

# 技术报告 4：注射用水的验证设计概念 PDA

## 引言

这是第四份工艺验证报告。在 Frederick Carleton 和 Robert Kieffer 领导下的 QA 小组概述了制药生产中的注射用水的评价方法。在这份文件中提出的为审核一个始终优秀的注射用水系统的设计、运行和评价的基础要素。于此，此方法描述的仅仅是众多系统评价中的一个。需要记住的是，每一个安装都是独特的，有许多有效的注射用水系统可供选择并在此方法下改进。尽管其他生产的可以接受，但是文章中下面的方法只用于最最常见的注射用水的生产。

这份技术报告只为 PDA 成员提供信息，其他 PDA 引荐的不能对此 PDA 进行解释。

R. M Enzinger, Ph.D.

研究委员会

## 范围

这份文件为注射用水的验证程序提供概念设计。普遍公认的程序包括合适的验证测试的方法简述。是这份报告的准备委员会对验证程序中除运行和监控之外的其他系统组件的可接受标准的判断。

系统验证分下面五部进行讨论：

I 系统描述、构造、和运行要素

II 安装确认

III 设备和仪器的运行检查

IV 初始注射用水确认的取样和检测

V 文件和监控程序

## 简介

注射用水是通过蒸馏或反渗透纯化得到的无热源，无杂质，满足除了微生物之外的 USP 规定的纯化水的所有要求。对符合药典的系统的的生产、储存甚至使用点进行描述。

通常对验证进行合适的挑战。在这种情况下，让微生物进入一个在线系统是不可取的，因此，加强微生物和指点监测点安装监控的周期性检测是可以信赖的，保证总系统的正确运行和持续满足功能要求。

## 方法

### 一、 系统描述、结构和运行要素

#### A. 综述

系统的每个组件需确认在升级和维护水纯度上功能的质量和性能在接受标准。从给水开始，每一个好的处理步骤都应该提高水的质量。在系统的总设计上，应该开发每一个子系统的说明和运行程序。子系统包括：厂内的预处理系统，蒸馏单元，储存系统和分配网络。接下来的讨论包括：结构要点概述，验证要点，子系统将要发生的潜在问题。

#### B. 进水

进水来源于市政分配系统或个人提供如井水。水的质量因受来源，市政处理，以及其他因素例如季节温度和降雨量的影响而显著不同。进水质量和多样性取决于建立的质量目标。这些数据将影响预处理设备的选择和进水质量（如固体颗粒，硬度，二氧化硅，微粒，有机化学等），要求有监视设备来保证预处理系统的正常功能。

## C. 预处理系统

大多数的蒸馏设备制造商推荐预处理系统和给水蒸馏单元来保证可靠的运行。先前有观点指出，在系统的生命周期中，进水质量受季节更替和受控的制药设施之外的因素的波动。系统应该设计在预期的极限范围内来运行。进水的预处理系统分为两类：过滤和初级水处理。过滤包括沙滤，活性炭吸附，滤芯等。初级水处理包括：软化剂，电去离子，反渗透单元。根据进水的质量来决定过滤和初级处理的单独或组合使用。根据初级处理的生产能力和水质来选择与进水的预处理设备的尺寸和型号。在电去离子系统，最大离子去除量和最大流速是两个主要的设计要点。

在设计预处理系统时，要考虑区域的典型问题如下：

沙滤——主要用来去除胶体和外来的微粒。

通道作用——柱床的包装不良会导致进水直接穿过柱床通道，从而导致未过滤的水进入到下一阶段

沙层破坏——砂层破坏导致在滤器中的滞留出现缺陷。

碳滤——碳滤的主要目的是去除氯而延长去电离子系统中的阴离子柱的寿命。

吸附能力的消失——在滤器的下游进行对水中的氯进行化学检测的方法可以得出滤器的吸附能力是否丢失。一旦发生，由于碳滤不可再生，所以需要重新更换。

高的微生物数量——碳滤上细菌的滋生会导致滤器下游的微生物数量偏高，可能影响细菌内毒素的释放，导致过度挑战整流系统对内毒素的去除能力。

树脂损耗或污染——当电导率度数有较大的增长或者微生物数量接近行动限时，要求进行再生。以防在碳滤中微生物总量偏高理论上会导致细菌内毒素的释放，将过度挑战蒸馏系统的去内毒素能力。

## D. 分配

升级蒸发液体水的进水，通过蒸汽的循环速度或雾沫分离器以及通过热交换器冷凝纯蒸汽来分离出污染的小液滴。单效，多效，和压缩蒸汽的操作都建立在此原理基础上。

举个例子说明蒸馏单元潜在涉及问题包括：

进水质量—在第 I 章 C 中描述的，在蒸馏单元发生的大多数问题是由于差的进水质量引起的。

水垢——如果预处理系统设计不合理或者功能不合理，在进水时将会有大量的二氧化硅。二氧化硅将以水垢的形式附着在热交换器表面而导致交换性能下降甚至堵塞。

产能——为了保证蒸馏水的质量，在制造商指定的高或低的产能下运行。

监视设备——设备应当进行维护和校验确保符合设计说明。

焊接完整性——见第 I 章 E 中的讨论。

内毒素污染——见第 I 章 C 中的讨论。

## **E . 储存和分配系统**

储存和分配系统是子系统，注射用水的手机，储存，和分配至使用点。这些子系统的制造保护注射用水免受污染。水室温下储存超过一段时间后会致微生物滋生。微粒预防微生物的滋生，可以采用热循环回路。

测量电位是蒸馏系统的一个关键控制点，可以自动阻止不合格的水进入分配系统（自动排放，见图 1）

在储存和分配系统中可能会遇到下列潜在问题：

通风滤器——储罐要求通风，当排水时防止压力降低。通风系统一般利用 0.45um 疏水性细菌截留滤器，控制进入储罐空气中的微生物质量。滤芯需要配备一个热夹套。有两个目的：阻止冷凝水进入和堵塞滤器，预防微生物在滤器中滋生。

焊接——与高纯水的腐蚀相关联。不正确的焊接时一个潜在的腐蚀源。光滑的焊接表面对于减少腐蚀糙点非常重要。更多的是，粗糙的焊接给细菌的滞留和繁殖提供了一个场所。在水分配系统的安装过程中，所有的焊接都要进行检查。可以用多种方法进行，例如内窥镜检查，X 光检查，部分焊接还可以做视觉或围观上的检查。

死角——分配系统的设计应当排除大于 6 倍直径的死角。通过安装只有几英寸的使用点阀门和让使用点的数量最少来满足死角要求。

监控设备——如液位控制指示器，温度控制指示器等，都应该进行维护和校验确保符合设计说明。

过滤——见第 I 章 D 中的讨论。

钝化——在新系统中为了减少腐蚀而执行的程序。

## 二、安装确认

当 WFI 系统施工完成，下一步要制定出一个准确的计划和原理图来对安装好的系统进行验证。物理上的检查可以确保系统符合工程图纸。设备的确认清单应当尽可能包括每个部件的关键运行信息（泵，阀，热交换器等）。每个部件应该有名字和型号和运行参数（压力，温度范围等）。以及每个部件的目的和正确运行。确认清单，计划和原理图一起在第三章运行程序开发和第五章文件中进行描述。

WFI 系统清洁、消毒和维护的书面程序可能经过开发和批准的。应该包括：

1. 系统清洁消毒和维护的方法
2. 频率
3. 相关文件

在使用之前，所有的设备和管路应该进行彻底清洁和冲洗，不锈钢管路和罐子应该钝化。组装时，整个系统应该进行消毒处理。这些程序应该被记录并作为验证文件的一部分。

清洁通常在钝化之前进行，一般通过循环溶剂和清洁剂来除油和微粒。通过最后水冲的监测确定清洗的效果。另外，管路系统中移动的设备也需要检查。最后，通过分析淋洗水来确定在清洗过程中是否有清洁剂和溶剂的残留以及微粒的产生。

## 三、设备和仪器的运行检查

原理图和设备清单是两份用来识别控制系统的不同的功能。根据其他满足当前 USP 标准的生产水系统的部件，每个功能的识别应该满足建立的说明文件。

使用例如电导率仪，温度传感器，压力传感器和流量计来检查整个系统的运行。

为了使设备和仪器在监控系统限度时处在一个很好的状态，校验程序在所有的程序中应该是一个完整的部分。

在性能确认中，供应商对参数（流速，温度，压力）的确定是最重要的指标。这些数据为性能上的常规检查提供了基础。系统的周期性检测是为了确保在生产运行过程中没有超标。

决定性能的指标仍然应该被检查并且记录结果。例如输出的电阻率、排污、蒸馏温度、输出的百分比流速和冷却水温度。电阻率是水质量的一个可靠的也是主要的指标。

蒸馏的流速和排气也应该进行检查。比较好的设计是在蒸馏过后将进水中不纯的物质排掉。第二个性能指标是产能的波动。如果产能下降到 90%，说明有可能出现故障。

注射用水有两种储存方式：一种是在细菌不能生长的温度下储存在罐子里，另一种是室温下储存，一段时间排掉。热存储罐使用蒸汽夹套或合适的方法来维持指定的温度，同时应配备无纤维脱落的无菌疏水的呼吸器。储罐里的水温应当进行连续监控并符合要求。

使用分配回路要求增加监控设备。水在要求的温度循环。当温度下降到最低要求的温度下时，自动阀会自动排尽注射用水来保持系统的完整性。应当安装温度检测设备来监控温度。

#### **四、开始的注射用水确认测试**

取样和注射用水的检测是确认程序的最后一个阶段。在这个过程中，要求有一份覆盖了整个时间范围和运行条件的说明。目的是包括整个系统运行的整个范围来确保注射用水系统的生产和维护能达到预期的要求。取样和测试需在指定的位置进行。考虑的位置有：储罐出口，分配管路，其他的出口。测试通常包括化学，微生物，热源，温度，电导，非活性粒子。每次检测时，不需要对所有的取样位置进行所有的测试。

#### **五、文件和监控程序**

##### **A. 设备**

过程验证和日常操作的纽带是 SOP 和常规系统监控。书面的指导说明应该描述每个监控程序。

设备的历史维护日志应当可用。包括测试和校验设备例如电位计，精密温度计，气动称重仪，数字电子停止开关，压力计，冰浴，高温标准等。

##### **B. 系统组件**

每一个系统的主要部件-循环泵，不锈钢管路，储罐，热交换器，预处理元件，过滤器和虑壳等都应当进行记录。例如，储罐应该编号或编码并且有系列记录信息：

1. 描述
2. 制造商
3. 型号（如可获得）
4. 序列号（如可获得）
5. 购买资料
6. 安装资料
7. 安装的楼号
8. 安装房间号

## 9. 批准的备件清单

我们将用一个单独的部分来探讨控制仪器的确认。每个控制设备的信息应该包括：制造商、型号、序列号、类似于标签的识别号。例如下列应该被识别的控制设备：

温度计

热电偶

低温开关

计时器

警报消除

注射用水温度冷却控制阀

氮的压力调节器

高液位开关和报警

低液位开关和报警

### C. 注射用水取样和测试记录

在验证程序文件的最后一项是位置和取样位置的确定。取样取决于位置、时间、日期。在操作程序中描述取样频率和方法。最后，所有的测试结果需要经过授权的人的签名和日期。

下面是可能在测试中执行的项目：

外观

pH

气味

电阻系数

热源/内毒素

总活性微生物

无活性微粒

氯化物

硫酸盐

重金属

氨

钙

二氧化碳

氧化物

正常运行情况下，一系列的测试的数据能为全部的注射水系统提供一个概况。从这个概况中，日常操作和为确保持续生产注射用水的纠正措施中应该很容易发现偏差。

一般来讲，系统只需保持在受控状态下即可，不必要进行在确认。可以确定的是系统中的变更，例如设备、公用工程、以及厂房等都会影响系统的受控状态。一个持续的预防和维修程序有助于维持系统的受控状态。

## 附录

### 术语——注射用水

储罐空气通风过滤器：0.45um 或更好，疏水。空气通风过滤器应该满足储存罐的最大进水和排水的速度，能够防止冷凝水的残留。能够防止形成高压和负压。

排污：定期排出累积的进水来减少浓缩杂质。如果杂质积累，可能会通过蒸馏刚毅并污染蒸馏水。

化学处理：氯处理是最常见的化学处理方式，用来控制微生物数量。警告：在蒸馏开始前应该去除余氯。

电导率：电阻率的倒数。

去离子：用包含阳离子树脂和负阴离子树脂的去离子柱来过滤饮用水。阳离子如：镁离子、钙离子、钠离子装在在阳离子交换柱上来交换  $H^+$ ；氯离子、硫酸根离子和碳酸氢根离子等阴离子装在在阴离子交换柱上来交换  $OH^-$ 。释放的  $H^+$  和  $OH^-$  离子将结合成水。利用这种方法，电去离子柱将持续生产高纯度的水知道树脂耗尽和再生。

电阻率：测量水的电阻系数。通过水的电流测水的电阻率来判断水是否符合要求。水的电阻率和水中杂离子数量成正比。例如，电阻率会随水质的降低而减少。

反渗透：反渗透系统是设计促使水分子通过阻碍物从高浓度到低浓度来提供纯化水的系统。渗透压的存在可以避免含有高浓度的固体分子的水被排掉。

验证/确认：在这片文献中，验证和确认是可以互换的。验证/确认为计划做的每一个步骤提供文件。

水的分配系统：分配系统管路有满足如下条件：a.最小死角（死角小于六倍支管直径），

b.管路的坡度满足自排。c.低点可以自排尽。d.消毒程序的兼容性。e.管路的焊接或不锈钢卫生连接（无锈级别）应该使用碳含量较低的“L”级别的不锈钢，以减少焊接腐蚀。焊接应当均一，无毛刺，防止腐蚀和微生物沉积。

化学钝化：分配系统的不锈钢管道可以使用浓硝酸或其他合适的化学试剂来钝化。钝化是和金属反应，但是不会持续。这样金属通过化学反应就被钝化了。