

# 2010年版GMP中制药用水系统检查特点与常见问题的探讨

马娟<sup>1,2\*</sup>, 张智滔<sup>2</sup>, 姜卫华<sup>3</sup>(1.北京大学分子医学研究所, 北京 100871; 2.昆山市药品监督检验所, 江苏 昆山 215300; 3.连云港职业技术学院审计处, 江苏 连云港 222006)

中图分类号 R951 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)10-1303-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.10.03

**摘要** 目的:了解2010年版《药品生产质量管理规范》(GMP)中制药用水系统应予关注的重点,解决企业、特别是新建企业对制药用水系统检查存在的疑惑。方法:比较《中国药典》《美国药典》和《欧洲药典》制药用水质量标准,解析2010年版GMP、2010年版《中国药典》中相关检查内容,讨论制药用水系统GMP检查的特点与发现的主要问题。结果与结论:《中国药典》在制药用水质量标准上与《欧洲药典》基本一致,较《美国药典》则更为详细、严格。在2010年版GMP与2010年版《中国药典》中明确了制药用水质量标准、系统装置的要求与重点关注项、系统管理中质量回顾和偏差控制理念;制药用水系统GMP检查具有全面、严谨、连续的特点,其检查中出现的常见问题包括制药用水系统的设计、施工与后期运行管理。建议企业应注意制药用水系统的细节管理,以利于相关工作的开展。

**关键词** 药品生产质量管理规范;2010年版;制药用水系统;检查

## Discussion of the Characteristics and Problems of Pharmaceutical Water System Inspection Based on GMP in 2010

MA Juan<sup>1,2</sup>, ZHANG Zhi-tao<sup>2</sup>, JIANG Wei-hua<sup>3</sup>(1.Institute of Molecular Medicine, Peking University, Beijing 100871, China; 2.Kunshan Drug Supervision and Inspection Institute, Jiangsu Kunshan 215300, China; 3.Audit Department, Lianyungang Technical College, Jiangsu Lianyungang 222006, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To provide some references for enterprises, in particular new enterprises, in respect of the inspection of pharmaceutical water system, by discussing about the key points for pharmaceutical water system in *Good Manufacturing Practices* (GMP) in 2010. METHODS: Pharmaceutical water quality standards of *Chinese Pharmacopoeia*, *U.S. Pharmacopoeia* and *European Pharmacopoeia* were compared. Relevant inspection contents of GMP in 2010 and *Chinese Pharmacopoeia* 2010 were analyzed. The characteristics and main problems of GMP inspection were discussed. RESULTS & CONCLUSIONS: The pharmaceutical water quality standards in *Chinese Pharmacopoeia* are generally consistent with those in *European Pharmacopoeia* and more detailed and stricter than those in *U.S. Pharmacopoeia*. GMP 2010 and *Chinese Pharmacopoeia* 2010 specify pharmaceutical water quality standards, the requirements and key points for system devices, and the concepts of quality review and deviation control in system management. The GMP inspection of the pharmaceutical water system is complete, rigorous and continuous, in which the problems are usually found to be related to the design, construction and final-period operation management of the pharmaceutical water system. Therefore, it is suggested the enterprises should pay attention to the details for the management of the pharmaceutical water system so as to facilitate the performance of relevant work.

**KEYWORDS** Good manufacturing practices; Version 2010; Pharmaceutical water system; Inspection

制药用水系统与空调系统是《药品生产质量管理规范》(GMP)检查的重点。制药生产过程中除了药物活性成分、辅料外,最重要的材料就是制药用水。同时,制药用水系统作为GMP检查的重点项,自然也是GMP检查员的重点关注项。就制药用水本身而言,2010年版《中国药典》明确指出,因其使用的范围不同而分为饮用水、纯化水、注射用水及灭菌注射用水<sup>[1]</sup>。2010年修订的GMP(以下简称2010年版GMP)<sup>[2]</sup>于2010年10月19日经原卫生部通过以来,国内制药企业与相关专家已根据新版GMP制药用水系统的要求<sup>[3]</sup>,在制药用水系统的设计<sup>[4-6]</sup>、水分析检验周期研究<sup>[6]</sup>等方面展开了研究与探讨。国内企业已逐步按照2010年版GMP的要求对纯化水、注射用水系统定期监测,并达到要求,但质量管理较好的企业工作做得更

实在和严谨,而个别企业工作则流于形式<sup>[7]</sup>。新版GMP对制药用水系统的要求源于相关质量标准,本文中笔者将在总结2010年版《中国药典》中制药用水部分重点修订项的基础上,归纳比较国内外相关制药用水质量标准,从而帮助企业直观地把握国内外药品监管部门对制药用水系统的要求。

### 1 国内外相关制药用水质量标准的对比

#### 1.1 2010年版《中国药典》中电导率与总有机碳(TOC)两项指标的引入

与2005年版《中国药典》相比,2010年版《中国药典》在纯化水、注射用水和灭菌注射用水检验部分均作出了修订,在物理化学检验指标方面新增电导率和TOC两个检查项目。据文献报道,TOC与电导率是重要且科学的快速监测纯水水质的指标<sup>[1,5,8]</sup>。对于纯化水,其中可影响电导率的无机盐与可影响TOC的有机物的含量为ppb或ppm级,在一定意义上可以用比

\*助理研究员,博士。研究方向:药事管理。电话:0512-57501892。  
E-mail:20371759@qq.com

电导率与TOC对水中污染情况进行监控<sup>[9]</sup>。一方面,当水中含有无机酸、碱、盐或有机带电胶体时,电导率就增加,检查制药用水的电导率可在一定程度上监控水中电解质总量;另一方面,如果TOC控制在一个较低的水平上,就意味着水中有机物、微生物及细菌内毒素的污染处于较好的受控状态。2010年版《中国药典》中电导率与TOC这两项指标的增订使得我国药品标准进一步与国际接轨,同时也对医药行业和药品监督检查部门提出了更高的要求。

## 1.2 中国、欧洲和美国药典中纯化水与注射用水主要指标的对比

表1归纳总结了我国(2010年版)、欧洲(7.0版)和美国的药典(36版)对纯化水、注射用水水质的要求。

表1 中国、欧洲和美国药典对纯化水、注射用水水质的要求  
Tab 1 Requirements for the quality of purified water and water for injection in Chinese, European and U.S. pharmacopoeias

水	项目	中国药典	美国药典	欧洲药典
纯化水	比电导率, $\mu\text{s}/\text{cm}(25\text{ }^\circ\text{C})$	<5.1	<3	<5.1
	微生物, CFU/ml	<100	<100	<100
	TOC, mg/L	<0.5	<0.5	<0.5
	硝酸盐, $\mu\text{g}/\text{ml}$	<0.06		<0.2
	重金属, $\mu\text{g}/\text{ml}$	<0.1		<0.1
	铝, $\mu\text{g}/\text{ml}$	<0.01		
注射用水	比电导率, $\mu\text{s}/\text{cm}(25\text{ }^\circ\text{C})$	<1.3	<1.3	<1.3
	微生物, CFU/100 ml	<10	<10	<10
	细菌内毒素, EU/ml	<0.25	<0.25	<0.25
	TOC, mg/L	<0.5	<0.5	<0.5
	硝酸盐, $\mu\text{g}/\text{ml}$	<0.06		<0.2
	重金属, $\mu\text{g}/\text{ml}$	<0.1		<0.1
	铝	<0.01 $\mu\text{g}/\text{ml}$		<10 ppb

由表1可见,在纯化水上,《美国药典》(USP 36)<sup>[10]</sup>与2010年版《中国药典》、《欧洲药典》(EP7.0)<sup>[11]</sup>相比,《美国药典》对纯化水的物理化学指标相对简单,主要包括检测比电导率及TOC两项。《中国药典》对纯化水的要求与《欧洲药典》相似,比《美国药典》严格。在注射用水上,一方面,中国、欧洲和美国的药典对注射用水水质在比电导率、微生物、细菌内毒素、TOC方面指标要求一致;另一方面,《中国药典》与《欧洲药典》对注射用水在硝酸盐、重金属和铝也提出明确的指标要求,但《美国药典》中不涉及相关内容。

2010年版《中国药典》对制药用水的检查项除表1中相关规定检测内容外,还需检测酸碱度、氯化物、硫酸盐、钙盐与镁盐、亚硝酸盐、氨、二氧化碳、易氧化物、不挥发物等。TOC与易氧化物这两项内容可以二选一。比较了三部药典在以纯化水、注射用水为代表的制药用水方面质量标准上的异同后,笔者认为《中国药典》在制药用水质量标准上与《欧洲药典》基本一致,较《美国药典》则更为详细、严格。

## 2 解读2010年版GMP制药用水条款

纵观2010年版GMP<sup>[2]</sup>,其从质量管理、质量控制、人员培训、设备管理、文件管理、确认和验证等方面明确了GMP对制药用水系统的基本要求。同时,2010年版GMP在第五章第六节对制药用水提出了专项、详细的要求,笔者在本文中将其逐条解读。

### 2.1 制药用水质量标准的进一步规范

2010年版GMP第九十六条中提出“制药用水应当适合其用途,并符合《中华人民共和国药典》的质量标准及相关要求”,这就规范了制药用水质量标准的基本原则,并明确其依据是2010年版《中国药典》,其中“相关要求”主要指的是我国饮用水质量标准。就2010年版《中国药典》来看,其在第二部附录十六“制药用水”(189页)部分阐述了我国制药用水标准,因使用范围的不同而分为饮用水、纯化水、注射用水及灭菌注射用水,并分别在2010年版《中国药典》第二部411页、500页中明确了纯化水、注射用水、灭菌注射用水的具体质量标准与检验方法。同时,2010年版《中国药典》引入电导率和TOC等检测指标,提高了我国水质质量分析方法的科学性。

### 2.2 制药用水系统装置的要求与重点关注项

2010年版GMP第九十七条、第九十八条从制药用水系统的装置出发,明确了对水处理设备及其输送系统的设计、安装、运行和维护,水系统材料的选用,管道的设计和安装三方面的要求,全面地体现了“质量源于设计”的理念。其中,第九十七条强调“确保制药用水达到设定的质量标准”,同时涵盖了物理、化学和微生物综合的质量指标,较1998年版GMP中单一的防止微生物污染的控制更为全面、有效。第九十八条规定“水处理设备的运行不得超出其设计能力”,体现了验证状态维护的理念。第九十九条规定“纯化水、注射用水的制备、贮存和分配的核心是防止微生物的滋生。纯化水可采用循环,注射用水可采用70℃以上保温循环”,着重对制水系统防止微生物滋生与污染防治提出了要求,并给出了具体防范措施的建议,对于企业落实2010年版GMP中制药用水部分相关工作极具指导意义。

### 2.3 制药用水系统管理中质量回顾和偏差控制理念的明确

2010年版GMP第一百条中规定“应当对制药用水及原水的水质进行定期监测,并有相应的记录”,第一百零一条中规定“应当按照操作规程对纯化水、注射用水管道进行清洗消毒,并有相关记录”。上述条款均强调了系统运行时对水质的检测和记录,要求采用便于趋势分析的方法保存数据以及保障相关文件的完整性和可追溯性。同时,第一百条与1998年版GMP相比,增加了对原水的水质进行定期监测的要求;第一百零一条强调了标准操作规程在系统清洗消毒和微生物污染达到警戒限度、纠偏限度时的重要性,上述条款系统地体现了2010年版GMP中质量回顾和偏差控制的理念。

2010年版GMP实施以来,药品生产企业在GMP认证申请资料“厂房、设施和设备”部分增加了制药用水系统的内容,主要包括水系统的简单描述、水系统的工作原理、设计标准、工艺流程示意图和运行情况。但是,在水系统实际运行与日常维护过程中,药品生产企业仍会遇到或忽略各类意想不到的问题,下文将结合GMP日常检查与企业反馈的信息对其进行探讨。

## 3 制药用水系统GMP检查的特点与常见问题

就制药用水系统GMP检查特点来看,其具有全面、严谨、连续的特点,与此相对应,检查过程中发现的常见问题则具有易疏忽、细小烦琐的特点。笔者在下文中将逐一展开探讨,并就相关问题给出建议性的解决方案。

### 3.1 制药用水系统GMP检查的全面性

对照2010年版药品GMP,制药用水系统GMP检查的关注重点较全面,主要包括:水系统流程图(取样点设置);日常

设备维护、保养、校准、维修记录;清洁消毒与灭菌措施的情况;水样检测结果及趋势评价分析;系统确认文件;关键部件更换情况及后期验证情况与记录;水质年度统计趋势回顾与分析等方面。以设计确认为例,应当包括设计文件确认、纯化水系统的处理能力的确认、厂房设施、公用系统及安全相关要求的确认、纯化水系统确认、管道安装的确认五方面的工作。

### 3.2 制药用水系统GMP检查的严谨性

制药用水系统GMP检查是一严谨、甚至苛刻的过程,药品生产企业应该就可能存在的风险点作出细致而精准的分析与排除。以纯化水系统确认为例,主要包括预处理单元、最终处理系统、贮水罐、分配系统、控制单元部分的确认工作。进一步来看,以水贮罐为例,企业需在以下几方面做好工作:

(1)收集整理贮罐材质(优质低碳不锈钢)证明,纯化水贮罐的内表面应是进行抛光、钝化处理后的材料。

(2)自动清洗装置、纯化水贮罐疏水性过滤器、注射用水贮罐安装的疏水性过滤器的孔径是否是符合要求的材料。

(3)制订清洗、消毒、更换周期计划,确保贮罐及管路进行清洁及消毒的方法、频率和实际效果,并做好相关记录。特别要注意验证期间纯化水使用回路的微生物监控结果。

### 3.3 制药用水系统GMP检查的连续性

2010年版GMP第七章第一百三十九条规定“企业的厂房、设施、设备和检验仪器应当经过确认,应当采用经过验证的生产工艺、操作规程和检验方法进行生产、操作和检验,并保持持续的验证状态”。制药用水系统作为厂房设施的一部分,其验证要点包括设计确认、安装确认、运行确认与性能确认,新建水系统需要通过验证方可投入使用。制药用水系统性能确认是一连续的过程,可采用“三阶段法”<sup>[12]</sup>:第一阶段(2~4周),按照验证计划进行化学和微生物检测,每日对原水取样并检验其质量、每日在各个纯化步骤后取样检验、每日对各个使用点以及其他确定的取样点进行取样检验,此阶段产生的水不能用于药品生产;第二阶段(2~4周),需证明系统在确定的范围内能够稳定运行、证明系统按照标准操作程序(SOP)运行能够保质保量地生产、配送制药用水,此阶段产生的水可用于药品生产;第三阶段(50周),需证明系统持续可靠的性能,并评估季节等所有可能影响系统运行的因素对系统的影响,确保不会影响该制药用水系统的水质量,此阶段产生的水可用于药品生产。

### 3.4 制药用水系统GMP检查中的常见问题

结合日常GMP检查中发现的问题与相关文献报道<sup>[13-14]</sup>,尝试从制药系统的设计、施工与后期管理3个方面分别进行总结:

(1)水系统设计基本原则包括减少化学物质引入原则、有效脱除及控制微生物生成原则、避免死角原则、自动化原则等。设计缺陷可能引发的常见问题包括:注射用水呼吸器没有带电加热外套导致呼吸器滤芯有堵塞风险;单管路进水、中间水箱无较好的消毒方式导致系统存在微生物污染风险;设计选型偏小、主管道偏细、泵体功率偏低,导致制药用水紧张、流量不够;系统多处死角大于3D(D是指“非流动侧支路管道的内径”),导致消毒和清洗不彻底从而产生红锈和生物膜;制水间布置凌乱导致操作混乱;纯化水采用“过滤器”加“紫外灯”的消毒方式导致无法实现周期性消毒。

(2)施工安装中易产生的问题。焊接质量差、喷淋球易掉

铁屑、循环水温过高、抛光度不符合要求、酸洗钝化不彻底容易产生红锈;不锈钢材料材质不符合优质低碳不锈钢的标准,会释放杂质,影响焊接质量,导致水质污染;自动传感元器件故障率高,会导致频繁维修,使生产中断。

(3)运行管理中易产生的问题。采用手动取样分析的臭氧消毒方式容易导致实测臭氧浓度失真,无法实现客观趋势分析和纠偏措施,并且对操作人员存在安全隐患;施工系统和验证文件无法实现可追溯性,会导致文件系统缺失;水质质量无法实现自动监控和打印记录,易导致记录缺失,无法进行统计学分析;储存与分配系统未实现24h连续工作,则易导致微生物污染风险升高;仪表未实现定期校验,会导致缺乏校验记录,导致仪表不符合生产使用的要求。

制药用水GMP检查的目的就是评估制水系统的设计可靠性,考察制水系统是否符合规范要求并运行,制水系统的产水量是否达到生产、设计和说明书的要求,生产的纯化水各项性能指标是否达到2010年版《中国药典》的规定,其制备、贮存、输送和分配使用中是否按批准的使用规程和系统的清洁消毒规程进行操作并在规定的时间内是否能够避免纯化水被微生物污染。药品生产企业除了把握上述制药用水GMP检查的特点与常见问题,还应当加强对相关工作人员进行培训和管理,改善制水间的工作环境、调控好制水间的温湿度。在有效保护好制水间内仪器的同时,若能在很大程度上改善制水间工作人员的工作环境,则有利于该项工作的更好开展。

## 4 结语

综上所述,与1998年版GMP相比,我国2010年版GMP就水系统各项指标提出了更高的要求,在制药用水质量标准上与欧洲药典基本要求一致,较美国药典则更为详细、严格。本文在对比国内外相关制药用水质量标准、解析2010年GMP对制药用水系统的具体要求的基础之上,结合制药用水系统GMP检查特点,帮助企业直观地了解到新版GMP中制药用水系统应予关注的重点,避免可能存在的风险,帮助解决企业、特别是新建企业对制药用水系统存在的疑惑。

## 参考文献

- [1] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:411.
- [2] 卫生部.药品生产质量管理规范:2010年修订版[S].2011-01-17.
- [3] 朱世斌.解读新版GMP对制药用水系统的要求[J].机电信息,2012(23):1.
- [4] 刁幼林,王莉,王娟.浅析我院基于不同用途的多功能水处理装置[J].中国药房,2011,22(37):3540.
- [5] 马军,刘红斌,王济虎,等.膜集成法医用纯化水系统工艺设计的探讨[J].膜科学与技术,2010,30(6):70.
- [6] 周培.诺和诺德(中国)制药有限公司水分析检验周期改进研究[D].天津:天津大学,2011:1-49.
- [7] 王全领.某市药品生产企业质量管理中存在的问题及对策[J].中国药房,2014,25(17):1561.
- [8] 杨晓莉,李辉,绳金房.中、美、英、欧药典制药用水微生物检查法对比研究[J].西北药学杂志,2013,28(5):515.
- [9] 贺立中.美国药典24版中有关制药用水质量及检测方法的新规定[J].国外医药:合成药、生化药、制剂分册,2002,23(6):373.

# CCA法与FMEA法在制药纯化水分配系统风险评估中的应用

梁毅\*,丁恩伟(中国药科大学国际医药商学院,南京 211198)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)10-1306-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.10.04

**摘要** 目的:提高制药企业纯化水分配系统风险管理效率,节约企业资源,降低企业成本。方法:结合南京某制药有限公司纯化水分配系统实例,运用部件关键性评估(CCA)法选出直接影响系统的关键部件,然后运用质量风险管理工具失效模式与影响分析(FMEA)法对其进行风险评估并提出风险管控措施。结果与结论:通过运用CCA法判定标准,可选出直接影响纯化水分配系统的关键部件;通过建立FMEA法评分标准和风险级别判定标准,运用FMEA法风险评估表可对关键部件进行风险评估并制定相应的风险管控措施。两种方法既可提高风险管理效率,也能降低企业成本。但同时,运用FMEA法定量评估风险也存在一定的主观性;以风险优先度(RPN)值来衡量失效模式的风险顺序进而确定改善措施的优先等级,在实际工作运行时存在一定的问题。因此,需结合其他风险管理工具作进一步研究。

**关键词** 部件关键性评估法;失效模式与影响分析;纯化水分配系统;风险评估

## Application of CCA and FMEA in Risk Assessment of Pharmaceutical Purified Water Distribution System

LIANG Yi, DING En-wei (School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To improve the efficiency of purified water distribution system's risk management in pharmaceutical enterprise, save resources and reduce enterprise cost. **METHODS:** According to the instance of purified water distribution system in a pharmaceutical Co., Ltd. in Nanjing, components critical evaluation (CCA) method was conducted to select the critical components; and failure mode and effects analysis (FMEA) method with quality of risk management tools was conducted to evaluate the risk assessment and put out control measures. **RESULTS & CONCLUSIONS:** The critical components with direct effects on the purified water distribution system could be selected through the CCA standards. The FMEA standards of scoring and level risk criteria and the risk assessment tables were used to evaluate the risk assessment and formulate the risk control measures. It not only enhanced risk management efficiency, but also reduced enterprise cost. However, the application of FMEA on risk quantitative evaluation has certain subjectivity; it remains certain problems in the practical work about RPN values to measure the risk orders of failure mode and to determine the priority levels of improvements. Therefore, it needs further study with the combination of other risk management tools.

**KEYWORDS** Components critical evaluation; Failure mode and effects analysis; Purified water distribution system; Risk assessment

水是药品生产中用量大、使用广的一种辅料,常用于生产过程及药物制剂的制备<sup>[1]</sup>。制药企业纯化水系统在药品生产过程中具有举足轻重的地位,其主要通过水的循环以保证系统水质。存储与分配系统设计是纯化水系统的核心<sup>[2]</sup>,其将直接影响纯化水的质量,进而影响药品质量。我国2010年版《药品生产质量管理规范》就条款而言,各章节的内容均涵盖了对制药用水系统的基本要求<sup>[3]</sup>,其第五章第六节“制药用水”的6个条款,可以看作是对水系统质量风险的防范措施<sup>[4]</sup>。本文拟首先运用部件关键性评估(Components critical evaluation,

CCA)法对直接影响纯化水分配系统的部件进行评估,通过评估将部件归类为关键和非关键两种;接着运用质量风险管理工具失效模式与影响分析(Failure mode and effects analysis, FMEA)法,对直接影响纯化水分配系统的关键部件进行风险评估并提出风险管控措施。

### 1 CCA概述

CCA是指对直接影响系统的部件进行关键性评估,其以最终产品的质量参数(功效、特性、安全、质量)为基础。纯化水分配系统各部件按功能进行划分,以单个部件为单位进行

[10] 美国药典委员会.美国药典[S].36版.华盛顿:美国药典委员会,2013:1-1 258.

[11] 欧盟药典委员会.欧洲药典[S].7.0版.斯特拉斯堡:欧洲药品质量管理局,2010:1-3 264.

[12] 林华,王子佳,李元春.对工艺用水质量控制中系统设计

和系统确认的探讨[J].首都医药,2010(24):4.

[13] 叶张荣.制药用水分配系统若干设计问题讨论[J].医药工程设计,2012,33(1):9.

[14] 乌君科,魏振平,陈玉龙.制药企业GMP认证检查中缺陷项目的统计分析[J].西北药学杂志,2006,21(1):43.

(收稿日期:2014-06-17 修回日期:2014-08-25)

(编辑:刘 萍)

\* 副教授,硕士生导师。研究方向:国内外药品注册与药品质量管理与监督。电话:025-86185035。E-mail:ly606@sohu.com