



中山火炬职业技术学院



药物制剂生产

健康产业学院—吴旻





中山火炬职业技术学院



制药工艺用水



健康产业学院—吴旻





任务导入

1

制药工艺用水的分类及比较

2

制药工艺用水的工艺要求

3

制药工艺用水的生产设备及质量

4

分组做PPT随机抽三组讲解





学习目标

知识目标

- ☆ 熟悉纯化水、注射用水的分类与标准
- ☆ 了解电渗析法、反渗透法制备纯化水的原理

能力目标

- ☆ 能制备制药工艺用水并进行质量检查





适用的岗位群

液体制剂

水针制剂

粉针制剂

滴眼剂





工艺用水的应用范围

类别	应用范围
饮用水	药品包装材料粗洗用水、中药材和中药饮片的清洗、浸润、提取等用水。制备纯化水水源
纯化水	非无菌药品的配料、直接接触药品的设备、器具和包装材料最后一次洗涤用水、非无菌原料药精制工艺用水、制备注射用水的水源、直接接触非最终灭菌药品的包装材料粗洗用水等。
注射用水	直接接触无菌药品的包装材料的最后一次精洗用水、无菌原料药精制工艺用水、直接接触无菌原料药的包装材料的最后洗涤用水、无菌制剂的配料用水等





工艺用水的分类

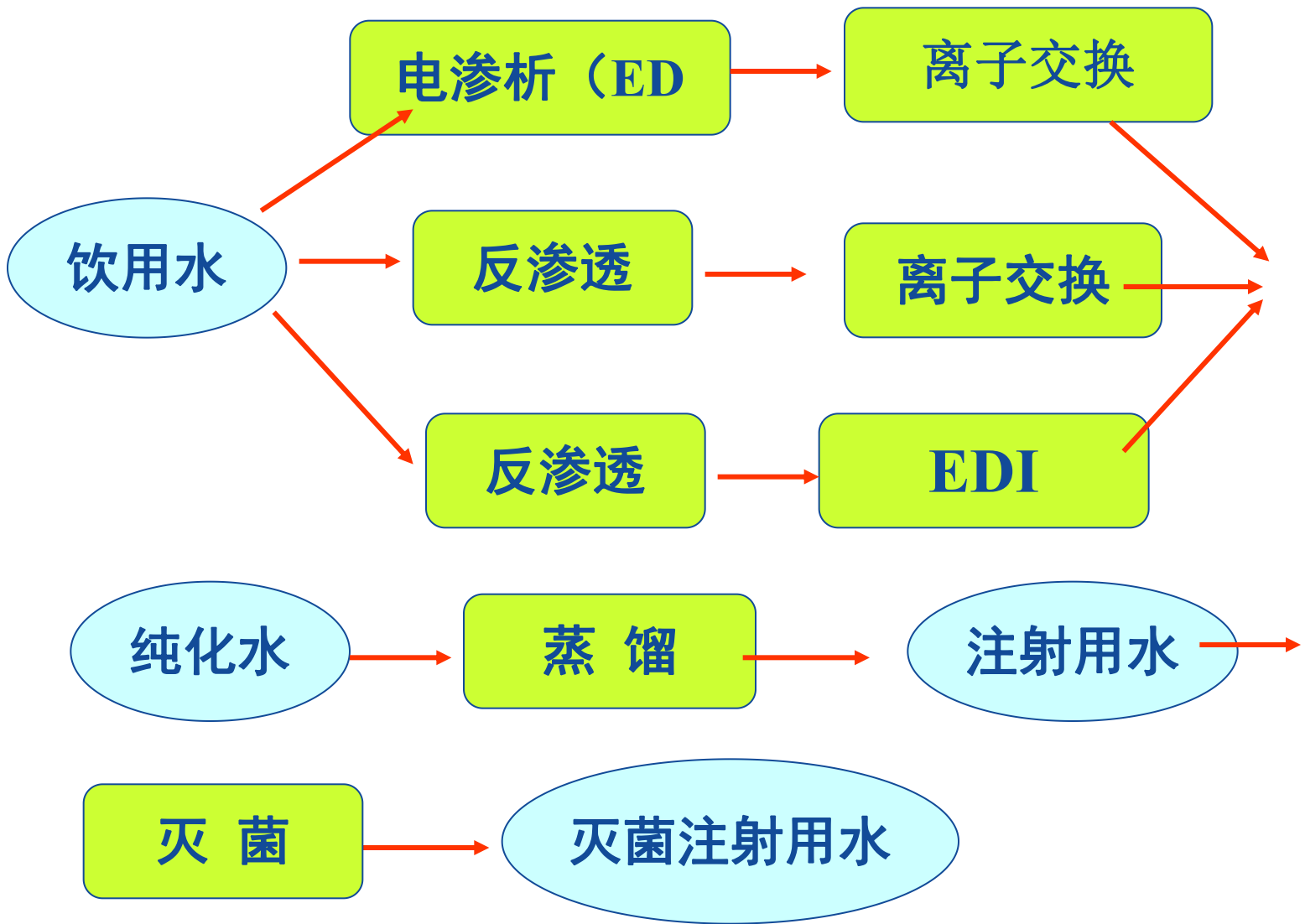
按使用的范围不同分类

- 1 饮用水
- 2 纯化水
- 3 注射用水
- 4 灭菌注射用水





工艺用水的生产工艺流程





制水方法

离子交换法

(图片)

电渗析法

(动画)

反渗透法

(图片)

蒸馏法

(图片)





纯水的生产操作

按岗位要求要求进行生产前的准备

按制水设备的操作规程生产纯化水

纯化水的收集与贮存

清场，填写好各记录





纯化水的生产工艺流程

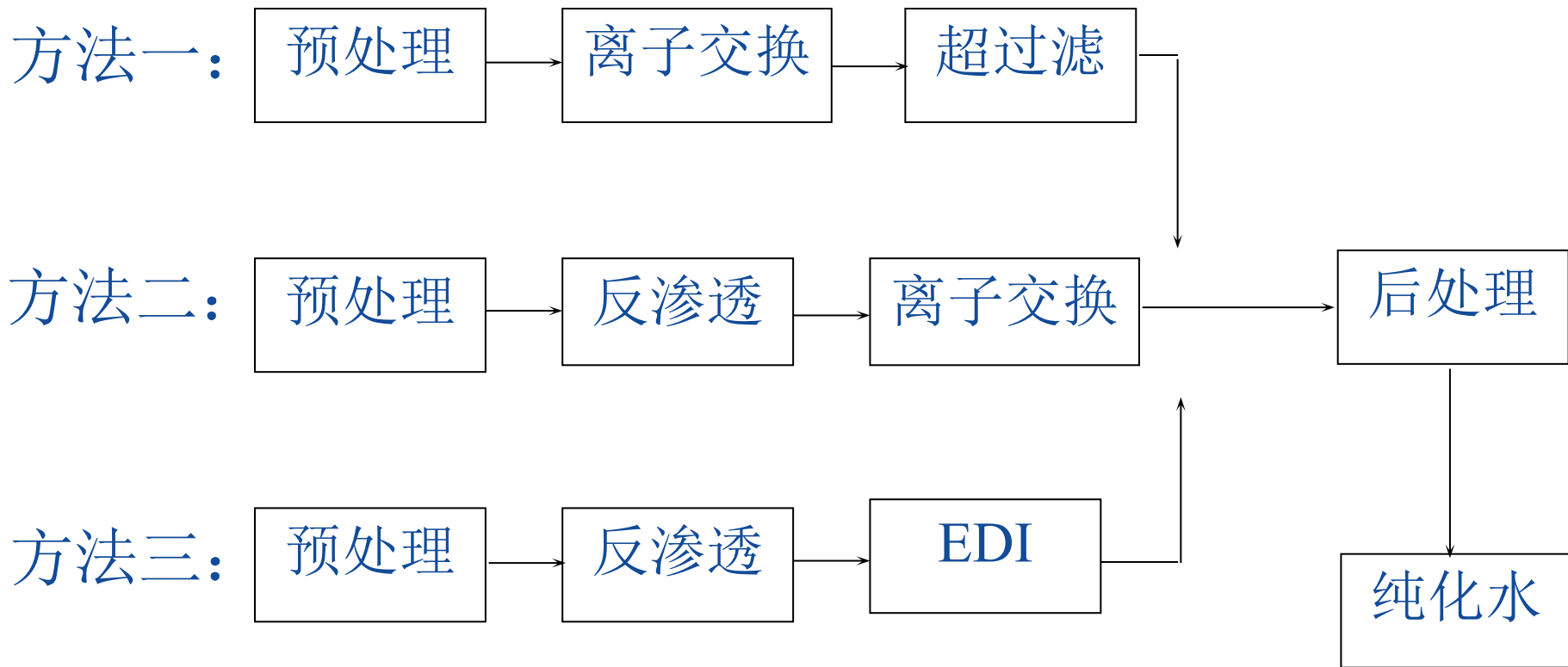


图2-1 纯化水的生产工艺流程





纯化水的生产

一、常用制水设备

1. 电渗析器

电渗析器一般由膜堆、电极、夹紧装置三大部件组成。其主要特点是除盐率比较任意（根据需要可在30%~99%的范围内选择），能量消耗低，对环境无污染，装置设计灵活、使用寿命长、操作维修方便，但制得的水比电阻较低，水纯度不高，故一般多用于原水的预处理，常与离子交换树脂法联合使用。





纯化水的制备

2. 离子交换树脂装置

离子交换树脂柱有阳床、阴床、混合床三种，离子交换树脂装置一般由阳床→（脱气塔）→阴床→混合床所构成。此法的主要优点是所得水的化学纯度高，设备简单，节约能量、成本低，但在去除热原方面，不如重蒸馏法可靠，故一般供洗涤用或用作制备注射用水的水源。

3. 反渗透装置（图2-3）

反渗透装置主要有框板式、管式（管束式）、螺旋卷式及中空纤维式四种类型。此法的主要特点除了可以从水中除去有毒有机和无机污染外，还能保证完全消毒，完全能达到注射用水的质量要求，而且又比较经济，故美国药典XIX版（1975版）开始收载此法为制备注射用水的法定方法之一。





纯化水的生产

制备注射用水一般采用二级反渗透装置才能彻底地除尽原水中杂质，使引出的纯化水符合注射用水的质量标准。反渗透技术是依靠大于渗透压的压力作用，通过膜的毛细管作用完成过滤过程；反渗透技术处理工艺包括前处理工艺，膜组件连接工艺和后处理工艺三部分组成：①前处理工艺又称预处理工艺，其目的是改善被处理水的质量，防止水中污染物对膜造成污染，延长膜的使用寿命，降低设备运行成本②组件连接方式常分为一级和二级连接，所谓一级连接是指经过一次加压进行膜分离，二级是指进料须经二次进行膜分离③后处理工艺：膜透过水又称淡水，由于膜不可能100%的截留所有的无机物和有机物，因此透过水必然有一些离子和气体，如 Na^+ 、 HCO_3^- 、 CO_2 等，如用于高纯度水还应进一步采用离子交换、脱气塔、紫外线、臭氧减菌等工艺作为透过水的后处理





纯化水的生产



4. 蒸馏水机

(1) 塔式蒸馏水机 其主要特点是产量大、所得水的质量较好，但要消耗大量的能量和冷却水，且体积大，拆洗和维修较困难，故国外已趋淘汰，而国内许多药厂或医院药房仍在应用。

(2) 气压式蒸馏水机 其主要特点是自动化程度较高；蒸发室内蒸汽压高，蒸汽与冷凝管内温差大，有利于清除热原，同时机内增设除雾器，可使蒸汽再次净化；气压式出水温度约 30°C ，需附设加热设备使水温达 80°C ，防止热原污染；不需冷却水；但其缺点是有传动和易磨损部件，维修量大，而且调节系统复杂，启动较慢（约45min），有噪音，占地大。





纯化水的生产



(3) 多效蒸馏水机 (图2-4) 多效蒸馏水机是由多个蒸馏水器串联 (有垂直和水平串联两种) 而成, 通过多效蒸发、冷凝的办法分段截留去除各种杂质, 可制得高质量的蒸馏水, 热量得到充分利用, 大大节省蒸汽和冷凝水, 是一种经济适用的方法。



图2-3 反渗透 (RO) 纯水设备



图2-4 D系列多效蒸馏水机





纯化水的生产

二、质量判断

水质检测项目为：pH、氯化物、硫酸盐、铵盐、钙盐、二氧化碳、重金属、易氧化物、不挥发物、硝酸盐和亚硝酸盐、电导率。





设备运行中

过滤水箱

型号	115G-1	编号	11/02110
容量	1	压力	3/4
出厂日期	2011	年	1

宜兴市康利环保有限公司
YI XING KANG LI EP. CO., LTD
电话: 0510-760007 邮编: 215014

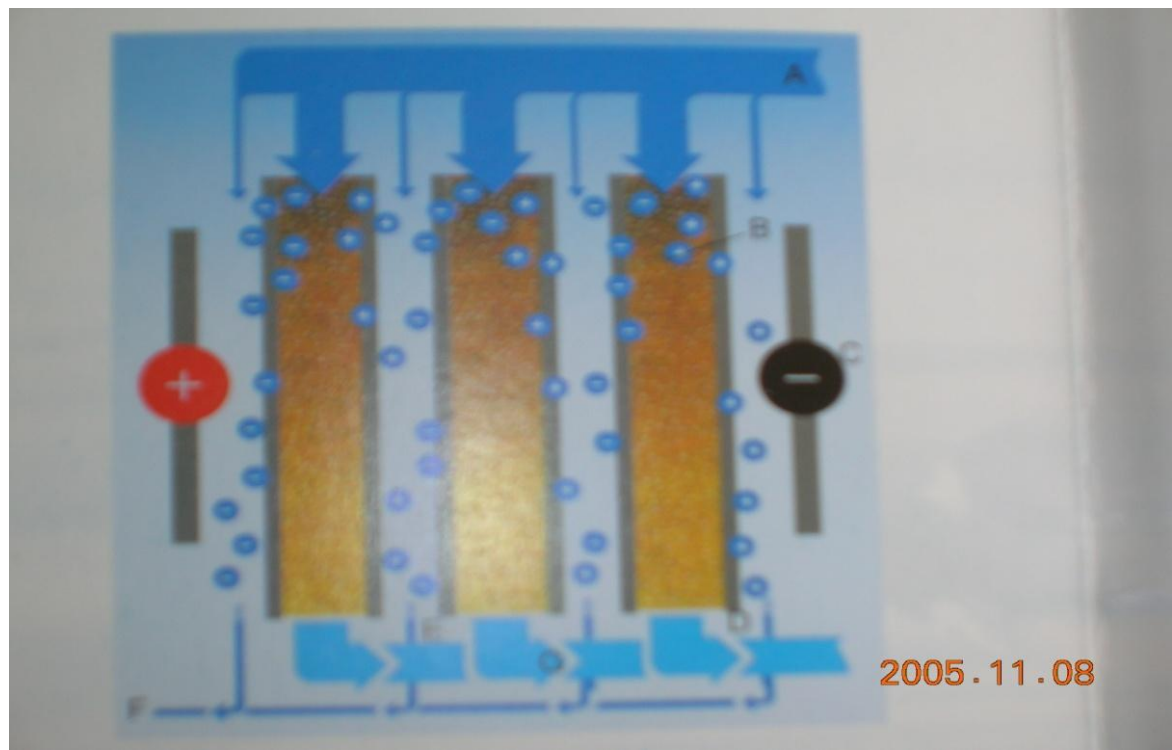
↑
饮用水





❖ 电渗析法 (ED) 和电流去离子法 (EDI)

❖ (一) 电渗析法





纯化水质量检查

纯化水要求

无色的澄清液体、无臭、无味

检查项目

酸碱度、硫酸盐与钙盐、亚硝酸盐等





纯化水贮存与输送

纯化水的贮存

贮存周期不应
大于24h

纯化水的输送

采用循环管路
输送





注射用水的生产操作

1

按岗位操作要求进行生产前的准备

2

按制水设备的操作规程生产注射用水

3

注射用水的收集与贮存

4

清场，填写好各记录





注射用水生产工艺流程

注射用水是指纯化水经蒸馏所得的水，一般应在制备后12小时内使用。其生产工艺流程见图2-5。

灭菌注射用水是指为注射用水照注射剂生产工艺生产所得。主要用于注射用灭菌粉末的溶剂或注射液的稀释剂

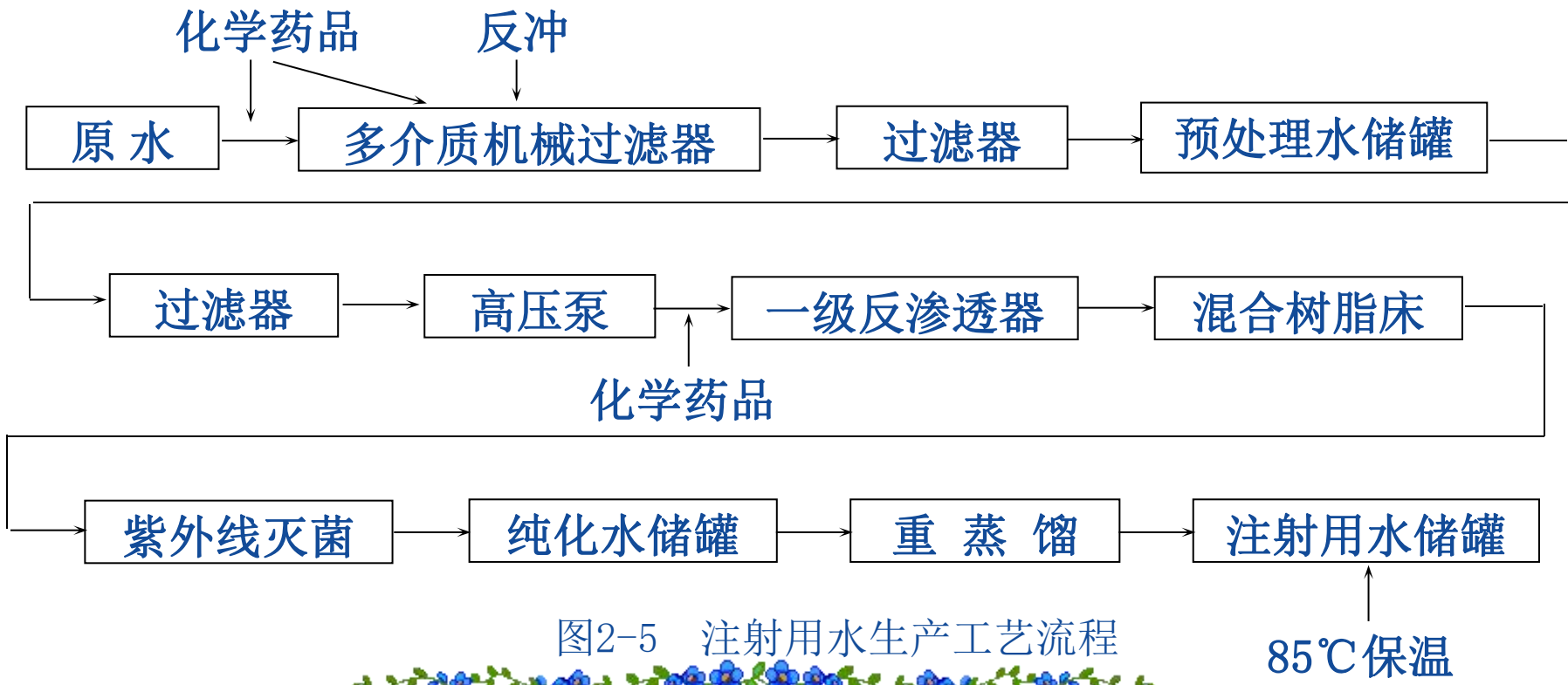


图2-5 注射用水生产工艺流程





注射用水的生产

1、生产前准备

- ① 检查是否有清场合格标志，且在有效期内，若清场不合格，需重新进行清场，并经QA人员检查合格，填写合格证后，才能进入下一步操作；
- ② 检查设备、管路是否处于完好状态，设备是否有“合格”标牌、“已清洁”标牌，且在有效期内；
- ③ 做好检查氯化物、铵盐、酸碱度的化验准备；
- ④ 按《制水设备消毒规程》对设备、所需容器、工具进行消毒；
- ⑤ 挂本次运行状态标志，进入操作。





注射用水的生产

2、生产操作

① 按LDZ列管式多效蒸馏水机标准操作规程进行生产。

(3) 生产结束

① 按LDZ列管式多效蒸馏水机标准操作规程关闭设备；

② 在贮罐上贴标签，注明生产日期、操作人、罐号。

③ 按《LDZ列管式多效蒸馏水机 的清洁保养标准规程》、《制水车间清洁操作规程》对设备、房间、操作台面进行清洁消毒，经QA人员检验和合格，发清场和合格证，并填写清场记录表，见附表3-2。

(3) 记录

如实填写各生产操作记录，见附表3-4。





注射用水的生产



生产工艺管理要点

1. 操作设备必须严格执行标准操作规程。
2. 压力泵不得无水空转。
3. 无菌滤膜使用时应注意膜元件浸润后应始终保持润湿；冲洗系统前，应停止任何化学药品计量加药泵；冲洗完成后，应完全关闭进水阀；在系统停机期间，必须用化学药品保存液保存；要避免产品水侧产生背压。
4. 抽样检查时盛放样品的容器必须保证无菌，在抽样时打开使用；抽样时阀门开启一定时间（5分钟）后再取样；抽样后样品要无菌保存，不得被污染，以免影响结果的真实性；抽样后，抽样阀内余水要排空。





注射用水的生产

质量控制关键点

1. 按时清洗系统各部件，保证系统正常运转；
2. 生产中pH值、氯化物、铵盐应每2小时检查1次，其他项目应每周检查1次；
3. 注射用水必须80℃以上保温贮存或65℃以上循环贮存；
4. 注射用水的贮存时间不得超过12h；
5. 定期对系统进行在线消毒。





注射用水的生产



LDZ列管式多效蒸馏水机使用规程

1. LDZ列管式多效蒸馏水机操作规程

(1) 生产前准备工作

① 检查设备、管路是否处于完好状态；

② 检查循环系统情况：蒸汽压力在0.15MPa~0.3MPa，
冷却水压力

0.3MPa~0.5MPa，压缩空气压力0.3MPa~0.5MPa；

③ 调节仪表状态：a. “纯汽”按钮应在返回位置（无锁），b. “纯汽”按钮应在自锁位置，c. “废弃”按钮应在返回位置（无锁），d. 其他按钮应在返回位置（无锁），e. 温度调节仪在70~98℃之间，f. 六档油浸开关任意一档处于锁定位置。





注射用水的生产

(2) 生产操作

① 开启蒸汽管排水节门，排放管路冷凝水，直至有水蒸汽排出；

② 开启蒸馏水机进汽阀门，再开排汽阀门，待排汽阀门没有冷凝

水排出只排蒸汽时，关小排汽阀门，打开1、2、3效下面的针型阀排水，有蒸汽排出时，关闭针型阀；

③ 通加热蒸汽预热15分钟；

④ 开启纯化水、冷却水、压缩气阀门；

⑤ 接通电源，打开电锁，此时“蒸汽”、“压缩气”、“储罐”、“停止”灯亮；





注射用水的生产

⑥ 按下“启动”按钮，纯化水给水泵运转，根据蒸汽压力大小，参照设备“各工况点参数”进行纯化水流量的调节；

⑦ 按下“质量”按钮，如果注射用水电导率合格（小于 $1 \mu s/cm$ ），

“废弃”按钮亮，注射用水从合格口流出，否则从不合格口排出。

注：蒸馏水机启动后的8~10分钟内：①若“蒸汽”或“压缩”压力低于设定值，讯响器报警，主机不停机；此段时间后，主机停机，待“蒸汽”、“压缩”压力达到设定值时，主机自动恢复运行。②此时间段注射用水出口小于85℃时，主机停机且不能恢复运行，注射用水从不合格口排出。开启蒸汽管排水节门，排放管路冷凝水，直至有水蒸汽排出；





注射用水的生产



(3) 生产结束

- ① 按“停车”按钮，返回原位，“停止”灯亮，纯化水泵停止运转；
- ② 温度调节仪温度指示值降至70℃时，冷却水泵自动停转；
- ③ 关闭进汽阀门；
- ④ 冷却水泵停转后，关闭电锁；
- ⑤ 关闭冷却水进水阀门。





注射用水的生产

2. LDZ列管式多效蒸馏水机清洁程序

(1) 每天生产保持机器表面始终处于洁净状态，发现表面有污物应及时清理，电器部件严禁用水冲洗。

(2) 一般每年清洗一次原料水及蒸汽过滤器、流量计，清洗后用纯化水冲洗至冲洗水pH值为中性。

(3) 一般每两年清洗一次蒸发器、预热器、冷凝器内水垢，其操作程序

为：①清洗液的配制：用安全酸洗剂配制成浓度5~10%、温度60℃左右的溶液；②关闭蒸馏水机电源和蒸汽阀门，开启清洗阀门；





注射用水的生产

③拆下“不合格蒸馏水”出口接头，装上酸洗闷片及密封圈，接上泵并连通循环清洗液箱；④开启泵，保持酸洗液的温度在 60°C 打开循环，按照每毫米水垢18小时的标准安排清洗时间；⑤酸洗时，要经常放气；⑥酸洗后，用 $0.5\sim 1\%$ 磷酸三钠或碳酸钠加热至 $80\sim 100^{\circ}\text{C}$ ，进行中和循环 $3\sim 5$ 小时；⑦用纯化水冲洗蒸馏水机，直至冲洗水pH值为中性；⑧关闭循环泵，排除残存水；⑨慢慢开启蒸汽阀门，将残存水排出，关闭各阀门。

(4) 按规定时间进行在线灭菌。





注射用水的生产

3. 注射用水贮罐、输送管路、输送泵清洁规程

(1) 每周直接用刷子刷洗贮罐内壁一次，再用注射用水冲洗一遍即可。

(2) 罐内如有贮存超过12h的注射用水，应先放掉积水，再用注射用水冲洗，才可用贮存新鲜注射用水。

(3) 每半年用刷子沾清洁液刷洗贮罐内壁一次，用粗滤饮用水冲洗，再用纯化水冲洗至洗液中无Cl⁻为止，最后用注射用水冲洗一遍即可。

(4) 每半年对输送管路、输送泵清洗一次。

(5) 按规定时间进行在线灭菌。





注射用水的生产

4. LDZ列管式多效蒸馏水机维护保养程序

(1) 每天维护保养的内容：检查设备紧固螺栓及连接件有无松动，及时紧固；检查连接管路有无跑冒滴漏现象，及时排除异常情况，保持设备表面的清洁。

(2) 定期维护保养的内容：计量仪器、仪表定期校验；安全装置定期校验（安全阀：一次/年）。

(3) 每年一次保养项目：检查液位控制器、自控系统、继电器连接点、呼吸过滤器、电磁阀、气动阀、单向阀、疏水器，检查清洗原料水及蒸汽的过滤器、流量计，更换蒸馏水机配用多级泵的填料检修机械密封，检查轴承、校正联轴器，更换润滑油（脂）。





注射用水的生产

(4) 每两年一次保养项目：更换或检修电磁阀、气动阀、单向阀等损坏部件，清洗蒸发器、预热器、冷凝器内水垢，更换密封垫，调整配用多级泵的各部位间隙，检查或检修轴瓦，校正联轴节，更换轴承垫片及其易损部件，检查或检修平衡盘、平衡环、叶轮、轴套等主要零件。





注射用水的生产

质量判断

水质检测项目有：pH值，电导率，氯化物、硫酸盐、铵盐、钙盐、二氧化碳、重金属、易氧化物、不挥发物、硝酸盐和亚硝酸盐、内毒素含量。具体各标准见附表3-5。

新系统在投入使用前，整个水质监测分为三个周期，每个周期约7天。对产水口、总送水口、总回水口及各使用点应每天取样。如有不合格的项目，应重新取样化验。





注射用水贮存与输送

注射用水的贮存

- ❖ 应在80°C以上密封保存或65 °C以上循环或4 °C以下保存
- ❖ 贮存周期不宜超过12h

注射用水的输送

- 采用循环管路输送，管路应保温





注射用水 质量检查

- 1、纯化水项检查
- 2、氨
- 3、细菌内毒素
- 4、微生物限度





课堂思考?

纯化水与注射用水有何区别

- (1)在质量要求上
- (2)在应用上





注射用水和纯化水的区别：（1）在质量要求上：注射用水的质量要求更严格，除一般纯化水的检查项目如氯化物、硫酸盐、钙盐、硝酸盐与亚硝酸盐、二氧化碳、易氧化物、不挥发物及重金属等均应符合规定外，还必须检查PH、铵盐、细菌、内毒素，而且微生物限度比纯化水严格；（2）在应用上：纯化水可作为配制普通药物制剂用的溶剂或试验用水，不得用于注射剂的配制，注射用水可作为配制注射剂用的溶剂。





工艺用水基本操作小结

重要概念：纯化水、注射用水的概念

重要技能：能按岗位标准操作规程进行纯化水、注射用水的制备，找出不合格品的原因





离子交换树脂

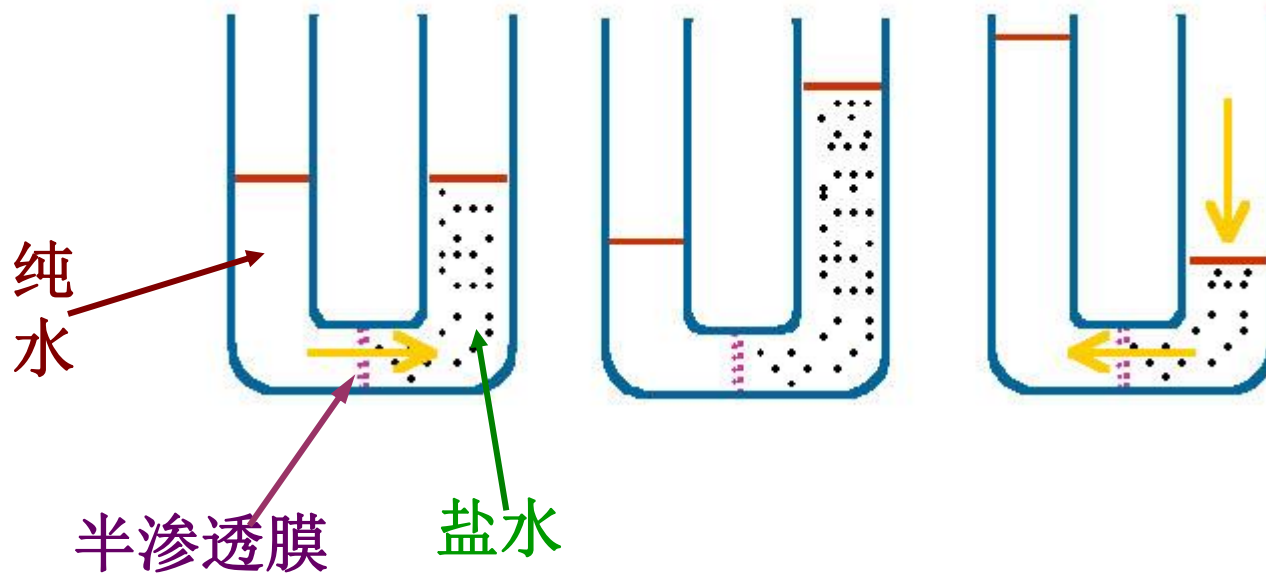
(返回)





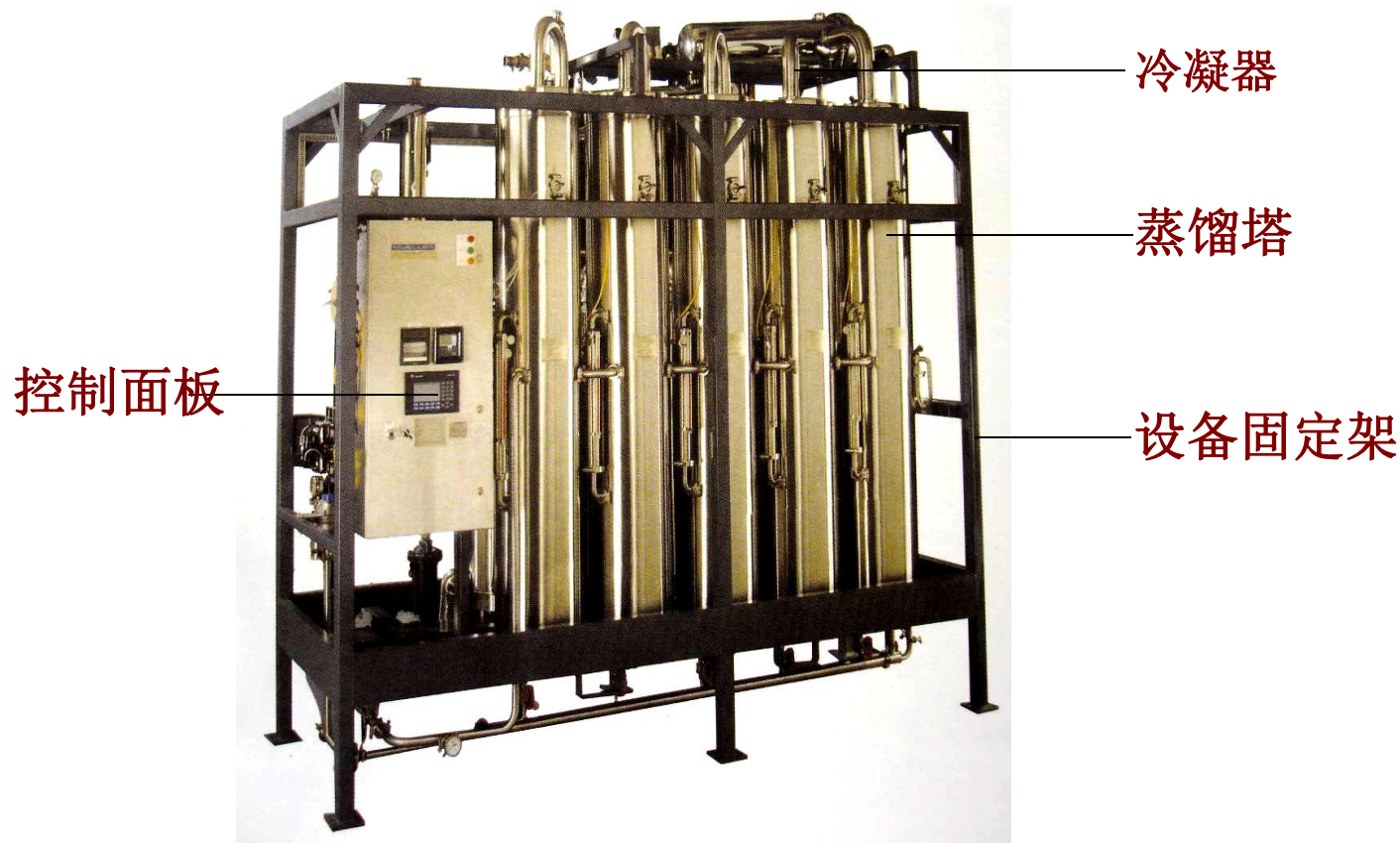
渗透现象

反渗透现象



(返回)





多效蒸馏水机

(返回)

