几天缩短到几小时,某些技术还可实现实时检测,避免了人员取样过程中带来污染的风险。微生物检测数据的实时获得,使得实验室的被动模式变为主动模式,可在正常生产操作期间,了解工艺过程和成品是否被污染。目前,包括《中国药典》、USP和EP都刊载了关于RMM的通则。《中国药典》四部通则<9201药品微生物检验替代方法验证指导原则>为所采用的试验方法能否替代药典规定的方法用于药品微生物的检验提供指导。“USP<1223>:替代微生物检测法的确认”是关于药典刊载的官方微生物检测法替代方法的确认指南。其中引用“USP<1225>:药典刊载方法的确认”的分析概念,并与替代方法的定性定量系统相结合。

近年来生物检测技术高速发展并迅速向制药领域渗透。当前RMM各类技术平台已经能够检测到多种微生物及变异微生物;能明确样品中微生物的数目;识别微生物的属、种和亚种。这些技术主要分为基于微生物培养的快速发现和鉴定技术、活细胞识别鉴定技术和基因及芯片识别鉴定技术。基于微生物培养的快速发现和鉴定技术是在微生物培养过程中早期快速发现微生物生长。RMM可用于以下工艺生产过程:原料和组分检查、在线工艺和预灭菌/过滤的微生物负荷检查、发酵和细胞培养的监测、纯化水/注射用水检查、环境监测,如对表面、空气、压缩气体、人员的监测、微生物限度检查、抗菌效力检查、微生物指示剂残留研究、无菌检查、介质分装失败调查、污染事件的评估等。

除了应用于水分配系统回路的在线RMM分析仪外,大多数RMM是在实验室中进行的,从水样通过捕获细菌细胞的膜过滤器,然后通过多种不同的技术检测这些活细胞的位置,基本上可以将这些RMM分为两类。第一类:产生微生物计数信号但不杀死细胞并允许其识别。第二类:杀死分离物以获得不允许鉴定分离物的微生物计数信号。通常,允许鉴定分离物的RMM技术同时适用于质量控制(QC)和过程工艺控制(PC)测试,需要注意的是,以杀死微生物为技术手段的RMM仪器暂时只能适用于过程工艺控制(PC)测试。

4.5.6 消毒方式的选择

对于储存和分配系统，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。

4.5.6.1 使用化学品消毒

可以用浓度为2%~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他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检查是否已经有效去除了添加的消毒化学品。

4.5.6.2 臭氧消毒

用臭氧进行消毒可以定期也可以连续：储存罐一般是连续用臭氧消毒，然后在分配回路首个使用点前用紫外灯照射进行去除。分配系统可采用定期消毒，关闭紫外灯并增加臭氧浓度，使臭氧流经分配回路进行消毒。浓度很低的臭氧(0.02~0.2mg/L)就可将微生物生长控制到1CFU/100ml。定期消毒可能需要0.1~0.2ppm的臭氧浓度。在生物膜必须去除时，可能需要1ppm 的臭氧浓度。

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。采用臭氧消毒的方式，需要有臭氧发生装置、臭氧浓度检测装置、臭氧消除装置(UV)，这些会在一定程度上增加系统的一次性投入。采用臭氧消毒还需要考虑选用材料的适用性问题(无论哪种消毒条件都需要考虑材料适用性问题)，比如实际应用中密封垫老化脱落问题。虽然理论上PTFE, PVDF 都是耐受臭氧的，但由于各种原因，臭氧环境下，老化脱落白点及不溶性微粒的现象还是需要通过加强预防性维护等工作来防止。

4.5.6.3 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。

每个分配系统建议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。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。消毒最简单的方法是将分配系统中的循环处理水加热到不低于80℃,并将此温度保持一定时间(经过验证)。消毒循环所需的控制可以自动也可以手动。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。这是因为在纯化水中发现的菌体类型,无需使用蒸汽即可有效地杀灭微生物。而分配管道的蒸汽消毒可能需要额外的排水排气阀,而且相对其他要求可能会需要更高的承受压力等级。

对于注射用水系统,如果是高温水系统,在连续生产的条件下,可能无需特殊的消毒设计微生物的控制也是有保障的,因为其相当于连续高温消毒。日前对注射用水采用过热水灭菌方式在逐渐增多,对此种方式要求系统是密闭压力系统,将系统中水加热至121℃仍不汽化而保持为液态水循环达到消毒目的,与流通蒸汽的消毒方式相比,由于液态水能到达的位置更广泛、温度更均一,通常被认为是更高质量的系统消毒方式。

过热水灭菌是一种典型的热力灭菌法,其原理是利用高温高压的过热水进行灭菌处理,可杀灭一切微生物,包括细菌繁殖体、真菌、原虫、藻类和病毒等。与纯蒸汽灭菌一样,过热水灭菌可引起细胞膜的结构变化、酶钝化以及蛋白质凝固,从而使细胞发生死亡。注射用水储存与分配系统采用过热水灭菌时包含注水、加热、灭菌与冷却四个阶段,首先是注水阶段,在罐体内注入或保留一定体积的注射用水(通常为30%~40%罐体液位,具体依实际情况而定),然后启动加热和循环系统,利用双板管式换热器或储罐的工业蒸汽夹套将储存与分配系统中的注射用水加热到不低于121℃,消毒计时开始,维持温度不低于30分钟,并确保注射用水罐体温度、回水管网温度和呼吸器消毒温度均达到121℃,消毒结束后,开启冷却水控制程序,循环注射用水按预定速度降至设定温度(如40~45℃),罐体注射用水排放至液位1%~3%,补新鲜注射用水开始正常生产。与纯蒸汽灭菌相比,过热水灭菌采用工业蒸汽为热源,无须另外制备纯蒸汽,相对节能;灭菌过程中,无须考虑最低点冷凝水的排放问题,高压过热水循环流经整个系统,不会发生冷凝水排放不及时引起的灭菌死角;采用注射用水系统已有的维持70℃以上高温循环用双板管式换热器进行

系统升温，节省项目投资且操作非常方便；当系统用点较多时，过热水灭菌的温度均匀优势更加明显；同时，过热水灭菌时，注射用水罐体内气相为高压饱和纯蒸汽，可有效实现注射用水储罐呼吸器的反向在线灭菌。

很多制药企业有一个误区，只要纯化水机、注射用水机或分配系统发现微生物限度失控，就认为频繁地启动化学消毒或巴氏消毒程序一定可以解决问题，而实际情况却并非如此，这主要是因为普通化学试剂、臭氧消毒、紫外线消毒或巴氏消毒对浮游菌微生物和成熟 I 型菌落数非常有效，对已经形成成熟 II 型顽固生物膜的常温制药用水系统并没有太好的效果(图4-47, 资料来源： D. Davis, CCBY 2.5, <http://creativecommons.org/licenses/by/2.5>), 一旦系统已经形成了成熟 II 型的顽固生物膜，建议采用具有 GMP 合规性要求的复方专用碱性清洗剂在高温循环下将系统中的顽固生物膜清洗干净。

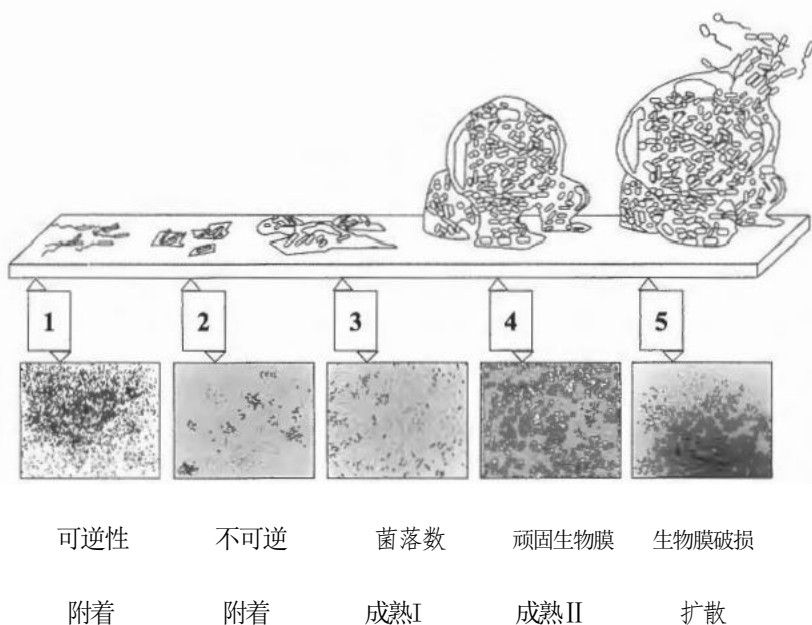


图4-47 生物膜的生成原理图

4.5.7 总有机碳的测量方式

水中有机物的种类很多，除含碳外，还含有氢、氮、硫等元素。总有机碳 (total organic carbon, TOC) 是指水体中溶解性和悬浮性有机物含碳的总量，通常作为评价水体有机物污染程度的重要依据。有机物杂质是一种重要的化学纯度影响因素，有

有机物进入水系统有多个途径：①从原水中带入，如动植物的腐烂物、细菌滋生、动物的排泄物等，这些物质可通过渗透入地下水井或溢流进江海湖泊后进入市政供水的水源，这些含有机碳的有机物分子量从低到高，低分子量的有甲醇等，高分子量的有多环物质等；②工业废水带入，如杀虫剂、除草剂、化学品等，这些化合物的毒副作用相当高，会引起严重的健康问题与生态破坏，属于人类环保治理的重点；③系统本身的原因，例如，操作员的阀门误操作，消毒剂擦拭滴漏处后的残留，RO膜、过滤器与离子交换树脂的材料降解，系统微生物快速滋生，系统长期运行后的质量稳定性波动等都会使有机物杂质含量显著性增加。不管有机物是何种来源，都需要在制药用水系统中对有机物含量进行适当的监测与控制。

TOC 是一个快速检测的综合指标，它以碳的数量表示水中含有机物的总量，但由于它不能反映水中有机物的种类和组成，因而不能反映总量相同的总有机碳所造成的不同污染后果。总有机碳 (TOC) 是将水样中有机物的碳通过燃烧或化学氧化转化成二氧化碳，通过红外吸收测定二氧化碳的量，从而间接测定有机物中的总有机碳。无机碳是溶解的 CO_2 及它的碳酸氢根与碳酸根等物质，总有机碳测定法排除了 CO 、 CO_2 、 H_2CO_3 、 HCO_3^- 、 CO_3^{2-} 等无机碳的干扰，由于TOC 的测定采用燃烧法，因此能将有机物全部氧化，它比BOD₅ 或 COD 更能直接表示有机物的总量。

20世纪90年代初，美国制药工业大数据调查显示，制药企业散装纯化水与散装注射用水的TOC 典型最大值为150ppb，药典限度设定原则为“控制在~3倍的水平”，同时，基于供应商调查，50ppb 是当时总有机碳分析仪的最低检测限，基于上述原因，USP 将总有机碳限度设定在500ppb，并选择蔗糖/1,4-对苯醌作为易氧化与难氧化有机物检测的系统适应性试验用标准对照品。

1996年5月，USP23 增补5增加对纯化水和注射用水进行<643>总有机碳测定；1998年11月，USP23 增补8删除了易氧化物法；2000年，EP 做了增补修订，增加了制药用水总有机碳测定法；2004年我国企业成功研发第一台直接电导率法国产总有机碳分析仪；2007年我国企业成功研制了膜电导检测原理的总有机碳分析仪；2010年，《中国药典》收录了“制药用水总有机碳测定法”。

在《中国药典》四部中的“通则0682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(如有机物的蒸汽)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。”采用离线测定TOC 是可以的(纯化水项下检测

要求：总有机碳和易氧化物两项可选做一项), 在线设备比较昂贵, 但是考虑到过程分析技术在连续化生产中的全球发展趋势、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TOC 的方式, 尤其是对 WFI 系统。

美国FDA、EMA、WHO 等国外法规均明确要求, 采用在线TOC 和在线电导率等PAT 技术来实现连续散装制药用水的有效管理, 该质量管理思路可以极大地降低制药企业的离线取样频率。在线电导率分析仪与在线TOC 分析仪的安装位置必须能反映纯化水或注射用水的真实质量, 由于可溶性离子或可溶性有机物的浓度在连续湍流状态下可以视为均匀浓度, 在线电导率分析仪与在线TOC 分析仪安装的最佳位置为管路中最后一个“用水点”阀门后的回罐主管网上。推荐制药企业使用连续有效的在线电导率与在线TOC 数据, 通过合理的风险评估, 优化制药用水验证策略, 减少离线取样的频率, 这将有助于降低企业的验证与日常监管工作量。美国药典委员会在USP<1231> 中明确提到: 如上所述, 这一相当彻底的改变是利用电导率属性以及允许在线测量的TOC 属性, 这是一个具有哲学意义的重大变革, 使工业得以实现重大费用节省。

4.5.8 水的物理和化学性质

A. 色

水本身是无色的, 只有在水层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, 浊度的大小除了与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。

D. 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。

E. 矿物残渣

矿物残渣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。

F. 电导率

衡量水中含盐量最简便、最迅速的方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1cm² 的两片平板电极插入溶液, 相隔1cm 时溶液的电导。电导率的单位为Q⁻¹ · cm 或写为S/cm。测定电导时建议注意以下几点。

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CO₂ 和NH₃, 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为NaCl 的相对含量。它的含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比例关系，其比值为 $1 \mu S/cm$ 相当于 $0.55 \sim 0.9 mg/L$ ，一般均以温度 $25^\circ C$ 为准，温度每变化 $1^\circ C$ ，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表4-35。

表4-35 各种离子每毫克/升相当的电导率(25°C)

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

G. 硬度

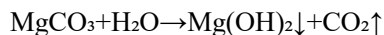
硬度是指水中某些易于形成沉淀物的金属离子，它们都是二价或二价以上的离子。天然水中，形成硬度的物质主要是钙、镁离子，所以通常认为硬度就是指两种离子的量。水的硬度在工业上危害性极大，容易在设备的受热面上形成水垢，在纺织和造纸等制造工业上影响产品质量等。所以，对各种工业用水都有低硬度的要求。

因工艺的需要，水的硬度可分为以下几种。

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。

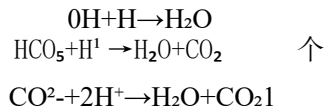


由这两个反应可知，长期煮沸使水中钙、镁的碳酸化合物含量减少，故暂时硬度的意义与碳酸盐硬度相近。因为 $CaCO_3$ 在水中可少量溶解。

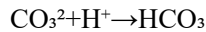
永久硬度指全硬度与暂时硬度之差，故它与非碳酸盐硬度相近。

H. 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，会经常见到的物质有氢氧化物、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。甲基橙的指示终点约为pH=4.3，水中OH⁻几乎完全中和成H₂O，HCO₃⁻和CO₃²⁻几乎完全中和成H₂O和CO₂



酚酞的指示终点约为pH=8.3，水中OH⁻仍能中和成H₂O，而CO₃²⁻只能中和成HCO₃⁻。



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称为酚酞碱度(P)，它表示氢氧化物和碳酸盐的一半，单位是ppmCaCO₃。

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H₂CO₃及碳酸氢盐酸度；有时还有强酸酸度，如H₂SO₄和HCl。

