

楚天华通医药设备有限公司

CHANGCHUN NEW WATERTOWN PHARMACEUTICAL EQUIPMENT CO.,LTD

制药用水系统
PHARMACEUTICAL WATER SYSTEM

配液工艺系统
PREPARATION PROCESS SYSTEM

洁净管道系统
CLEAN PIPING SYSTEM



纯化水设备



纯蒸汽发生器



多效蒸馏水机



热压式蒸馏水机



过程容器



配液系统

纯化水法规要求及制备工艺介绍

主讲人：刘亮

自我介绍

- ◆ 刘亮 Tel :18626670231
- ◆ 纯化水制备系统工艺工程师
- ◆ 10年以上纯化水制备系统设计及管理经验

设计和管过的部分项目：

项目名称	项目时间	制水工艺	通过的认证
天津天士力之骄股份有限公司	2006年	双级RO+EDI	国内GMP认证
菏泽睿鹰制药集团有限公司	2008年	双级RO+EDI	美国FDA认证
石药集团欧意药业有限公司	2010年	双级RO+EDI	零缺陷通过美国FDA认证
浙江华海药业股份有限公司	2014年	双级RO	欧盟及FDA认证

目 录

1 纯化水法规要求

2 纯化水制备工艺的选择

3 风险与控制

1

纯化水法规要求

2010版GMP 第六节 制药用水

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**。

2010版GMP 《附录一：无菌药品》

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。

药典对纯化水的要求

项目	《中国药典》2010 版	《欧洲药典》7 版	《美国药典》34 版
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	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	纯化水的原水必须为饮用水；无任何外源性添加物；采用适当的工艺制备
性状	无色澄明液体、无臭、无味	—	—
pH/酸碱度	酸碱度符合要求	—	—
氨	≤0.3μg/ml	—	—
不挥发物	≤1mg/100ml	—	—
硝酸盐	≤0.06μg/ml	≤0.2μg/ml	—
亚硝酸盐	≤0.02μg/ml	—	—
重金属	≤0.1μg/ml	≤0.1μg/ml	—
铝盐	—	不高于 10μg/L 用于生产透析液时需控制此项目	—
易氧化物	符合规定 ^①	符合规定 ^①	—
总有机炭	≤0.5mg/l ^①	≤0.5mg/l ^①	≤0.5mg/l
电导率	符合规定	符合规定	符合规定(三步法测定)
细菌内毒素	—	<0.25IU/ml 用于生产透析液时需控制此项目	—
微生物限度	细菌、霉菌和酵母菌总数 ≤100 CFU/ml	好氧菌总数≤100 CFU/ml	菌落总数≤100 CFU/ml

① 纯化水 TOC 检测法和易氧化物检测法两项可选做一项。

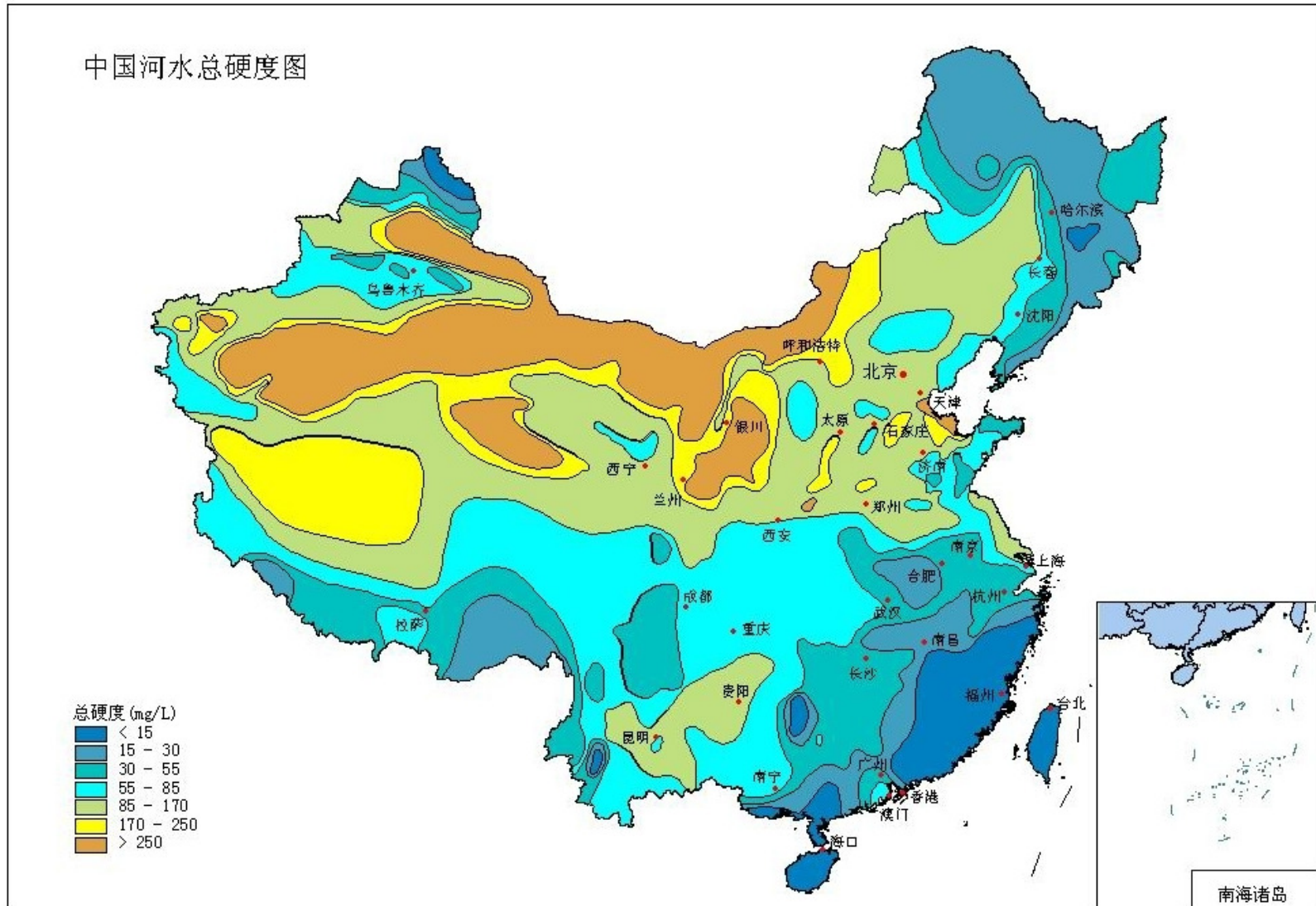
2 纯化水制备工艺的选择

纯化水制备工艺的选择

在设计规划纯化水系统前应考虑以下因素：

- ◆ 纯化水水质要求
- ◆ 原水水质报告
- ◆ 纯化水系统URS
- ◆ 制水间平面图

原水水质调研



原水水质调研

1-1所需系统设计资料如下:

设计产水量(m³/h): _____

期望回收率或最大原水供应量(m³/h) _____

高峰用水量(m³/h): _____ 高峰时间(h): _____

水源特性:

- 地下水/深井 地表水 城市饮用水 软化水 微滤超滤产水 反渗透产水 自备水源
 市政废水 工业废水

水温情况: 最低 _____ °C 最高 _____ °C 平均 _____ °C 设计 _____ °C

现有纯水系统: 无 有

预处理概况:

- 药剂投加: 絮凝剂 助凝剂 杀菌剂 还原剂 酸化剂 阻垢剂
 SDI₁₅值(如有预处理)

现有设备名称: _____

现场综合情况: _____

系统运行方式: 24小时连续 8小时连续 24小时断续

8小时断续

其它要求及说明:

表 1-2: 所需原水分析报告如下:

原水分析单位: _____

分析者: _____

水源概况: _____

日期: _____

电 导 率 : _____

pH值: _____

水样温度: _____ °C

组成分析 (分析项目请标注单位, 如 mg/L, ppm, meq/L, 以 CaCO₃ 计等):

铵离子(NH⁴⁺) _____

二氧化碳(CO₂) _____

钾离子(K⁺) _____

碳酸根(CO₃²⁻) _____

钠离子(Na⁺) _____

碳酸氢根(HCO₃⁻) _____

镁离子(Mg²⁺) _____

亚硝酸根(NO₂⁻) _____

钙离子(Ca²⁺) _____

硝酸根(NO₃) _____

钡离子(Ba²⁺) _____

氯离子(Cl⁻) _____

锶离子(Sr²⁺) _____

氟离子(F⁻) _____

亚铁离子(Fe²⁺) _____

硫酸根(SO₄²⁻) _____

总铁(Fe²⁺/Fe³⁺) _____

磷酸根(PO₄³⁻) _____

锰离子(Mn²⁺) _____

硫化氢(H₂S) _____

铜离子(Cu²⁺) _____

活性二氧化硅(SiO₂) _____

锌离子(Zn²⁺) _____

胶体二氧化硅(SiO₂) _____

铝离子(Al³⁺) _____

游离氯(Cl)

其它离子 (如硼离子): _____

总固体含量(TDS) _____

生物耗氧量(BOD) _____

总有机碳(TOC) _____

化学耗氧量(COD) _____

总碱度 (甲基橙碱度): _____

碳酸根碱度 (酚酞碱度): _____

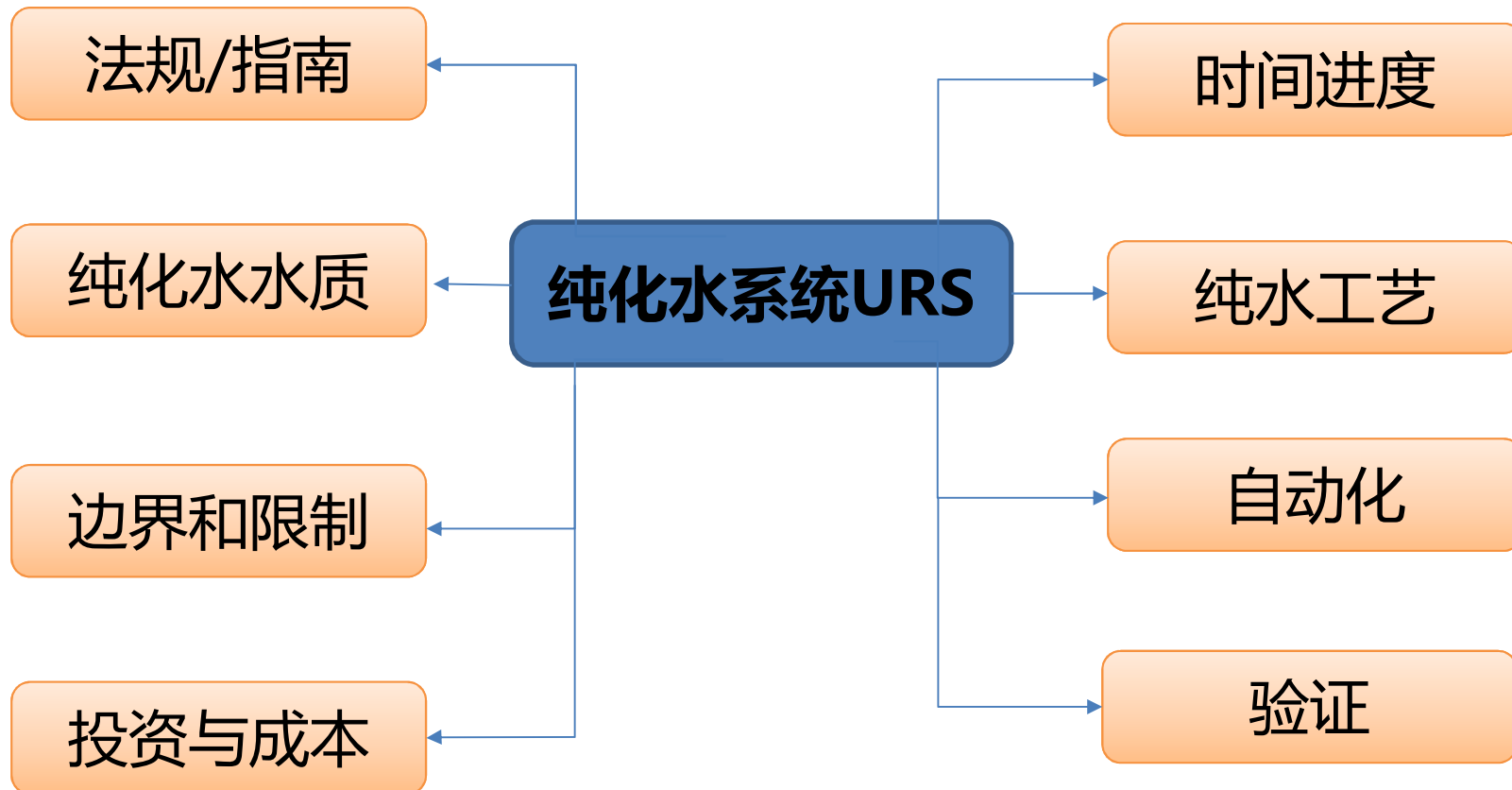
总硬度: _____

浊度 (NTU): _____

污染指数 (SDI15): _____

细菌 (个数/mL): _____

备注 (异味、颜色、生物活性等): _____

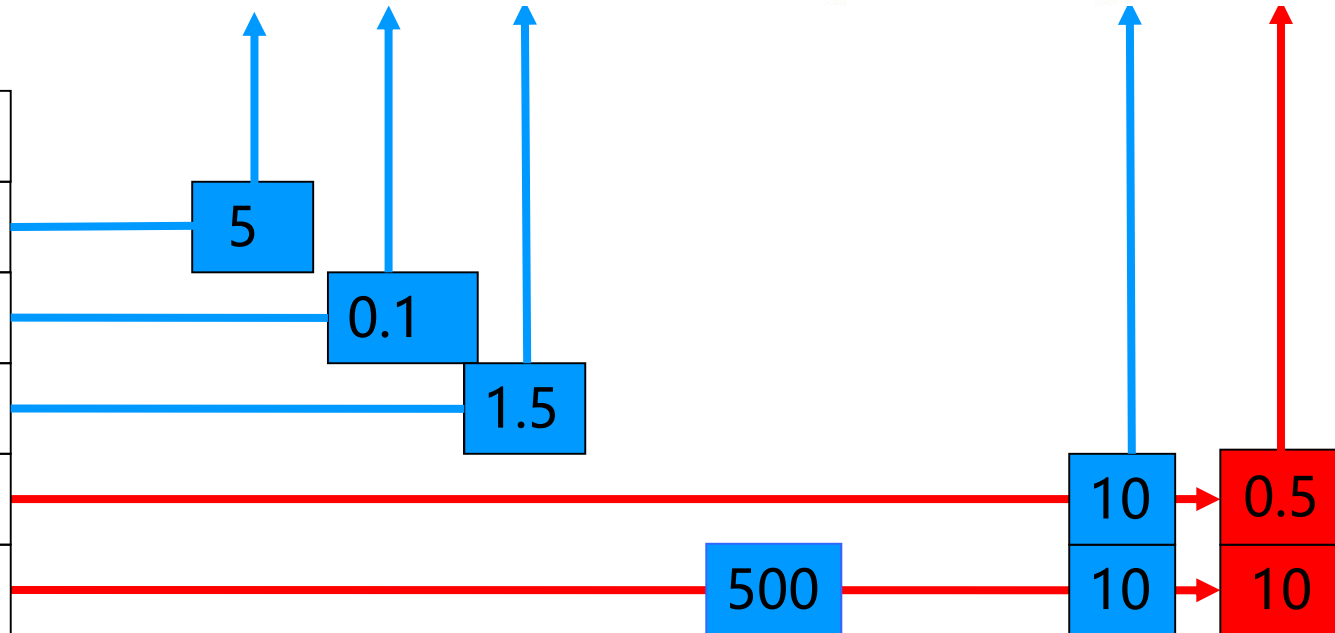


原水和纯化水水质决定了工艺路线



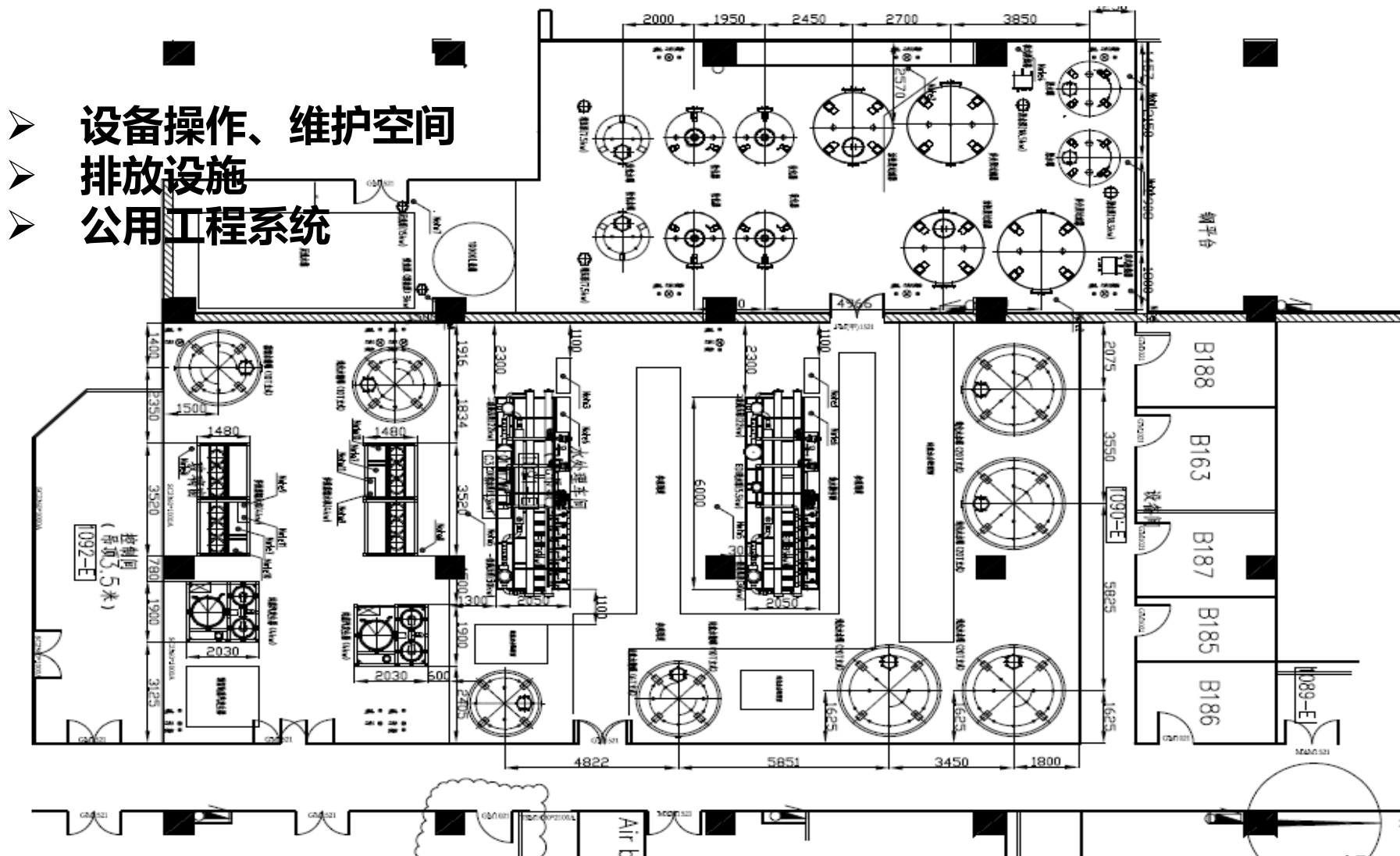
参数	单位
SDI	
余氯	PPm
硬度	PPm
电导率	$\mu\text{s}/\text{cm}$
微生物	Cfu/ml

原水



纯化水¹⁴

设备平面布置



设备平面布置



预处理系统



盐溶解装置



2台RO+EDI主机

3

风险与控制

典型的纯化水制备工艺



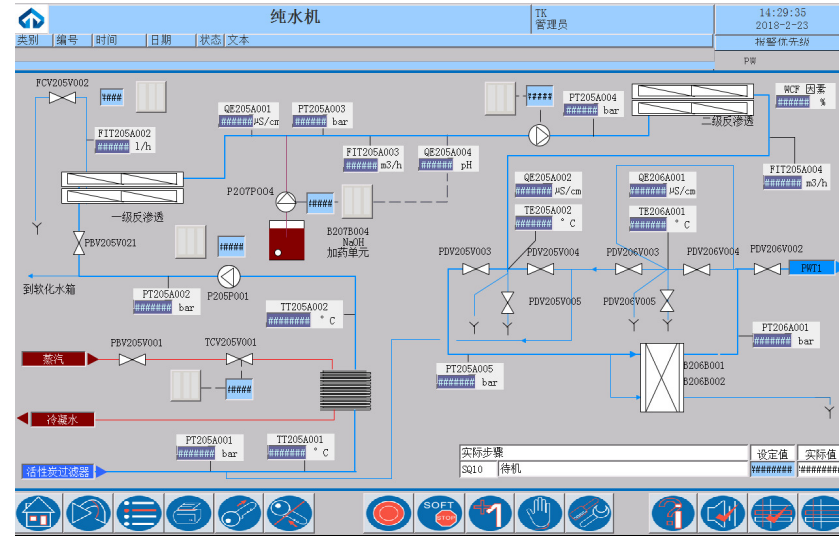
典型的纯化水设备



数据化

自动化

智能化



TT205A002 加热温度

TK 管理员 14:40:26 2018-2-23

类别 编号 时间 日期 状态 文本

报警优先级

PR

参数

实际值: ##### °C

	限制值	延时
TSL SP1 温度低->加热	##### °C	##### 秒
TSH SP2 温度低->停止加热	##### °C	##### 秒
TSAH SP4 加热温度太高	##### °C	##### 秒

设置

SQ22 活性炭过滤器消毒

TK 管理员 14:24:58 2018-2-23

类别 编号 时间 日期 状态 文本

报警优先级

PR

参数

步骤时间设定	设定
步骤1: 排水	##### 分
步骤2: 循环	##### 分
步骤3: 加热	##### 分
步骤4: 消毒	##### 分
步骤5: 冷却	##### 分
步骤6: 反洗	##### 分
步骤7: 正洗	##### 分

反渗透系统进水水质

参数	单位	最高限制	条件和备注
SDI		5	建议: <3
油脂	mg/l	0.1	
TOC	mg/l	3	
COD	mg/l	10	
余氯	mg/l	0.1	建议: <0.05
二价铁	mg/l	0.4	PH<6;氧气<0.05PPm
三价铁	mg/l	0.05	
锰 (Mn)	mg/l	0.05	
Al (铝)	mg/l	0.05	
朗格利尔指数 (LSI)		<0	建议: 总硬度<1.5PPm

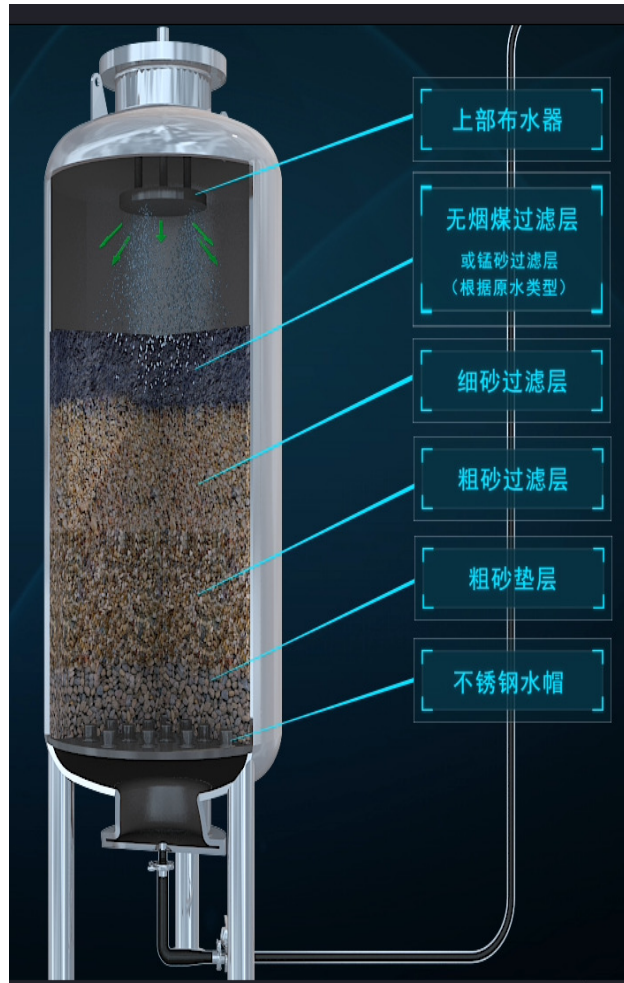
风险控制的关键点：

- 将反渗透进水水质检测纳入药企质量管理体系。
- 定期检测反渗透进水水质并记录。

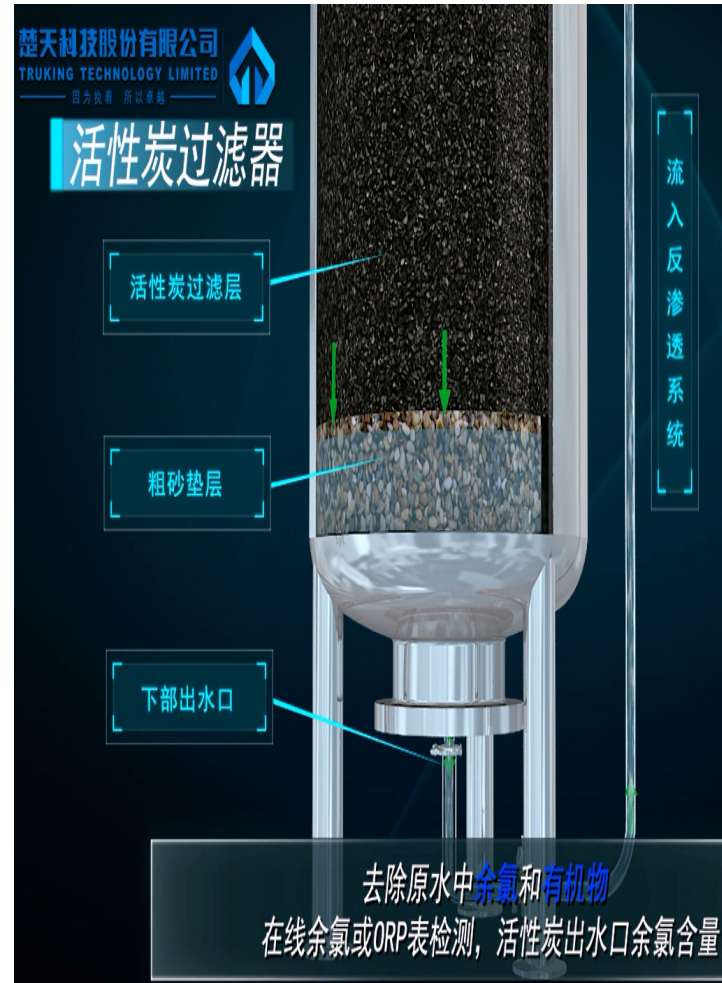
预处理系统

- **典型的预处理过程包括：**
 - 絮凝沉淀（絮凝剂PAC）
 - 过滤（多介质过滤器、活性炭过滤器）
 - 软化（软化器）
 - 消毒（次氯酸钠、巴氏和纯蒸汽消毒）
 - 去离子（Fe）
 - 减少某些特定的无机物或有机物（Si、小分子有机物等）
- **良好的预处理是生产合格纯化水的重要保障。**
- **预处理失效将导致：**
 - 纯化水水质波动，不稳定。
 - 反渗透膜（EDI）使用寿命缩短。
 - 设备产生效率低。

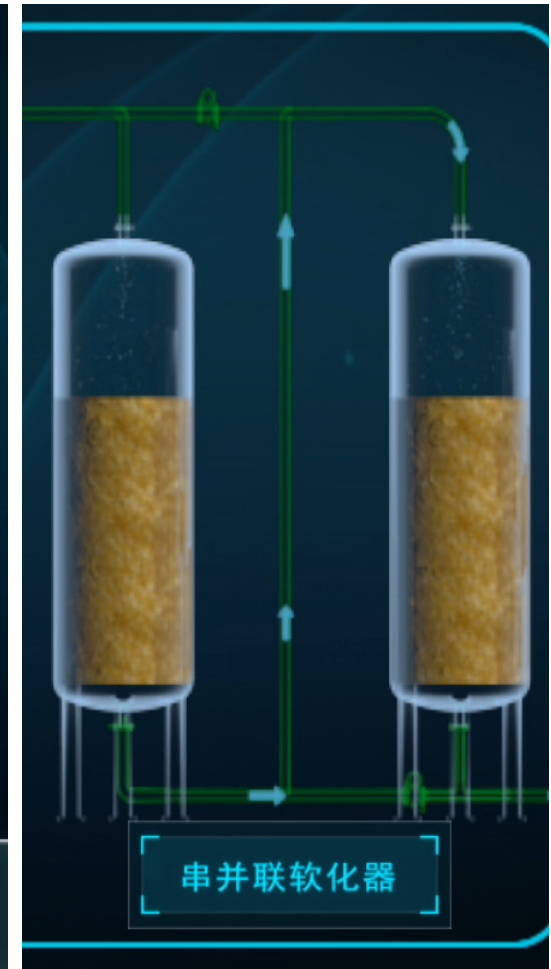
多介质过滤器



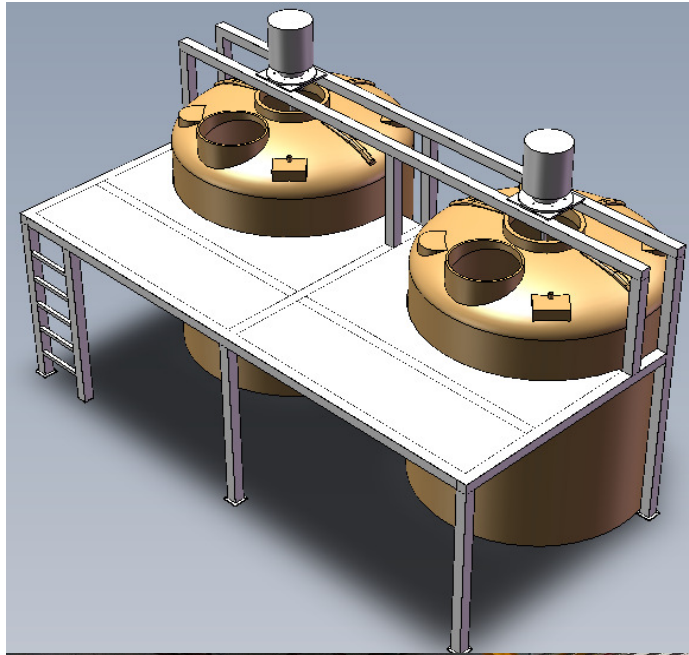
活性炭过滤器



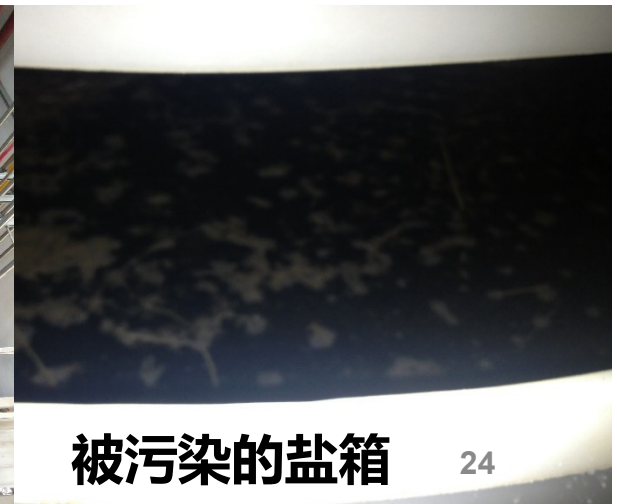
双联软化器



溶盐装置

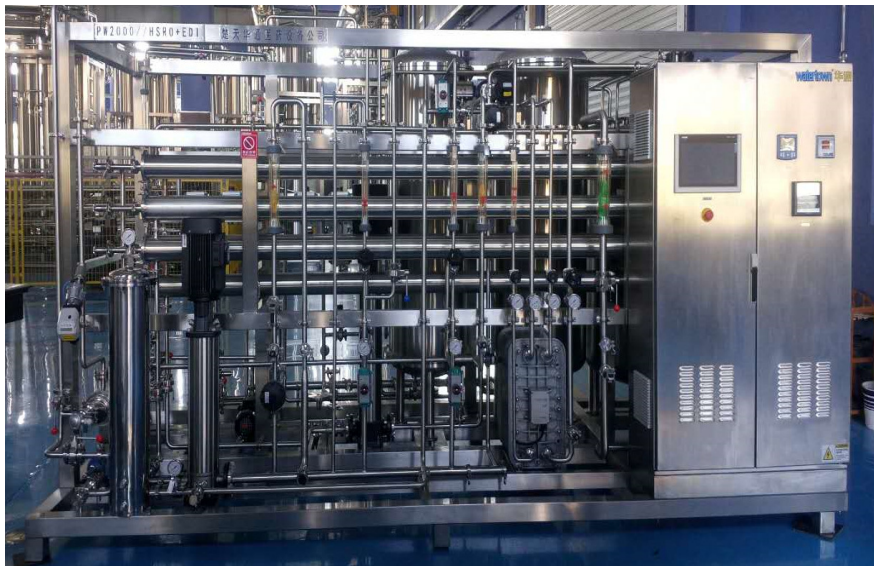


- 盐的品质
- 搬运及投放
- 溶解方式
- 再生方式



被污染的盐箱

精密过滤器



设备概述：

又称保安过滤器，保护RO膜不被大的颗粒或杂质划伤，精密过滤器不起过滤作用，更换周期约1-3个月。

技术规格：

过滤精度： 5um

设计压力： 0.6MPa

设计温度： 常温 50°C/巴氏消毒90 °C

关键参数：

进水压力

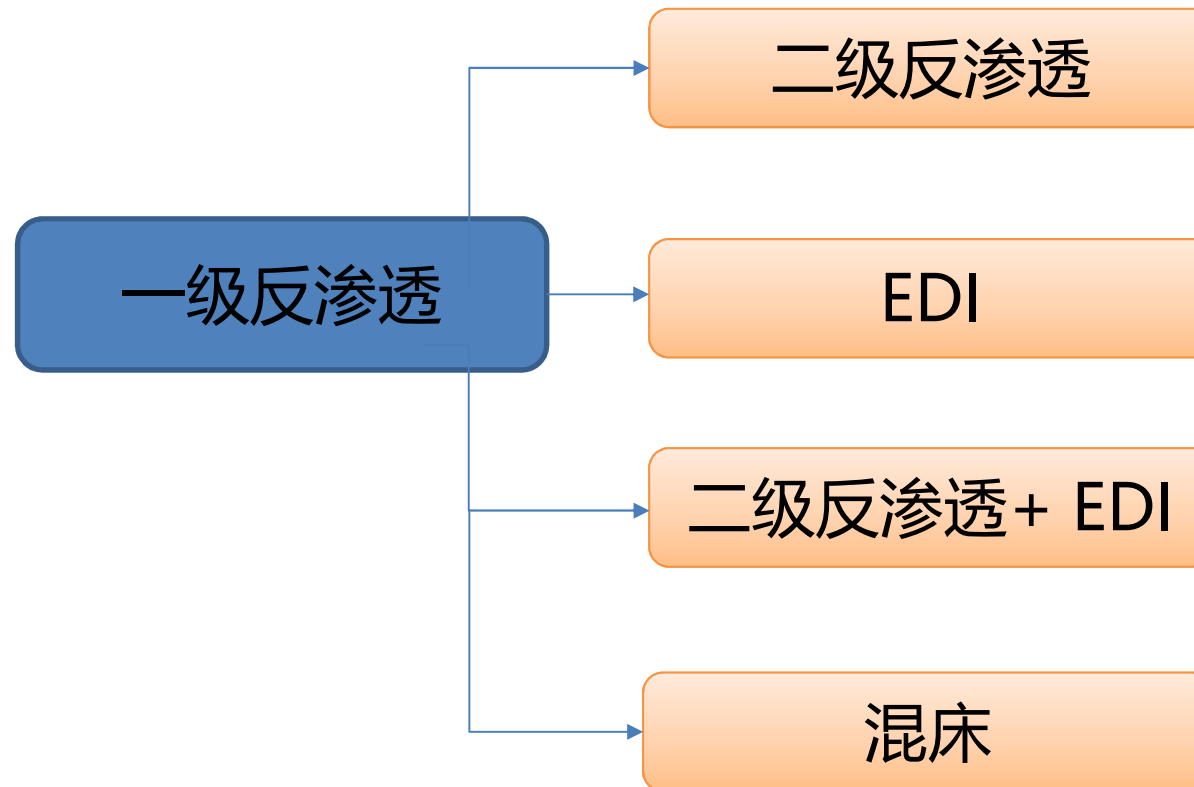
出水压力

压差：进水压力-出水压力<1.5bar

更换频率：滤芯为易耗品



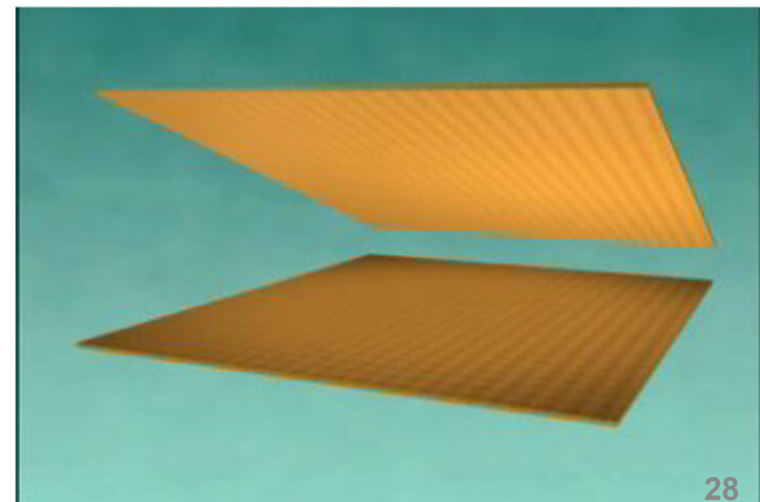
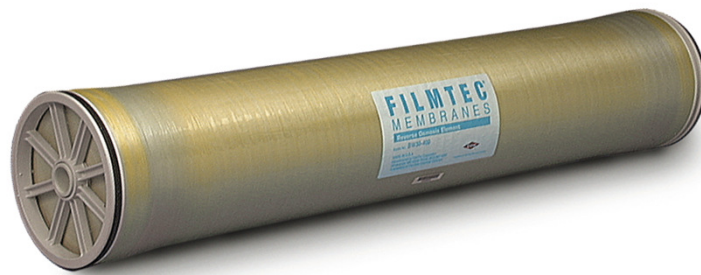
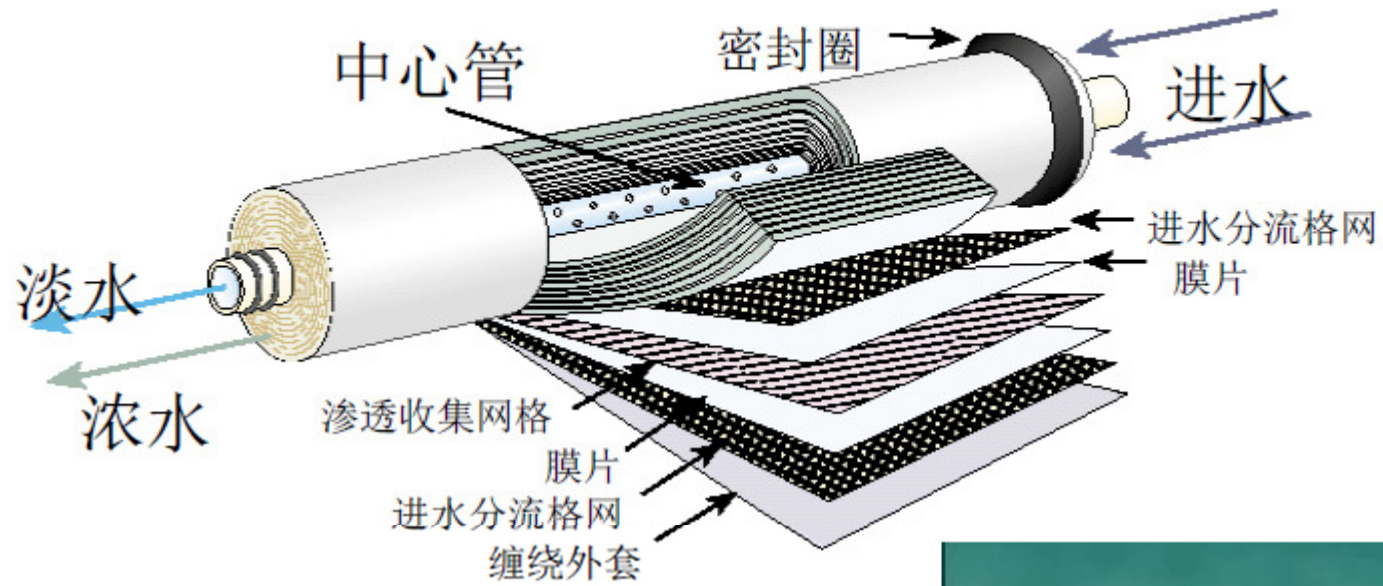
纯化水主机



工艺对比

项目	工艺
水质稳定性	RO+RO+EDI > RO+混床 > RO+RO > RO+EDI
微生物污染风险	RO+RO+EDI > RO+RO > RO+混床 > RO+EDI
脱盐率	RO+RO+EDI > RO+EDI = RO+混床 > RO+RO
水的利用率	RO+混床 > RO+EDI > RO+RO > RO+RO+EDI
操作自动化程度	RO+RO+EDI = RO+EDI = RO+RO > RO+混床
环保	RO+RO+EDI = RO+EDI = RO+RO > RO+混床
运行费用	RO+混床 > RO+RO+EDI > RO+RO = RO+EDI
投资成本	RO+RO+EDI > RO+RO = RO+EDI > RO+混床

反渗透膜元件



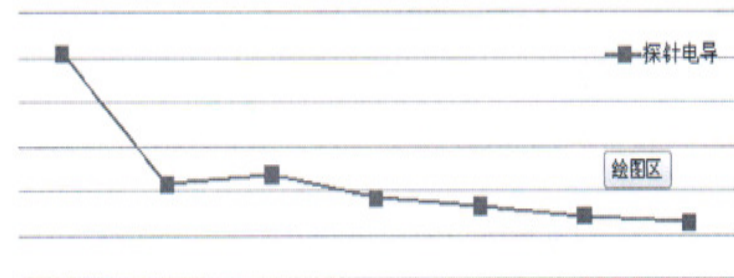
水针探测法



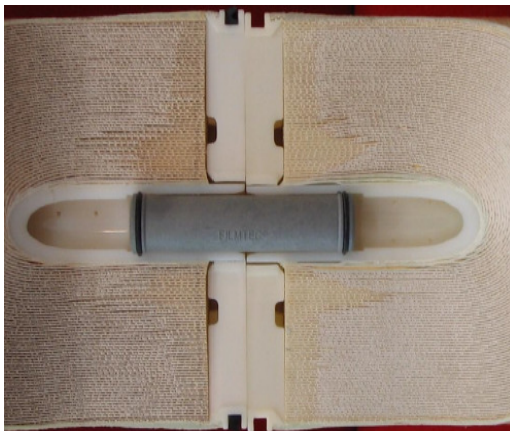
二段第一支膜壳:

1	2	3	4	5	6	7	剩余
50	50	50	50	50	50	50	
30.48	15.78	16.83	14.2	13.25	12.13	11.47	
第三支			第二支		第一支		
← 进水方向							
第三支			第二支		第一支		探针
1	2	3	4	5	6	7	
← 产水方向							

图表标题



分析数据可知：膜壳内第三支膜元件和端盖连接处有明显漏水现象。



处理方法

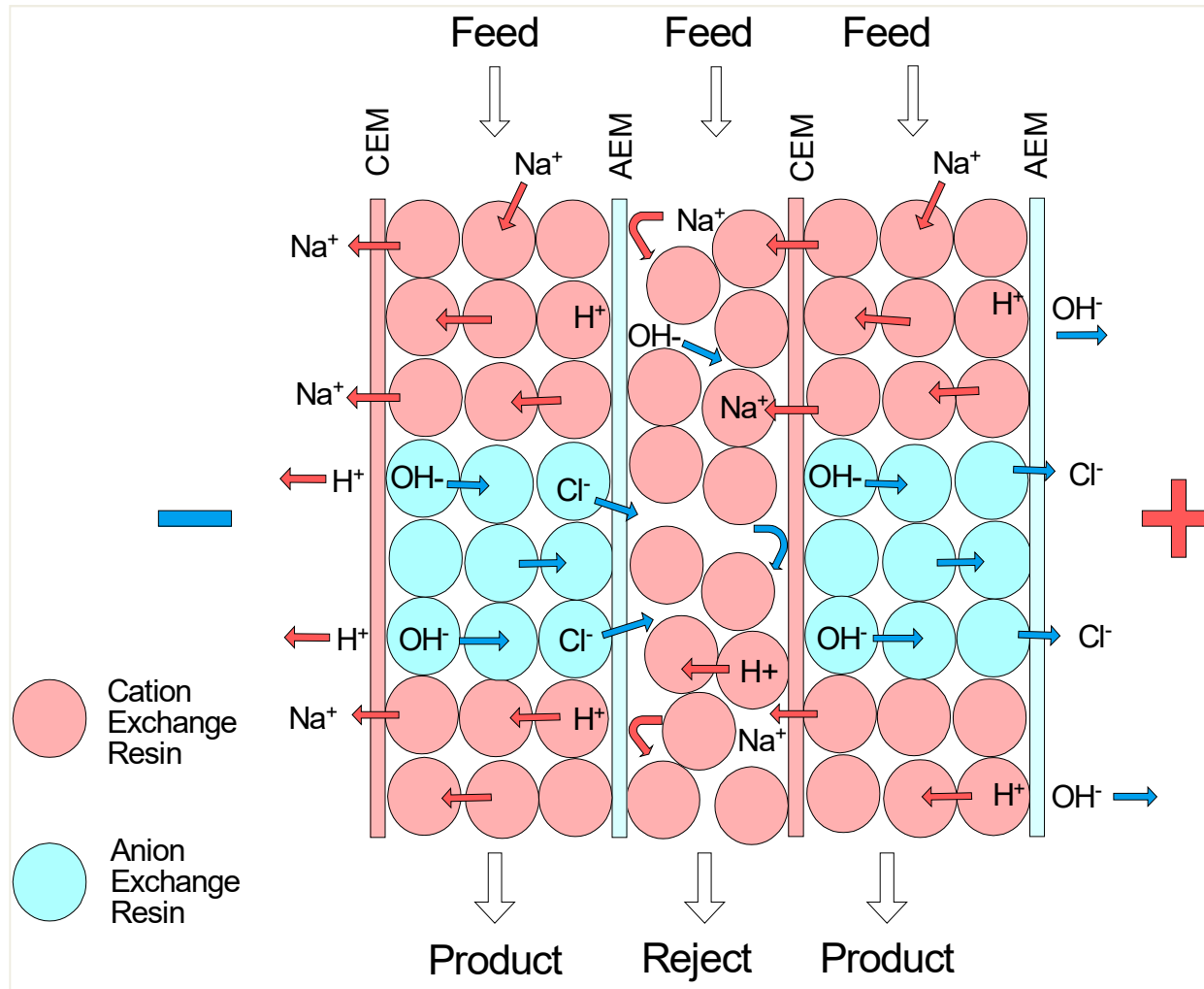
RO膜片及膜元件对pH和温度抗性好，易于清洗。但是，如果过晚清洗，除掉膜面上的污染物会越来越难。如果能诊断出污堵的原因，针对性的清洗会更加有效。

氧化的或者机械损坏的膜元件不能恢复，因为破坏是不可逆的。需要替换膜元件。轻微出现望远镜现象的膜元件可能还可以继续使用。

RO的风险与控制

问题	处理方法	解决方法或预防措施
生物污堵	化学清洗或巴氏消毒	<p>预处理控制微生物措施</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆检查原水的生物污染可能性 ◆定期反洗、再生 ◆原水添加次氯酸钠 ◆活性炭巴氏消毒 ◆预处理整体巴氏消毒 ◆避免长时间停机 ◆在正常运行时，短时冲击式往原水中投加非氧化性杀菌剂，如NaHSO₃或低浓度的双氧水 ◆使用微/超滤去除微生物 ◆安装抗污染膜元件（FR） ◆无罐化设计 ◆双路供水 ◆低压循环 ◆3D配管 ◆排水空气阻断 ◆合理的清洗消毒周期。

EDI



浓水室填充树脂

- ◆ 浓水室导电性大大提升——树脂的导电性比盐溶液高出几个数量级
- ◆ 树脂能迅速将膜表面的硬度离子迁移到主体溶液中——比加盐更有效（减少结垢可能）
- ◆ 不需要浓水循环系统——泵，管道，阀门，压力表等

极水室填充树脂

- ◆ 几乎无氯气产生——不用单独设极水排放，简化管路
- ◆ 浓水和极水可以回到反渗透前回收，系统回收率几乎是100%
- ◆ 不需要加盐系统——加药箱，计量泵，控制回路等



EDI手册中的要求

手册使用指南

本手册包括了安装，运行，和维护您的 IONPURE 净水系统所需要的步骤。在安装和运行 IONPURE 设备之前，请务必仔细阅读本手册。如果没有正确按照安装或操作指令的要求去做，该设备的保修可能会被废止。

进水来源	RO 产品水
进水的相当电导率（包括CO ₂ ）*	< 40 μS/cm
二氧化硅 (SiO ₂)	< 1 ppm
铁，锰，硫化物	< 0.01 ppm
总氯（以Cl ₂ 计）	< 0.02 ppm
总硬度（以CaCO ₃ 计）	< 1.0 ppm
溶解的有机物（TOC）	< 0.5 ppm
操作 pH 范围	4 - 11
运行温度	41 - 113°F (5 - 45°C)
进水压力	< 100 psi (7 bar)

IP-LX 膜堆运行记录

客户名称: _____ 膜堆序列号: _____

日期*						
时间*						
进水温度*	°C					
进水总硬度* (以 CaCO ₃ 计)	ppm					
进水总氯* (以 Cl ₂ 计)	ppm					
进水二氧化碳 (以 CO ₂ 计)	ppm					
进水电导率	µS/cm					
产水电阻率	MΩ-cm					
电压	V					
电流	A					
膜堆电阻 (电压/电流)	Ω					
产水流量	m ³ /h					
浓水流量	m ³ /h					
淡水室进口压力*	bar					
淡水室出口压力	bar					
产水压降	bar					
浓水室进口压力	bar					
浓水室出口压力	bar					
浓水压降	bar					
注释:						

需要清洗的情形

在下述情况下，膜堆可能需要清洗：

- ◆ 温度和流量不变，产水压降增加 40%。
- ◆ 温度和流量不变，浓水压降增加 40%。
- ◆ 温度、流量、电流和进水相当电导率不变，产水质量降低。
- ◆ 温度和流量不变，膜堆的电阻增加 25%。

*: 为使质保有效，此运行参数必须严格记录。

质量源于设计，设计源于需求



电话：18626670231
邮箱：liu_liang@watertown.cc