

医疗器械工艺用水





主要内容

- 一、概述
- 二、工艺用水主要制备方法及系统配置原则
- 三、工艺用水系统微生物的控制
- 四、工艺用水系统安装及处理
- 五、工艺用水系统的验证
- 六、工艺用水的检验



一、概述

医疗器械工艺用水的分类:

- **工艺用水**: 在医疗器械生产过程中, 根据不同的工序及质量要求, 所用的不同要求的水的总称。包括:
- 饮用水: GB5749-2006 《生活饮用水卫生标准》
- 纯化水 (2020版药典二部P411页)
- 注射用水 (2020版药典二部P500页)
- 灭菌注射用水 (2020版药典P500页)

工艺用水的用途

- 饮用水：主要用于设备冷却、某些零部件、工位器具清洗等；
- 纯化水：主要用于零部件的清洗、生产工艺用冷却水、工位器具清洗、洁净室、工作台面清洗、消毒液配制等；
- 注射用水：主要用于与药液直接接触的零配件的末道清洗、产品配料用水、储水器清洗等；
- 灭菌注射用水：配料用水

医疗器械GMP中有关工艺用水的要求

- 第二十一条 生产企业应当确定所需要的工艺用水。当生产过程中使用工艺用水时，应当配备相应的制水设备，并有防止污染的措施，用量较大时应通过管道输送至洁净区。工艺用水应当满足产品质量的要求。

检查评定标准

- **2101**是否确定了整个生产和辅助过程中所用工艺用水的种类和用量。
- **2102**工艺用水的输送或传递是否能防止污染。若产品的加工过程需要工艺用水时，是否配备了工艺用水的制备设备，并且当用量较大时通过管道输送到洁净区的用水点。是否按规定对工艺用水进行检测。
- **2103**对于直接或间接接触心血管系统、淋巴系统或脑脊髓液或药液的无菌医疗器械，若水是最终产品的组成成分时，是否使用符合《药典》要求的注射用水；若用于末道清洗是否使用符合《药典》要求的注射用水或用超滤等其它方法产生的同等要求的注射用水。与人体组织、骨腔或自然腔体接触的无菌医疗器械，末道清洗用水是否使用符合《药典》要求的纯化水。

医疗器械GMP中有关工艺用水的要求

- 第二十二條 生产企业应当制定工艺用水的管理文件，工艺用水的储罐和输送管道应当满足产品要求，并定期清洗、消毒。

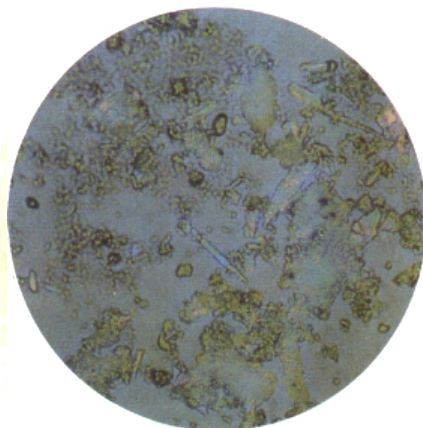
检查评定标准

- 2201 是否有工艺用水管理规定和记录。
- 2202 工艺用水的储罐和输送管道是否是用不锈钢或其他无毒材料制成，工艺用水的储罐和输送管道是否定期清洗、消毒并进行记录。

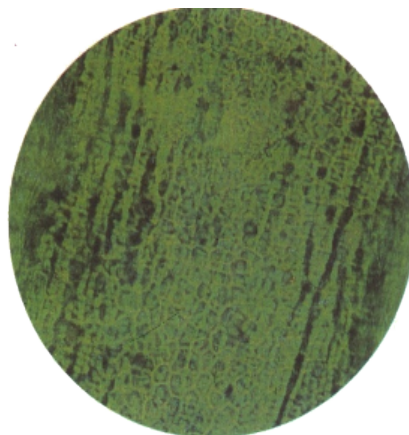
q 水中需除去物质



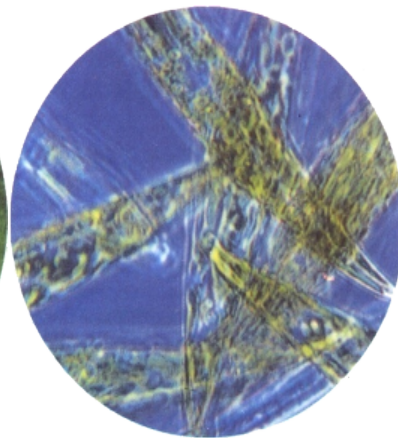
① 电解质



② 颗粒



③ 有机物



④ 微生物

水中的杂质包括：

1. 电解质

各类可溶性无机物、有机物，离子状态在水中；

因具有导电性，可通过测量水的电导率反映这类电解质在水中的含量；

理想的纯化水（不含杂质）在25℃下的电阻率为18.2兆欧.厘米（电导率0.055 $\mu\text{S}/\text{cm}$ ）；

水的电导率随温度变化，温度越高，电导率越大。

2. 溶解气体

水中的溶解气体包括 CO_2 、 CO 、 H_2S 、 Cl_2 、 O_2 、 CH_4 、 N_2 等；

3. 有机物

有机酸、有机金属化合物等在水中常以阴性或中性状态存在，分子量大，通常用总有机碳（TOC）和化学耗氧量（COD）反映这类物资在水中相对含量；

4. 悬浮颗粒

泥沙、尘埃、微生物、胶化颗粒、有机物等，用颗粒计数器反映这类杂质在水中的含量；

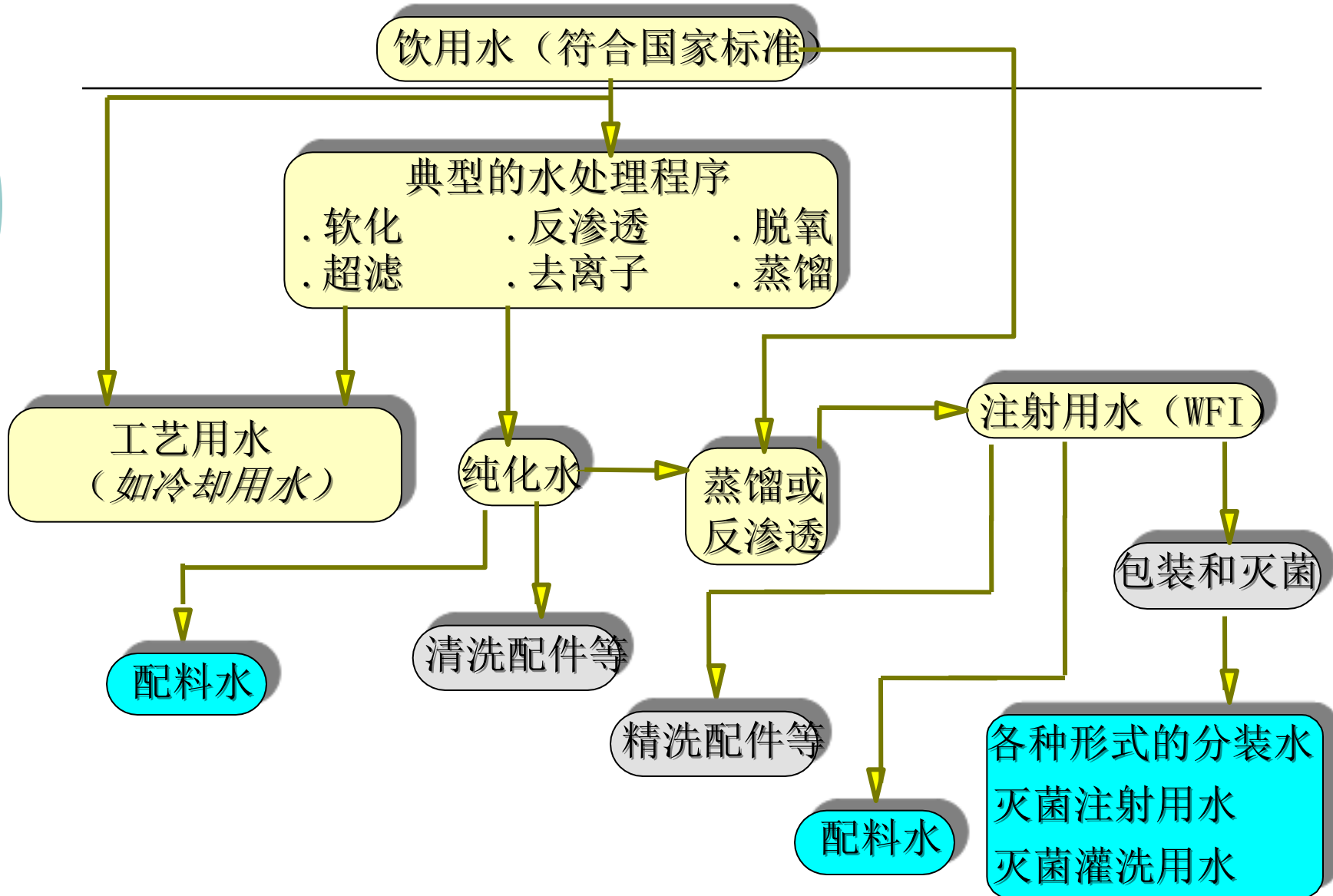
5. 微生物

包括细菌、浮游生物、藻类、病毒、热原等。



二、工艺用水的主要制备方法 及系统配置

□ 工艺过程用水

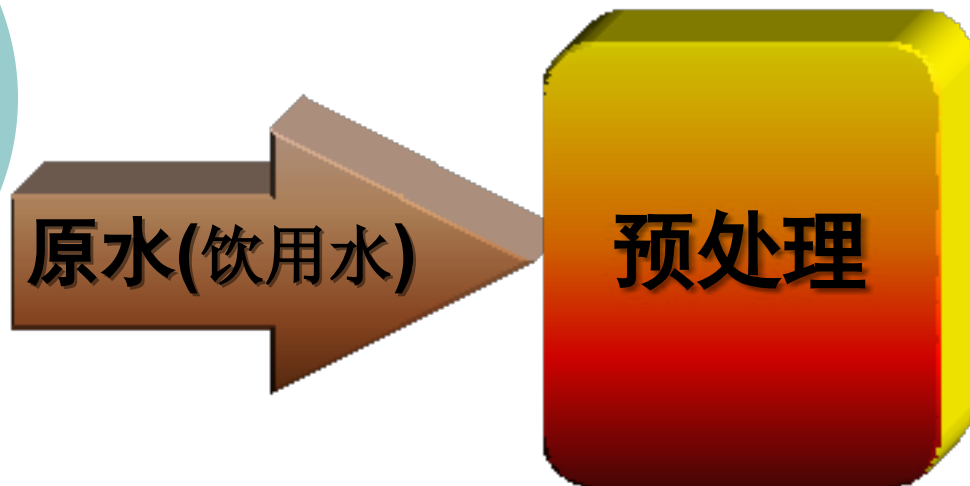


q 工艺用水的制备



- 原水必须符合国家的饮用水标准。
- **GB5749-2006**
- 《生活饮用水卫生标准》

q 工艺用水的制备（预处理）



目的：

1. 去除原水中的悬浮物、胶体、微生物
2. 去除原水中过高的浊度和硬度

① 物理方法：

- 澄清、沙滤、活性炭(除氯离子)

② 化学方法：

- 加药杀菌、混凝、络合、离子交换等

③ 电化学方法：

- 电凝聚

q 预处理设备的配备：

- ① 原水中悬浮物含量较高的需设砂滤（多介质）；
- ② 原水中硬度较高时，需增加软化工序；
- ③ 原水中有机物含量较高，需增加凝聚、活性炭吸附，若选用活性炭过滤器，**要求设对有机物反冲、消毒装置；**
- ④ 原水中氯离子较高，为防止对后工序如离子交换、反渗透的影响，需加氧化—还原（ NaHSO_3 ）处理；
- ⑤ 原水中 CO_2 含量高时，采用脱气装置；
- ⑤ 细菌多，需采用加氯或臭氧，或紫外线灭菌。

q 工艺用水的制备（纯净化）

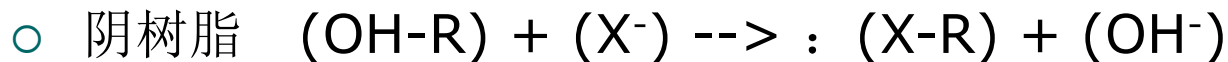
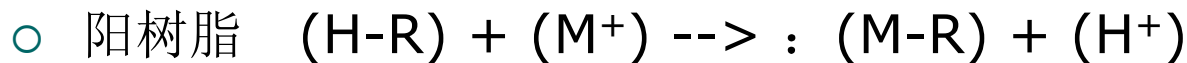


- ① 典型的处理方法为阴阳离子交换、反渗透、电渗析、EDI等；
- ② 这一步结束制得**纯水（PW）**；

处理方法简介

○ 1. 阴阳离子交换

- 原水进入阳床与强酸阳树脂接触，树脂将 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Na^{+} 、 K^{+} 等阳离子从水中置换到树脂上，除去阳离子。
- 进入阴床，与强碱阴树脂接触，树脂将水中 SO_4^{2-} 、 Cl^{-} 、 NO_3^{-} 等阴离子置换到树脂上，水中的阴离子被除去。

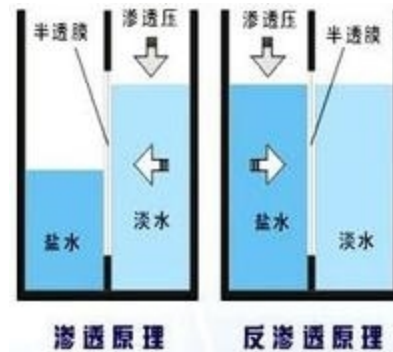


其中 M^{+} 为金属离子， X^{-} 为阴离子。

处理方法简介

○ 2. 反渗透(RO)

- 当纯水和盐水被理想半透膜隔开，理想半透膜只允许水通过而阻止盐通过，此时膜纯水侧的水会自发地通过半透膜流入盐水一侧，这种现象称为渗透，若在膜的盐水侧施加压力，那么水的自发流动将受到抑制而减慢，当施加的压力达到某一数值时，水通过膜的净流量等于零，这个压力称为渗透压力，当施加在膜盐水侧的压力大于渗透压力时，水的流向就会逆转，此时，盐水中的水将流入纯水侧，上述现象就是水的反渗透（RO）处理的基本原理。



-
- RO反渗透膜孔径小至纳米级（1纳米=10⁻⁹米），在一定的压力下，H₂O分子可以通过RO膜，而源水中的无机盐、重金属离子、有机物、胶体、细菌、病毒等杂质无法通过RO膜，从而使可以透过的纯水和无法透过的浓缩水严格区分开来。
 - 一般性的自来水经过RO膜过滤后的纯水电导率5μs/cm（RO膜过滤后出水电导=进水电导×除盐率，一般进口反渗透膜脱盐率都能达到99%以上，5年内运行能保证97%以上。对出水电导要求比较高的，可以采用2级反渗透，再经过简单的处理，水电导能小于1μs/cm），符合国家实验室三级用水标准。再经过原子级离子交换柱循环过滤，出水电阻率可以达到18.2M .cm，超过国家实验室一级用水标准（GB 6682—92）。

处理方法简介

○ 3.超滤(UF)

- 超滤是一种加压膜分离技术，是通过膜表面的微孔结构对物质进行选择分离。即在一定的压力下，使小分子溶质和溶剂穿过一定孔径的特制的薄膜，而使大分子溶质不能透过，留在膜的一边，从而得到纯化。

处理方法简介

○ 4. 电渗析

- 在电场作用下进行渗析时，溶液中的带电的溶质粒子（如离子）通过膜而迁移的现象称为电渗析。
- 水中都有一定量的盐分，而组成这些盐的阴、阳离子在直流电场的作用下会分别向相反方向的电极移动。如果在一个电渗析器中插入阴、阳离子交换膜各一个，由于离子交换膜具有选择透过性，即阳离子交换膜只允许阳离子自由通过，阴离子交换膜只允许阴离子以通过，这样在两个膜的中间隔室中，盐的浓度就会因为离子的定向迁移而降低，而靠近电极的两个隔室则分别为阴、阳离子的浓缩室，最后在中间的淡化室内达到脱盐的目的。

处理方法简介

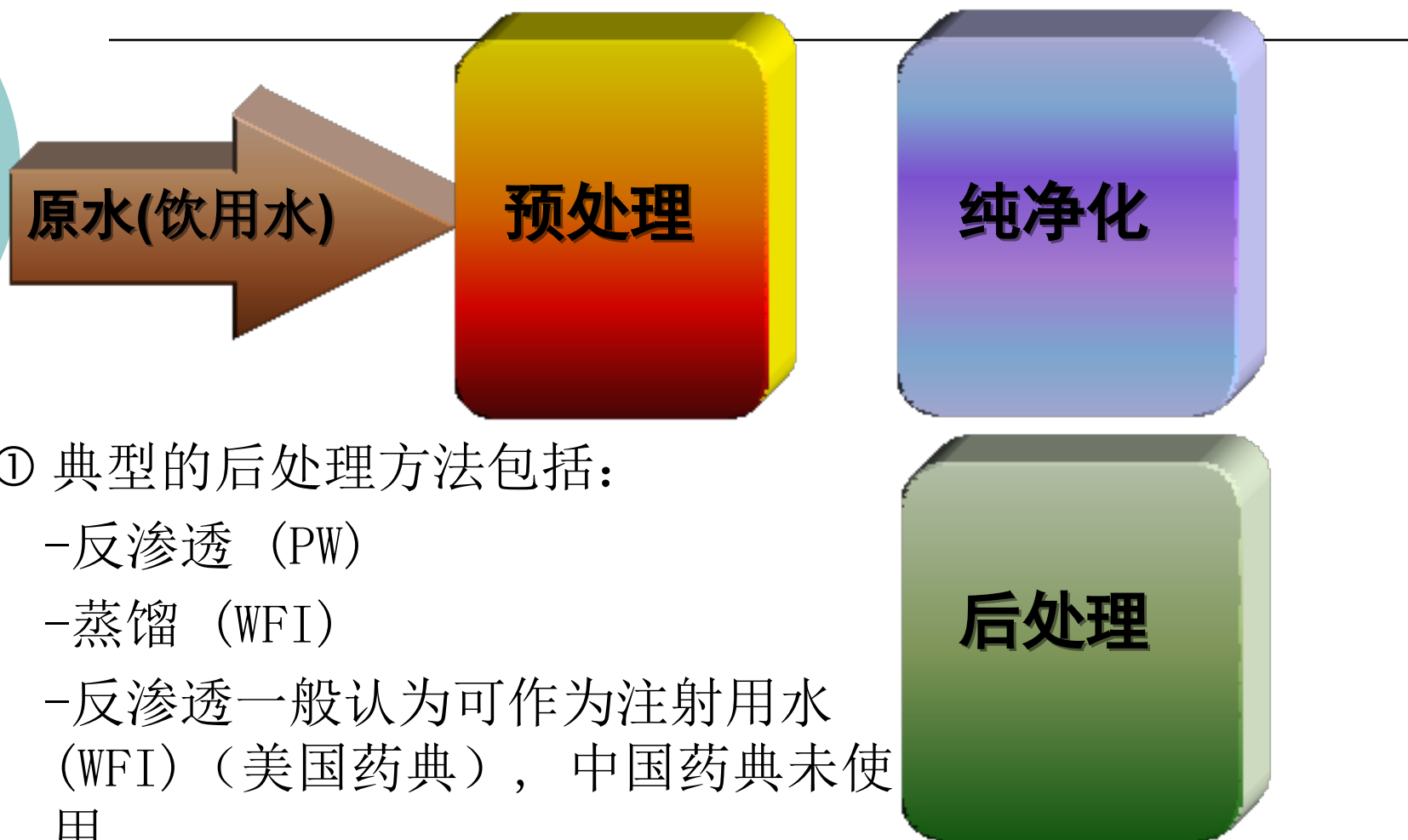
○ 5.电去离子（EDI）

- 是一种将离子交换技术，离子交换膜技术和离子电迁移技术相结合的纯水制造技术。它将电渗析和离子交换技术相结合，利用两端电极高压使水中带电离子移动，并配合离子交换树脂及选择性树脂膜以加速离子移动去除，从而达到水纯化的目的。在EDI除盐过程中，离子在电场作用下通过离子交换膜被清除，同时，水分子在电场作用下产生氢离子和氢氧根离子，这些离子对离子交换树脂进行连续再生，以使离子交换树脂保持最佳状态。

q脱盐设备的配备及要求：

- ① 去离子装置应在线再生，酸、碱的装卸、贮存、
输送所需罐、泵、管材、阀、计量仪表需防腐；
- ② 若采用反渗透装置，其进口处需安装 $3\sim 5\ \mu\text{m}$ 过滤器；
- ③ 通过混床的水直接进入纯化水罐前，应设 $3\sim 5\ \mu\text{m}$ 过滤器，以防止细小树脂残片进入，过滤器应设置压差表；
- ④ 通过混床的纯化水可保持循环流动，使水质稳定，循环管线上应设电导仪。

q 工艺用水的制备（后处理）



① 典型的后处理方法包括：

-反渗透 (PW)

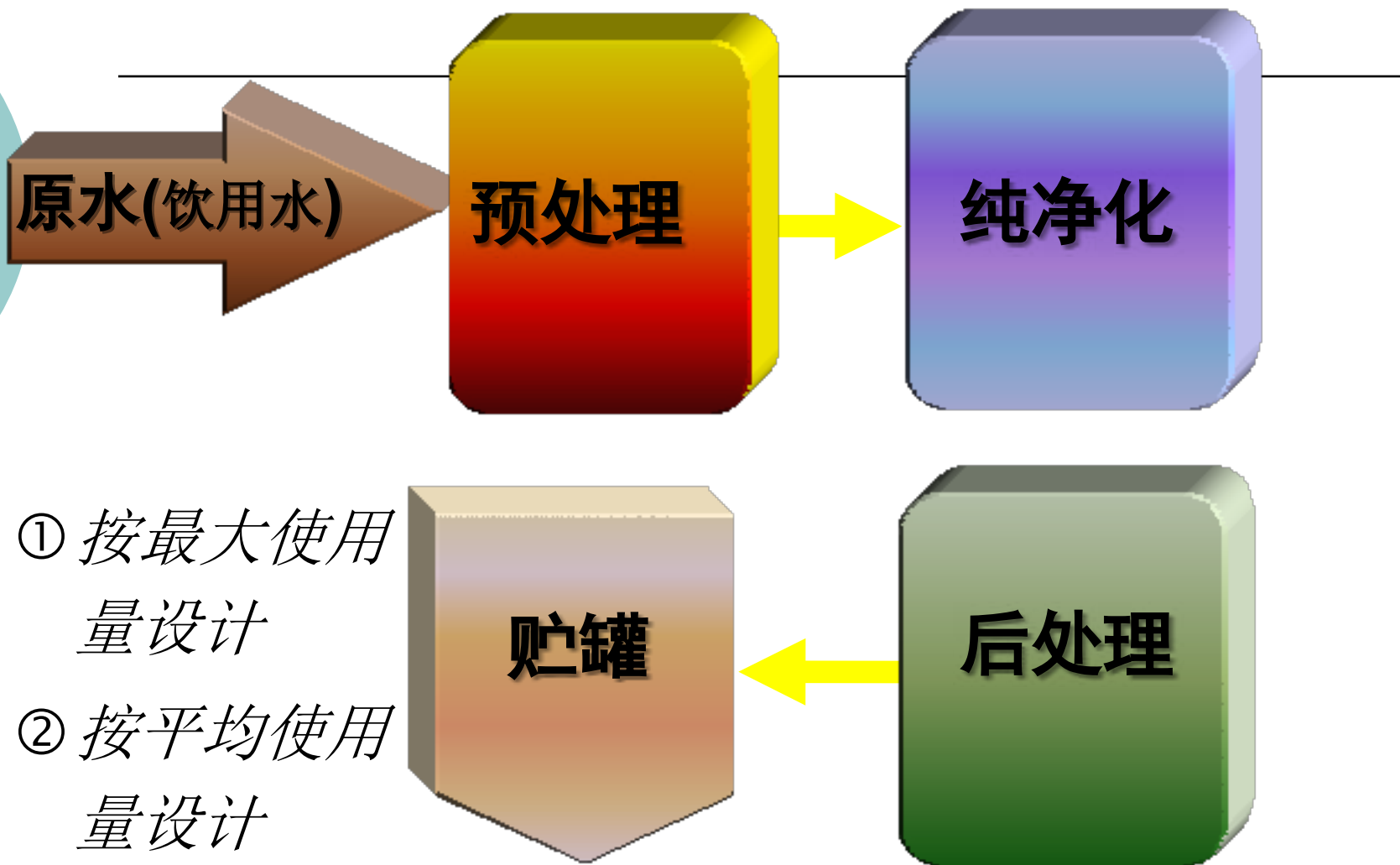
-蒸馏 (WFI)

-反渗透一般认为可作为注射用水 (WFI)（美国药典），中国药典未使用。

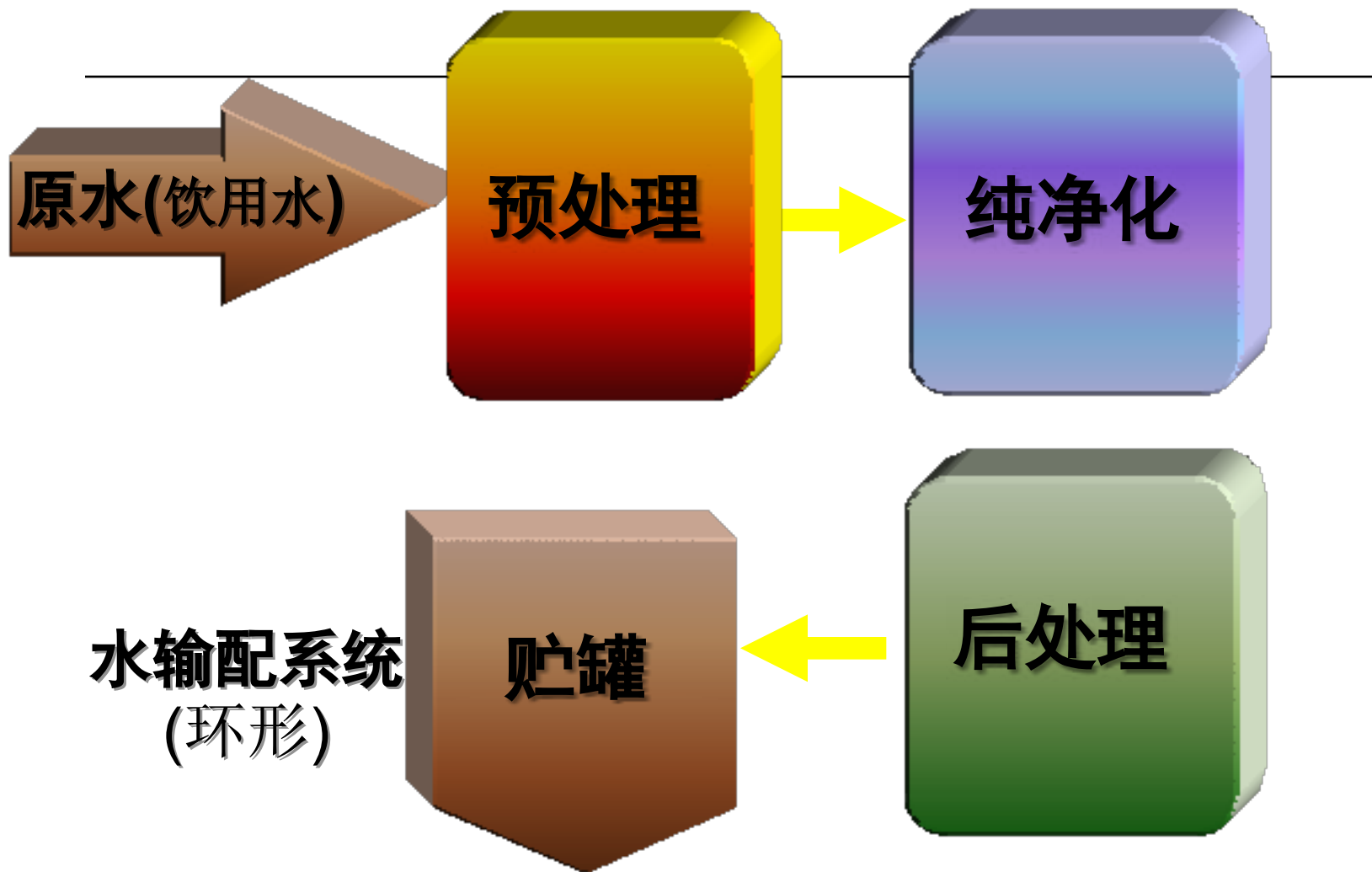
q后处理设备的配备及要求：

- ① 紫外线灭菌的光的强度随时间衰减，应有光强度检测或时间记录仪，以便定期清洗或更换紫外线灯管；
- ② 阴、阳离子混床及反渗透装置、EDI装置，应设置定期的反洗装置；
- ③ 前处理的管道材料多选用ABS工程塑料等耐压、耐腐蚀材料，在反渗透高压泵等精处理设施后，管道通常选用不锈钢材料；

q工艺用水的制备（贮存）



q 工艺用水的制备（输配）



总结：制水流程

- 原水—饮用水
- 水的软化—钙镁离子的去除（硬度）、再生周期的控制、树脂的更换和树脂床的消毒等
- 活性炭—去除水中的自由氯和有机物
 - 反冲洗周期
 - 连续循环
 - 活性炭的更换
- 过滤
 - 去除大颗粒的预过滤
 - 微率
 - 超滤

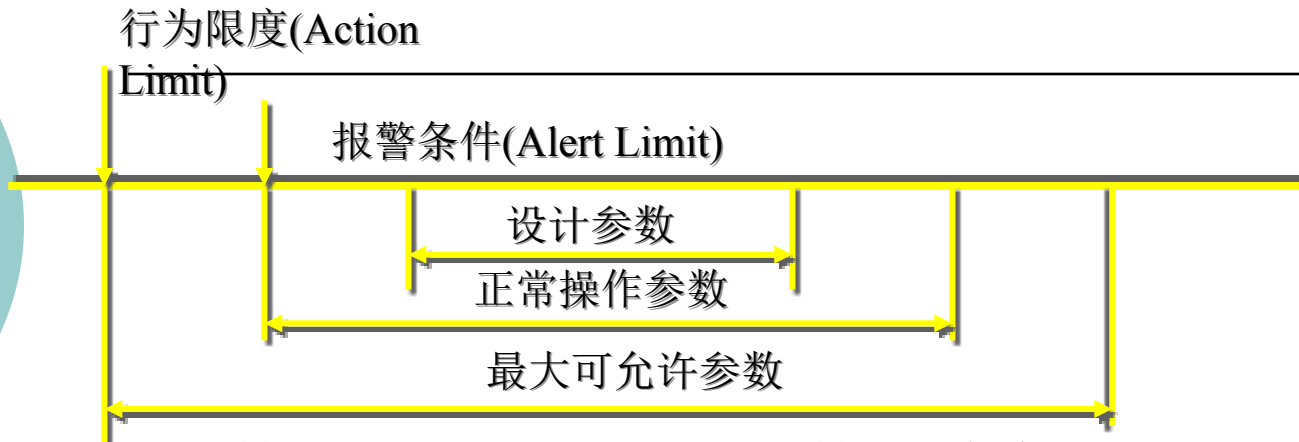
制水流程

- 离子交换—去除溶解的离子杂质
 - 注意：来自树脂的污染；来自漂洗水的污染物；水量过大时的微生物控制；PH的调节和测量等等
- 反渗透—能将大部分的溶解盐和颗粒、细菌和热源去除
 - 注意：膜的完整性试验；温度对流量的影响；氯和PH的影响；冲洗时间的影响；浓水排放率和电导率的监测等等
- 超滤—与反渗透相似，PH适应性较好
- 蒸馏—灭菌和除热源性能稳定，重现性强
- 紫外线
- 加热—控制制成的水的微生物指标

对工艺用水系统的要求

- 纯化水、注射用水的制备、储存和分配应能防止微生物的滋生和污染；
- 储罐和输送管道所用材料应无毒、耐腐蚀；
- 管道的设计和安装应避免死角、盲管；
- 储罐和管道要规定清洗、灭菌周期；
- 注射用水储罐的通气口应安装不脱落纤维的疏水性除菌过滤器。
- 注射用水的储存可采用80℃以上保温、65℃以上保温循环或4℃以下存放。

技术管理参数Parameter Range

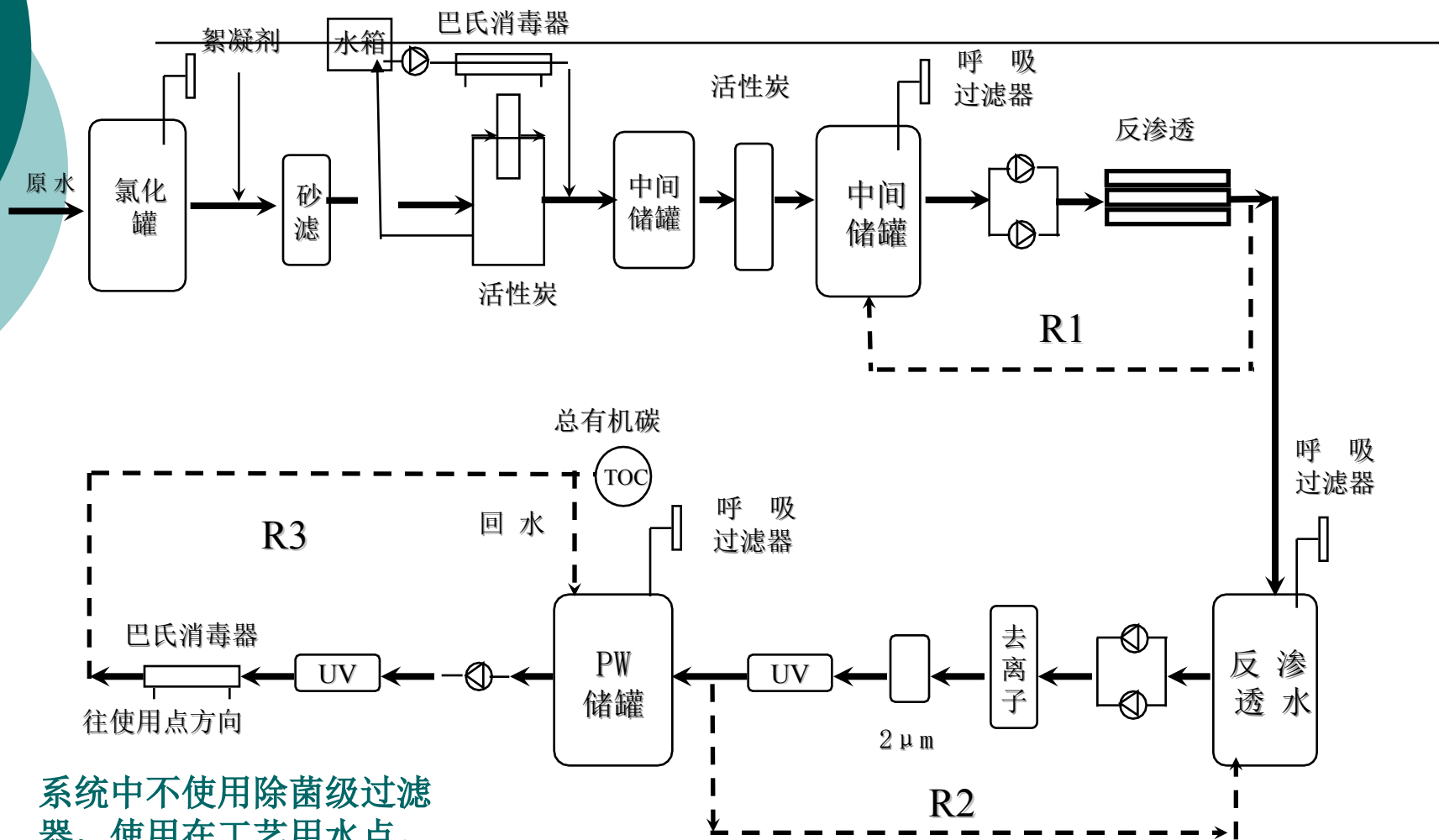


- q 设计参数：设计者规定的参数的精度范围。如电导 $0.5\mu\text{s}/\text{cm}$ ，以水源水质特性及用水要求为依据，应考虑源水一年甚至数年的水质数据。
- q 正常操作参数：选用适当的，经济的技术手段，选择生产者/操作者的实际正常运行参数。如电导 $1.0\mu\text{s}/\text{cm}$ 。
- q 最大可允许参数：生产者/操作者最大可允许的参数。如电导 $1.3\mu\text{s}/\text{cm}$ 。

纯化水系统配置原则

- 制备设施防止微生物的滋生和污染
- 储水罐、输水泵、管道及阀门材质、种类
- 储水罐的通气口
- 储水管道及其配置原则
 - 任何不流动的支管=死水
 - 储水管道的管内流动速度应大于2m/s
- 使用点和取样点的设置
- 现场检测仪器设备

典型纯化水系统综合配置图



系统中不使用除菌级过滤器，使用在工艺用水点。

注射用水系统配置原则

- 除了符合纯化水的一般要求外，还应采用循环水系统
- 储水罐、输水泵、管路及阀门材质、种类应符合要求
[注射用水必须贮存在无毒、无腐蚀的不锈钢密闭容器中，不能存放在塑料容器中（若将不锈钢对注射用水的污染程度当作1，则PVC的污染程度就为7.6）]
- 储水罐的通气口安装不脱落纤维的疏水性除菌滤器
- 一般采用多效蒸馏的方法
- 具备产生纯蒸汽的设备
- 注射用水的储存应80度保温、65度以上保温循环或4度以下存放，注射用水应在制备后的12小时内使用。
- 总进水口及总回水口应设有温度计，并应设有取样口
- 储罐和管路要规定清洗、灭菌周期

q 注射用水配水系统的设计

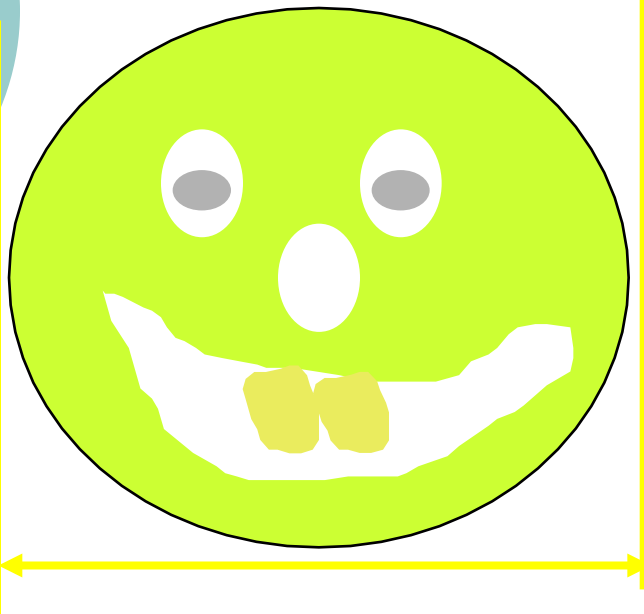
影响配水系统设计的因素:

1. 与用水的连续性有关;
2. 与系统压力有关;
3. 与用水点的温度有关 (高温、低温) ;
4. 与用水点的多少有关;
5. 与不同温度用水点的分布有关。

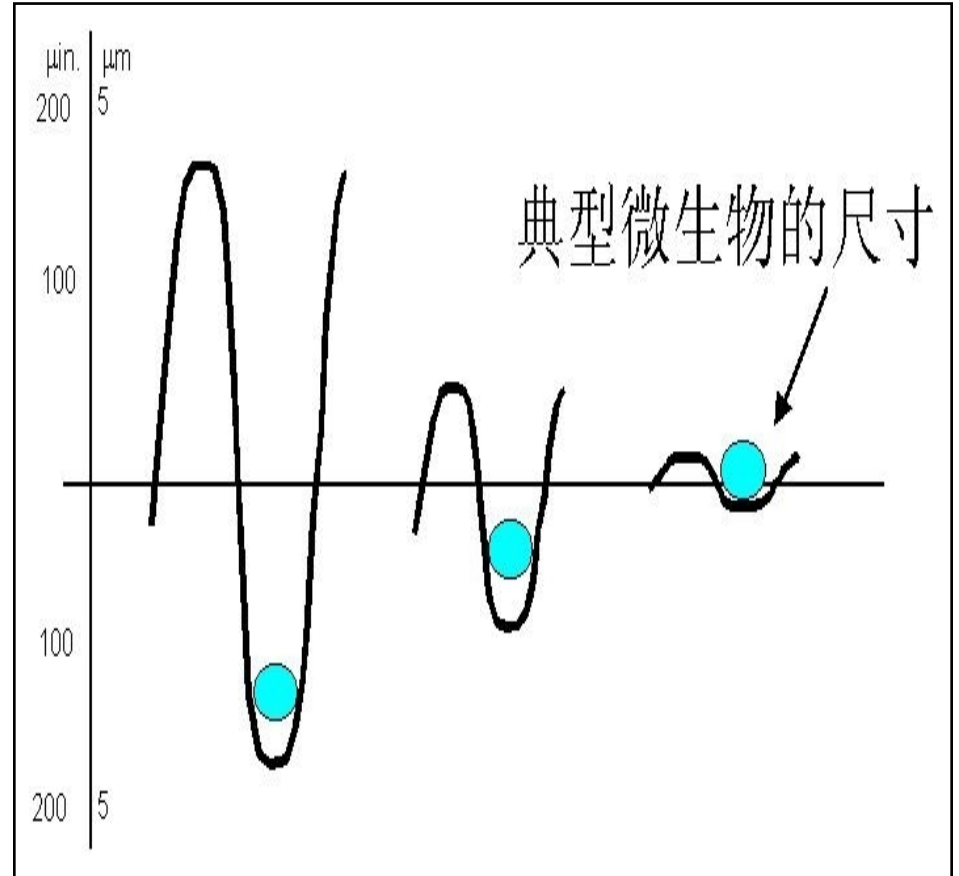


三、工艺用水系统微生物的控制

微生物的尺寸



细菌的直径0.2- 0.5 μm



□水系统微生物污染主要原因：

- ①进料水（革兰氏阳性菌）
- ②使用了没有过滤器保护的排气口
- ③使用了质量不完善的空气过滤器
- ④被污染的出口处发生水的倒流
- ⑤排气口阻塞等
- ⑥配水系统内源性污染

革兰氏阳性菌细胞壁外膜分泌的脂多糖，成为内毒素的发源地。主要采用阻止微生物进入和繁殖的方法和对系统进行清洗消毒，降低系统内毒素。

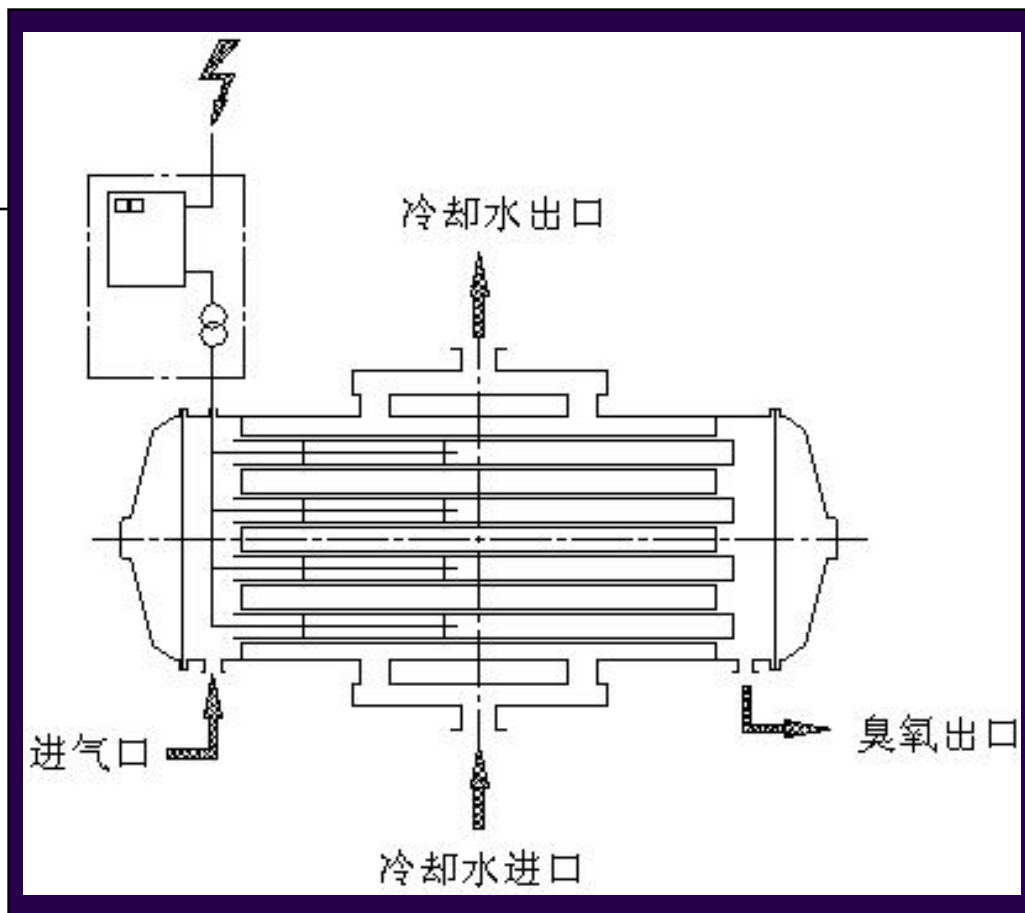
□热力消毒

- 纯蒸汽灭菌;
- 巴斯德消毒;

□化学消毒

- 臭氧消毒;
- 双氧水消毒;
- 其他消毒剂;

□紫外线杀菌



□水系统取样要求

验证的**取样点**应具有代表性。**取样频率**应能足够保证系统处于控制之中，能连续生产出符合质量的水，取样频率是在系统验证试验数据的基础上确定的。流动水的样品只能说明系统中悬浮微生物的浓度，实际上水中的微生物大都来自水底的微生物膜，微生物膜中的微生物可能持续地对系统造成污染，因此，浮游微生物数量能够指示系统污染水平，是水系统警戒水平的基础（*浮游微生物数量较多时说明系统已形成有微生物膜*）。

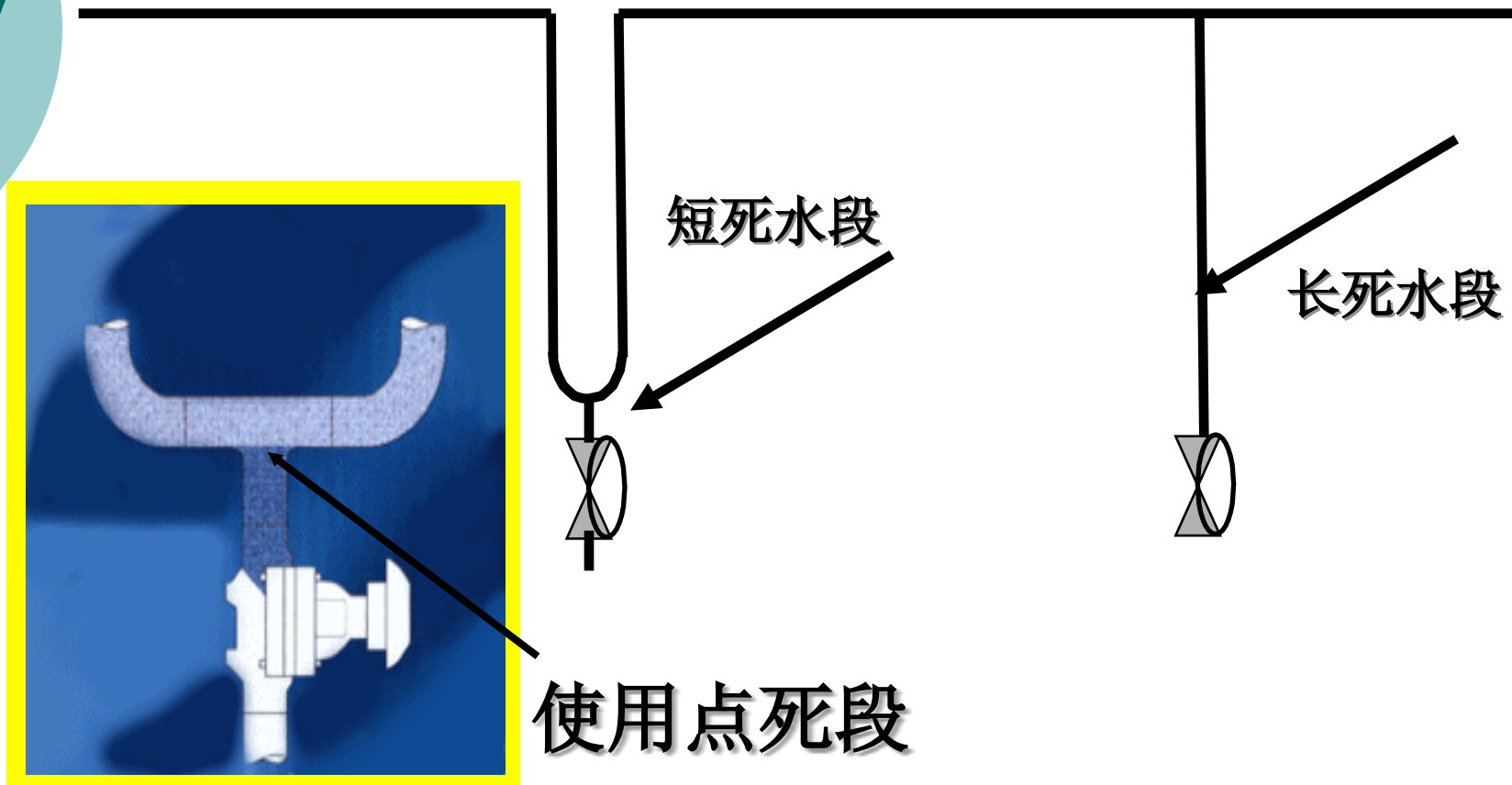
□微生物控制对配水系统的要求

用连续循环流动的方式，使细菌和热原无法在系统中嵌入和滞留。配管无系统死角，不存留纯化水和注射用水，稳定水质。**注射用水管系统要能用纯蒸汽灭菌。**

水在配水系统管道中连续不断地循环流动，要求选用的水泵能在湍流（紊流，流速 $>2\text{m/s}$ ）状态下工作，湍流能够阻碍微生物膜的形成，系统部件和输送线路应保持倾斜并配有排放点，可使系统残余水排净。系统可进行消毒（定期或连续进行）。应水泵的位置往往是系统的最低处，送水泵的型式和安装方式应方便排尽系统内积水和不积存气体。

任何不流动的支管 = 死水段

管内的流动速度应 $> 2 \text{ m/s}$ 。

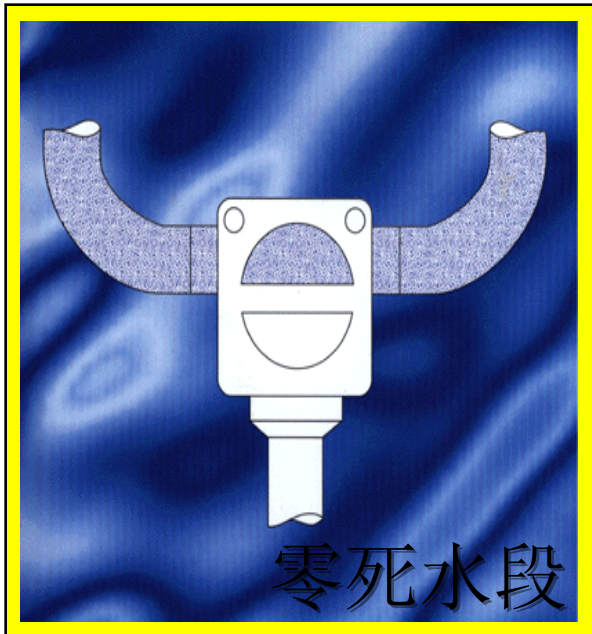


q
q
q

支管路死水段长度为6倍管径

小于直径D

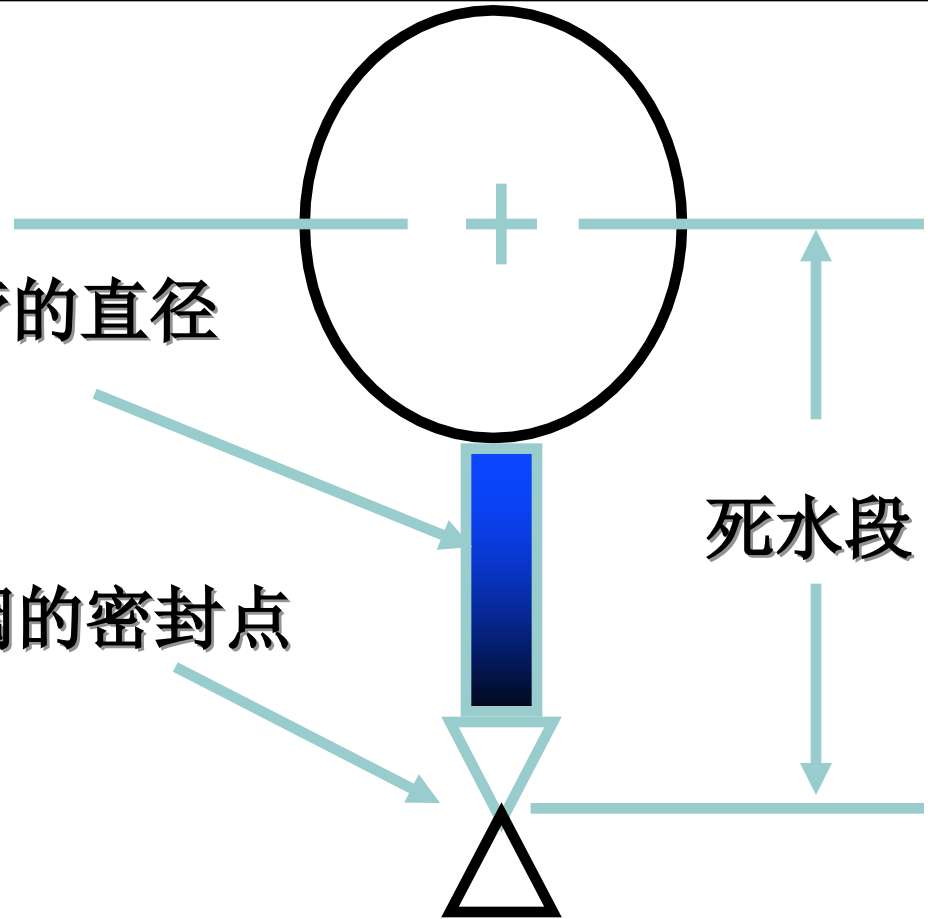
零死水段



D =支管的直径

阀的密封点

死水段



以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/017110131153006066>