

水システムの Validation

931229

Engineering

許容

1. 配管. → WFI に認められている材質. → 溶接.
 ステンレス (304L, 316, 321) の使用され. ↑ inspection あり.
 - 化学的に安定, 消毒が容易, 温度範囲が広い.
 透明な部分は ガラス の ポリカーボネート を使用.
塩ビ は常温で使用する材料. オゾン 滅菌には使用しない.

配管の傾斜測定 1/100 ~ 1/200 以上にはドリル抜き

2. バルブ

ゲート, ボール, バックワイス, ダイアフラムが使用され.

溶解粒子除去器 (RO - イオン交換) のラインは ダイアフラム
 のサニタイズが容易なため. オゾン滅菌する場合, バルブシート
 はオゾンに不反応な (フッ素樹脂等)
 のを使用.

3. 貯水タンク

ステンレスタンク. 常温で貯水するタンク. 消毒に耐性材料
 ジャケット付. 断熱.
 滅菌用タンクハット: 水位変動時の呼吸用とコンタミ防止.

4. Filters

孔径

タンクハット (滅菌スリーブ) → 耐水性. 1um 以下のもの.
 水用スリーブ: 不溶粒子 (固形物) の除去 → 処理中のコロイド (レジスタント)
 微小物の除去.
 10~50um Filter: 活性炭, イオン交換, 水供給ライン.
 0.2um " : 除菌.

フィルターは、バクテリアやエンドトキソンのコンタミを防ぐ。
= フィルターはバクテリアやエンドトキソンの濃縮水 =
= Grow through 防止 =

→ HMP (Heat Labile Microbes) ④

5. 活性炭 → pH. 2.5 のイオン交換樹脂の薬品 (亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム) の注入で脱塩素剤。温床。
有機物除去用に使用され、特に市水に添加される。炭素が重要。→ Cl の除去された水は炭素の管理 → (bacteria growth) が零。
残留亜硫酸塩

↓
Filter 同様 活性炭は細菌とエンドトキソンのコンタミ源とイオン交換能 (不適切な管理・メンテナンスの場合) の劣化の原因 → 細菌増殖に必要の有機物があり、温床と成る。
温床水はスチールで活性炭床を定期的に熱処理して、微生物を殺す。

溶解性物質

6. 脱イオン, RO

原水の溶解固形物を除去 (dissolved solid を除去?)
脱イオンはイオン交換樹脂で行われる。通常混床システムが最終処理に使用される。
→ 定期的に再生する。 ~~塩素~~ ~~強塩~~ { 細菌温床と成る。
↓ 強苛性, 3倍濃度処理 (消毒に必要) }
RO: 同様に化学処理 (薬品で消毒) を受ける。
"H₂O₂"

7. 蒸留

WFI (USP) レベルの水を作る。蒸留プロセスは細菌を殺し、エンドトキソンの ~~濃縮~~ "inactivate" (deactivate), 脱イオン RO でとれたから dissolved solid をとる。
システムは化学的品質を管理可能。
コンタミを防ぐため、コンテナは二重管になる。

(浄水システム)

8. UV LT. → 255nm UV源(水銀蒸気ランプ)

目的: 殺菌, オゾン処理済水システムにおいて オゾン除去 に使用
UV の殺菌効果は 距離の 2乗に反比例。水量に適したものを。
UV LT は、時間とコストが省ける。1日1回 1000時間 107-1倍
殺菌(粒子はビーム)に比べて 31倍 効果が高い。8000時間以内更新

↓
料等が前処理後に入れ。

バイオフィーム(バイオフィルム)に侵入して、うま味の細菌を殺すことにより、



(右外に光射す)

循環タンクに入れて。(システムの水を毎日) 細菌数を低くお
えんせに使用されている。

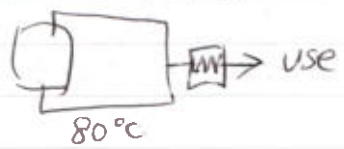
9. オゾン/熱 滅菌 → (0.05-0.1ppm) 70°C. UV 7" 除去が容易

熱, オゾンに於て バクテリアの増殖を管理している,

• オゾンが効果的かつ水処理システムである。(効率, 柔軟性)

Bacterial Endotoxin の除去。ウイルス殺菌も可能。

• 熱。一般に、タンクを 80°C にして、循環する。出口で熱を通し冷却し使用する。



WFI については 80°C 7" 1日中 (all time)。 (温)

▼ 各地の水質については、80°C 7" 定期的 (通常毎日) に加熱してタンク。配管、バルブの滅菌をする。

10. 連続流, テントリングなし, バイオフィルム.

経験的に水処理システムでの水流量は 一定が良い。 バイオフィルム No flow や low flow の場合, 細菌増殖を促し, 好気型菌類にバイオフィルムを作ら. (バイオフィルムは細菌が作り出すぬめりのことで, 配管やバルブの表面を覆う.)

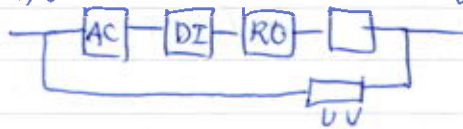
→ 細菌はこの中に住み, UV や薬品処理に耐性がある.
バイオフィルム

簡単な試験: 250-350 ppm 塩素水を一昼夜配管中に浸漬. → くもれは"バイオフィルム"がある

テントリング: 循環ラインが 6 直径(D) 以上のパイプ, バルブをいう.

→ 流れがないで, バクテリアが増殖する.

循環ライン: 水の需要が少ないか, 経過 TANK がない時にリサイクルする.



11. ホースや他の接続を配給パイプに接続.

ゴム, タフコンホースが使用され, 熱交換機, 水キター, など. 断絶的に配給用パイプへ接続される.

→ 使用後, ドレインする. / 使用前にサニタイズする. コンタミネーション

B. Procedures of 証明 (Verification)

1. 毎日の使用者のスタートアップ, フロッシング
2. Key の管理パイプへの日常モニター
3. 意外な停止後の復帰の行動
4. 長期停止後のスタートアップ
5. 日常メンテナンス (レジン再生, フィルター交換, システムサニタイズ) 後のスタートアップ
6. ホースや他の接続 (常時つけかいた) の洗浄, 保管, サニタイズ.

Parameters: 温度, 流量, 比抵抗や導電率, UV 波長強度, pH, 使用量

C. メンテナンス方法

1. レジンの再生
2. RO膜メンテナンス方法
3. フィルターのメンテナンス及び交換方法 (Filter spec を含む)
4. UVライトモニター及び交換方法
5. 貯水タンク, 供給パイプのメンテナンス方法
6. 器具のコーリング計画と実施方法
7. 活性炭床のメンテナンスと交換方法
8. 酵素及びイオン交換方法

養生器

テスト

供給水への残留物の最も管理しやすい。

USP purified water	100ml	以上	メンテナンス
WFI	"	250ml	" "

モニター

化学的: 活性炭, レジン, 石灰の直後 毎日, recirculation は毎日 7-12 回

微生物学的: ~~毎日~~ 毎日 1-2 回 " recirculation: 毎日 1-2 回 " recirculation 1-2 回 " 全出口 (point of use) 1 回 Weekly

Fig 3: spike a 部分. 17 の水への spike のテスト. システム全体をテストする.
→ 断片的な荷物の検査は又コンテナ (移送用) のメンテナンス不備がある。

メンテナンス

週1回以下のメンテナンスは FDA から accept できないと思われ。

Water Testing Procedures and Specifications.

EPA Drinking water: coliform 1に1個以下を許す。
500 cfu/ml.

USP purified water (Action limit): 100 cfu/ml

WFI " : 50 cfu/ml

FDA Recommend purified water: 50 cfu/ml

WFI : 10 cfu/100ml

Pseudomonas cepacia は消毒剤中でも生存する。

一般に採用されている Test 方法

American Public Health Association 「Standard Methods for the Examination of Water and Waste Water」

R2A medium 25-28°C / 5-7 days.

PMA a Water Quality Committee → rationalizing water testing

水システム

構造

1. 外気に対して 陽圧
2. 洗浄、殺菌消毒、減菌が可能
3. 熱交換器は 清浄水側が汚染水側よりも (二重管型等) 差圧計の設置で 清浄水側の圧力が常に高いこと。
4. ポンプ、コンプレッサーの回転部分に外気と接触しないシール
5. IP-バント. 0.45um 以下 疎水性. ぬれ付いと. 減菌
6. 自動排出機構, 異常時自動停止機構.
7. 常時モニター 導電率計, TOC 計.
8. 計測機構, バルブ類 液溜り無し. 分解, 洗浄, 組立容易.
9. 逆流防止.
10. 接液部内面が滑らかで, 排水が完全.

水質変動: 断続運転は変動激しい。

滞留水は微生物的汚染しやすい。
季節変動。

→ 日常管理要諦: 結果は毎日と出し (微生物の場合)

→ FDA purified water inspection

FDA reports: The Gold Sheet

Vol. 20, No. 2, 1986

水は循環しているから
怖い。

PMA Protection of water treatment system, Part IIa
Potential solutions,

微生物汚染

<汚染の状況>

- ・滞留又は低流速の場所
- ・常温
- ・栄養の高いバクテリア (富栄養バクテリア) ~~30°C~~
- ・低品位の供給水

<汚染緩和対策>

- ・連続、乱流
- ・温度上昇又は低下 (低温, 高温)
- ・スムーズ、清浄表面で栄養溜りを極小化
- ・頻繁な排水、洗浄、殺菌

防止策

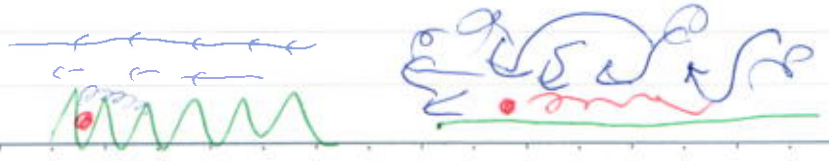
- 操作
- 汚染 1. 内外のバクテリア、~~汚染~~時の コンタミ
2. 増殖

汚染 侵入: 殺菌 (供給水のバクテリア、~~フィルター~~ フィルターレスバクテリア)
レジン、防虫巻、再生用薬品、新設機器
↳ 事前殺菌
操作 トレーニング

増殖: 計数し、限度決める。 → Trend analysis

栄養源を与えない、温度を上げず、温度を下げる。
表面をみかす、洗浄剤を使う。
乱流で連続的に動かし、最も栄養の高い surface
スムーズに、Bacteriaが固定、増殖しにくい。

0.8gpm in 2" pipe
3000
1000



対策: ①. サイズを適切に.

必要以上の能力をもつシステムは増強せず.

∴ → 配管, タンクも大きめに. 位置も → 増強

ポンプ交換 大きく ~~増強~~ 再生頻度を少なく → 増強.

② 連続運転

③ 水循環

使用していない時もリサイクル, → 増強を必要とせず.

リサイクル: タンク供給システム, 脱イオン, 軟水, 活性炭

④ 温度上げは. 冷却も取っ払って会社で完全の昇温.
荷に依る温度考慮. → cost高い.

⑤ 静置剤入れ.

問題あり. USP 精製水 何れ入れたい

⑥ 定期排水, 洗浄

日に何回も? cost 高い.

脱イオンの再生を機械でやるのが簡単な Bacterial Control の方法.

⑦ トラップレック 必要.

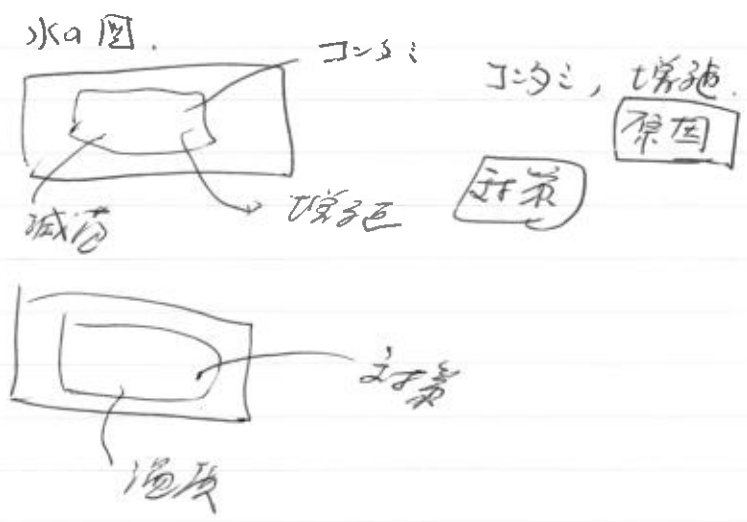
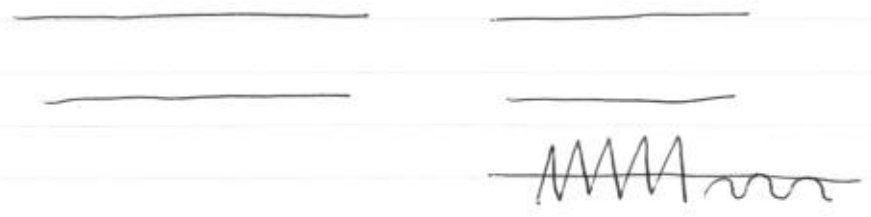
参考 ① pharmaceutical Process Validation

② Protection of water treatment systems, Pharmaceutical Technology, September, 1983.

③ 注射用水の製造に關するバリテーション GMPガイドライン 4

④ PDA 教育 3-2. Validation of pharmaceutical processes.

Bio-film a 図 + 乱流. 24-24 図



INSPECTION
TECHNICAL
GUIDE

DEPT. OF HEALTH AND HUMAN SERVICES
PUBLIC HEALTH SERVICE
FOOD AND DRUG ADMINISTRATION
EDRO/FEB



Date: 10-21-80 Number: 36

Related Program Areas:
Drugs, Medical Devices and
Diagnostic Products

Subject: Reverse Osmosis

Introduction

Reverse osmosis (RO) has been known for more than a century, but it did not become a commercial process until the early sixties when a special membrane was developed (1,2,3,4). Because RO operates at a comparatively low temperature and is relatively energy efficient, it is employed in various applications, e.g., desalination, treatment of waste water, reclamation of minerals, concentration of whey and other food products, and purification of water (5,6). In recent years, RO has been used increasingly in making processed water for dialysis in hospitals and for certain cosmetics and drugs by pharmaceutical manufacturers (7,8). In addition to these applications, RO is capable of producing water of sufficient purity to be used as Water For Injection (WFI) and for the preparation of parenteral solutions (9,10,11, 12). This ITG will focus on the chemical and microbiological quality of water produced by reverse osmosis.

Definition and Operating Principle

Reverse osmosis is a process which uses a membrane under pressure to separate relatively pure water (or other solvent) from a less pure solution. When two aqueous solutions of different concentrations are separated by a semi-permeable membrane, water passes through the membrane in the direction of the more concentrated solution as a result of osmotic pressure (Figure 1). If enough counter pressure is applied to the concentrated solution to overcome the osmotic pressure, the flow of water will be reversed (Figure 2).

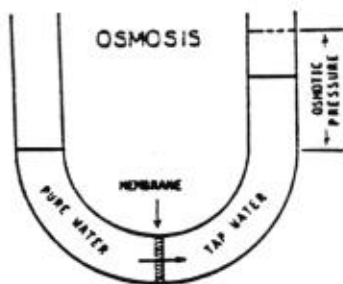


Figure 1

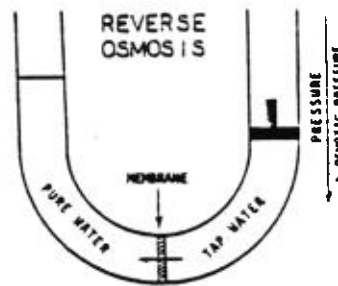
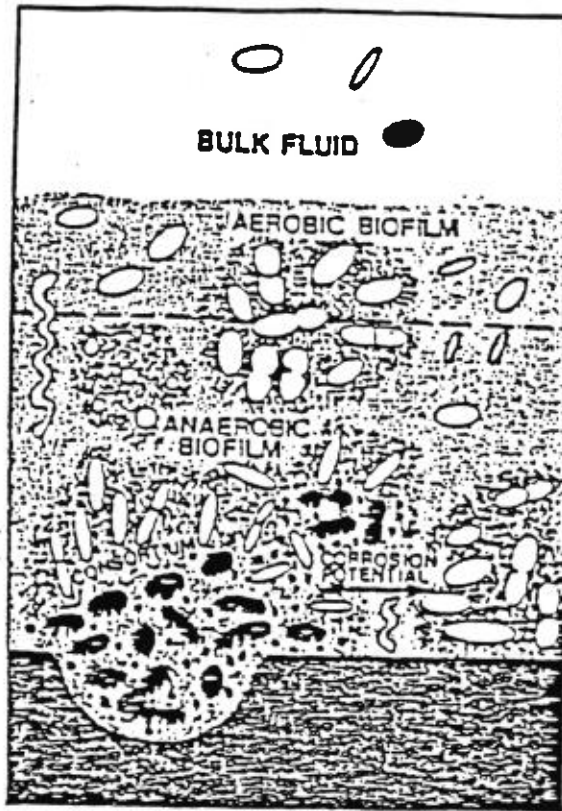


Figure 2

Instructions: Retain numerically in binders provided for Inspection reference library and each Res. Past. Retention by individuals is optional.



Chemical changes associated with environment under neighboring corrosive consortia on metal (black area) may actually enhance corrosion rate at each site.

