

GMP 认证制药用水要求

一：制药用水分类及水质标

1、制药用水(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)分类

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 2000 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《2000 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 2000 中国药典所收载的注射用水标准。

二：GMP 对制药用水制备装置的要求

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、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。

8、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。

三：典型的纯化水制备系统

反渗透法：反渗透法制备纯水技术是 60 年代发展起来的新技术。由于它操作简单，除盐和除热源效率高，又比较经济。《美国药典》从 19 版开始收载此法，为制备注射用水的法定方法之一。

1 机制：反渗透是渗透的逆过程，是指借助一定的推力（如压力差、

温度差等)迫使溶液中溶剂组分通过适当的半透膜从而阻留某一溶质组分的过程。

工艺流程

反渗透法制备注射用水的工艺流程为：原水→预处理→一级高压泵→第一级反渗透装置→离子交换树脂→二级高压泵→第二级反渗透装置→纯水

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 80oC 以上保温、65oC 以上保温循环或 4oC 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。

设备清洗

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。

设备的安装

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。

设备的维修与保养

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。