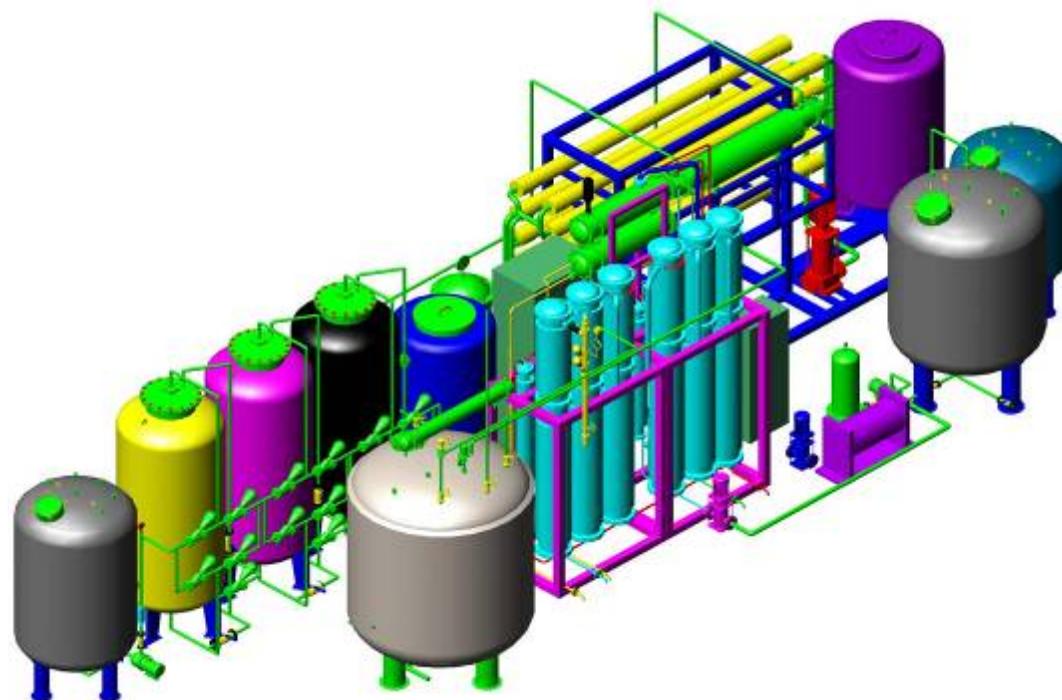


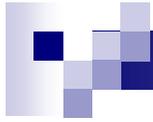
中国药企对欧盟GMP对注射用水、 纯水、纯蒸汽系统的要求与验证

三达水（北京）科技有限公司

三达纯化水系统工程

■ 纯化水系统设备





工艺用水的种类和选用



中国药典水的种类

■ 中国CP2005

- 饮用水：符合生活饮用水标准国家
- 纯化水：为蒸馏法、离子交换法、反渗透法或其他适宜的方法制得的供药用的水，不含任何附加剂。
- 注射用水：为纯化水经蒸馏所得的水。
- 无菌注射用水：为注射用水照注射剂生产工艺制备所得。

■ 现实生产中

- 还有介于其中的其他种类，但基本上以药典水为界限附加其他指标定义

中国制药工艺用水选择

用途	最低水质要求
1 制备纯化水 2 口服剂瓶子初洗 3 设备、容器的初洗 4 中药材、中药饮片的清洗、浸泡和提取	饮用水
1 制备注射用水（纯蒸汽）的水源 2 非无菌药品直接接触药品的设备器具和包装材料最后一次洗涤用水 3 注射剂、无菌药品瓶子的初洗 4 非无菌药品的配料 5 非无菌原料药精制	纯化水
1 无菌产品直接接触药品的包装材料最后一次精洗 2 注射剂、无菌冲洗剂配料 3 无菌原料药精制 4 无菌原料药直接接触无菌原料的包装材料的最后清洗用水	注射用水
1 无菌药品物料、容器、设备、无菌衣或其他物品需进入无菌作业区的湿热无菌处理 2 培养基的湿热灭菌	纯蒸汽

资料来源：2003版《验证指南》



欧盟对工艺用水的分类

- Potable Water 饮用水
- Purified Water 纯化水
- WFI 注射用水



欧盟EMA用水指导

- European Medicines Evaluation Agency 欧洲药品评估机构，现称欧洲药品局 (European Medicines Agency, EMA)
- 关于用水的指导
www.emea.europa.eu/pdfs/human/qwp/015801en.pdf

纯化水水质标准

项目	中国药典 2005	欧洲药典 6	USP31
来源	本品为蒸馏法、离子交换法、反渗透法或其他适宜方法制得	为符合法定标准的饮用水经蒸馏、离子交换或其它适宜方法制得。	由符合美国环保署、欧共体、日本法定要求或 WHO 饮用水指南的饮用水经适宜方法制得。
性状	无色澄清液体，无臭，无味	无色澄清液体，无臭，无味	/
酸碱度	符合规定	/	/
氨	≤0.3μg/ml	/	/
氯化物、硫酸盐与钙盐、亚硝酸盐、二氧化碳、不挥发物	符合规定	/	/
硝酸盐	≤0.06μg/ml	≤0.2μg/ml	/
重金属	≤0.3μg/ml	≤0.1μg/ml	/
铝盐	/	用于生产渗析液时方控制此项	/
易氧化物	符合规定	符合规定	/
总有机碳 (TOC)	/	≤0.5mg/L (≤500 ppb 碳)	≤0.5mg/L (≤500 ppb 碳)
电导率	/	符合规定	符合规定 (1.1 us/cm@20°C 1.3us/cm@25°C)
细菌内毒素	/	≤0.25EU/ml (不是都要求)	/
无菌检查	/	/	只有灭菌纯化水才需要无菌检查，贮罐中的水只有微生物限度检查
微生物纠偏限度	≤100CFU/ml	≤100CFU/ml	≤100CFU/ml

注射用水水质标准

项目	中国药典 2005	欧洲药典 6.0	USP31
来源	本品为纯化水经蒸馏所得的水	为符合法定标准的饮用水或纯水经适当方法蒸馏而得	以符合美国环保署、欧共体、日本法定要求或 WHO 饮用水指南的饮用水为原水，经蒸馏或与蒸馏去除化学物质及微生物水平相当或更优的纯化工艺制得
性状	无色澄清液体，无臭，无味	无色澄清液体，无臭，无味	/
pH	5.0-7.0	/	/
氨	≤0.2μg/ml	/	/
氯化物、硫酸盐与钙盐、亚硝酸盐、二氧化碳、不挥发物	符合规定	/	/
硝酸盐	≤0.06μg/ml	≤0.2μg/ml	/
重金属	≤0.3μg/ml	≤0.1μg/ml	/
铝盐	/	用于生产渗析液时方控制此项	/
易氧化物	符合规定	/	/
总有机碳(TOC)	/	≤0.5mg/L(≤500 ppb 碳)	≤0.5mg/L(≤500 ppb 碳)
电导率	/	符合规定	符合规定 (1.1 us/cm@20°C 1.3us/cm@25°C)
细菌内毒素	0.25EU/ml	0.25EU/ml	0.25EU/ml
微生物纠偏限度(action limit)	≤10CFU/100ml	≤10CFU/100ml	≤10CFU/100ml

ISPE 用水选择决策树总结

- 位于ISPE指南第4卷Water & Steam Systems
- 药品生产
 - 无菌生产 -- 注射用水,
 - 非无菌生产 -- 纯化水,
 - 中药 -- 饮用水,
- 清洁用水,
 - 初洗 -- 饮用水;
 - 终洗 -- 同药品生产
- 实验室用水
 - 有GMP要求 -- 同药品生产
 - 没有GMP要求 -- 根据实际需要

参数

- 注射用水
 - 制备方法->蒸馏法
 - 内毒素->0.25EU/ml
 - 微生物限度->(警戒限1cfu/100ml,)处置限10cfu/100ml
 - 电导率->(报警限1.0 μ s/cm@25 $^{\circ}$ C,)处置限1.3 μ s/cm@25 $^{\circ}$ C
 - TOC->(报警限350ppb,) 处置限500ppb
 - 温度不低于70 $^{\circ}$ C
- 纯化水
 - 微生物限度->(警戒限30cfu/ml,)处置限100cfu/1ml
 - 电导率->(报警限1.0 μ s/cm@25 $^{\circ}$ C,)处置限1.3 μ s/cm@25 $^{\circ}$ C
 - TOC->(报警限350ppb,) 处置限500ppb
- 分配系统的流速->回水流速不低于1m/s (雷诺数>10000), 泵下游流速不低于1.5m/s



参数

■ 纯蒸汽

- 药典注射用水指标
- 饱和度或干燥度不低于0.9（金属材料灭菌不低于0.95）
- 不凝性气体不超过3.5ml/100ml
- 过热度不超过25° C

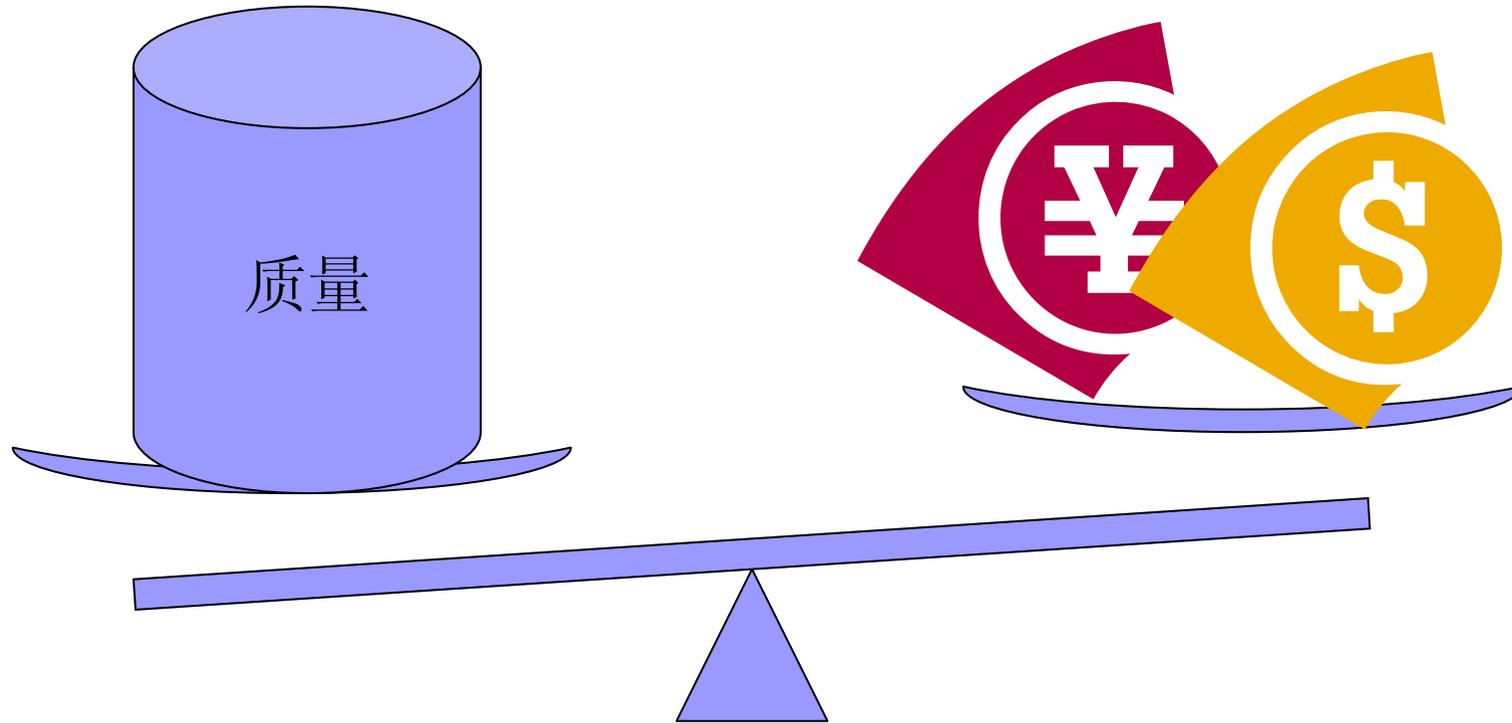
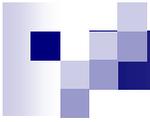
■ 可参考的文献

- ISPE w&s
- EN285
- HTM2010
- HTM2031
- 协会的《湿热灭菌工艺验证指南》



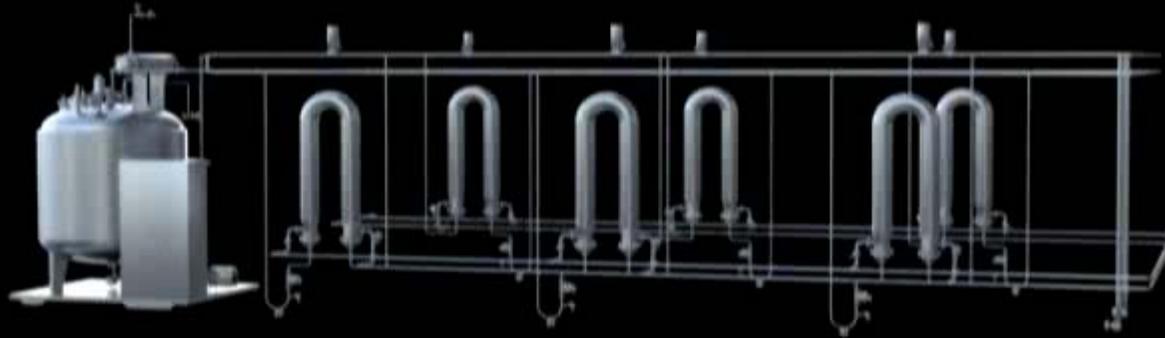
纯蒸汽可参考的文献

- USP Pure Steam专论
- ISPE water & steam
- EN285
- HTM2010
- HTM2031
- 协会的《湿热灭菌工艺验证指南》



储存、分配系统的设计要求

分配系统





总体要求

- 储存分配系统保持水质不低于要求的水质标准
- 易于清洁、操作、维护



建造材料

- 无毒、不反应、不脱落、不溶出、不腐蚀
- 316L、304
- PTFE,PVDF
- 保温不应含氯

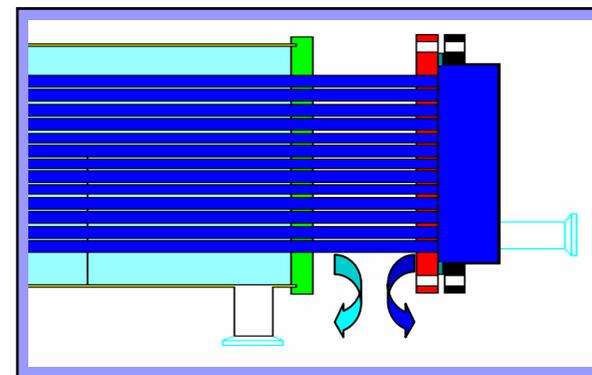
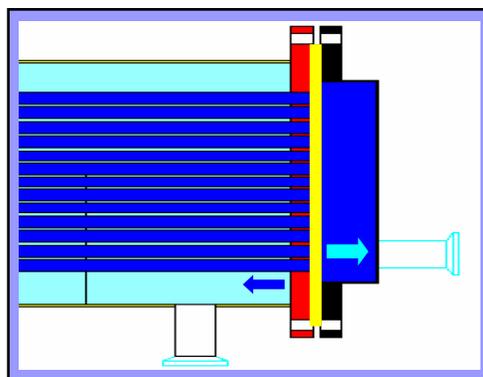
罐

- 首选立式
- 放在制水间，而不是洁净区
- 安装疏水滤芯的除菌空气过滤器
- 热系统过滤器应为夹套蒸汽加热或电伴热滤壳
- 必要时充氮保护，充氮时需经过滤，并注意安全
- 应能排净
- 加装适当数量的喷淋球
- 避免多罐设计



换热器

- 优选双管板结构管壳式换热器、管管换热器
- 如不用此种结构，应保证洁净侧压力高于非洁净侧，并建立定期验证机制



泵

- 卫生泵
 - 结构合理，材料合理，易于清洗、维护，并与选定的消毒方法相适应
 - 例如：外密封、最低点排放、开式叶片、316L材料
- 应该变频控制，以实现回水流速的要求
- 最好不要安装在线备用泵，如果在线备用建议备用泵低速运行，有一定流速流过备用泵，并两泵定时切换



紫外灯UV

- 有计时器或照度计或两者兼备（取决于评估UV有效性的方式）
- 耐温的要求或控制流程的要求
- 波长254nm



空气过滤器

- 疏水性滤芯
 - PTFE
 - PVDF
- 蒸汽加热或电伴热滤壳
(防凝水时需要)
- 在位消毒
- 完整性测试



阀门

■ 卫生阀门

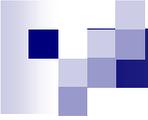
- 纯化水可选蝶阀*、隔膜阀
- 注射用水可选蝶阀*、隔膜阀
- 纯蒸汽可选卫生球阀

■ 阀门安装应符合说明书要求



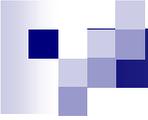
环路系统

- 管道连接首选焊接（自动氩弧轨迹焊接）、其次快卡连接、再次卫生结构法兰连接、不使用螺纹连接
- 管管对接检测要求（焊口10-20%内窥镜检查，**5%X射线）。
- 持续循环，并在回水处装喷淋球
- 连续的湍流状态，雷诺数大于10000，回水流速 $>1\text{m/s}$
- 排净能力:适当的坡度0.5%-1%、尽可能减少死角2D
- 光滑清洁的内部表面状态 $Ra < 0.8 \sim 0.6$ ，表面钝化
- 管道应作保温，洁净区管道保温层应外被304保温护套，非洁净区管道保温层可以不做金属保温护套。
- 穿越不同洁净等级房间需密封



环路系统

- 定期排水、排水管路应有物理空气隔断、定期消毒
- 维持系统正压、确保系统没有泄漏
- 取样点设置应有代表性
- 不合格水排放
- 纯化水的循环系统中，可以用紫外灯抑制微生物滋生
- 非自净系统（如室温系统）应采用纯蒸汽、过热水、80℃以上水、化学清洗（过氧化氢5%，臭氧0.02-0.1PPM(*)，过氧乙酸1%）、化学钝化等方法按经过验证的周期对系统定期消毒。



纯蒸汽的分配系统特殊性

- 加热、减压、安装洁净夹带气水分离器
- 支撑间距、坡度方向要合理，防止不当的积水
- 最好主管在使用点的下方，以方便冷凝水的排放
- 主管如果在使用点的上方，支管应从主管上方引出，再向下折返
- 安装必要、适当的疏水阀(/30m)，以除去空气和凝结水



仪表

- 回水电导率、TOC、流量计等等
- 纸式记录仪记录回水电导率、TOC
- 结构：卫生
- 材料：相适应
- 仪表应在全量程保证精度和可靠性
- 仪表选择和安装应减小潜在的污染可能
- 在可能出现工艺不符合要求处安装仪表
- 安装要按仪表制造商的要求
- 易接近、易维护



控制总体要求

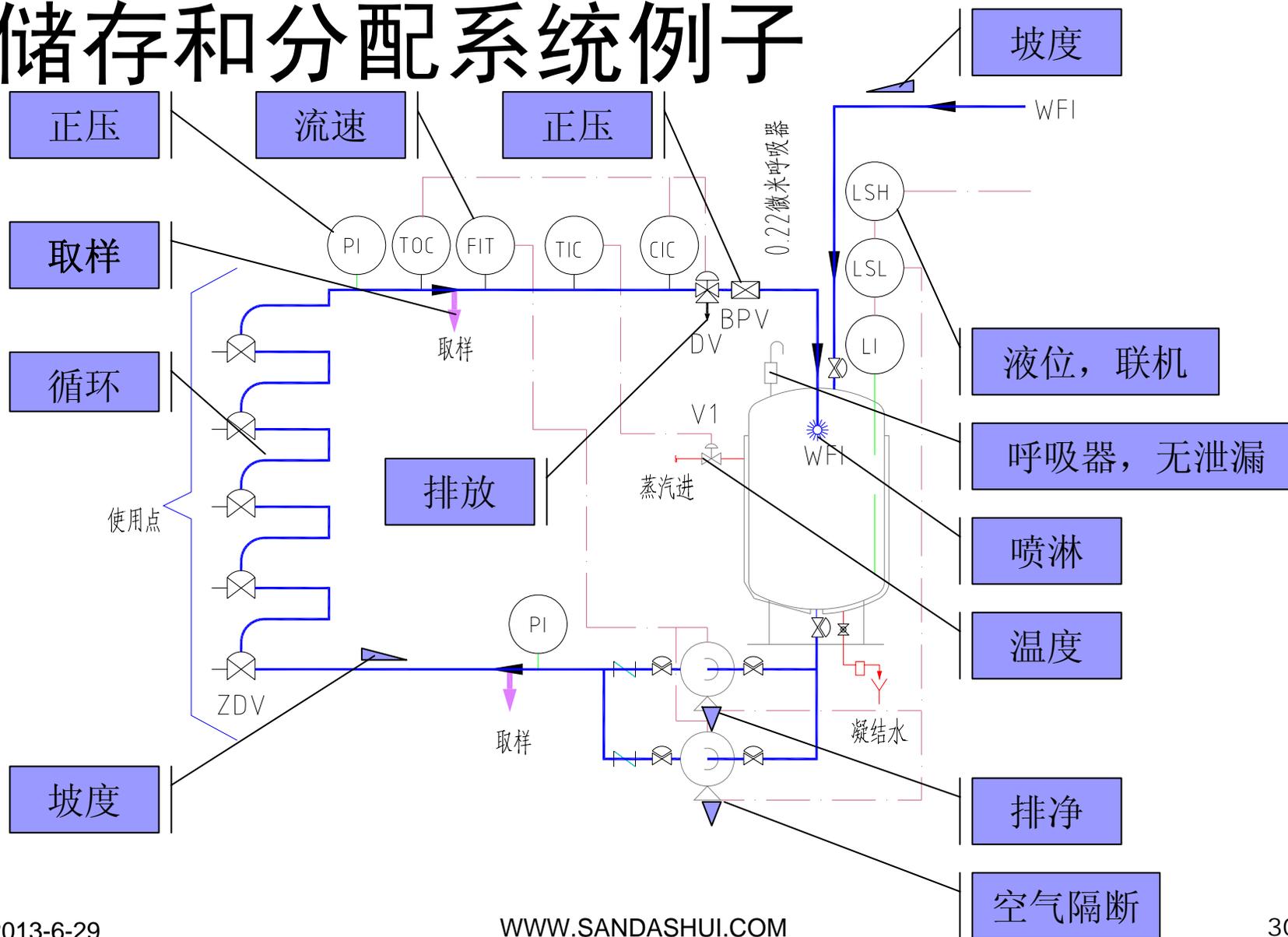
- 自动化水平适合企业情况
- 注意FDA的电子记录电子签名的要求
- 稳定性、可靠性
- 与GAMP的符合性



控制功能

- 循环回水水质、分断（检测电导率、TOC）
- 储罐液位与制水系统联机
- 循环温度控制
- 循环流速控制
- 用水点开关和温度调节
- 人机界面的分级密码
- 兼容性要求
- 可扩展性要求
- 等等

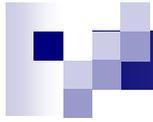
储存和分配系统例子





其他几种分配的方式

- ISPE推荐9类11种，同时不排斥其他型式，原则是经过验证
- 国内药厂常用：一般应在80C以上保温或65C以上保温循环或4C度以下的无菌状态存放，并在制备12小时内使用
- 注射水冷水点的布置方法
- 2010版药典附录可能有改动



几种分配方案的流程图

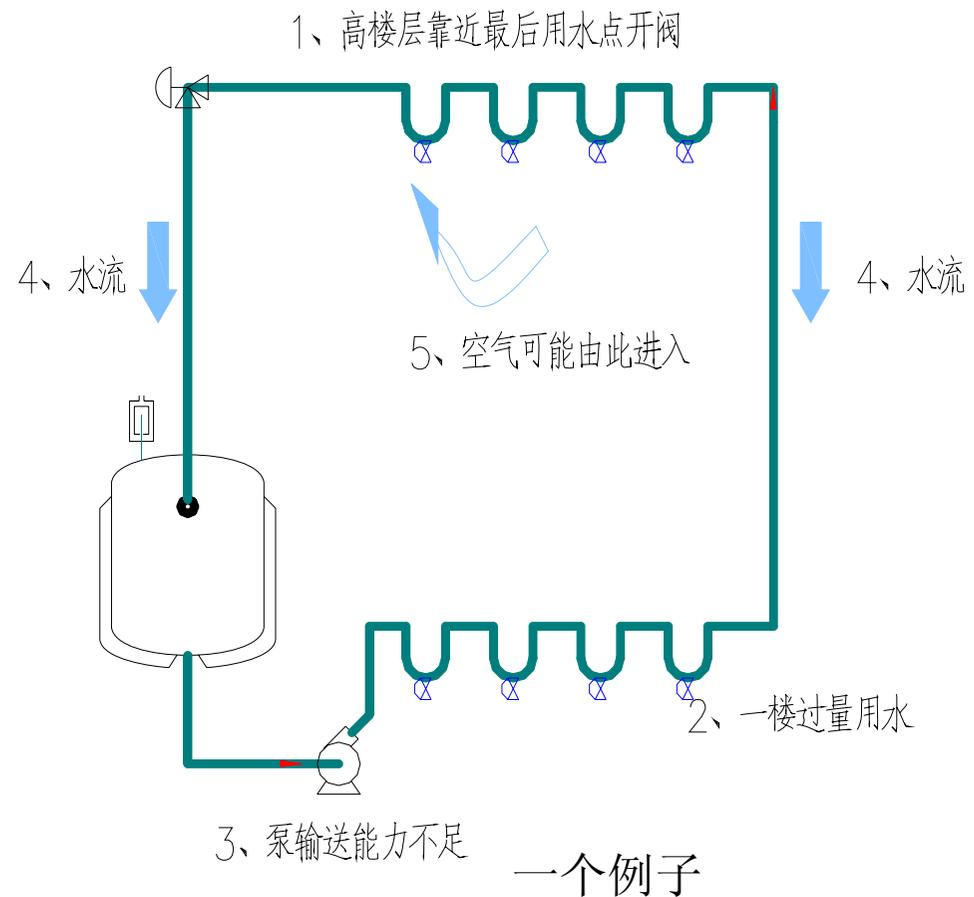


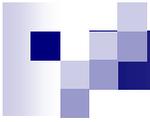
几个问题

- 1、如使用纯蒸汽对纯化水储存和分配系统进行消毒，需要设计时考虑纯蒸汽发生器的原料水来源问题
- 建议使用巴氏或臭氧消毒

几个问题

- 2.微生物控制—维持系统正压
 - 多种可能
 - 有一定危害且不易发现





国内和国外的蒸馏水机
配有原料水缓冲罐？



3 用水量的确定

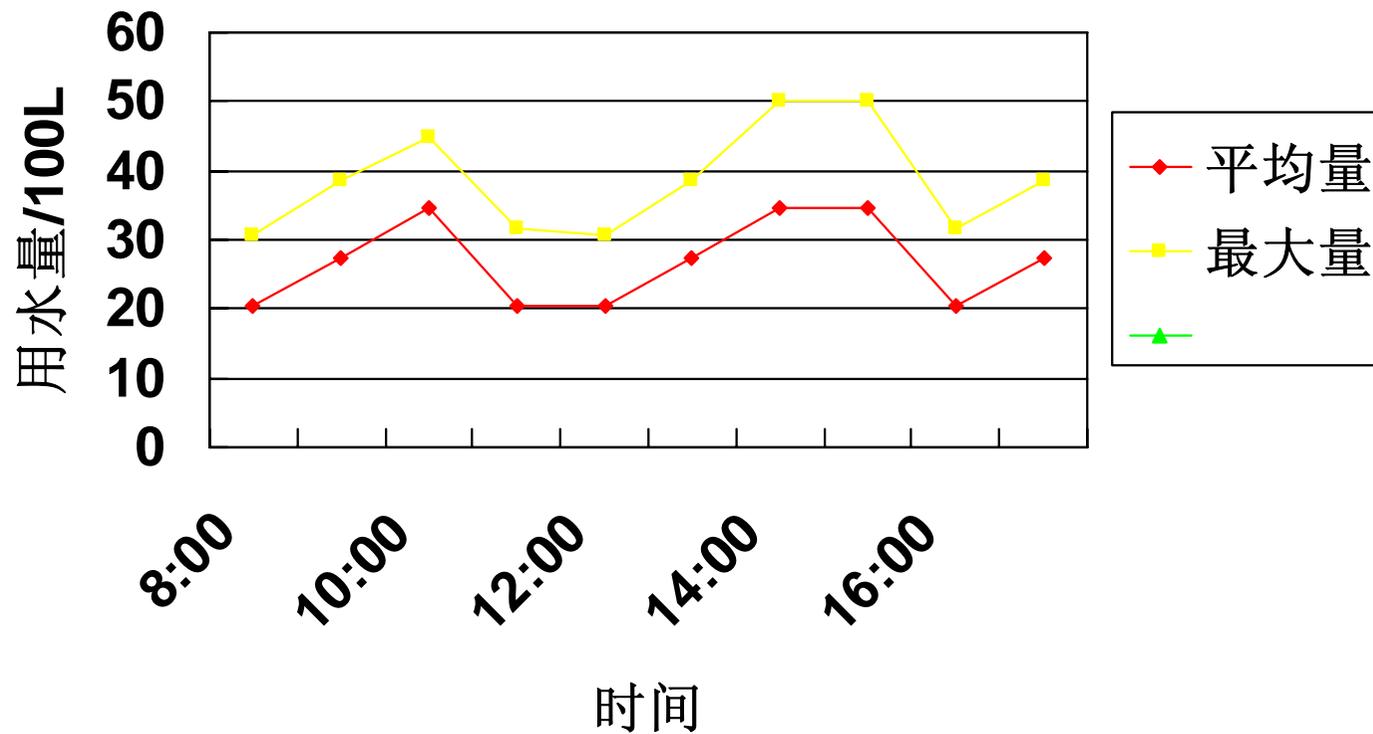
设备	流速			日用量			注解
	需求量 L/min	因数	设计量 L/min	需要 量 L/day	因数	设计量 L/day	

3 用水量的确定

使用点 编号	使用量 (L/h)	最大使 用量 (L/h)	用水温 度 (°C)	配管 口径	使用时间	自动/ 手动
WFI01	500	1500	20	DN25	8:00-9:00	手动
WFI02	500	1500	20	DN25	8:00-9:00	手动
WFI03	500	1500	20	DN25	9:00-10:00	手动
WFI04	500	1500	20	DN25	9:00-10:00	手动
WFI05	500	1500	20	DN25	10:00-11:00	手动
WFI06	500	1500	20	DN25	10:00-11:00	手动
WFI07	500	1500	20	DN25	13:00-15:00	手动

3 用水量的确定

用水量与时间关系



4 系统容量确定

- 根据用水量确定系统容量，储罐容量，泵的流量
- 与药品生产的周期长短有关
- 储罐容量通常为正常用水量的1/5到1倍
- 储罐与制水设备的结合能满足高峰用水量；制水的产能能满足正常用水量
- 泵的最大流量能满足高峰用水量+回水流量

注射用水制备系统设计要求





总体要求

- 多效蒸馏(或热压式)
- 出水水质符合XX药典要求
 - (具体参数)
- 产水能力XX kg/h @ XX MPa
- 最大使用蒸汽压力 XX MPa
- 安装有连续不凝性气体排放装置
- 双管板换热器 (有交叉污染可能处)
- 出水安装取样口



材料要求

- 主体材料316L
- 与注射用水及二次蒸汽接触表面 $Ra \leq 0.8$
- 内表面电解抛光或钝化



结构要求

- 螺旋板分离方式。
- 水机设计结构必须考虑房间高度，冷凝器最高点不超过_____m,蒸馏水出口不得低于注射用水储罐入口。
- 冷凝器必须倾斜设计，便于排净冷凝液。
- 第一效蒸发器应使用双管板结构。
- 各效预热器应使用双管板结构。
- 冷凝器应使用双管板结构。



结构要求

- 内部卫生接管尽可能使用拉伸弯管，无法实现时使用自动焊接。
- 压力容器的设计必须符合客户方当地的标准。相关的材料，测试证书，官方检验证书，均为最终文件的一部分
- 蒸发器筒体必须是法兰连接设计可拆卸结构。
- 一效需要安装液位检测器，末效也要安装液位检测器。
- 各效均需安装视镜。



结构要求

- 各效均需作保温，保温层外包被不锈钢筒体。筒体厚度不低于2mm。
- 装有测量、记录和自动控制电导率的仪器，当电导率超过设定值时可自动转向排水。
- 冷凝器装有0.2 μm 的呼吸器和疏水型滤芯。
- 支架设计为满足设备支撑和利用最小的地面位置要求。
- 阀门应与介质的卫生等级相适应。
- 阀和主要元件应安装在易于操作和更换零部件的位置。
- 卫生等级管路 $L/D < 3$ 。



仪表要求

- 安装出水电导率仪
- 安装出水在线TOC分析仪
- 安装出水温度表
- 纸式记录仪记录出水电导率、TOC、温度



控制要求

- 自动控制蒸汽、原料水、冷却水的进给。
- 在开始运行阶段，由于蒸馏水的温度低，电导率高，蒸馏水应该排掉，相应的阀门由电导率仪、温度仪控制
- 注射用水出温自动控制在85 -95 C。
- 掉电后应处于什么状态？
- 有电子记录和电子签名的要求吗？
- 密码分三级，权限分别是操作起停、设置参数和调试运行
- 兼容性要求
- 可扩展性要求
- 诸如此类.....

纯化水制备系统设计要求





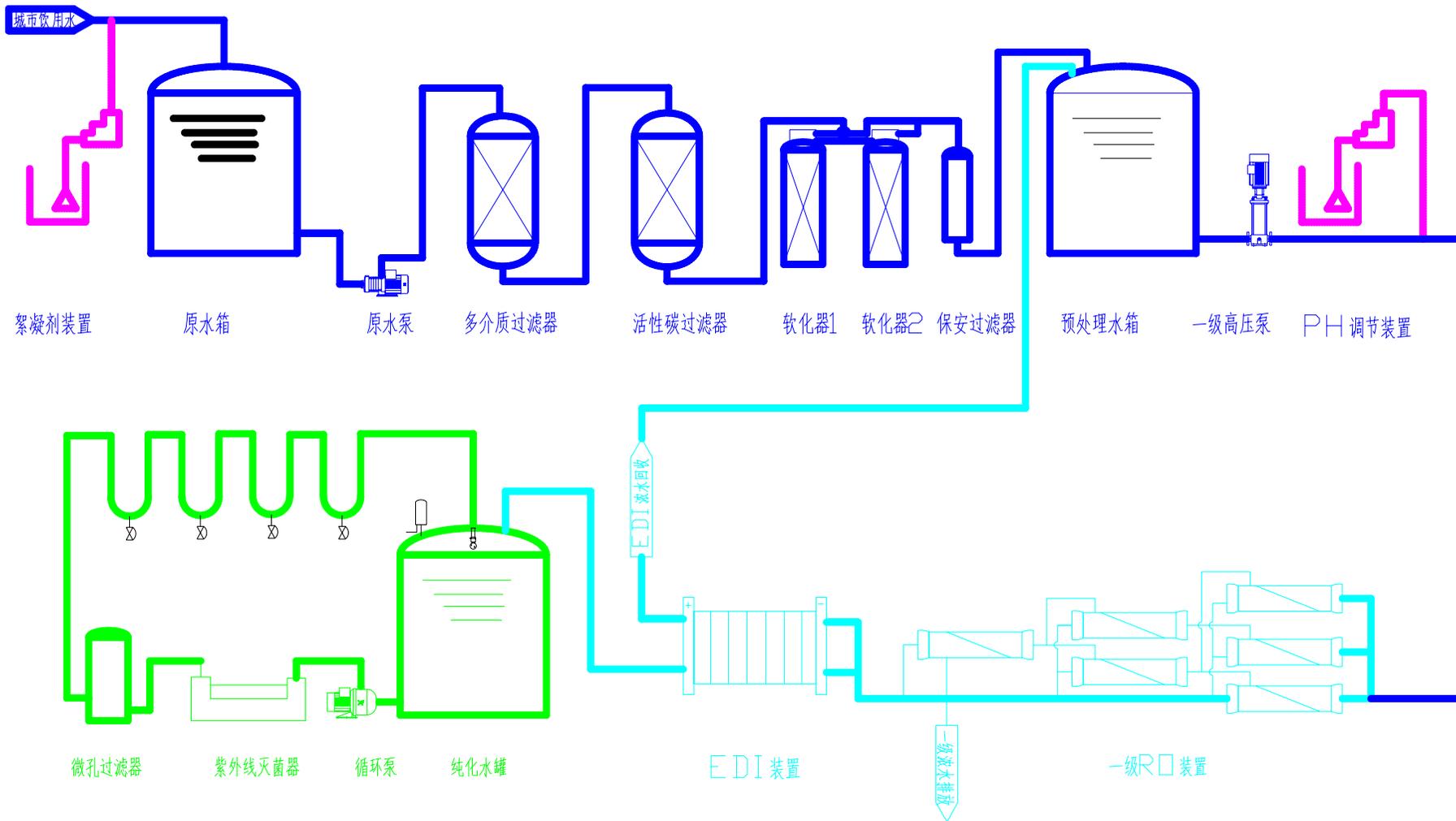
总体要求

- 方案选择
- 方案概述
- 出水水质符合XX药典要求
 - （具体参数）
- 产水能力XXXX kg/h
- 易于清洁、操作、维护



常用制纯化水的几种方案

- 预处理+RO+RO（国内“目前”常用）
- 预处理+RO+EDI（常用）
- 预处理+阴阳离子交换（10年前常用）
- 预处理+蒸馏
- 预处理+RO+EDI+RO（同时要求去内毒素的方案之一）

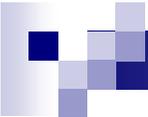


RO+EDI流程示意图



工艺要求

- 主要配置（比如砂滤、碳滤、软化器）要求
- 各主要段的出水水质、量进行限定（如果需要抽取其中的水用于特殊用途时，应该考虑）
- 取样点设置的要求（基于易维护的考虑，通常各过滤器级间、RO段、产水处均应设置）
- 在线清洗的要求：可配备在线清洗装置（易维护）
- 消毒的要求：（化学方法消毒或者采用耐热水膜巴氏消毒）



为什么多选软化而不是加阻垢剂？

- 阻垢剂的作用原理是使易结垢物质暂时不结垢而随浓水排出。
- 操作容易但有一个重要的缺点：**验证困难**
- 按ISPE的指南，纯水生产中的填加物需要知道有什么成份，并在后续环节证明有效去除。但阻垢剂通常是成份不公开不明确的专利产品。
- 现在一些大型正规阻垢剂生产厂提供NSF（美国国家卫生基金会National Sanitation Foundation）认证证书，可以证明该阻垢剂可以加入饮用水中。



材料要求

- 产品水材料316L、其他部分材料304
- 与RO产品水接触表面 $Ra \leq 0.8$
- 内表面电解抛光或钝化



主要元件要求

- 例：对品牌、型号
 - RO
 - EDI
 - UV（定时、照度、？耐温）
 - 泵
 - 阀门



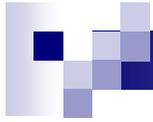
仪表要求

- ? SDI
- ? 硬度
- ? 余氯检测
- ? pH
- 何处安装电导率仪（进水、出水）
- 安装在线TOC分析仪
- 何处流量计
- 何处压力
- 温度表（膜进水、巴氏消毒最低温处）
- 纸式记录仪记录出水电导率、TOC、温度



控制要求

- 与储存分配系统的自动联机运行
- 自动控制产水、低水量循环运行、停止运行。
- 自动/手动控制砂滤、碳滤的清洗。
- 掉电后应处于什么状态？
- 有电子记录和电子签名的要求吗？
- 密码分三级，权限分别是操作起停、设置参数和调试运行
- 兼容性要求
- 可扩展性要求
- 诸如此类.....



URS的编写

种瓜得瓜，种豆得豆



URS（用户要求规范）

- 型式不重要，内容非常重要
- 应对每条要求编号
 - 目的：后续DQ、FAT、SAT、IQ、OQ、PQ跟踪
- 通常是表格形式



例:

■ 机械设备部分

序号	要求	必须/期望	供应商确认
URS01	换热器采用双管板结构	必须	
URS02	所有密封圈材质均为聚四氟乙烯	必须	

主要内容

- 生产能力
- 水质指标
- 设备/系统总体要求
- 材料要求
- 机械设备部分
- 管道部分
- 仪器仪表部分
- 控制部分
- 以后几页

前面介绍的内容



维护要求

- 易操作、易维护
- 如：提供一套维修工具
- 如：提供两年的易损件备品



测试要求

- 编写设备的FAT/SAT方案，经用户确认后实施。



验证要求

- 起草DQ方案。
- 设计方案经DQ后实施。
- 负责IQ、OQ的验证方案起草（经批准后实施）。
- 起草PQ的验证方案。



培训要求

- 负责对技术管理人员、操作人员、维修人员进行结构原理、性能、操作、清洗、维修、故障排除等基本知识的培训。



文件要求

- 对于制水系统来说，还应包含PC/PLC自动控制系统GAMP部分
- 文件应完整、真实、及时、有效、满足验证需要
- 文件格式要求，电子文件版本要求
- 提供如下内容（但不限于）文件
 - （文件目录）



其它要求

- 后增的
- 不易归类的



URS一般还有XX章节

- 介绍
- 概览
- 计划
- 公用设施情况
- 术语
- 相关文件



这些章节主要介绍

- 项目位置
- 用途、认证种类
- 计划何时实施
- 现有或计划提供的公用设施情况
- 新“三字经”
- 引用或参考的文件
- 其他



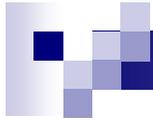
URS完善的办法

- 聘请富于经验的工程师
- 聘请富于经验的第三方咨询、设计机构
- 请供应商/承包商提供URS范本
- 集体智慧、头脑风暴
- 获得主管的支持

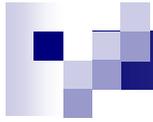


URS编写注意事项

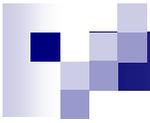
- URS不可过高
- URS不可过低
- URS条款避免重复
- URS条款不应自相矛盾
- URS条款应该易于得到验证
- URS生效前必须得到质量部门的确认和批准



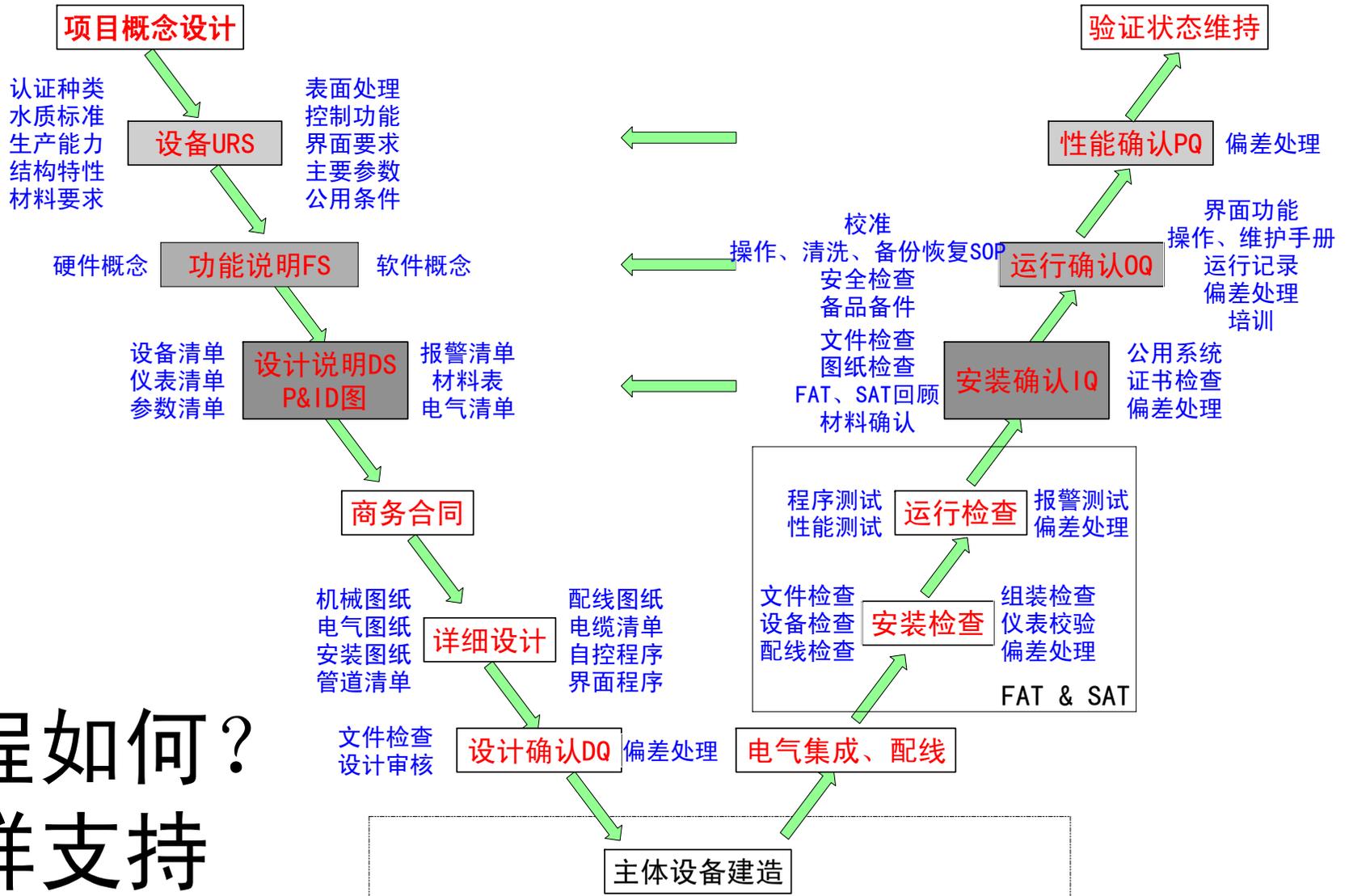
2个URS实例



水系统的DQ、IQ、OQ、PQ

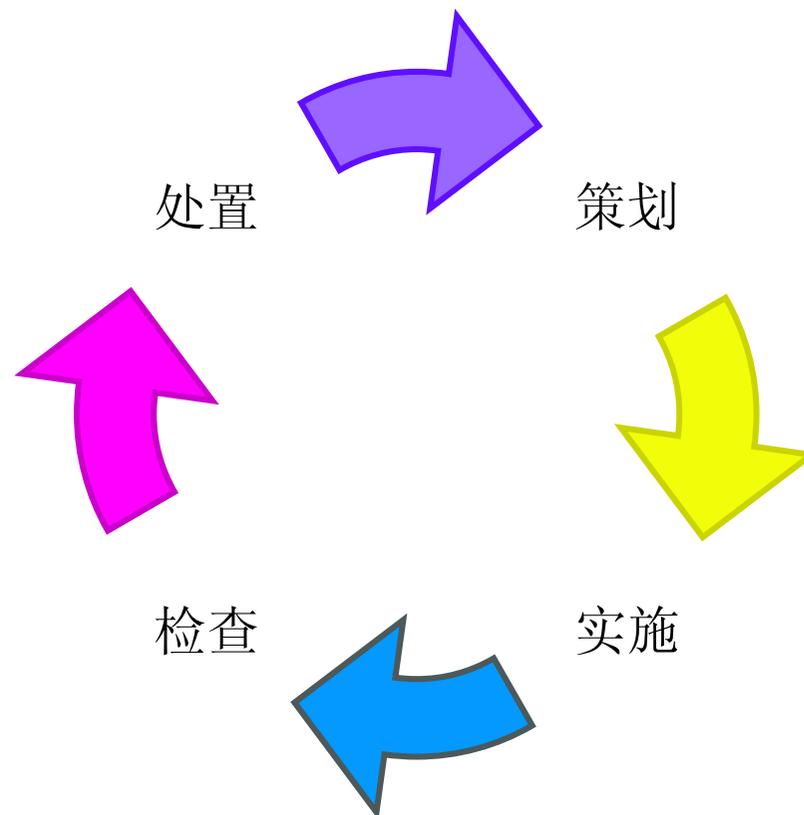


过程如何？ 怎样支持



每个Q的步骤（四步循环法）

- 计划
- 方案
- 实施
- 偏差处理
- 报告





计划

- 何时
- 何地
- 由何人
- 做什么事



方案

- 用何物
- 用何种方法和程序
- 应该获得何种结果（接受标准）



设计确认总体要求

- 设计文件应完整有效
- 设计文件应与cGMP相符合
- 设计文件应与URS相符合
- 设计文件应与历次沟通结果相符合



基本方式

- 表格形式
 - 要求的技术文件清单
 - 有效性检查结果（通过/不通过）
 - 备注
 - 关于要求的清单
 - URS
 - 先期确定的条件
 - 会谈纪要
- 符合性检查
- 关于记录方法的规定



偏差处理

- 关于什么
- 偏差问题描述
- 决定处理/不处理和处理方案
- 是否圆满解决
- 有多少分项写多少



设计确认验收报告

- 系统标识:XXX系统
- 关键程度评级: GMP
- 各方签字确认

- DQ方案实例



安装确认总体要求

- IQ参与人员经培训
- 文件检查、记录位置
- 图纸、材质证明检查、记录位置
- 安装图检查符合竣工情况
- 系统清单须完整
- 设备、仪表、设施符合预定标准
- 仪表经校正



IQ执行

■ 订单

- 核对部件和设备清单相符

■ 图纸

- 核对系统和设备与安装图纸相符
- 核对系统和PID图纸相符
- 核对电气电路图
- 公用设施连接相符

■ 材质相符



IQ执行

- 润滑检查
- 仪表
 - 仪表清单相符
 - 校准检查
 - 关键和非关键
- 控制系统
 - 硬件相符（材料清单）
 - 电压确认
 - 源代码的硬拷贝



IQ执行

■ 文件检查

- 变更
- 工程文件
- 交付文件
- 备件清单



偏差处理

- 关于什么
- 偏差问题描述
- 决定处理/不处理和处理方案
- 是否圆满解决
- 有多少分项写多少



安装确认验收报告

- 系统标识:XXX系统
- 关键程度评级: GMP
- 各方签字确认

- IQ方案实例



运行确认的条件

- IQ已经圆满完成且IQ报告已经批准
- OQ中用到的仪器仪表经校准
- 人员经过培训
- 设备日志、SOP需到位



运行确认接受标准

- 人员经培训
- SOP正确
- 操作指标、功能测试达到预设标准
- 仪器仪表经校准并有效
- 洁净介质符合相应药典要求



OQ执行

- 操作规程校对
 - 操作、清洁、维护和校准的所有程序或其草案
- 培训的确认
 - 培训人员
- 校准确认
- 压力测试
- 总操作和报警
- 运行参数确认
- 控制系统IO测试
- 电源故障/备份和恢复



OQ执行

- 控制系统温度测试
- 程序测试



偏差处理

- 关于什么
- 偏差问题描述
- 决定处理/不处理和处理方案
- 是否圆满解决
- 有多少分项写多少



运行确认验收报告

- 系统标识:XXX系统
- 关键程度评级: GMP
- 各方签字确认

- OQ方案实例



性能确认开始的条件

- OQ已经圆满完成且OQ报告已经批准



性能确认接受标准

- 取决于用途
- 主要是药典
- 药品销售区域
- “规定的设计参数内运行，并能持续符合标准”



取样点频率和设置

- 使用点的风险程度
- 系统的目标品质
- 使用点水质的失效频率
- 取样的可靠性

取样

验证阶段	主要目的	典型持续时间	正式生产	水质	取样频率
PQ-1	确定参数	2-4 Week	No	PW WFI	1day
PQ-2	持续证明	2-4 Week	Yes	PW WFI	1day
PQ-3	确保	1 year	Yes	PW WFI	1week 1day



偏差处理

- 关于什么
- 偏差问题描述
- 决定处理/不处理和处理方案
- 是否圆满解决
- 有多少分项写多少



性能确认验收报告

- 系统标识:XXX系统
- 关键程度评级: GMP
- 各方签字确认

- PQ方案实例



感谢聆听， 敬请指正

讨论！ 交流！ 分享！
