

# 生物医药纯水设备 GMP 认证纯化水设备要求

## 目录

- 一、生物医药用纯水制备工艺流程
- 二、制药工业符合 GMP 认证的纯化水设备
- 三、GMP 认证制药用水要求
- 四、制药用水分类及水质标准
- 五、2005 版药典对制药用水的分析要求
- 六、GMP 对纯化水设备的基本认证程序
- 一、生物医药用纯水制备工艺流程
- 二、制药工业符合 GMP 认证的纯化水设备
- 三、GMP 认证制药用水要求
- 四、制药用水分类及水质标准
- 五、2005 版药典对制药用水的分析要求
- 六、GMP 对纯化水设备的基本认证程序

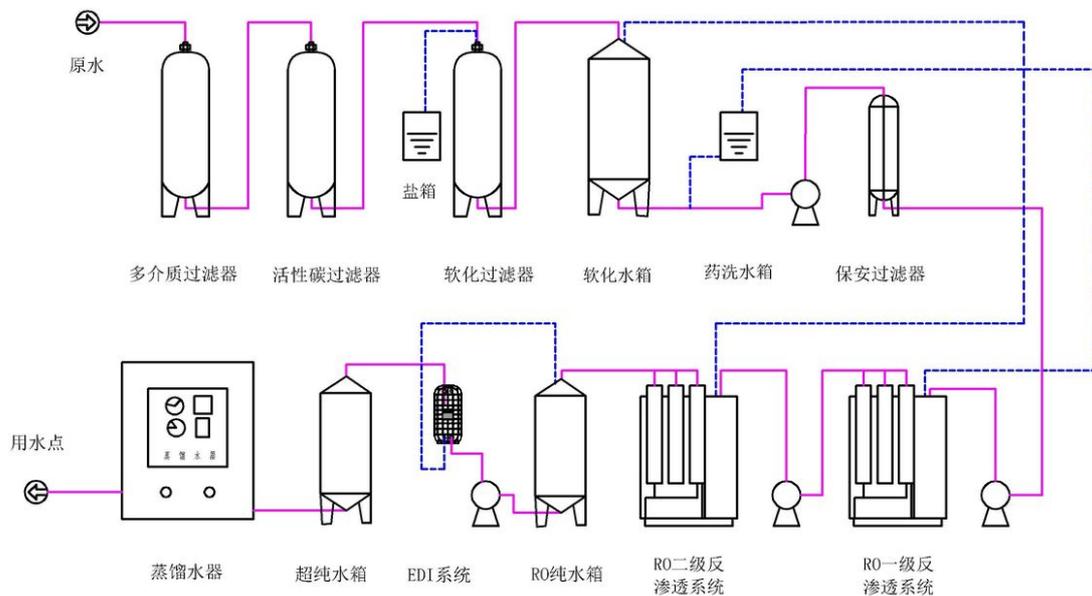
## 一、生物医药用纯水制备工艺流程

**传统工艺：**• 原水—原水加压泵—多介质过滤器—活性炭过滤器—软水器—精密过滤器—一级反渗透 设备—中间水箱—中间水泵—离子交换器—纯化水箱—纯水泵—紫外线杀菌器—微孔过滤器—用水点

### 新工艺：

• 原水—原水加压泵—多介质过滤器—活性炭过滤器—软水器—精密过滤器—一级反渗透 机—中间水箱—中间水泵—EDI 系统—纯化水箱—纯水泵—紫外线杀菌器—微孔过滤器—用水 点

### 新工艺：



## 生物医药行业纯水设备工艺流程图

### 生物医药行业纯水设备工艺流程图

• 原水—原水加压泵—多介质过滤器—活性炭过滤器—软水器—精密过滤器—第一级反渗透—PH 调节—中间水箱—第二级反渗透（反渗透膜表面带正电荷）—纯化水箱—纯水泵—紫外线杀菌器—微孔过滤器—用水点

#### 新工艺：

• 原水—多介质过滤器—活性炭过滤器—盐箱—软化过滤器—软化水箱—药洗水箱—保安过滤器—一级反渗透装置—二级反渗透装置—RO 纯水箱—EDI 超纯水装置—超纯水箱—蒸馏水器—用水点

## 二、制药工业符合 GMP 认证的纯化水设备

• 单体和管道设备符合 GMP 的要求（如后端处理设备如杀菌器、膜滤、终端水箱、预处理设备的管路采用 UPVC 管材）

• 水质符合 2000 版药典标准和 GMP 中的各项规定

• 设备全自动运行和有条件的全自动处理程序（如反冲洗、再生、消毒程序）



## 三、GMP 认证制药用水要求

### 1、GMP 对生物制药用水制备设备的要求

#### （一）、设备设计要求

- 1、结构设计应简单、可靠、拆装简便。
- 2、为便于拆装、更换、清洗零件，执行机构的设计尽量采用的标准化、通用化、系统化零部件。
- 3、设备内外壁表面，要求光滑平整、无死角，容易清洗、灭菌。零件表面应做镀铬等表面处理，以耐腐蚀，防止生锈。设备外面避免用油漆，以防剥落。
- 4、制备纯化水设备应采用低碳不锈钢或其他经验证不污染水质的材料。制备纯化水的设备应定期清洗，并对清洗效果验证。
- 5、注射用水接触的材料必须是优质低碳不锈钢（例如 316L 不锈钢）或其他经验证不对水质产生污染的材料。制备注射用水的设备应定期清洗，并对清洗效果验证。
- 6、纯化水储存周期不宜大于 24 小时，其储罐宜采用不锈钢材料或经验证无毒，耐腐蚀，不渗出污染离子的其他材料制作。保护其通气口应安装不脱落纤维的疏水性除菌滤器。储罐内壁应光滑，接管和焊缝不应有死角和沙眼。应采用不会形成滞水污染的显示液面、温度压力等参数的传感器。对储罐要定期清洗、消毒灭菌，并对清洗、灭菌效果验证。
- 7、压力容器的设计，须由有许可证的单位及合格人员承担，须按中华人民共和国国家标准《钢制压力容器》（GB150-80）及“压力容器安全技术监察规程”的有关规定办理。
- 8、制药用水的输送
  - 1) 纯化水和制药用水宜采用易拆卸清洗、消毒的不锈钢泵输送。在需用压缩空气或氮气压送的纯化水和注射用水的场合，压缩空气和氮气须净化处理。
  - 2) 纯化水宜采用循环管路输送。管路设计应简洁，应避免盲管和死角。管路应采用不锈钢管或经验证无毒、耐腐蚀、不渗出污染离子的其他管材。阀门宜采用无死角的卫生级阀门，输送纯化水应标明流向。
  - 3) 输送纯化水和注射用水的管道、输送泵应定期清洗、消毒灭菌，验证合格后方可投入使用。

#### （二）、设备选材安装（药品 GMP 实施与认证 P168）（对于药厂来说）

第 31 条设备的设计、选型、安装应符合生产要求，易于清洗、消毒或灭菌，便于生产操作和维修、保养并能防止差错和减少污染。

第 32 条与药品直接接触的设备表面应光滑、平整、易清洗或消毒、耐腐蚀不与药品发生化学变化或吸附药品。设备所用的润滑剂、冷却剂等不得对药品或容器造成污染。



第 33 条与设备连接的主要固定管道应标明管内物料名称、流向。

第 34 条纯化水、注射用水的制备、储存和分配应能防止微生物的滋生和污染。储罐和输送管道所用材料应无毒、耐腐蚀。管道的设计和安装应避免死角、盲管储罐和管道要规定清洗、灭菌周期。注射用水储罐的通气口应安装不脱落纤维的疏水性除菌滤器。注射用水的储存可采用 80°C 以上保温、65°C 以上保温循环或 4°C 以下存放。

第 35 条用于生产和检验的仪器、仪表、量具、衡器等，其适用范围和精密度应符合生产和检验要求，有明显的合格标志，并定期校验。

第 36 条生产设备应有明显的状态标志，并定期维修、保养和验证。设备安装、维修、保养的操作不得影响产品的质量。不合格的设备如有可能应搬出生产区，未搬出前应有明显标志。

第 37 条生产、检验设备均应有使用、维修、保养记录，并由专人管理。

### （三）、设备清洗要求

设备的清洗规程应遵循以下原则：

- 1、有明确的洗涤方法和洗涤周期。
- 2、明确关键设备的清洗验证方法。
- 3、清洗过程及清洗后检查的有关数据要有记录并保存。
- 4、无菌设备的清洗，尤其是直接接触药品的部位和部件必须灭菌，并标明灭菌日期，必要时要进行微生物学的验证。经灭菌的设备应在三天内使用。
- 5、某些可移动的设备可移到清洗区进行清洗、消毒和灭菌。
- 6、同一设备连续加工同一无菌产品时，每批之间要清洗灭菌；同一设备加工同一非灭菌产品时，至少每周或每生产三批后进行全面的清洗。

### （四）、设备的安装要求

设备的安装应遵循以下原则：

- 1、联动线和双扉式灭菌器等较新式设备的安装可能要穿越两个洁净级别不同的区域时，应在安装固定的同时，采用适当的密封方式，保证洁净级别高的区域不受影响。
- 2、不同洁净等级房间之间，如采用传送带传递物料时，为防止交叉污染，传送带不宜穿越隔墙，而应在隔墙两边分段传送。对送至无菌区的传送装置则必须分段传送。
- 3、设计或选用轻便、灵巧的传送工具，如传送带、小车、流槽、软接管、密闭料斗等，以辅助设备之间的连接。
- 4、对传动机械的安装应增加防震、消音装置，改善操作环境，动态测试时，洁净室内噪声不得超过 70dB。
- 5、生产、加工、包装青霉素等强致敏性药物、某些甾体药物、高活性、有毒害药物的生产设备必须分开专用。

### （五）、设备的维修与保养要求

地址：北京市东长安街 6 号南楼 厂址：北京市大兴区黄村镇前辛庄森淼园-北京三达水 邮编：100006  
电话：010-68436036 传真：010-83688022-22 邮箱：lanyg@sinmem.com



必须制订一整套设备清洁与维修的书面规程，其内容包括：

- 1 清洁与维修设备的负责人、实施人。
- 2 清洁与保养的时间安排表。
- 3 清洁、保养与维修作业的方法、所需设备、材料，包括保证维修效果所进行的设备拆卸与组装过程记录。
- 4 除去前批工作标志。
- 5 防止已清洁设备被污染的方法。
- 6 检查设备清洁程度后使用的制度。

## 2、纯化水水质标准

电阻率： $\geq 0.5\text{M}\Omega\cdot\text{CM}$ ，电导率： $\leq 2\mu\text{S}$

氨 $\leq 0.3\mu\text{g/ml}$

硝酸盐 $\leq 0.06\mu\text{g/ml}$

重金属 $\leq 0.5\mu\text{g/ml}$

## 四、制药用水分类及水质标准

### 1、制药用水分类

(工艺用水：药品生产工艺中使用的水，包括饮用水、纯化水、注射用水)

1) 饮用水 (Potable-Water)：通常为自来水公司供应的自来水或深井水，又称原水，其质量必须符合国家标准 GB5749-85《生活饮用水卫生标准》。按 2005 中国药典规

定，饮用水不能直接用作制剂的制备或 试验用水。

2) 纯化水 (Purified Water)：为原水经蒸馏法、离子交换法、反渗透法或其他适宜的方法制得的制药用的水、不含任何附加剂。纯化水可作为配制普通药物制剂的溶剂或试验用水，不得用于注射剂的配制

采用离子交换法、反渗透法、超滤法等非热处理制备的纯化水一般又称去离子水。

采用特殊设计的蒸馏器用蒸馏法制备的纯化水一般又称蒸馏水。

3) 注射用水 (Water for Injection)：是以纯化水作为原水，经特殊设计的蒸馏器蒸馏，冷凝冷却后经膜过滤制备而得的水。

注射用水可作为配制注射剂用的溶剂。



4) 灭菌注射用水 (Sterile Water for Injection): 为注射用水依照注射剂生产工艺制备所得的水。

灭菌注射用水用于灭菌粉末的溶剂或注射液的稀释剂。

## 2、制药用水的水质标准

1) 饮用水: 应符合中华人民共和国国家标准《生活饮用水卫生标准》(GB5749-85)

2) 纯化水: 应符合《2005 中国药典》所收载的纯化水标准。

在制水工艺中通常采用在线检测纯化水的电阻率值的大小, 来反映水中各种离子的浓度。制药行业的纯化水的电阻率通常应 $\geq 0.5\text{M}\Omega\cdot\text{CM}/25^\circ\text{C}$ , 对于注射剂、滴眼液容器冲洗用的纯化水的电阻率应 $\geq 1\text{M}\Omega\cdot\text{CM}/25^\circ\text{C}$ 。

3) 注射用水: 应符合 2005 中国药典所收载的注射用水标准。

## 五、2005 版药典对制药用水的分析要求

### 1、纯化水 检查:

1 酸碱度: 取本品 10ml, 加甲基红指示液 2 滴, 不得显红色; 另取 10ml, 加溴麝香草酚蓝指示液 5 滴, 不得显蓝色。

2 氯化物、硫酸盐与钙盐: 取本品, 分置三支试管中, 每管各 50ml 第一管中加硝酸 5 滴与硝酸银试液 1ml, 第二管中加氯化钡试液 2ml, 第三管中加草酸铵试液 2ml, 均不得发生浑浊。

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 100 ml, 再精密量取 10 ml 加水稀释成 100 ml 摇匀, 即得 (每 1 ml 相当于  $1\mu\text{gNO}_3$ )]0.3ml, 加无硝酸盐的水 4.7 ml, 用同一方法处理后的颜色比较, 不得更深 (0.00006%)。

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 及盐酸萘乙二胺溶液 (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 100 ml, 摇匀, 精密量取 1 ml, 加水稀释成 100 ml, 摇匀, 再精密量取 1 ml, 加水稀释成 50 ml, 摇匀, 即得 (每 1 ml 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 (0.000002%)。

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（0.00003%）。

6 二氧化碳：取本品 25ml，置 50ml 具塞量筒中，加氢氧化钙试液 25ml，密塞振摇，放置，1 小时内不得发生浑浊。

7 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。

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

9 重金属：取本品 40ml，加醋酸盐缓冲液（pH3.5）2ml 与硫代乙酰胺试液 2 ml，摇匀，放置 2 分钟，与标准铅溶液 2.0ml 加水 38 ml 用同一方法处理后的颜色比较，不得更深（0.00005%）。

## 2、注射用水 检查

1 pH 值：应为 5.0~7.0。

2 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）1ml，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（0.00002%）。

3 细菌内毒素：每 1ml 中含内毒素量应小于 0.25EU。

4 氯化物、硫酸盐与钙盐：取本品，分置三支试管中，每管各 50ml 第一管中加硝酸 5 滴与硝酸银试液 1ml，第二管中加氯化钡试液 2ml，第三管中加草酸铵试液 2ml，均不得发生浑浊。

5 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 100 ml，再精密量取 10 ml 加水稀释成 100 ml 摇匀，即得（每 1 ml 相当于 1 $\mu$ gNO<sub>3</sub>）]0.3ml，加无硝酸盐的水 4.7 ml，用同一方法处理后的颜色比较，不得更深（0.000006%）。

6 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 及盐酸萘乙二胺溶液（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 100 ml，摇匀，精密量取 1 ml，加水稀释成 100 ml，摇匀，再精密量取 1 ml，加水稀释成 50 ml，摇匀，即得（每 1 ml 相当于 1 $\mu$ gNO<sub>2</sub>）]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（0.000002%）。

7 二氧化碳：取本品 25ml，置 50ml 具塞量筒中，加氢氧化钙试液 25ml，密塞振摇，放置，1 小时内不得发生浑浊。



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。

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

10 重金属：取本品 40ml，加醋酸盐缓冲液（pH3.5）2ml 与硫代乙酰胺试液 2 ml，摇匀，放置 2 分钟，与标准铅溶液 2.0ml 加水 38 ml 用同一方法处理后的颜色比较，不得更深（0.00005%）。

### 3、灭菌注射用水 检查

1 pH 值：应为 5.0~7.0。

2 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）1ml，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（0.00002%）。

3 细菌内毒素：每 1m 中含内毒素量应小于 0.25EU。

4 氯化物、硫酸盐与钙盐：取本品，分置三支试管中，每管各 50ml 第一管中加硝酸 5 滴与硝酸银试液 1ml，第二管中加氯化钡试液 2ml，第三管中加草酸铵试液 2ml，均不得发生浑浊。

5 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 50oC 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 100 ml，再精密量取 10 ml 加水稀释成 100 ml 摇匀，即得（每 1 ml 相当于 1 $\mu$ gNO<sub>3</sub>）]0.3ml，加无硝酸盐的水 4.7 ml，用同一方法处理后的颜色比较，不得更深（0.000006%）。

6 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 及盐酸萘乙二胺溶液（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 100 ml，摇匀，精密量取 1 ml，加水稀释成 100 ml，摇匀，再精密量取 1 ml，加水稀释成 50 ml，摇匀，即得（每 1 ml 相当于 1 $\mu$ gNO<sub>2</sub>）]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（0.000002%）。

7 二氧化碳：取本品 25ml，置 50ml 具塞量筒中，加氢氧化钙试液 25ml，密塞振摇，放置，1 小时内不得发生浑浊。

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。

9 不挥发物：取本品 100ml，置 105oC 恒重的蒸发皿中，在水浴上蒸干，并在 105oC 干燥



至恒重，遗留残渣不得过 1mg。

10 重金属：取本品 40ml，加醋酸盐缓冲液（pH3.5）2ml 与硫代乙酰胺试液 2 ml，摇匀，放置 2 分钟，与标准铅溶液 2.0ml 加水 38 ml 用同一方法处理后的颜色比较，不得更深（0.00005%）。

11 其他：应符合注射剂项下有关的各项规定（中华人民共和国药典 2005 版）

## 六、GMP 对纯化水设备的基本认证程序

预确认

安装确认

安装确认所需文件资料

关键性仪表的确认和校验

纯化水制备装置的安装确认

管道分配系统的安装确认

管道的清洗钝化消毒

贮罐通气过滤器完整性试验

运行确认

系统操作参数的检测

纯化水水质的预先测试分析

性能确认

设备性能的确认

性能确认周期

取样点及取样频率

检测项目

检测方法