



瑞永源
RUI YONG YUAN

水处理系统
解决方案服务商

医疗器械工艺用水检查要点指南（2020版）



医疗器械工艺用水检查要点指南（2020版）

发布时间：2020年01月22日

医疗器械行业中所使用的工艺用水与医疗器械产品本身及其生产工艺的特性密切相关，它是部分医疗器械产品生产、检验过程中不可缺少的，而其制备、检测、储存等影响工艺用水质量的过程，也直接或间接的影响着医疗器械产品的质量。

本检查要点指南旨在帮助北京市医疗器械监管人员增强对医疗器械工艺用水相关过程的认知和把握，指导全市医疗器械监管人员对医疗器械生产企业工艺用水控制水平的监督检查工作。同时，为医疗器械生产企业在工艺用水环节的管理要求提供参考。医疗器械生产企业应当制定风险防控措施，按照有关技术标准的规定，确保所用工艺用水的用途合理，质量符合产品生产工艺要求。

当国家相关法规、标准及有关文件等发生变化，与本指南内容不一致时，应当以国家相关法规、标准及有关文件要求为准。

一、适用范围

本指南可作为北京市药品监督管理局组织、实施的《医疗器械生产许可证》核发、变更、延续等现场检查、医疗器械注册质量管理体系核查、医疗器械生产质量管理规范检查、医疗器械生产监督检查等各项涉及工艺用水检查的参考资料。

二、检查要点及流程

以下检查要点的表述主要分为对现场情况和文件资料的检查两部分，但在实际检查过程中应当特别注意现场查看、询问、记录的情况与企业的规定、文件、记录的符合性。

（一）现场查看企业工艺用水系统及制备环境

对于以下的检查内容，检查人员应当进行适当的记录。



1. 了解工艺用水系统的生产厂家信息；
2. 询问工艺用水种类和用途；
3. 询问工艺用水的制备方法和流程；
4. 现场查看工艺用水系统的材质和结构组成；
5. 现场查看工艺用水系统设置的采样点，采样点应当合理设置，至少应当包括总送水口、总回水口及管路最远端采样点及各个涉及使用工艺用水的功能间使用点；
6. 现场查看工艺用水系统的状态标识；
7. 现场查看工艺用水输送管道的水种和流向标识，分别使用多种工艺用水时，输水管道上应当明示工艺用水种类以及流向；
8. 询问工艺用水系统管道的清洗消毒要求，包括频次、消毒方法、操作流程、检验要求等；
9. 询问工艺用水的储存要求；
10. 询问检验用试液配制所用工艺用水的种类；
11. 现场查看微生物实验室，应当能满足进行微生物限度或/和细菌内毒素检验的环境要求，并具有相关器具、试剂等；
12. 现场查看实验室内用于工艺用水检验的有关设备、器具、试剂及储存环境，试剂如为自行制备，应当至少标识试剂名称、制备人、制备日期以及有效期等信息；
13. 询问工艺用水的检验要求，包括检验项目，检验周期，判定原则等。必要时，要求检验人员现场操作。

（二）查阅企业工艺用水有关的管理文件、记录

对于以下的检查内容，检查人员应当进行适当的记录。



1. 查阅工艺用水系统生产厂家是否列入合格供方目录并进行管理；
2. 查阅工艺用水系统的有关说明书、技术文件等档案资料；
3. 查阅工艺用水的输送管道的设计图纸、制备流程图、监控系统；
4. 查企业工艺用水分析报告，应当对工艺用水系统的产水质量和产水量进行验证，以证明能够满足产品和产量的需要，并保存相关验证记录；
5. 查阅工艺用水系统验证计划、方案、报告以及再确认等相关技术资料；
6. 查阅人员花名册，制水人员、检验人员的培训记录；
7. 查阅工艺用水管理文件，明确有关工艺用水的种类、用途、制备方法、使用过程以及储存的规定；
8. 查阅工艺用水系统管理规定中有关设备操作规程、设备日常维护规定等，并抽查记录；
9. 查阅工艺用水系统计量器具的检定、校准或测试证书；
10. 查阅工艺用水系统管道清洗消毒管理文件、消毒方法和频次应当经过验证，查阅相关验证记录；
11. 查阅检验用试剂配制规定、记录；
12. 查阅工艺用水的检验规程，工艺用水检验项目和方法应当符合《中华人民共和国药典》、《体外诊断试剂用纯化水》（YY/T 1244-2014）或《分析实验室用水规格和试验方法》（GB/T6682-2008）等相关标准的要求。抽查工艺用水的日常检验记录、检验周期经过验证的记录；
13. 查阅工艺用水采样点分布图；
14. 查阅工艺用水有关的法规文件、技术标准收集情况；



15. 生产企业应当对采购用水是否能够满足产品本身、生产模式和生产规模的要求进行评价，对于采购注射用水或灭菌注射用水的情形，对供方管理可参照《医疗器械生产企业供应商审核指南》（国家食品药品监督管理总局通告 2015 年第 1 号）有关要求，应当重点检查供方的资质、工艺用水资质（如有）、水质检验报告和/或验证报告、明确运送载体材质、工艺用水的储存条件、储存时间等要求；

16. 对于工艺用水量不大时，企业通过载体传递工艺用水，应当重点检查工艺用水传递的过程是否能够有效保证工艺用水的质量，工艺用水的输送或传递是否能防止污染。



瑞永源
RUI YONG YUAN



第一部分 工艺用水基础知识

- 一、工艺用水定义
- 二、工艺用水制备方法
- 三、工艺用水制备流程
- 四、工艺用水的使用要求和储存要求
- 五、工艺用水检验所需器具、试剂和环境
- 六、工艺用水的检验项目和检验周期
- 七、工艺用水的指标作用和检验目的
- 八、工艺用水检验用化学试剂的配制要求
- 九、工艺用水的检验方法和判定依据
- 十、工艺用水的用途

瑞永源
RUI YONG YUAN



第二部分 工艺用水系统管理要求

- 一、工艺用水系统的材质要求
- 二、工艺用水系统的结构组成
- 三、工艺用水系统组件的作用
- 四、工艺用水系统管道的清洗消毒方法
- 五、工艺用水系统的日常维护要求
- 六、工艺用水系统的安装、调试、运行要求
- 七、工艺用水系统的确认



瑞永源
RUI YONG YUAN



第一部分 工艺用水基础知识

一、工艺用水定义

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。依据《中华人民共和国药典》、《医疗器械生产质量管理规范》等规定，参照《国家食品药品监督管理总局关于发布医疗器械工艺用水质量管理指南的通告》（2016年第14号）要求，工艺用水是医疗器械产品实现过程中使用或接触的水的总称，以饮用水为原水，主要包括符合《中华人民共和国药典》规定的纯化水、注射用水和灭菌注射用水及其他方法产生的同等要求的注射用水，还包括体外诊断试剂用纯化水、血液透析及相关治疗用水、分析实验室用水等。其中：

（一）饮用水是指供人生活的饮水和生活用水，一般作为纯化水原水，应当符合《生活饮用水卫生标准》（GB5749-2006）。

（二）纯化水（PW）为饮用水经蒸馏法、离子交换法、反渗透法或其他适应的方法制得的制药用水，不含任何添加剂。

（三）注射用水（WFI）是指纯化水经蒸馏法或超滤法制备的同等要求的水。

（四）灭菌注射用水常见于药品生产企业，医疗器械生产企业如确需使用灭菌注射用水，应从具有药品生产、经营合法资质的企业采购具有药品批准文号的灭菌注射用水。

（五）体外诊断试剂生产企业可参照《体外诊断试剂用纯化水》（YY/T 1244-2014）执行，适用于体外诊断试剂使用、试剂配制、仪器及器械清洗等。体外诊断试剂生产企业如按照该标准对工艺用水进行质量控制，应符合该标准的要求。

（六）化学分析等试验用水可参照《分析实验室用水规格和试验方法》（GB/T6682-2008），适用于化学分析等试验用水，体外诊断试剂生产企业如按照该标准对工艺用水进行质量控制，应当符合该标准的技术要求。



（七）《血液透析及相关治疗用水》（YY0572-2015）适用于血液透析、血液透析滤过和在线血液滤过或在线血液透析滤过中制备透析浓缩液、透析液和血液透析器再处理用水，血液透析相关产品生产企业如按照该标准对工艺用水进行质量控制，应当符合该标准的技术要求。

纯化水和注射用水的主要区别见表 1，中国国家实验室用水标准见表 2，不同工艺用水的指标关系详见表 3。

表 1 纯化水和注射用水的主要区别

| 项目 | 纯化水 | 注射用水 |
|------|---|---|
| 微生物 | ≤100CFU/mL | ≤10CFU/100mL |
| 热原 | - | < 0.25EU/mL |
| 生产方法 | 蒸馏、离子交换、反渗透 其它适当的方法 | 纯化水经蒸馏或超滤 其它适当的方法 |
| 使用保存 | 一般应当临用前制备，如确需保存，应当采取措施 确保储存环境时间符合要求，保障水质安全 | > 80°C保温 > 70°C保温循环 < 4°C状态存放 制备后 12 小时内使用 |



表 2 中国国家实验室用水标准

| 指标名称 | 一级 | 二级 | 三级 |
|---|--------|-------|---------|
| pH 值范围 (25°C) | - | - | 5.0-7.5 |
| 电导率 (25°C) mS/m | ≤0.01 | ≤0.10 | ≤0.50 |
| 可氧化物质含量 (以 O 计) mg/L | - | ≤0.08 | ≤0.40 |
| 吸光度 (254nm , 1cm 光程) | ≤0.001 | ≤0.01 | - |
| 可溶性硅 (以 SiO ₂ 计) 含量 (mg/L) | ≤0.01 | ≤0.02 | - |
| 蒸发残渣(105°C±2°C)含量/ (mg/L) | - | ≤1.0 | ≤2.0 |

表 3 工艺用水对比关系

| 执行标准 | 《中国药典》2015 年版 | | YY/T1244-2014 | GB/T6682-2008 | | |
|---------------------------|---------------|------------|---------------|---------------|----|---------|
| 水种 | 纯化水 | 注射用水 | 体外诊断试剂用纯化水 | 一级 | 二级 | 三级 |
| 性状 | 无色的澄清液体；无臭 | 无色的澄清液体；无臭 | 澄清、无色的液体 | 不作规定 | | |
| 酸碱度 (纯化水)、pH 值 (注射用水) | 比色法 | 5.0-7.0 | 不作规定 | 不作规定 | | 5.0-7.5 |
| 硝酸盐 | 比色法 | 比色法 | | 不作规定 | | |
| 亚硝酸盐 | 比色法 | 比色法 | | | | |



| | | | | | | |
|--------------|----------------|----------------|-----------|---------------|-------------------|-------------------|
| 氨 | 比色法 | 比色法 | | | | |
| 电导率 25°C | ≤5.1μS/cm | ≤1.3μS/cm | ≤0.1mS/m | ≤0.01 mS/m | ≤ 0.10mS/ m | ≤ 0.50mS/ m |
| 吸光度 254nm | 不作规定 | 不作规定 | 不作规定 | ≤0.001 | ≤0.01 | 不作规定 |
| 总有机碳 | ≤0.5mg/L | ≤0.5mg/L | ≤0.5μg/L | 不作规定 | | |
| 易氧化物 | 比色法 | 不作规定 | 比色法 | 不作规定 | ≤ 0.08mg /L | ≤ 0.4mg/ L |
| 不挥发物 | ≤ 1mg/100mL | ≤ 1mg/100mL | 不作规定 | 不作规定 | | |
| 可溶性硅 | 不作规定 | 不作规定 | 不作规定 | ≤ 0.01mg/L | ≤ 0.02mg /L | 不作规定 |
| 蒸发残渣 | 不作规定 | 不作规定 | 不作规定 | 不作 规定 | ≤ 1.0mg/ L | ≤2.0 mg/L |
| 重金属 | 比色法 | 比色法 | 不作规定 | 不作规定 | | |
| 微生物限度 | ≤100CFU/mL | ≤ | ≤50CFU/mL | | | |

| | | | | | | |
|-------|--------------------------------------|-------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------|------------|
| | | 10CFU/100mL | | | | |
| | | L | | | | |
| 细菌内毒素 | 不作规定 | < 0.25EU/mL | 不作规定 | | | |
| 制备方法 | 饮用水经蒸馏法、离子交换法、反渗透法或其他适应的方法制得，不含任何添加剂 | 纯化水经蒸馏所得的水 | 饮用水经蒸馏法、离子交换法、反渗透法或其他适应的方法制得，不含任何添加剂 | 二级水经过石英设备蒸馏或离子交换混合床处理后，在经0.2μm微孔滤膜过滤 | 多次蒸馏或离子交换等方法 | 蒸馏或离子交换等方法 |

二、工艺用水制备方法

水中需要去除的物质包括：电解质、颗粒、有机物、微生物。其中电解质以各类可溶性无机物、有机物离子状态存在于水中，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；溶解气体包括 CO₂、CO、H₂S、Cl₂、O₂、CH₄、N₂ 等；有机酸、有机金属化合物等有机物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；悬浮颗粒主要以泥沙、尘埃、微生物、胶化颗粒、有机物等为主，用颗粒计数器反映这类杂质在水中的含量；微生物则包括细菌、浮游生物、藻类、病毒等。

目前，针对上述水中杂质去除的要求，纯化水制备有多种方法。

（一）纯化水制备方法



1. 树脂离子交换法

这是最早使用的至今依然被许多企业所采用的一种方法。其用阴、阳树脂交换水中离子使水质得到纯化的方法，投资少、使用方便。但是，当交换树脂饱和后需用大量酸碱去再生树脂使其恢复活力，所排放出来的酸碱废液易污染环境。

制备过程：原水进入阳床与阳离子树脂接触，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，与阴离子树脂接触，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。

2. 蒸馏冷凝法

这是过去常用的一种制备纯化水的方法。其先把原水加热蒸发，再冷凝下来除去水中离子，以制备纯化水。由于这种方法存在耗能大、水中溶解气体难去除、设备容易结垢等缺点，逐渐不被采用。

制备过程：通过多次蒸馏，去除颗粒、细菌、热原、非挥发性有机物，无机离子和硅，用以获得纯化水和注射用水。

3. 电渗析法

目前这种使用电渗析膜片制取纯化水的方法在部分企业中使用。由于电渗析法在制水过程中浓水排放量大，水源消耗多，从节能用水的角度，这种方法也越来越不被优先采用。

制备过程：在电场作用下进行渗析时，溶液中的带电溶质粒子（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。

4. 反渗透法（RO）

从上世纪 80 年代后期开始该方法逐渐在制药、医疗器械生产工业中被采用。其利用反渗透膜，并借助于外界施加的压力（如水泵压力）为动力，强制原水中的水分子透过有选择性透过膜达到除盐、除杂质的目的，使水得到纯化。这种方法操作方便，出水量大，无污染，近年来已被广泛地使用。

制备过程：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，而原水中的无机盐、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 5 μ s/cm（RO 膜过滤后出水电导=进水电导 \times 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 1 μ s/cm），符合国家 III 级实验室用水标准。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 Ω .cm，超过国家实验室一级用水标准（GB6682-2008）。

5. 反渗透+电去离子（Electrodeionization，简称 EDI）法



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。属绿色环保技术。EDI 净水设备具有连续出水、无需酸碱再生等优点，已在制备纯水的系统中逐步代替混床作为精处理设备使用。

制备过程：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。

（二）注射用水制备方法

1. 蒸馏法

蒸馏法蒸馏是分离、纯化液态混合物的一种常用的方法，其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气导入冷凝管，使之冷却凝结成液体的一种蒸发、冷凝的过程。蒸馏是分离混合物的一种重要的操作技术，尤其是对于液体混合物的分离有重要的实用意义。

制备过程：将纯化水经蒸馏水器或蒸馏塔，经过多效蒸馏，制得注射用水。

2. 超滤法

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性的分离。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。能除去水中细菌、铁锈、胶体、大分子有机物、热原等。此种方法在国内较少见，多见于国外。

制备过程：利用一种压力活性膜（或中空纤维超滤器），在外界推动力（压力）作用下截留水中胶体、颗粒和分子量相对较高的物质，而水和小的溶质颗粒透过膜的分离过程。

三、工艺用水制备流程

不同方法获得的纯化水主要制备流程可参见表 4。

表 4 获得纯化水的不同的制备流程示例

| 制备方法 | 蒸馏法 | 电渗析 | 树脂离子交换法 | 反渗透 | | 反渗透+EDI |
|------|--|---|--|--|---|--|
| 流程 | 原水 ↓ 预处理 ↓ 离子交换 ↓ 过滤 ↓ 蒸馏 ↓ 用水 | 原水 ↓ 预处理 ↓ 电渗析 ↓ 离子交换 ↓ 精滤 ↓ 用水 | 原水 ↓ 预处理 ↓ 离子交换 ↓ 混床 ↓ 精滤 ↓ 用水 | 原水 ↓ 预处理 ↓ 一级 RO ↓ 二级 RO ↓ 精滤 ↓ 用水 | 原水 ↓ 预处理 ↓ 组合反渗透 ↓ 混床 ↓ 精滤 ↓ 用水 | 原水 ↓ 预处理 ↓ 一级 RO ↓ EDI ↓ 精滤 ↓ 用水 |

其中：



(一) 预处理是通过物理方法[如澄清、沙滤、活性炭（除氯离子）]、化学方法（如加药杀菌、混凝、络合、离子交换）、电化学方法（如电凝聚）去除原水中的悬浮物、胶体、微生物以及原水中过高的浊度和硬度。

(二) 脱盐过程典型的处理方法为阴阳离子交换、反渗透、电渗析、EDI 等；该过程结束可制得纯水。

(三) 后处理过程典型的方法包括：反渗透和蒸馏。

四、工艺用水的使用要求和储存要求

(一) 注射用水必须储存在无毒、无腐蚀的不锈钢（或耐腐蚀搪瓷、玻璃）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，则聚氯乙烯的污染程度就为 7.6）。一般情况下注射用水应当在制备后的 12 小时内使用。如需储存的，其储存方式和静态储存期限应当经过验证确保水质符合质量要求，可以在 80℃以上保温或 70℃以上保温循环或 4℃以下的状态下存放，一般储存在优质不锈钢储槽中，储槽必须密闭并设置呼吸器，呼吸器过滤材料应选用疏水性材料。

(二) 纯化水一般应当临用前制备，如确需保存，生产企业应当对纯化水制备后存储的相关要求进行验证并确认，确保储存环境时间符合要求，并提供验证确认报告。

五、工艺用水检验所需器具、试剂和环境

(一) 检验设备、器具：试管、恒温水浴锅、纳氏管、滴定管、移液管、具塞量筒、蒸发皿、分析天平、电导率仪、微生物限度检查用培养基、培养箱、薄膜过滤仪、压力蒸汽灭菌器、超净工作台等。pH 值检验涉及 pH 计，电导率检验涉及电导率仪，微生物限度检验涉及薄膜过滤仪，细菌内毒素检验涉及培养箱、超净工作台、恒温水浴锅。



(二) 检验试剂：甲基红指示液、溴麝香草酚蓝指示液、饱和氯化钾溶液（检酸碱度、pH 值）；氯化钾、二苯胺硫酸、硫酸、标准硝酸盐溶液（检硝酸盐）；对氨基苯磺酰胺的稀盐酸溶液、盐酸萘乙二胺溶液、标准亚硝酸盐溶液（检亚硝酸盐）；碱性碘化汞钾试液、氯化铵溶液（检氨）；稀硫酸、高锰酸钾滴定液（检易氧化物）；醋酸盐缓冲液、硫代乙酰胺试液、标准铅溶液（检重金属）；鲎试剂、细菌内毒素工作标准品、细菌内毒素检查用水（检细菌内毒素）。

(三) 进行微生物限度、细菌内毒素项目的检查时，需要在相适应的受控环境下进行，并具有超净工作台。

六、工艺用水的检验项目和检验周期

《中华人民共和国药典》2015 年版规定：

(一) 纯化水的检验项目应当包括：性状、酸碱度、硝酸盐、亚硝酸盐、氨、电导率、总有机碳或易氧化物、不挥发物、重金属、微生物限度。

(二) 注射用水的检验项目应当包括：性状、pH 值、硝酸盐、亚硝酸盐、电导率、总有机碳、不挥发物、重金属、氨、细菌内毒素、微生物限度。

(三) 一般而言，工艺用水的水质检验分为日常检验和周期检验。日常检验项目为每次制水的检验项目，包括酸碱度或 pH 值、电导率。周期检验为全性能检验，包括全部水质检验项目。

纯化水和注射用水水质监控要求可参照表 5 执行。

表 5 纯化水和注射用水水质监控要求

| 水质类别 | 监控检查项目及要求 | 建议频次 |
|------|-----------|------|
|------|-----------|------|



| | | |
|------|------------------------------|--------|
| 纯化水 | 酸碱度或 pH 值，电导率 | 1 次/班 |
| | 全性能：符合《中华人民共和国药典》 2015 年版 | 1 次/周期 |
| 注射用水 | pH 值，氨，电导率 | 1 次/班 |
| | 全性能：符合《中华人民共和国药典》 2015 年版 | 1 次/周期 |

(四) 生产企业应当按照法规要求对工艺用水指标进行定期检验。对于法规尚未明确规定的，企业应当对水质检验的项目、检验周期进行验证和确认。

验证的采样点应当具有代表性。纯化水日常检验采样点可参照表 6 执行。

表 6 纯化水日常检验采样点示例

| 采样点 | 管道连接方式 | 系统运行方式 | 测试状态 | 采样频率和检验项目 |
|-------------|--------|---------|------|-----------|
| 最远处使用点的回水支管 | 并联 | 批量式或连续式 | 生产 | 自行验证确定 |
| 送回水总管及支管 | 并联 | 批量式或连续式 | 生产 | |
| 各使用点轮流采样 | 并联 | 批量式或连续式 | 生产 | |
| | 串联 | 批量式或连续式 | 生产 | |



| | | | |
|--------|----|---------|----|
| | | 续式 | |
| 最远处用水点 | 串联 | 批量式或连续式 | 生产 |
| 储罐 | 并联 | 批量式 | 生产 |
| | 串联 | 连续式 | 生产 |

取样位置、频率可以根据风险程度来确定，如：考虑工艺用水的使用范围、使用点的失败历史、测试结果的稳定性等。使用点取样，应当尽可能的多，取样点侧重选择在产品关键工艺处和风险较高处的用水点。

取样时应当注意防止污染，在取化学试验用的样品时，先用 200ml 待取水样将取样容器充分振摇清洗后，倒掉，再进行取样。各取样点宜在经相应工艺要求滤芯过滤前取样，将取样处的阀门全部打开，放水一定时间后再行取样。放水时间应综合考虑取水点与制水设备总出水口之间的管道长度、管道内工艺用水流速、管道直径等因素确定。取样时勿将取样容器口与放水口、手指等接触。电导率、TOC 项目取样时水样应当密闭，容器顶空应当尽量小，取样后尽快检测。取微生物试验用样品时，取样后应当立即密封。

七、工艺用水的指标作用和检验目的

详见附件 1。

八、工艺用水检验用化学试剂的配制要求

可以使用《分析实验室用水规格和试验方法》（GB/T 6682-2008）标准中规定的三级水、《体外诊断试剂用纯化水》（YY/T 1244-2014）或《中华人民共和国药典》规定的纯化水配



制化学试剂。配制的工艺用水应当确保质量符合相应标准要求，检验项目和检验周期应当经过验证。

九、工艺用水的检验方法和判定依据

详见附件 2。

十、工艺用水的用途

《医疗器械生产质量管理规范》中规定：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，应当使用符合《中华人民共和国药典》要求的注射用水；若用于末道清洗，应当使用符合《中华人民共和国药典》要求的注射用水或用超滤等其他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，末道清洗用水应当使用符合《中华人民共和国药典》要求的纯化水。

《无菌医疗器械生产管理规范》（YY0033-2000）标准规定：设备、工装上与产品直接接触的部位及工作台面、工位器具应当定期清洗、消毒、保持清洁、洁净区（室）内的工位器具应当在洁净区（室）内用纯化水进行清洗、消毒。

根据法规要求，工艺用水主要适用于无菌类医疗器械、植入性医疗器械、体外诊断试剂生产企业产品生产过程中用于产品清洗、配制、洁净服（无菌服）清洗、工位器具清洗、环境清洗环节以及作为检验试剂制备的底液等。

（一）工艺用水的主要用途

1. 饮用水：主要用于设备冷却、某些零部件、工位器具粗洗等；
2. 纯化水：主要用于零部件的清洗、生产工艺用冷却水、工位器具精洗、洁净区（室）、工作台面清洗、洁净服清洗、消毒液配制、内包装清洗以及作为配料水等；



3. 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、内包装清洗等；

4. 灭菌注射用水：配料用水。

（二）工艺用水使用的其它要求

水质的污染会给医疗器械生产环境及产品带来影响。如工位器具、洁净服（无菌服）使用了不符合标准的水进行清洗，势必会增加其自身的菌落数，从而污染医疗器械生产过程及其生产环境。

1. 若最终包装的医疗器械是直接和血液或药液接触的或植入人体的无菌医疗器械（与人体组织、骨腔或自然腔体接触的无菌医疗器械除外），该内包装如需清洗的应当用注射用水。用何种工艺用水清洗工位器具和洁净服（无菌服），总的原则是要与物品所处的洁净区（室）的洁净级别相匹配，分别清洗，不对所接触零配件造成污染。

2. 洁净服（无菌服）末道清洗至少使用纯化水。工位器具的清洗用水要视洁净级别和要接触部件的用途而定，但末道清洗至少用纯化水，若预装末道清洗用注射用水的部件时，则末道清洗应当使用注射用水。

3. 对于与人体组织、骨腔或自然腔体接触的无菌医疗器械，如骨科植入物；非无菌状态提供的植入器械，如骨钉、骨板，可使用纯化水进行清洗。

4. 企业外协或采购半成品、零部件和内包装时，如工艺要求需对其进行清洗的，应当识别半成品、零部件和内包装的提供状态，是否经过工艺用水清洗。

5. 企业生产医疗器械过程检验中，如涉及使用工艺用水进行测漏时，应当针对生产的产品特性和用途，使用相对应的工艺用水。



6. 医疗器械生产企业应当严格按照《无菌医疗器械生产管理规范》（YY0033-2000）标准及其他标准和文件规定做好工艺用水的辅助使用工作。以洁净服（无菌服）清洗为例，企业可以直接使用纯化水对洁净服（无菌服）进行清洗，也可先使用饮用水对洁净服（无菌服）进行漂洗，再使用纯化水进行清洗。对此，企业应当结合自身实际情况制订洁净服（无菌服）清洗作业指导书。

7. 在无菌和植入性医疗器械产品生产过程中，在洁净区（室）加工时使用的工艺用水至少应为纯化水。

8. 部分企业由于生产产品的特殊材质而不使用工艺用水，如可吸收缝合线、吸收性止血材料等。因上述产品均具有遇水则溶的特点，因此采用有机物质等，如使用酒精溶剂等代替工艺用水进行处理。

9. 体外诊断试剂产品生产、检验所用工艺用水的标准，应当结合产品及产品工艺特性予以考虑，并遵循以下原则：

若产品生产环境为非洁净环境，工艺用水标准可在《分析实验室用水规格和试验方法》（GB/T6682-2008）、《体外诊断试剂用纯化水》（YY/T1244-2014）和《中华人民共和国药典》2015年版中自行确定。若产品生产环境为洁净环境，工艺用水标准可在《体外诊断试剂用纯化水》（YY/T1244-2014）和《中华人民共和国药典》2015年版中自行确定。

对于不同技术标准中规定的同一工艺用水检查项目，建议结合实际用途选择高标准要求，进一步提高对工艺用水质量的控制水平。



第二部分 工艺用水系统管理要求

一、工艺用水系统的材质要求

行业内常见使用符合医疗卫生标准的 304 或 316L 不锈钢材质的工艺用水系统。

二、工艺用水系统的结构组成

一般情况下，工艺用水系统主要包括原水预处理部分、脱盐部分、后处理部分和储存分配部分。原水一般为饮用水，预处理部分包括原水储罐、多介质过滤器、活性炭过滤器、树脂软化器（或加药阻垢设备）、精密过滤器（ $5\mu\text{m}$ ）等；脱盐部分主要为反渗透或（EDI 或离子交换器）等装备；后处理部分包括紫外线和臭氧发生器等消毒杀菌装置；储存分配部分包括纯化水储罐和输送泵等。注射用水制水装置除具备纯化水工艺用水系统还包括蒸馏器，储存分配部分还包括注射用水储罐。其中：

（一）预处理设备的配备

原水中悬浮物含量较高的需设砂滤（多介质）；原水中硬度较高时，需增加软化工序；原水中有有机物含量较高，需增加凝聚、活性炭吸附，若选用活性炭过滤器，要求设置对有机物反冲、消毒的装置；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；原水中 CO_2 含量高时，采用脱气装置；细菌多，需采用加氯或臭氧，或紫外线灭菌。

（二）脱盐设备的配备

去离子装置应当在线再生，酸、碱的装卸、储存、输送所需罐、泵、管材、阀、计量仪表需防腐；若采用反渗透装置，其进口处需安装 $3\sim 5\mu\text{m}$ 过滤器；通过混床的水直接进入纯化水罐前，应当设 $3\sim 5\mu\text{m}$ 滤器，以防止细小树脂残片进入，过滤器应当设置压差表；通过混

床的纯化水可保持循环流动，使水质稳定，循环管线上应当设电导率仪。如有在线监测出现不合格的情况，建议水系统设置排空装置。

（三）后处理设备的配备

紫外线灭菌的光的强度随时间衰减，应当有光强度检验或时间记录仪，以便定期清洗或更换紫外线灯管；阴、阳离子混床及反渗透装置、EDI 装置，应当设置定期的反洗装置；前处理常见的管道材料多选用 ABS 工程塑料等耐压、耐腐蚀材料、医用不锈钢材料，在反渗透高压泵等精处理设施后，管道多选用不锈钢材料。

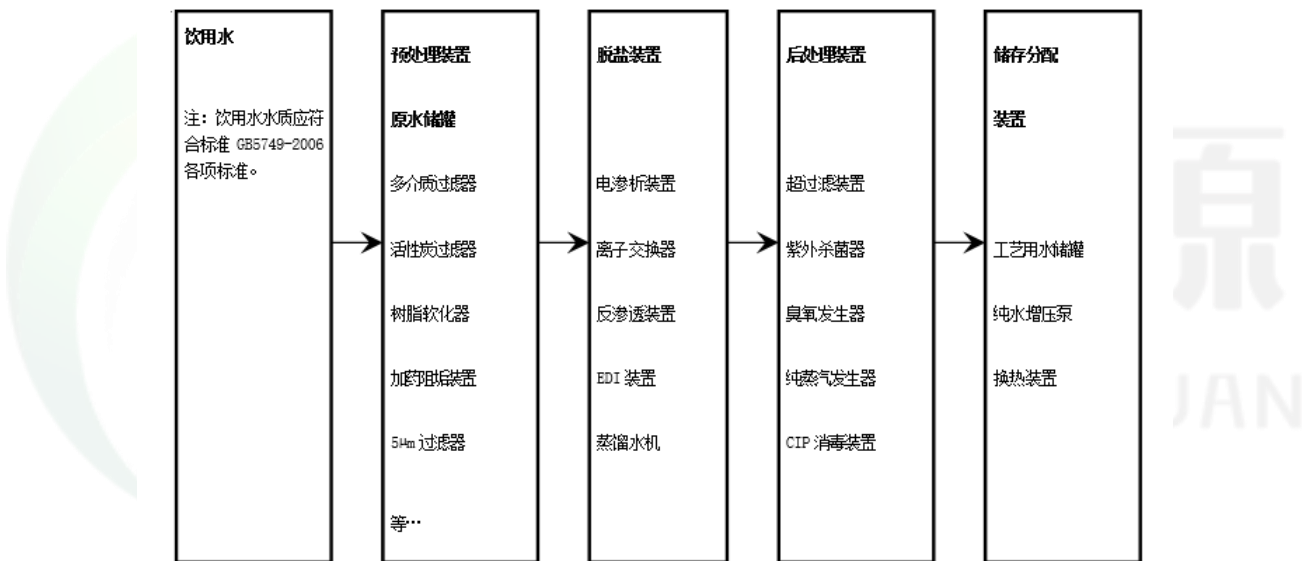


图 1 工艺用水系统结构组成图示例

三、工艺用水系统组件的作用

详见附件 3。

四、工艺用水系统管道的清洗消毒方法

目前常见的消毒方法有：

（一）化学消毒：常用的有甲醛（35～40%的甲醛水溶液）、过氧化氢、次氯酸钠等，其中过氧化氢使用较多，浓度 3%，消毒时间 0.5 小时以上。



常用化学消毒剂见表 7。

表 7 常用化学消毒剂示例

| 消毒剂 | 有效浓度 | 作用时间 |
|-------|------------|----------|
| 非膜系统 | - | - |
| 次氯酸钠 | 100-200ppm | 30-60min |
| 膜系统 | - | - |
| 过氧化氢 | 3-5ppm | 30min |
| 过氧乙酸 | 1.00% | 30min |
| 甲醛 | 0.50% | 30min |
| 异噻唑啉酮 | 50ppm | 120min |

注：如企业采用化学消毒方法，应当规定消毒后残留的化学消毒剂的冲洗方法。

（二）臭氧消毒：目前在纯化水系统中能连续去除细菌和病毒的最好方法，但需在使用点前安装紫外线灯。适用于纯化水管道的消毒。

（三）紫外线消毒：波长 200nm ~ 300nm 的紫外线有较强的杀菌能力，在 253.7nm 的光线效果最好，安装位置离使用点越近越好，其后安装除菌级滤器。可与热消毒法或化学消毒法配合使用，有利于过氧化氢和臭氧的降解。

注：紫外灯灭菌的光强随时间衰减，应当有光强度检验或时间记录仪，以便定期清洗或更换紫外灯管。

（四）巴斯德消毒（热力消毒）：纯化水系统采用，较少见。一般保持管道系统内 60 ~ 80°C 的温度，30 ~ 60 分钟。适用于活性炭过滤器、软化器和储存循环管路。

(五) 蒸汽消毒：多见于制备注射用水的企业。注射用水管系统要能用纯蒸汽(如 121℃, 0.2 MPa) 灭菌。储罐/管道须有灭菌、消毒接口，若采用蒸汽灭菌，应当设置足够的疏水器。适用于耐压容器和管道。

五、工艺用水系统的日常维护要求

(一) 制水系统的维护和保养：如石英砂、活性炭过滤器的冲洗更换、树脂的再生、滤芯/滤膜（保安过滤器的滤芯、反渗透膜等）、在线灭菌部件的更换等；维护保养的频次规定以部件生产厂商规定的为依据，企业可依据制水系统的使用频次和制水量的大小等因素进行维护保养频次的规定，必要时形成验证文件。

(二) 工艺用水系统的储水桶、输送管道的清洗、消毒或灭菌等；清洗消毒后应当对制备的工艺用水进行检验，验证清洗消毒的效果，必要时应当形成清洗、消毒或灭菌有效性的验证报告。

纯化水、注射用水制备系统的日常检查和维护可参照表 8、9 执行。

表 8 纯化水、注射用水制备系统的日常检查示例

| 部位 | 检查项目 | 检查频次 (自行验证确定，或可参照以下要求) |
|--------|-----------|---------------------------|
| 饮用水 | 防疫站全检 | 一次/每年 |
| 机械过滤器 | ΔP SDI | 一次/2h |
| 活性炭过滤器 | ΔP | 一次/2h |
| 活性炭过滤器 | 余氯 | 一次/2h |
| RO 膜 | ΔP 电导率 流量 | 一次/2h |



| | | |
|--------|---------|-------|
| 紫外灯管 | 计时器时间 | 二次/每天 |
| 注射用水温度 | 储灌 回水温度 | 一次/2h |

表 9 纯化水、注射用水制备系统的日常维护示例

| 部位 | 维护项目 | 维护频次 (自行验证确定, 或可参照以下要求) |
|----------|-----------|--|
| 原水箱 | 罐内清洗 | 一次/季 |
| 机械过滤器 | 正洗 反洗 | $\Delta P > 0.08\text{MPa}$ 或 $\text{SDI} > 4$ |
| 活性炭过滤器 | 清洗 | $\Delta P > 0.08\text{MPa}$ 或每 3 天 |
| 活性炭过滤器 | 余氯 | $< 0.05 \text{ mg/L}$ |
| 活性炭 | 消毒 更换 | 消毒/3 月 更换/年 定期补充 |
| RO 膜 | 2%柠檬酸清洗 | $\Delta P > 0.4\text{MPa}$ 或每半年 |
| RO 膜 | 消毒剂浸泡 | 停产期 |
| 纯化水罐、管道 | 清洗 消毒 | 一次/每月 |
| 紫外灯管 | 定时更换 | 进口 7000h 国产 2000h |
| 注射用水罐、管道 | 清洗 灭菌 | 一次/每周 |
| 除菌过滤器 | 在线消毒灭菌 更换 | 每月检验 每年更换 |
| 呼吸器 | 在线消毒灭菌 更换 | 每两月检验 每年更换 |



六、工艺用水系统的安装、调试、运行要求

工艺用水系统安装应当由厂家进行，根据企业自身情况确定安装方案，可参考美国、欧盟等国家地区的有关要求，也可参照药品生产相关要求。

（一）工艺管路的安装宜采用由顶棚穿越进入用水点（不宜由地面穿出），以避免工艺用水在管道中的滞留；循环回路不宜安装过低，进水管路安装也不宜过低，可能造成双向污染的风险；管道的设计和安装应当避免死角、盲管；水平安装的管路应当设置成倾斜角度；管路上有一定的倾斜度，便于排放存水；使用点装阀门处的死角长度不应当大于支管内径的 3 倍；终端出水口一般采用循环管路。

（二）选用质量可靠的隔膜阀以及选用内表面抛光的管路，并钝化处理。一般情况下储水管道的管内流动速度不宜高于 3 m/s，宜在 1-3 m/s，回水的流速不得低于 0.9-1m/s。

（三）工艺用水的储槽、管件、管道应当选用无毒、耐腐蚀材料，不宜采用聚氯乙烯制作；应采用卫生级管路、连接方式；管路和储罐第一次使用前应当进行钝化处理；储罐、管路宜采用 304、316L 不锈钢材质。前处理阶段管材选用 ABS 工程塑料等耐压，应当耐腐蚀材料，在反渗透高压泵后，应当选用不锈钢材。管线上主管、支管上的阀门宜采用不锈钢隔膜材料应当耐受高温消毒，常为聚丙烯乙烯材质。纯化水及注射用水管线常用材料是聚氯乙烯、304、316L、PVDF 等，主要是考虑其化学惰性好，清洁容易，适用于各种温度条件，注射用水系统管线几乎仅采用不锈钢材料，并要求管口熔接焊接或特殊处理。

（四）管路采用热熔或氩弧焊接连接，或者采用卫生夹水分段连接。管道安装必须保证所有管内的水都能排净；坡度一般规定为管长的 1%，对注射用水和纯化水管道均适用；管内如有积水，必须设置排水点或阀门；排水点数量应当尽量做到最少。

系统运行按照工艺用水系统使用说明书进行操作。



七、工艺用水系统的确认

工艺用水系统应当能够持续、稳定的生产出符合标准要求、适合产品需求的工艺用水，这主要取决于科学的设计、规范的安装、有效的确认、正确的使用维护几个方面。工艺用水系统确认具体要求请参照我局发布的医疗器械工艺用水系统确认检查要点指南执行。

附件：1. 工艺用水的指标作用和检验目的

2. 工艺用水的检验方法和判定依据

3. 工艺用水系统组件的作用

附件 1

工艺用水的指标作用和检验目的

| 工艺用水检验项目 | 作用 | 检验目的 |
|-------------------|------------|--------------------------------------|
| 酸碱度、pH 值 | 判定水中酸碱度 | 这些指标直接影响终端产品的化学性能，如未有效控制将导致产品达不到标准要求 |
| 硝酸盐 | 判定水中硝酸盐含量 | |
| 亚硝酸盐 | 判定水中亚硝酸盐含量 | |
| 氨 | 判定水中氨含量 | |
| 电导率 | 判定水中导电性 | |
| 总有机碳 (纯化水可不适用) | 判定水中总有机碳含量 | |
| 易氧化物 (注射用水不适用) | 判定水中易氧化物含量 | |



| | | |
|-------------------|--------------|-----------------------|
| 不挥发物 | 判定水中不挥发物含量 | |
| 重金属 | 判定水中重金属含量 | |
| 细菌内毒素 (注射用水适用) | 判定水中细菌内毒素限量 | 水中细菌内毒素超标将导致产品细菌内毒素超标 |
| 微生物限度 | 判定水受微生物污染的程度 | 降低产品的初始污染菌 |

附件 2

工艺用水的检验方法和判定依据

一、《中华人民共和国药典》2015 年版

(一) 纯化水的检验

1. 性状：无色的澄清液体；无臭。

2. 酸碱度：取本品 10mL 加甲基红指示液 2 滴，不得显红色；另取 10mL，加溴麝香草酚兰指示液 5 滴，不得显蓝色。

溶液制备：

甲基红指示液：取甲基红 0.1g 加 NaOH 溶液[C (NaOH) =0.05mol/L]7.4mL 溶解，再加水稀释至 200mL 即得。变色范围：pH 值 4.2 ~ 6.3 (红→黄)

溴麝香草酚蓝指示液：取溴麝香草酚兰 0.1g，加 NaOH 溶液[C (NaOH) =0.05mol/L]3.2mL 溶解，再加水稀释至 200mL 既得。变色范围：pH 值 6.0 ~ 7.6 (黄→蓝)



3. 硝酸盐：取本品 5mL 置试管中，于冰浴中冷却，加 10%氯化钾溶液 0.4mL 与 0.1% 二苯胺硫酸溶液 0.1mL，摇匀，缓缓滴加硫酸 5mL，摇匀，将试管于 50°C 水浴中放置 15 分钟，溶液产生的蓝色与标准硝酸盐溶液[取硝酸钾 0.163g，加水溶解并稀释至 100mL，摇匀，精密量取 1mL，加水稀释成 100mL，再精密量取 10mL，加水稀释成 100mL，摇匀，即得（每 1mL 相当于 $1\mu\text{gNO}_3$ ）]0.3mL，加无硝酸盐的水 4.7mL，用同一方法处理后的颜色比较，不得更深（0.000 006%）。

10%氯化钾溶液：取氯化钾 10g，加水使溶解成 100mL 即得。

二苯胺硫酸溶液：取二苯胺 0.1g，加浓硫酸使溶解成 100mL 即得。

无硝酸盐的水：取无氨水或去离子水，即得。[检查：取本品照纯化水项下硝酸盐检查，不得显色。]

4. 亚硝酸盐：取本品 10mL，置纳氏管中，加对氨基苯磺酰胺的稀盐酸溶液（1→100）1mL 与盐酸萘乙二胺溶液（0.1→100）1mL，产生的粉红色，与标准亚硝酸盐溶液[取亚硝酸钠 0.750g（按干燥品计算），加水溶解，稀释至 100mL，精密量取 1mL，加水稀释成 100mL，摇匀，再精密量取 1mL，加水稀释成 50mL，摇匀，即得（每 1mL 相当于 $1\mu\text{gNO}_2$ ）]0.2mL，加无亚硝酸盐的水 9.8mL，用同一方法处理后的颜色比较，不得更深（0.000 002%）。

对氨基苯磺酰胺的稀盐酸溶液：取对氨基苯磺酰胺 1g，加稀盐酸 100mL 溶解，即得。

盐酸萘乙二胺溶液：取盐酸萘乙二胺 0.1g，加水使溶解成 100mL 即得。

无亚硝酸盐的水：取无氨水或去离子水，即得。[检查：取本品照纯化水项下亚硝酸盐检查，不得显色。]



5. 氨：取本品 50mL，加碱性碘化汞钾试液 2mL，放置 15 分钟，如显色，与氯化铵溶液（取氯化铵 31.5mg，加无氨水适量使溶解并稀释成 1000ml）1.5mL，加无氨水 48mL 与碱性碘化汞钾试液 2mL 制成的对照液比较，不得更深（0.000 03%）。

碱性碘化汞钾试液：取碘化钾 10g、加水 10mL。溶解后缓慢加入二氯化汞的饱和水溶液。随加随搅拌至生成的红色沉淀不再溶解，加氢氧化钾 30g。溶解后再加入二氯化汞的饱和水溶液 1mL 或 1mL 以上，并用适量的水稀释成 200mL，静置。使沉淀即得，用时可倾取上层的澄明液。

无氨水：取纯化水 1000mL，加稀硫酸 1mL 与高锰酸钾试液 1mL，蒸馏，即得。[检查：取本品 50mL，加碱性碘化汞钾试液 1mL，不得显色。]

6. 电导率：应符合规定（通则 0681）。

7. 总有机碳：不得过 0.50mg/L（通则 0682）。

8. 易氧化物：取本品 100mL，加稀硫酸 10mL，煮沸后，加高锰酸钾滴定液[0.02mol/L] 0.10mL，再煮沸 10 分钟，粉红色不得完全消失。

以上总有机碳和易氧化物两项可选做一项。

9. 不挥发物：取本品 100mL，置 105℃恒重的蒸发皿中，在水浴上蒸干，并在 105℃干燥至恒重，遗留残渣不得过 1mg。

10. 重金属：取本品 100mL，加水 19mL，蒸发至 20mL，放冷，加醋酸盐缓冲液（pH 值 3.5）2 mL 与水适量使成 25mL，加硫代乙酰胺试液 2mL。摇匀，放置 2 分钟，与标准铅溶液 1.0mL 加水 19mL 用同一方法处理后的颜色比较，不得更深（0.000 01%）。



醋酸盐缓冲液（pH 值 3.5）：取醋酸铵 25g，加水 25mL 溶解后，加盐酸液[C（HCl）=7mol/L] 38mL，用盐酸液[C（HCl）=2mol/L]或氨溶液 5mol/L 准确调节 pH 值至 3.5（电位法指示），用水稀释至 100mL，即得。

硫代乙酰胺试液：取硫代乙酰胺 4g，加水使溶解成 100mL 置冰箱中保存，临用前取混合液[由氢氧化钠液[C（NaOH）=1mol/L] 15mL，水 5.0mL 及甘油 2.0mL 组成] 5.0mL，加上上述硫代乙酰胺溶液 1.0mL，置水浴上加热 20 秒钟，冷却，立即使用。

11. 微生物限度 取本品不少于 1ml 经薄膜过滤法处理，采用 R2A 琼脂培养基，30~35℃ 培养不少于 5 天，依法检查（通则 1105），1ml 供试品中需氧菌总数不得过 100cfu。

R2A 琼脂培养基处方及制备具体见《中华人民共和国药典》（2015 年版）

（二）注射用水的检验

1. 性状：无色的澄明液体；无臭。

2. pH 值：取本品 100ml，加饱和氯化钾溶液 0.3ml，依法测定（通则 0631），pH 值应为 5.0~7.0。

3. 氨：取本品 50ml，照纯化水项下的方法检查，但对照用氯化铵溶液改为 1.0ml，应符合规定（0.000 02%）。

氯化铵溶液：取氯化铵 31.5mg，加无氨水适量使溶解并稀释成 1000ml。

4. 细菌内毒素：取本品，依法检查（通则 1143），每 1mL 中含内毒素的量应小于 0.25EU。

提示：细菌内毒素与热原的区别关系

注射用水的热原检查要按《中华人民共和国药典》热原检查法（兔法）检查，也可按：WS1 - 288（Y - 47）- 88 鲎试剂法检查，但用鲎试剂法检查时出现阳性，必须用兔法进行复查。

5. 微生物限度：取本品不少于 100mL，经薄膜过滤法处理，采用 R2A 琼脂培养基，30~35℃培养不少于 5 天，依法检查(通则 1105)，100ml 供试品中需氧菌总数不得过 10cfu。

R2A 琼脂培养基处方、制备及适用性检查试验照纯化水项下的方法检查，应符合规定。

6. 硝酸盐与亚硝酸盐、电导率、总有机碳、不挥发物与重金属：照纯化水项下的方法检查，应符合规定。

工艺用水检验依据以及结果应符合《中华人民共和国药典》2015 年版的相关规定。纯化水和注射用水的检验指标见表 1

表 1 纯化水和注射用水检验指标（《中国药典》2015 年版）

| 项目 | 纯化水 | 注射用水 |
|----------------|--|-----------------|
| 酸碱度 | 按药典规定，加甲基红指示液不得显红色，加溴麝香草酚蓝指示液不得显蓝色（指示剂法） | 不作规定 |
| pH 值 | 不作规定 | 5.0-7.0 |
| 硝酸盐 | <0.000006%（比色法） | <0.000006%（比色法） |
| 亚硝酸盐 | <0.000002%（比色法） | <0.000002%（比色法） |
| 氨 | <0.00003%（比色法） | <0.00002%（比色法） |
| 电导率 (25℃) | ≤5.1μS/cm | ≤1.3μS/cm |



| | | |
|-------|--------------------------------|----------------|
| 总有机碳 | ≤0.5mg/L | ≤0.5mg/L |
| 易氧化物 | 按药典规定，加高锰酸钾滴定液后，粉红色不得完全消失（显色法） | 不作规定 |
| 不挥发物 | ≤1mg/100mL | ≤1mg/100mL |
| 重金属 | <0.00001%（比色法） | <0.00001%（比色法） |
| 细菌内毒素 | 不作规定 | < 0.25EU/mL |
| 微生物限度 | ≤100CFU/mL | ≤10CFU/100mL |

二、YY/T 1244-2014 体外诊断试剂用纯化水

（一）性状

正常视力目测检查。

（二）电导率

用电导率仪测定。并具有温度自动补偿功能。若电导仪不具备温度补偿功能，可装热交换器，使测量时水温控制在 $25^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ 或记录水温度，进行换算。

（三）微生物总数

按《中华人民共和国药典》2010 年版第二部附录 XI J 微生物限度检查法中薄膜过滤法进行检测。



（四）总有机碳

按《中华人民共和国药典》2010年版第二部附录Ⅷ R 制药用水中总有机碳测定法进行测定。不得过 0.50mg/L（附录Ⅷ R）。

（五）易氧化物

按《中华人民共和国药典》2010年版第二部纯化水中易氧化物测定法进行检测。

体外诊断试剂用纯化水检验指标见表 2。

表 2 体外诊断试剂用纯化水检验指标（YY/T1244-2014）

| | |
|---------|-----------|
| 性 状 | 澄清、无色的液体 |
| 电导率 25℃ | ≤0.1mS/m |
| 总有机碳 | ≤0.5μg/L |
| 易氧化物 | 比色法 |
| 微生物限度 | ≤50CFU/mL |

三、GB/T 6682-2008 分析实验室用水规格和试验方法

在试验方法中，各项试验必须在洁净环境下进行，并采取适当措施，以避免试样的沾污。

水样均按精确至 0.1mL 量取，所用溶液以“%”表示的均为质量分数。

试样中均使用分析纯试剂和相应级别的水。

（一）pH 值

量取 100mL 水样，按 GB/T 9724 的规定测定。

引 GB/T 9724-2007 中 6 测定——用无二氧化碳的水将样品配成 50g/L（特殊情况除外）的溶液。



配制两种标准缓冲溶液，使其 pH 值分别位于待测样品溶液的 pH 值的两端，并接近样品溶液的 pH 值。用上述两种标准缓冲溶液校准酸度计，将温度补偿旋钮调至标准缓冲溶液的温度处，测得的斜率值在 90%~100% 范围内，电极使用状态正常。若酸度计不具备斜率系数调节功能，可用两种标准缓冲溶液相互校准，其 pH 值误差不得大于 0.1（如斜率值小于 90% 或 pH 值误差大于 0.1，则该电极应清洗或更换）。用 pH 值与样品溶液接近的标准缓冲溶液定位。用水冲洗电极，再用样品溶液洗涤电极，调节样品溶液的温度至 $(25 \pm 1) ^\circ\text{C}$ ，并将酸度计的温度补偿旋钮调至 25°C ，测定样品溶液的 pH 值。为了测得准确的结果，将样品溶液分成 2 份，分别测定，测得 pH 值读数至少稳定 1min。两侧测定 pH 值允许误差不得大于 ± 0.02 。

（二）电导率

1. 按电导仪说明书安装调试仪器。

2. 一、二级水的测量：将电导池装在水处理装置流动出水口处，调节水流速，赶净管道及电导池内的气泡，即可进行测量。

3. 三级水的测量：取 400mL 水样于锥形瓶中，插入电导池后即可进行测量。

（三）可氧化物质

量取 1 000mL 二级水，注入烧杯中，加入 5.0mL 硫酸溶液（20%），混匀。

量取 200mL 三级水，注入烧杯中，加入 1.0mL 硫酸溶液（20%），混匀。

在上述已酸化的试液中，分别加入 1.00mL 高锰酸钾标准滴定溶液

$[c(1/5\text{KMnO}_4)=0.01\text{mol/L}]$ ，混匀，盖上表面皿，加热至沸并保持 5min。溶液的粉红色不得完全消失。

（四）吸光度



将水样分别注入 1cm 及 2cm 吸收池中，于 254nm 处，以 1cm 吸收池中水样为参比，测定 2cm 吸收池中水样的吸光度。

若仪器的灵敏度不够时，可适当增加测量吸收池的厚度。

（五）蒸发残渣

量取 1 000mL 二级水（三级水取 500mL）。将水样分几次加入旋转蒸发器的蒸馏瓶中，于水浴上减压蒸发（避免蒸干）。待水样最后蒸至约 50mL 时，停止加热。

将上述预浓集的水样，转移至一个已于 105°C±2°C 恒量的蒸发皿中，并用 5mL~10mL 水样分 2 次~3 次冲洗蒸馏瓶，将洗液与预浓集水样合并于蒸发皿中，按 GB/T 9740 的规定测定。

引 GB/T 9740-2008 中 4 测定——取规定量的样品，置于已在 105°C±2°C 恒量的、规定的蒸发皿中，在低于样品沸点温度的水浴上蒸干，并在 105°C±2°C 的电烘箱中干燥至恒量。

蒸发残渣的质量百分数 w ，数值以%表示，按式（1）或式（2）计算：

$$w_1 = (m_2 - m_1) / m \times 100 \dots \dots \dots \text{式 (1)}$$

$$w_2 = (m_2 - m_1) / \rho \cdot V \times 100 \dots \dots \dots \text{式 (2)}$$

式中：

m_2 ——残渣和空皿质量的数值，单位为克（g）；

m_1 ——空皿质量的数值，单位为克（g）；

m ——样品质量的数值，单位为克（g）；

ρ ——液体样品密度的数值，单位为克每毫升（g/mL）；

V ——液体样品体积的数值，单位为毫升（mL）。

（六）可溶性硅

量取 520mL 一级水（二级水取 270mL），注入铂皿中，在防尘条件下，亚沸蒸发至约 20mL，停止加热，冷却至室温，加 1.0mL 钼酸钠溶液（50g/L），摇匀，放置 5min 后，加 1.0mL 草酸溶液（50g/L），摇匀，放置 1min 后，加 1.0mL 对甲氨基酚硫酸盐溶液（2g/L），摇匀。移入比色管中，稀释至 25mL，摇匀，于 60°C 水浴中保温 10min。溶液所呈蓝色不得深于标准比色溶液。

标准比色溶液的制备是取 0.50mL 二氧化硅标准铅溶液（0.01mg/mL），用水样稀释至 20mL 后，与同体积试液同时同样处理。

分析实验室用水检验指标见表 3。

表 3 分析实验室用水检验指标（GB/T 6682-2008）

| 指标名称 | 一级 | 二级 | 三级 |
|------------------------------------|--------|-------|---------|
| pH 值范围（25°C） | - | - | 5.0-7.5 |
| 电导率（25°C）mS/m | ≤0.01 | ≤0.10 | ≤0.50 |
| 可氧化物质含量（以 O 计）mg/L | - | ≤0.08 | ≤0.40 |
| 吸光度（254nm，1cm 光程） | ≤0.001 | ≤0.01 | - |
| 可溶性硅（以 SiO ₂ 计）含量（mg/L） | ≤0.01 | ≤0.02 | - |
| 蒸发残渣(105°C±2°C)含量/（mg/L） | - | ≤1.0 | ≤2.0 |

附件 3

工艺用水系统组件的作用

| 工艺用水系统主要组件 | 作用 | 适用的制备方法 |
|------------|----|---------|
|------------|----|---------|



| | | |
|---------------|--------------------|-------|
| 原水储罐 | 缓冲市政供水水量波动 | 通用 |
| 多介质过滤器 | 截留水中细小颗粒杂质下来，降低浊度 | 通用 |
| 活性炭过滤器 | 吸附水中的有机物和余氯 | 通用 |
| 树脂软化器 | 去除钙镁离子，降低水的硬度 | 通用 |
| 加药阻垢装置 | 防止钙镁铁锰等离子在反渗透膜上结垢 | 反渗透法 |
| 5 μ m 过滤器 | 保证反渗透膜不被大颗粒的固体物划伤 | 反渗透法 |
| 电渗析装置 | 脱除水中阴、阳离子 | 离子交换法 |
| 离子交换器 | 脱除水中阴、阳离子 | 离子交换法 |
| 反渗透装置 | 脱除水中阴、阳离子 | 反渗透法 |
| EDI 装置 | 脱除水中阴、阳离子 | 反渗透法 |
| 蒸馏水机 | 脱除水中阴、阳离子和细菌内毒素等 | 离子交换法 |
| 超过滤装置 | 脱除水细菌、内毒素等 | 通用 |
| 紫外杀菌器 | 在线杀灭水中微生物 | 通用 |
| 臭氧发生器 | 定期杀灭供水系统中滋生的微生物 | 通用 |
| 纯蒸汽发生器 | 定期杀灭制备、供水系统中滋生的微生物 | 通用 |
| CIP 消毒装置 | 定期杀灭制备、供水系统中滋生的微生物 | 通用 |
| 工艺用水储罐 | 缓冲用户工艺用水水量波动 | 通用 |
| 纯水增压泵 | 为工艺用水系统提供必要的压力 | 通用 |
| 换热装置 | 工艺用水的升温或降温 | 通用 |



参考和引用的法规文件和标准

- 1.《关于发布医疗器械生产质量管理规范的公告》（国家食品药品监督管理总局公告 2014 年第 64 号）
- 2.《关于发布医疗器械生产质量管理规范附录无菌医疗器械的公告》（国家食品药品监督管理总局公告 2015 年第 101 号）
- 3.《关于发布医疗器械生产质量管理规范附录植入性医疗器械的公告》（国家食品药品监督管理总局公告 2015 年第 102 号）
- 4.《关于发布医疗器械生产质量管理规范附录体外诊断试剂的公告》（国家食品药品监督管理总局公告 2015 年第 103 号）
- 5.《关于印发医疗器械生产质量管理规范现场检查指导原则等 4 个指导原则的通知》（食药监械监〔2015〕218 号）
- 6.《关于发布医疗器械工艺用水质量管理指南的通告》（2016 年第 14 号）
- 7.《中华人民共和国药典》2015 年版
- 8.《中华人民共和国药典》2010 年版
- 9.《无菌医疗器具生产管理规范》（YY0033-2000）
- 10.《生活饮用水卫生标准》（GB 5749-2006）
- 11.《分析实验室用水规格和试验方法》（GB/T 6682-2008）
- 12.化学试剂 PH 值测定通则（GB/T 9724-2007）
- 13.化学试剂蒸发残渣测定通用方法（GB/T 9740-2008）
- 14.《体外诊断试剂用纯化水》（YY/T1244-2014）
- 15.《血液透析及相关治疗用水》（YY0572-2015）



16. 《质量管理体系过程确认指南》（GHTF 第3工作组）
17. 《高纯水系统检查指南》（FDA）
18. 《制药用水和蒸汽系统试运行和确认》（国际制药工程协会）



瑞永源
RUI YONG YUAN