

# 制药用水检查指南

## （征求意见稿）

国家药品监督管理局食品药品审核查验中心  
2025年7月

# 目 录

一、概述	1
二、目的	2
三、适用范围	2
四、制药用水风险管理	2
1. 质量风险管理基本原则	2
2. 质量风险评估	3
五、饮用水检查要点	3
六、纯化水检查要点	4
(一) 纯化水制备系统概述	5
1. 水质预处理	5
2. 纯化水制备	5
(二) 纯化水储存与分配系统概述	5
(三) 纯化水系统检查要点	6
1. 纯化水系统的确认与验证	6
2. 纯化水系统日常运行与维护保养方面	13
3. 水质监测方面	18
七、注射用水检查要点	20
(一) 注射用水制备工艺概述	20
1. 蒸馏法	20
2. 非蒸馏法	21
(二) 注射用水储存、分配系统概述	22
(三) 注射用水系统检查要点	23
1. 确认与验证方面	23
2. 运行与维护保养方面	28
3. 水质监测方面	30

4. 非蒸馏法制备注射用水检查要点.....	32
<b>八、纯蒸汽检查要点.....</b>	<b>33</b>
<b>(一) 纯蒸汽系统概述.....</b>	<b>34</b>
1. 纯蒸汽的制备系统.....	34
2. 纯蒸汽的分配系统.....	34
<b>(二) 纯蒸汽系统检查要点.....</b>	<b>35</b>
1. 纯蒸汽系统确认与再确认.....	35
2. 纯蒸汽系统日常运行及维护保养.....	38
3. 质量回顾分析.....	39
4. 生命周期内验证状态的维持/再验证.....	39
<b>参考法规、指南和文献.....</b>	<b>39</b>

# 制药用水检查指南

## （征求意见稿）

### 一、概述

制药用水通常是指制药工艺过程中用到的各种质量标准的水，参与了整个生产工艺过程，因此制药用水制备、分配系统的稳定性直接或间接地影响药品质量，属于风险较高的公用系统，并作为污染控制策略（Contamination Control Strategy, CCS）的一部分，是药品生产质量管理规范（Good Manufacturing Practice, GMP）管理的重要组成部分。

纯蒸汽是指化学纯度有特殊要求的饱和蒸汽，不含任何化学添加剂（如氨、肼等挥发性化合物），是制药企业最重要的一种湿热灭菌和微生物负荷控制的介质，本指南将纯蒸汽纳入制药用水。

制药用水应当与产品工艺相结合，符合其预定用途及相关法律法规要求，其制备及分配系统的设计、验证、运行、监测等应满足《药品生产质量管理规范》及附录的规定，并确保水质持续符合《中华人民共和国药典》等国家质量标准及相关要求。同时供国内及出口产品使用的制药用水系统，在执行出口国相关法规的同时，制药用水的质量标准、检验方法需要同时满足《中华人民共和国药典》的相关要求。制药用水相关要求可参考《WHO GMP: 制药用水》、EMA《制药用水质量指南》等规定。

## 二、目的

制药用水检查指南以制药用水的原理为基础，以质量风险管理为原则，以最终确保药品质量和患者安全为目的，结合现代先进制造理念和技术的应用，从饮用水、纯化水、注射用水及纯蒸汽四方面分类介绍了制药用水的制备原理，同时结合目前制药用水行业现状及制药企业对制药用水系统控制情况确定现场检查要点，旨在帮助检查员识别制药用水的风险控制点，指导检查员开展现场检查工作。

本指南无意成为任何新概念或新技术发展的障碍，随着未来科学技术的发展、认知的深入和经验的积累，结合新的法律法规，如果通过验证，并证明所用方法能达到至少与本指南所述方法同等的质量保证水平，也应当予以认可。

## 三、适用范围

本指南作为 GMP 符合性检查中制药用水现场检查的技术指导文件，适用于药品生产企业所用饮用水、纯化水、注射用水、纯蒸汽制备/分配系统的现场检查。生产及检验过程用到的其他制药用水的检查应基于风险及用途参考本指南相关检查要点。

## 四、制药用水风险管理

### 1. 质量风险管理基本原则

质量风险管理贯穿药品生命周期的所有方面，在制药用水风险管理过程中，应当遵循以下基本原则：（1）质量风险管理应

首先考虑设施、设备和工艺的适当设计，然后是设计良好的程序的执行，最后是证明设计和程序已正确执行并持续符合预期的结果。仅通过监测或检测不能保证制药用水质量；（2）药品生产企业应当基于法律法规、规章和国家标准等的要求，最大程度降低制药用水的污染和交叉污染，保证制药用水的质量，确保药品质量安全；（3）风险管理作为质量管理的一部分，应有记录，企业应定期对风险管理结果进行回顾并持续改进，对已经出现过的质量缺陷问题，应有专项评估、诊断与整改策略；（4）风险管理应涵盖制药用水的设计、制备、使用及监测等全过程，应综合考虑对制药用水的微生物、内毒素/热原、TOC 和微粒控制、检测方法的控制措施等。

## 2. 质量风险评估

企业应科学地应用风险管理原则对制药用水质量风险进行评估，保证制药用水质量能够持续稳定满足药典等国家标准及法规要求，符合药品生产工艺需求。企业综合考虑投入及运行成本，对于不同车间(区域)或生产线共用制水系统或分配系统的情况，需充分评估污染及交叉污染的风险；制定合理的监测项目、标准、取样点位、取样频次等，并经过充分的确认与验证，同时根据历史数据制定关键指标的警戒限和行动限，如 pH、电导率、TOC、微生物等，确保制药用水符合相应的质量标准。

## 五、饮用水检查要点

饮用水为天然水经净化处理所得，来源包括市政供水、地下水及地表水等，建议优先选用市政供水作为饮用水来源。饮用水来源不同，水质可能存在差异，应定期做好水质评估和监测工作，必要时通过饮用水制备系统进行处理以确保水质持续符合要求。

检查要点包括但不限于：

1. 是否定期监测饮用水水质符合国家现行标准要求。可每季度按照现行中华人民共和国国家标准《生活饮用水卫生标准》常规指标项目进行一次检验。企业应当基于风险评估结果选择关键项目进行加强检验。

2. 是否保存定期监测结果、趋势分析和所采取措施的记录。是否对饮用水监测结果进行统计学分析，以发现其趋势和变化情况。应关注是否基于风险评估及历史监测结果，考虑增加关键项目监测频次。

3. 使用饮用水系统进行水质预处理的，应关注是否有饮用水系统的示意图，是否与实际情况相符；设备、管道等是否有标识，标明内容物名称、流向。饮用水系统的设计、安装、调试、确认与验证（如适用）、运行、维护、使用和清洁是否能够确保持续可靠地产出既定质量的饮用水。

4. 饮用水的取样点应具有代表性，一般位于饮用水储罐出口，或市政用水进入纯化水制备系统前最后用水点。

## 六、纯化水检查要点

## （一）纯化水制备系统概述

制药行业纯化水制备系统一般由预处理系统和纯化制备系统组成。

### 1. 水质预处理

原水预处理包括混凝、沉淀、澄清、过滤、软化、消毒和去离子等方法，旨在降低水中潜在杂质的含量。其核心目标是降低水中的悬浮物、有机物、胶体、微生物，以及过高的浊度和硬度，确保水质参数满足后续纯化设备要求。以市政供水为原水的预处理一般通过多介质过滤、活性炭过滤、超滤或软化等方式达到上述要求，减轻后续纯化水制备系统的负担。

### 2. 纯化水制备

纯化水为饮用水经蒸馏法、离子交换法、反渗透法或其他适宜的方法制备的制药用水，不含任何添加剂，其质量应符合《中华人民共和国药典》纯化水项下的规定。通常情况下，纯化水制备系统的配置方式根据地域和水源的不同而不同，纯化水制备系统应根据不同的原水水质情况进行分析与设计，然后配置相应的单元操作来依次把各指标处理到允许的质量范围之内。

水质预处理与纯化制备系统需要定期的清洗/消毒和水质的监测来确保所有使用点的水符合《中华人民共和国药典》要求。

## （二）纯化水储存与分配系统概述

纯化水储存与分配系统包括储存系统、分配模块单元和用水

点管道系统。纯化水系统应以适当流速、压力输送至各工艺用水点，且确保用水点水质符合标准。纯化水的输送应当能够防止微生物的滋生和污染。纯化水系统可采用循环输送设计，以维持系统内正常供水中微生物控制水平，阻碍管壁生物膜的形成。

### （三）纯化水系统检查要点

纯化水储罐和输送管道所用材料应当无毒、耐腐蚀；储罐的通气口应当安装不脱落纤维的疏水性除菌滤器；管道的设计和安装应当避免死角、盲管。此外，纯化水的制备、储存和分配应当能够防止微生物的滋生。纯化水系统检查应基于上述考虑，并采用生产现场与文件检查结合的形式开展检查。

检查要点包括但不限于：

#### 1. 纯化水系统的确认与验证

纯化水系统确认包括设计确认（DQ）、安装确认（IQ）、运行确认（OQ）和性能确认（PQ），其中设计确认可包括用户需求（URS）、工厂验收测试（FAT）、现场验收测试（SAT），企业根据实际情况可省略 FAT、SAT，如涉及计算机化系统，需对计算机化系统进行确认。

#### （1）设计确认（DQ）及系统设计方面检查

• 设计确认（DQ）旨在证明制药用水系统的设计满足使用需求并符合 GMP 的要求。企业通常在设计文件确定后编写设计确认报告，其中包括对 URS 的响应。设计确认方面检查应与纯化水制

备、分配现场检查相结合，以确认系统设计的合理性。设计确认及系统设计方面应关注以下内容：URS 基本要求，应在新建水系统或水系统变更时，由使用者起草系统 URS，应规定水系统的规范标准。需要考虑并构建系统质量必需的要素（如 CQA、CPP）并将所有 GMP 风险降低到可接受的水平。URS 应是整个验证生命周期的参考要点。

- 检查纯化水制备和分配系统的所有设计文件（如 URS、相关图纸、功能设计说明、参数计算书、设备清单、仪表清单等）内容是否完整、可用且经过批准。应根据上述材料并结合实地检查，确认纯化水制备、储存与分配系统设计满足规范要求。

- 应对纯化水系统制备、储存与分配系统的设计能力进行确认：检查分配系统泵的技术参数及管网计算书，确认其能否满足使用点的流速、压力等需求，管路设计是否满足 URS 中坡度要求。

- 检查制备和分配系统中采用的设备、部件、系统仪表等规格、材质、结构、精度等是否满足 URS 和 GMP 要求。清洗和消毒方法是否能够涵盖制备和分配系统，消毒效果能否保证，并确保消毒方法不影响水质。检查关键参数是否有适当的仪表、部件对其进行测量，并有记录。

- 针对高致敏性药物、某些激素类药物、细胞毒性类、高活性化学药品以及生物（生化）药的生产线，检查企业是否通过采取必要的措施，防止因水系统设计对其他药物生产造成污染。如

设置独立的循环系统。对于生物(生化)药等生产线涉及有菌(毒)区的,检查企业是否采取必要的措施,防止有菌(毒)区的水系统对其他区域造成污染。

## (2) 安装确认(IQ)

安装确认(IQ)是通过现有文件记录的形式证明所安装或更改的纯化水系统符合已批准的设计和生产厂家建议和/或用户的要求。安装确认应关注以下方面:

- 检查水系统安装确认资料中与水直接接触材料的纸质证明性资料是否符合要求。

- 检查是否确认主要部件的型号、安装位置、安装方法是否按照设计图纸和安装说明进行安装。如过滤装置的规格型号、安装方法,取样阀的安装位置是否正确,储罐呼吸过滤器出厂、安装前完整性测试是否合格等。

- 检查是否保存安装时焊接资料,是否对焊接质量进行确认。

- 检查是否对水系统公用工程进行确认,如对电力连接、压缩空气、氮气、工业蒸汽、冷却水系统、供水系统等进行确认。对需进行防结露处理的管网(如常温循环系统的技术夹层管网)是否进行了保温处理。

- 确认在循环系统储罐顶部设置的喷淋装置是否可以全覆盖(如有)。

- 检查是否开展制药用水系统管路压力测试、清洗和酸洗钝

化的确认。

- 检查是否对制药用水系统坡度和死角进行确认，制定的坡度标准是否合理，系统管网的坡度应确保能在最低点排空。

- 检查是否对自控系统进行确认：自控系统的安装确认，一般包括硬件部件的检查、电路图的检查、输入输出的检查、人机接口（HMI）操作画面的检查、软件版本的检查等。

- 检查是否对仪器仪表进行校准：系统关键仪表和安装确认用的仪表是否经过校准并在有效期内。

- 现场检查循环泵是否为卫生型设计，并具有适当密封。如果有备用泵，检查其参数设置或管理方式是否可避免系统存在循环死角，保证两台水泵能够顺利切换及使用前的预冲洗或预消毒。

- 现场检查是否设置合理的取样位置及取样相关硬件设施。如制备的纯化水进入纯化水储罐前的取样点、各用水点以及总送水点、总回水点等位置。取样阀的设置应满足卫生型要求，取样阀位置设计应考虑与取样相关的内部和外部结构的合理性。

- 现场检查储罐与使用点之间是否为封闭的循环系统，并对循环流速进行控制。

- 现场检查总送水管是否设置在储罐底部最低点，排放口是否设置在纯化水储罐的最低处，且整个罐体不应出现使水滞留的部位。储罐未设置液位计量装置时，应有方法能有效地避免由于液位过高导致喷淋系统不能正常工作及溢流的产生。纯化水储罐

侧壁或底部如安装有取样阀，应进行风险评估。

- 现场检查主循环管路、使用点管路、储罐、仪表配件等是否存在死角、盲管；是否对死角、盲管等进行识别，并采取有效措施避免系统中微生物滋生。是否存在不同管径间变径的情况，企业选择的变径方式是否可以避免产生死角，是否对流速产生影响。应关注循环管路的管径与阀门连接方式的匹配性。

### (3) 运行确认 (OQ)

运行确认 (OQ) 是通过现有文件记录的形式证明所安装或更改的纯化水系统在其整个预期运行范围之内可按预期形式运行。检查过程应关注运行确认报告中以下内容：

- 检查是否对纯化水的预处理、制备系统和循环分配系统进行确认。根据系统的设计，确认相应的装置是否正常工作，如原水装置的液位控制以及机械过滤器、活性炭过滤器、软化器、反渗透、EDI 等，冲洗的流程是否和设计一致；是否对清洗与消毒功能进行确认；产水和储罐液位的联锁运行是否可靠，在消毒/运行过程中，原水泵、高压泵的频率是否可接受，各级 RO 的产水率、水质，以及总产水率、EDI 出水水质是否可接受等。

- 检查是否对循环泵和储罐液位、回路流量或回流压力的联锁运行功能进行确认，是否能够保证回路流速满足设计要求。

- 检查是否进行储罐喷淋球喷淋效果的确认，如储罐喷淋球是否能覆盖储罐内全部位置。

- 检查是否对循环能力进行确认。是否确认在线循环参数如流速、电导率等是否满足 URS 要求，是否保持湍流。

- 检查是否对峰值用水量进行确认。即分配系统的用水量处于最大用量时，是否确认系统供水足够，泵的运转状态是否正常，回路压力是否保持正压，回水流速是否符合要求，管路是否泄漏等。

- 检查是否对消毒功能进行确认，是否存在消毒死角或积聚残留的死水段，消毒程序关键参数（如温度、时间等）是否能够达到要求等。

- 检查是否对水质监测不合格时的联锁控制功能进行确认，例如在线监测不合格时的联锁排放功能等。

#### （4）性能确认（PQ）

为确保系统可靠、稳健及性能良好，纯化水性能确认宜采用三阶段方式，性能确认在第一阶段间和第二阶段间应为连续的，如有特殊原因在第三阶段间无法连续的，应评估影响因素与水质趋势变化，适当调整或延长确认周期，确保三个阶段涵盖不同季节的运转。验证计划应包含对原水（饮用水）和预处理系统关键质量属性（如污染指数、余氯等）的检测，并定期进行日常监测以符合质量标准。取样点和频次应基于书面风险评估来确定。

第一阶段应持续至少 2 周，应严格监测系统性能，总送、总回及全部使用点每天进行全项指标检测。开展第一阶段前应起草

相关 SOP，系统应连续运行，如发生失败或性能偏差，应遵循 SOP 进行严格的调查、分析、评价，所有验证结论应有科学的、充分的数据支持。完成第一阶段后，应完善所有的 SOP。

第二阶段应持续至少 2 周的进一步监测，总送、总回及全部使用点每天进行全项指标检测。取样程序一般应与第一阶段一致。第二阶段完成前生产的水可用于生产，前提是调试和第一阶段数据证明水质满足要求，且获得质量部门批准。

第三阶段应在第二阶段完成后，确保第一阶段、第二阶段和第三阶段时长至少 12 个月，涵盖不同季节的运转。取样和检测频率可降至前两个阶段确定的日常水平。完成第三阶段后，应进行系统回顾审核，包括趋势分析和性能评估。若发现不良趋势，需采取措施。第三阶段允许用水。此阶段数据应证明系统长时间运行的稳定性和可靠性。

性能确认应重点关注以下方面：

- 检查是否基于第一阶段和第二阶段应汇总各个取水点的监测数据，并不定期地核对在线监测数据与离线监测数据的趋势的一致性，对监测数据进行统计分析，确定水质监测的纠偏限和警戒限。

- 检查过程应关注验证时取样计划是否合理，如在取样计划中给出取样点选择的依据并规定各个取样点的取样频率。

- 关注取样方式是否合理，检查监测结果是否符合要求。

- 检查是否基于季节变化与时间因素对原水水质稳定性影响制定控制措施。

#### (5) 生命周期内验证状态的维持/再验证

对水系统进行定期维护后，企业可采用年度回顾等方式确保水系统维持验证状态。检查企业是否针对以下情况进行风险评估以确定是否开展再验证以及再验证的程度：

- 纯化水系统初始设计发生了重大设计变更。
- 系统计划性停机后重启。
- 系统性能不稳定并出现重大偏差。
- 系统重新制定了污染控制策略。

(6) 如涉及委托制水系统厂家技术团队或第三方公司进行（或协助）确认与验证的，应检查双方签订的协议，是否规定技术、质量要求等内容，明确双方所承担的质量责任，检查时应查阅相关协议、记录和培训等情况，验证方案及报告应由药品生产企业审核批准。本部分内容同样适用于注射用水系统及纯蒸汽系统，相应章节不再赘述。

## 2. 纯化水系统日常运行与维护保养方面

### (1) 水系统清洗、消毒

通常纯化水设备和管道消毒方法有化学消毒、巴氏消毒、紫外线消毒、臭氧消毒、蒸汽消毒、过热水消毒等，企业应通过风险评估确定适宜的清洗和消毒方法。现场检查过程中，应对以下

内容重点关注：

- 检查企业是否制定水系统清洁、消毒管理或操作规程，是否规定纯化水预处理、分配系统清洗消毒的方式与周期，检查是否对每次清洗消毒以及清洗消毒的关键参数（如温度、时间、清洗剂浓度等）进行记录，实际操作与规程规定是否一致。

- 检查规程规定内容与验证资料中内容是否相符，并能够证明系统所有相关部件消毒有效性。

- 纯化水系统如采用化学消毒方法，检查是否对化学消毒剂浓度、消毒后化学残留进行控制。

- 采用蒸汽消毒时是否设置有冷凝水排放及不凝气体的排放设施。

- 如使用紫外灯的水系统，检查是否对水系统使用的紫外灯（如有）进行独立监控，是否对紫外灯使用时间、强度进行规定、监测与记录，并制定更换周期。关注紫外线波长选择是否合理，石英管是否定期清洁，避免生物膜滋生。

- 应检查水系统中使用的材料是否耐腐蚀，是否与清洗、消毒方法和化学品兼容，如垫圈和密封件材质及老化等问题，是否采取必要的预防性维护措施。

- 检查是否建立预防生物膜形成的控制措施，是否制定生物膜去除的方法，去除条件是否合理（如是否控制去除过程温度、清洗剂浓度、时间等）。同时应关注系统在采用化学品进行消毒

/清洗后，恢复使用前应至少得到化学检测结果并批准，使用该系统的水生产的批次在考虑放行前，微生物、内毒素（如涉及）与不可接受微生物（如涉及）结果应得到确认。

## （2）纯化水系统的运行与维护

应对纯化水系统进行必要的预防性维护。典型的维护工作有：储罐的定期清洗与消毒，易损部件的定期更换（如阀门、垫圈、呼吸器等），除生物膜、再钝化等，多介质过滤器、活性炭过滤器、反渗透膜的彻底清洗及滤材更换，仪表检查、校验及更换等。检查要点包括但不限于：

- 检查是否建立水系统维护的操作规程，操作规程中维护计划是否合理、完整，是否涵盖系统各环节设备，包括多介质过滤器、活性炭过滤器等反洗周期/反洗条件（如过滤器前后压力），软化器再生的周期或再生的条件（如硬度范围），反渗透装置更换或维护条件，呼吸过滤器更换及完整性测试周期等。

- 检查储罐上是否安装不脱落纤维的疏水性除菌过滤器，检查过滤器维护记录，是否对滤芯进行定期完整性测试、更换，并有相应记录。检查是否采取有效措施保持过滤器干燥，防止过滤器阻塞和微生物滋生，维持过滤器的过滤功能。

- 现场检查常规的维护保养记录，系统出现异常时的维护保养记录。检查维护保养周期是否与文件规定一致。

- 检查关键组件或耗材更换、维护后是否采取必要的措施与

监测确保产出纯化水符合相关标准要求。

- 检查是否制定制备系统停机、启动时的相应操作规程，并经验证。

- 检查制水设备状态标识、输送管道的内容物名称和流向标识是否正确。

- 检查现场仪表及制水检验用设备的校验/检定情况，校验、检定标识是否清晰。

- 检查控制系统设备参数设置及运行情况，报警及处理措施记录是否与相应 SOP 一致。

- 现场检查包括产水量与质量、储存条件、循环温度、检验条件和操作、现场记录、清洗记录、消毒记录等，是否与操作文件和企业内控要求一致。

- 检查现场维护计划培训情况，操作人员熟悉程度。

### (3) 数据可靠性

系统产生数据应满足归属至人、清晰可溯、同步记录、原始一致、准确真实的要求，重点检查以下方面：

- 检查相关控制设备是否纳入计算机化系统进行管理，数据管理是否满足计算机化系统管理要求。检查计算机化系统的验证情况和电子设备的校验的执行情况。

- 追溯系统、辅助记录的可靠性、准确性、可追溯性以及纸质记录与电子记录数据的一致性与数据可靠性的相关操作，如关

键数据的复核、数据备份管理、电子设备和计算机化系统的用户权限管理、打印条的管理、电子系统的时间和时区修改权限控制及用于记录的钟表管理等。

- 由电子方式产生的原始数据应当显示数据的留存过程，包括所有原始电子数据的信息、相关的审计追踪等。

#### （4）变更、偏差、OOS 及纠正预防措施

应按照 GMP 及相关检查指南要求开展变更管理，进行偏差、OOS 调查，并制定相应的纠正预防措施。

检查企业是否能够准确识别纯化水系统相关的变更，是否对可能定义为变更的内容进行风险评估，根据其对水质量的影响决定是否按照变更程序管理。检查对初始的设计改变是否按照变更控制程序管理，如增加 EDI 装置、增加取样点等，是否根据变更程度对制水系统开展必要的再验证。

应检查是否能够准确识别偏差并及时开启偏差调查，如个别点位指标超限、流速过低、子循环支路过多等，偏差调查原因是否充分。是否对偏差、自检或外部检查结果、工艺性能和质量监测不良趋势等采取纠正和预防措施，并对其有效性进行评估。

#### （5）纯化水系统的年度回顾

应当至少每年进行一次纯化水质量回顾并形成书面报告，回顾内容充分合理。现场检查过程中，应对以下内容重点关注：

- 质量回顾至少包括以下内容：涉及的变更、相关 SOP 的执

行、系统确认和验证状态、系统预防性维护和故障检修记录、系统关键偏差和报警、系统日常监测数据结果、趋势、系统消毒程序、系统相关培训记录等。

- 检查质量回顾报告中的数据是否与原始数据一致。是否对异常趋势进行有效分析，并明确预防行动。

- 检查水系统的验证、年度监测数据是否有异常，微生物污染是否有异常，是否得到有效控制等。

- 应记录和审查警戒限的偏移，确定是否由于单一事件影响还是指示不良趋势或系统恶化。应对每个纠偏限偏离情况进行调查，并确定其根本原因及其影响程度。

### 3. 水质监测方面

完成系统第三阶段确认后，需综合评估系统性能，并依据结果制定日常监测计划。水质监测方面应对以下内容重点关注：

- (1) 检查是否制定各工序的合格标准和监测计划，并依照监测项目在相关岗位配备必要的试剂、仪器、器具，并记录各取样位置的监测结果。

- (2) 取样计划应反映 CCS 的要求，结合验证数据和历史趋势，应涵盖关键控制点、所有使用点，并规定时间间隔，以确保定期获取有代表性的水样用于分析。取样计划应基于确认数据制定，考虑潜在最差条件取样点，且对生产运行的纯化水系统，应确保每天至少取一个代表性生产使用点进行取样检测。检查取样

方法、取样点（对比制水和分配系统的示意图）、频次是否符合要求。取样人员资质应经培训并考核合格。

（3）检查是否对系统的关键参数进行在线监测，应检查在线监测仪器是否设置合理，是否经过校准并在校准有效期内，如有必要，应定期进行离线检测以对结果进行确认。水的温度对电导率测定有较大影响，关注企业电导率测定过程采取的相应措施是否合理。

（4）检查是否遵循《中华人民共和国药典》制定纯化水质量标准，是否制定关键参数的警戒限、纠偏限，警戒限、纠偏限设定是否合理。

（5）检查企业是否对偏离警戒限的异常情况进行记录和审核，包括调查确定偏离是否为单个（独立）事件，或结果是否表明不良趋势或系统恶化。是否对偏离纠偏限的每个异常情况进行调查，以确定可能的根本原因以及对产品质量和生产工艺的任何潜在影响。是否对因系统原因超出相关限度后所应采取的措施进行规定，如采取清洗、消毒或灭菌措施等。

（6）检查企业是否基于风险制定微生物监测计划，持续监测纯化水系统中的微生物数量。当监测结果异常或超出限度时，应进行偏差评估、调查并采取必要的纠正预防措施。企业应根据产品特点及水系统运行情况，额外关注不可接受微生物的检出与控制手段。当系统发现可能有生物膜产生时，需建立应急以及后

续的处置措施，避免对药品质量以及患者造成不利影响。

(7) 当非无菌原料药用于无菌制剂生产时，原料药生产工艺中最后分离和纯化步骤无法避免使用纯化水时，是否监测微生物、控制菌和内毒素，或采取适宜的合规措施进行控制。

(8) 企业可结合自身制药用水系统特点（微生物数量、类群等）及实际需求，选择适合快速微生物检测方法。当应用快速微生物检测方法时，其结果与传统方法相比某些参数如准确度等可能存在差异，应明确二者的相关性，关注对微生物监测数据的趋势分析，确保快速微生物检测方法对微生物污染风险的监测效果优于或者等同于传统方法。

## 七、注射用水检查要点

注射用水用于药物生产过程和药物制剂的制备，对无菌药品的质量有着重要影响，考虑法规及行业发展情况，本指南以蒸馏法及非蒸馏法两种制备工艺来进行注射用水相关内容的阐述。

### (一) 注射用水制备工艺概述

#### 1. 蒸馏法

蒸馏法是制备注射用水的首选方法，目前常用的设备包括多效蒸馏水机、热压式蒸馏水机。

多效蒸馏水机基于多级蒸发原理，根据设计不同又可分为沸腾式、降膜式、升膜式等。其主要制备流程是原水在冷凝器内被含蒸汽及蒸馏水的汽-液混合体加热，进入各效预热器被二次

蒸汽及蒸馏水加热，前效产生的纯蒸汽进入后续各效作为加热源产生更多纯蒸汽，纯蒸汽在二效开始冷凝成为注射用水，末效产生的纯蒸汽进入冷凝器壳程与冷凝的注射用水混合，经冷却后成为注射用水。

热压式蒸馏水机分为立式和卧式两种工艺，利用电机作为动力对蒸汽进行二次压缩、提高温度和压力后蒸发原水而制备注射用水，主要结构分为蒸发器、压缩机和预热单元三部分，其中，压缩机是核心零部件。其主要制备流程是进水在蒸发器的作用下被蒸发，产生的蒸汽再利用压缩机将一次蒸发后产生的二次蒸汽压缩，提高其热焓量及温度，然后将压缩后的二次蒸汽再送回蒸发器的壳程或管程，作为主要的加热源来加热未被蒸发的原水，经热能交换后，其本身冷凝下来成为注射用水。

## 2. 非蒸馏法

除蒸馏法外，企业可采用等同于蒸馏的纯化工艺如膜分离法、电去离子法（EDI）及其相互的组合制备注射用水，也可采用经验证的其他先进方法进行制备。

膜分离技术是一种与膜孔径大小相关的筛分过程，从分离精度上可划分为微滤、超滤、纳滤和反渗透四大类，其过滤精度为反渗透 > 纳滤 > 超滤 > 微滤。膜分离技术是以膜两侧的压力差为驱动力，以膜为过滤介质，在一定的压力下，当原液流过膜表面时，膜表面密布的许多细小的微孔只允许水及小分子物质通过而

成为透过液，而原液中体积大于膜表面微孔径的物质则被截留在膜的进液侧，因而实现对原液的分离和浓缩的目的。

电去离子法（EDI）是结合了电渗析与离子交换两项技术各自的特点而发展起来的一项新技术。利用电的活性介质和电压来达到离子的运送，从水中去除电离的或可以离子化的物质。EDI模块两端的电极提供了横向的直流电场，电流驱动水中的阳离子透过阳离子膜，阴离子透过阴离子膜，并防止阴阳离子由另一侧浓水室进入淡水室，进水中的阴阳离子在连续进入浓水室后被去除，高纯度的淡水连续从淡水室流出，其结果是降低了淡水室中水的离子浓度和增加了浓水室中水的离子浓度，从而使得淡水室中水的纯度越来越高。

## （二）注射用水储存、分配系统概述

注射用水的储存、分配系统将注射用水进行循环分配，满足不同使用点的用水需求。常见的注射用水储存、分配系统由注射用水储存系统、分配模块单元和用水点管道系统等构成。

注射用水储存系统用于调节高峰流量需求与使用量之间的关系，使二者合理地匹配。分配系统的主要功能是将符合质量标准的注射用水以连续循环的方式输送到各个工艺用水点，并保证其压力、流量和温度等工艺参数符合工艺生产要求。

注射用水储存与分配系统应基于 CCS，最大程度地降低微生物生长风险（例如在 70℃ 以上温度持续循环）。

### （三）注射用水系统检查要点

注射用水系统设计、安装、运行和维护的要求与上文纯化水系统类似，但注射用水对微生物、内毒素以及水的化学纯度有着更高的要求，注射用水的制备方式、循环温度的不同也决定了不同的风险控制策略，本指南在确认与验证、运行与维护保养、水质监测方面的现场检查要点主要基于当前蒸馏法制备注射用水的风险认知撰写，非蒸馏法制备注射用水可在以下方面进行参考执行，对非蒸馏法制备注射用水特有的现场检查要点单独进行描述。

现场检查要点包括但不限于：

#### 1. 确认与验证方面

应对注射用水系统的设计、安装、运行和性能等进行验证和确认，确保系统持续、稳定生产出符合标准的注射用水，并保存注射用水系统验证相关技术资料。

检查要点包括但不限于：

#### （1）设计确认（DQ）及系统设计方面检查

注射用水系统的稳健运行离不开良好的设计，在URS提出阶段以及设计阶段应当综合考虑生产要求，结合法规要求合理、科学地设计注射用水的制备系统、分配系统。设计确认及系统设计方面应关注以下内容：

- 检查相关设计文件，包括设计图纸、使用说明书、工艺用

水制备流程图、输送管道的设计图纸、技术文件等档案资料，结合现场检查情况，关注设计是否按照 URS 的要求进行了响应。

- 检查注射用水系统的 URS，是否在设计时考虑了以下方面，原水质量；注射用水的质量标准；用水量；制备系统的最佳产能，避免过于频繁的启动（停止）；排空和卸载功能；避免微生物污染的冷却或加热装置。

- 检查注射用水系统换热器的设计，应考虑使用安全型的换热器，如双管板、套管式，换热管设计应平整光滑、可排尽，以防止换热器对注射用水产生污染。换热器应采用连续循环回路或子回路，以避免系统中存在死水。

- 针对高致敏性药物、某些激素类药物、细胞毒性类、高活性化学药品以及生物（生化）药的生产线，检查企业是否通过采取必要的措施，防止因水系统设计对其他药物生产造成污染。如设置独立的循环系统。对于生物（生化）药等生产线涉及有菌（毒）区的，检查企业是否采取必要的措施，防止有菌（毒）区的水系统对其他区域造成污染。

## （2）安装确认（IQ）

检查注射用水系统的安装确认文件，制备系统的安装确认需对照竣工图纸及供应商提供的技术资料，检查安装是否符合设计及规范，分配系统的安装确认应确保直接接触的储罐、输送管道的材质不对注射用水造成污染和影响，安装确认中应关注以下内

容:

- 检查关键仪表是否为卫生型连接，材质、精度、误差是否满足相关要求，与产品接触的材料是否有材质证书，管道及配件、部件等粗糙度是否符合要求。

- 检查系统管道是否经过清洗、酸洗钝化，清洗效果与钝化效果是否符合要求，管路的连接方式是否为卫生型连接。

- 检查现场安装的仪表及验证测试仪表是否完成校准，并在有效期内。

- 结合现场检查实际，依风险可关注焊点图、焊接记录、焊工资质、氩气合格证书、焊接规程、焊机的校验、内窥镜记录及照片等。

- 检查水平管路坡度是否满足要求；储罐过滤器是否安装正确并且有完整性测试证明。

- 检查管路及系统的压力试验是否符合要求，系统的布局及管路是否存在死角、盲管。应关注循环管路的管径与隔膜阀连接方式的匹配性。

- 对自控系统按照设计资料进行确认，一般包括硬件部件的检查、电路图的检查、输入输出的检查、HMI 操作画面的检查、报警信息、软件版本的检查等。

- 检查分配系统取样口、用水点的设计及安装情况，是否考虑针对防倒吸情况进行设计，以确保防止取样口、用水点发生空

气或液体进入水系统的情况，防止引起微生物、内毒素/热原、微粒等内源性和外源性污染，如材质符合 316L、保证系统正压、合理规划系统峰值流量、离心泵的流量/扬程选型等。

- 现场对注射用水系统的布局设计以及管路进行检查，管道的设计和安装是否存在死角、盲管，管道坡度、系统配件等是否符合要求，罐体是否设计了合理的“最低排放点”。

- 检查是否在制备系统出口、分配系统回路设置温度、电导率传感器，当产水温度及电导率达不到要求，应不能进入或返回注射用水储罐进行使用。

- 检查是否对于低温储存/循环系统在安装施工阶段进行了防结露处理，任何裸露的不锈钢表面都极易结露，尤其是注射用水罐体封头处和用水点阀处。

### (3) 运行确认 (OQ)

检查注射用水系统的运行确认文件，运行确认是为了确定注射用水系统能够按照设定的参数运行，并产生符合标准要求的注射用水而进行的实际运行试验，运行确认中应关注以下内容：

- 检查是否对保证系统的安全措施进行确认，如急停、断电失电时，系统报警能够正确触发，连锁功能符合设计要求，急停后系统有报警信息，确认报警后，系统是否可正常工作，且系统数据不能丢失等。

- 检查是否对生产参数/生产能力进行确认，包括温度、电导

率、TOC、微生物、内毒素、压力、流速等是否满足需求标准/设计规格。正常启动设备后，在线监测或取样确认各单元运行及产水是否能达到设计要求，在线监测装置（如在线电导率仪、在线 TOC 分析仪等）是否正常运行。

- 检查是否对数据储存和传输进行确认，系统运行参数是否按照 URS 要求进行存储和传输。

- 检查是否对消毒进行确认。分配系统的消毒是否能够成功完成，是否存在消毒死角或积聚残留的死水段，温度和时间是否能够达到要求等。

- 检查是否对峰值量进行确认。分配系统的用水量处于最大用量时，检查制备系统供水是否足够，泵的运转状态是否正常，回路压力是否保持正压，回水流速是否符合要求、管路是否泄漏等（是否基于系统的最差条件验证峰值用水与制备系统的匹配性，如低液位）。

- 检查是否进行储罐喷淋球喷淋效果的确认，如储罐喷淋球是否能覆盖储罐内全部位置。

- 检查是否对液位控制功能进行确认，如低液位自动进水、高液位自动停止制水等。

- 检查是否对自动排放能力进行确认，如制水、回水不合格后是否能自动排放，排放阀设计是否合理。

#### （4）性能确认（PQ）

检查注射用水系统的性能确认文件。性能确认旨在通过客观证据，证明在规定的条件下，能持续地生产出符合标准的注射用水。与纯化水系统相同，注射用水的性能确认一般也分为三个阶段，三个阶段的相关要求及检查要点可见纯化水系统现场检查要点部分内容。

#### （5）生命周期内验证状态的维持/再验证

对水系统进行定期预防性维护后，企业可采用年度回顾等方式确保水系统维持验证状态。检查企业是否针对以下情况进行风险评估以确定是否开展再验证以及再验证的程度：

- 注射用水系统初始设计发生了重大设计变更。
- 系统计划性停机后重启。
- 系统性能不稳定并出现重大偏差。
- 系统重新制定了污染控制策略。

#### 2. 运行与维护保养方面

注射用水系统运行过程中应进行日常运行管理与维护保养，应对以下内容重点关注：

##### （1）注射用水系统清洗、消毒

• 检查注射用水系统清洁、消毒管理规程，应采用适当方法定期消毒，例如热水、过热水或纯蒸汽等，确定适宜的频次并予以验证。

- 应当按照操作规程进行清洗消毒，现场对操作人员提问，

查阅设备的清洗消毒电子记录及相关纸质记录；

- 检查企业是否建立预防生物膜形成的控制措施，是否制定生物膜去除的方法，去除条件是否合理（如是否控制去除过程温度、清洗剂浓度、时间等）。同时应关注系统在采用化学品进行消毒/清洗后，恢复使用前应至少得到化学检测结果并批准，使用该系统的水生产的批次在考虑放行前，微生物、内毒素（如涉及）、不可接受微生物（如涉及）结果应得到确认。

## （2）注射用水系统的运行及维护

- 检查注射用水系统定期维护的管理制度及记录。根据日常监测结果，关注系统运行及维护情况。涉及需计量、校验的仪表、器具应当定期计量、校验，并查阅相关证书。

- 委托制水系统厂家技术团队或第三方公司进行维护的，应检查双方签订的协议，是否规定技术要求、质量要求等内容，明确双方所承担的质量责任，查阅相关协议和记录。

- 对于高温储存/分配系统，检查使用低温用水时是否对主系统水温产生影响（例如，过多的子循环设计）。

- 检查储罐安装的呼吸过滤器滤芯的管理，完整性检测的周期要求及相关记录，是否在安装前和使用后进行完整性检测并定期更换。是否采取措施防止冷凝水聚集在呼吸过滤器的滤芯表面，若为呼吸过滤器安装加热套，要避免过热导致的滤芯损坏。

- 检查计划性停机或异常停机的管理规程，注射用水正常运

行后一般循环水泵不得停止工作，若停用，应建立并采用特殊标准操作规程制度在正式生产前开启系统并进行一定周期的水质监测，关注停机后的应对措施是否科学、合理，并经过验证。

- 检查企业是否定期对注射用水系统管路红锈/铁锈/元素杂质等情况进行检查，如在管路上评估选择不同的点位，参考相关指南对管道内壁污染情况进行分级或分类，是否依据风险必要时开展除红锈/铁锈/元素杂质、钝化等操作。

- 检查是否采取了预防红锈生成的相关措施，如采取合适的温度运行（如 70-80℃），制定合理的污染控制策略和预防性维护措施，或安装在线监测仪器等。

注射用水系统数据可靠性、偏差、变更、OOS/OOT 及纠正预防措施、年度回顾等要求与纯化水系统类似，可参考上文纯化水系统现场检查要点部分内容。

### 3. 水质监测方面

应当制定注射用水检验规程，明确检验项目、方法和检验周期，按照法规及相关标准要求对注射用水进行定期检验。应对以下内容重点关注：

- 检查注射用水的监测计划，是否定期进行持续的化学、微生物及细菌内毒素的监测，以确保水质持续符合药典要求。关注日常监测以及周期监测的项目、监测周期、监测点位，是否基于风险评估制定合理的监测计划。

- 取样计划应反映 CCS 的要求，结合验证数据和历史趋势，应涵盖关键控制点、所有使用点，并规定时间间隔，以确保定期获取有代表性的水样用于分析。取样计划应基于确认数据制定，考虑潜在最差条件取样点，且对生产运行的注射用水系统，应确保每天至少一个有代表性生产使用点进行取样检测。

- 检查取样的操作及样品的处理程序。应从使用点或专用取样点采集离线样品。所有水样均应使用生产程序中规定的相同方法采集，例如有些生产程序中规定了淋洗和排水程序。同时，取样操作也应避免额外污染样品。所取的样品如果不能立即处理，应存放在设定温度下，在规定时间内检测。样品存放的时间和条件必须经过验证后才可以接受，并在取样流程中明确。

- 在制水岗位现场对日常监测相关情况进行查看，包括现场的仪器、试液的使用，人员的培训实操情况。

- 检查企业是否根据风险选择注射用水系统的连续监测项目，如流量/流速、压力、温度、电导率和 TOC，传感器的安装位置应基于风险评估，关注在线监测趋势情况，关注部分在线监测项目与离线监测数据的趋势一致性。

- 检查制定的警戒限度、纠偏限度，初始的限度是否基于初始确认数据评估得来，后期根据系统的再确认、日常监测的趋势分析评估得来。检查企业是否基于风险制定微生物监测计划，持续监控注射用水系统中的微生物数量和种类。是否基于风险对分

离的微生物进行适当鉴定，以识别可能对工艺或产品构成威胁的微生物。当监测结果异常或超出限度时，应进行偏差评估、调查并采取必要的纠正预防措施。鼓励企业应用经验证、可替代的快速微生物检测技术。

#### 4. 非蒸馏法制备注射用水检查要点

对于非蒸馏法制备注射用水，企业应进行谨慎评估，除上文确认与验证、运行与维护保养、水质监测方面的检查要点可参考执行外，还需对以下内容重点关注：

（1）检查证明所用非蒸馏法等同于蒸馏法的评估及验证相关文件，重点关注非蒸馏法制备注射用水的微生物、内毒素水平，以及是否有定量数据的比较。

（2）检查是否对膜组件部分进水质量进行监控。

（3）检查膜组件的选择及管理，膜材质是否符合消毒工艺的验证，是否设计了对膜组件进行日常检查的系统，以检出可能导致严重污染事件的膜完整性问题，例如，通过在线电导率监测和膜压差监测，是否进行定期完整性的测试，是否规定了膜组件的最长使用时间。如选择单级反渗透工艺，应进行风险评估。

（4）检查在线监测设备的配置，如在线 TOC 分析仪、在线电导率仪，是否通过风险评估来确定在线监测点位，应考虑的位置至少包括系统进水、预处理下游、RO 膜出水以及最终出水等点位。

(5) 非蒸馏法设备的部件应定期进行清洗与消毒，清洗、消毒频次应根据风险管理原则和在系统确认期间收集的数据来确定。对于常温或低温储存/分配系统，应至少考虑组合消毒方法，如定期使用热力学消毒和化学消毒，对于化学消毒，应考虑化学物质的残留，如采用连续臭氧消毒系统，该情况下应对系统内臭氧浓度进行监测，并采取相应的臭氧浓度控制措施。

(6) 非蒸馏法有着更高的微生物污染风险，应使用在线或离线快速微生物检测方法作为控制策略，以能够针对系统污染迅速做出反应。

(7) 检查非蒸馏法制备系统的污染控制策略与预防性维护计划，可能包括前处理系统的再生、树脂的补充、过滤器的更换、垫圈/密封的更换、膜组件的更换等。

以上非蒸馏法制备注射用水的检查要点的撰写基于当前认知，在非蒸馏法制备注射用水的实践中应不限于以上条款，生产企业应遵循质量管理生命周期原则，依据质量风险评估确定风险控制措施并不断完善，确保注射用水质量能够满足药典等国家标准及法规要求，符合药品生产工艺需求。

## 八、纯蒸汽检查要点

纯蒸汽或清洁蒸汽属于直接影响蒸汽，是由蒸汽发生器生产而得的。纯蒸汽是指化学纯度有特殊要求的饱和蒸汽，不含任何化学添加物质（如氨、胂等挥发性化合物），主要应用于制药用

水系统、生物/发酵反应器、无菌制剂的配料与管路系统、除菌级过滤器、冻干机等重要设备与系统的微生物负荷控制。通常以纯化水为原料水，原料水通过纯蒸汽发生器或多效蒸馏水机的第一效蒸发器产生的蒸汽制成。纯蒸汽冷凝水应满足《中华人民共和国药典》注射用水标准，但应根据纯蒸汽的用途、影响质量严重程度及验证要求等因素，增加不凝性气体含量、过热度和干燥度的监测指标，如用于湿热灭菌的纯蒸汽（如湿热灭菌柜）应满足干燥度、过热度与不凝性气体含量的相关要求。

### （一）纯蒸汽系统概述

#### 1. 纯蒸汽的制备系统

纯蒸汽发生器是制备纯蒸汽的核心装备，通常由一个蒸发器、分离装置、预热器、取样冷却器、阀门、仪表和控制部分等组成，多采用工业蒸汽为热源，通过热交换器和蒸发柱进行热量交换并产生蒸汽，并通过有效的汽-液分离方式制得。原料水通过泵进入蒸发器管程与进入壳程的工业蒸汽进行换热，原料水蒸发后通过分离器进行分离变成纯蒸汽，由纯蒸汽出口输送到使用点。纯蒸汽的在线质量监测参数通常包括纯蒸汽输出的压力、温度及冷凝水的电导率监测。

#### 2. 纯蒸汽的分配系统

纯蒸汽分配系统主要包括分配管网和用汽点，其主要功能是以一定的压力将纯蒸汽输送到所需的工艺岗位，满足其流量、压

力和温度等需求，并维持纯蒸汽质量符合法规的相关要求。

纯蒸汽管道与阀门多采用 316L 不锈钢的部件进行建造。分配系统中冷凝水的不良聚集是纯蒸汽系统发生内毒素污染的潜在风险之一，且会给纯蒸汽分配系统带来严重的红锈等颗粒物污染腐蚀，纯蒸汽分配系统中的所有管道和部件应具有在设计和施工时，最大程度排尽管道内空气的能力。纯蒸汽发生器和分配管网系统通常采用 Ra (表面粗糙度) 小于  $0.6\ \mu\text{m}$  的材料进行组装，以延缓系统的高温腐蚀。纯蒸汽分配主管网的设计流速一般不超过  $40\text{m/s}$ ，分配系统的设计流速一般控制在  $20\sim 30\text{m/s}$ ，管道管件的连接应采用自动氩弧焊接、卫生型卡箍或高压无菌法兰，位于排放管道上隔断阀之后的仪表，应首选卫生型卡箍连接。

纯蒸汽用汽点阀门的供应管道通常被设计成是从顶部主管道到冷凝水疏水阀的一个分支，以防主管网冷凝水进入用汽点，同时分配管道需设置一定的坡度。蒸汽分配系统的用汽点可安装排不凝性气体的热静力疏水装置，分配系统中其他任何最低点处均需安装性能可靠的疏水装置。

## (二) 纯蒸汽系统检查要点

### 1. 纯蒸汽系统确认与再确认

#### (1) 设计确认 (DQ)

①纯蒸汽系统设计文件的审核：检查制备和分配系统所有设计文件是否满足 URS 要求，内容是否完整且经过批准。关键要素

是否考虑，如纯蒸汽制备出口是否设置电导率传感器及压力传感器；纯蒸汽分配系统管路末端及使用点是否设计了排水，排水管路是否设计为垂直安装，用汽点是否设计为先高于主管后下降；纯蒸汽水平管路是否设计了坡度等。

②纯蒸汽发生器的原水质量及供应能力。

③纯蒸汽使用点的用途、压力、流速（如有）等要求，评估系统设计是否满足各使用点以及峰值使用量。

④纯蒸汽系统材质的要求：纯蒸汽系统通常采用 316 或 316L 级别的不锈钢，至少采用机械抛光，纯蒸汽阀门需要卫生型设计，便于维护。

⑤纯蒸汽系统的在线监测及日常取样：通常对纯蒸汽发生器的出口通过在线冷凝器的方法监测电导率、出口温度和压力，分配系统需根据实际使用要求及潜在的风险来选择取样装置的类型，系统设计应保证能够离线取样，在关键取样点鼓励采用在线取样装置。

## （2）安装确认（IQ）

①纯蒸汽系统竣工版的工艺流程图、管道仪表图的确认：应该确认图纸上的部件是否正确设置，如取样阀、在线仪表、排水空气隔断等的安装位置、安装方向等。在线监测仪器仪表的校准及是否在校准期内。

②纯蒸汽系统关键部件的确认：检查系统中所有关键部件安

装是否正确，型号、技术参数是否与设计文件保持一致。

③纯蒸汽系统材质和表面光滑度：检查系统关键部件的材质和表面光滑度是否符合设计要求，阀门和管道连接的垫片是否能够耐受高温腐蚀，检查焊接记录及内窥镜影像资料等。纯蒸汽阀门应定期维护（清洗或更换）。

④纯蒸汽系统管路压力测试、清洗钝化的确认：需要确认压力测试、清洗钝化是否按照操作规程完成并且有文件记录。

⑤纯蒸汽系统坡度的确认：需要确认系统管网的平管路是否按设计要求保持相应坡度以保证冷凝水排空，并使用经校准的水平仪进行确认且保留记录。

### （3）运行确认（OQ）

①纯蒸汽系统检测仪器的校准：检查确认过程是否涵盖 QC 实验室检验仪器、在线监测仪器仪表的校准及是否在校准期内。

②纯蒸汽发生器自控系统的确认：

系统访问权限：检查不同等级用户的操作权限是否符合设计要求；

紧急停机测试：检查系统在各种运行状态中紧急停机是否有效，系统停后系统是否处于安全状态，存储的数据是否丢失；断电再恢复、时间准确性、程序备份与恢复、审计追踪等确认；

报警测试：系统的关键报警是否能够正确触发，其产生的行动和结果与设计文件是否一致。尤其注意公用系统失效的报警和

行动；

数据记录：数据的存储和备份是否和设计文件一致。

③纯蒸汽系统运行参数：将制备系统开启进入正常生产状态，检查在线生产参数是否稳定，是否满足 URS 要求。

④纯蒸汽分配系统确认：在正常生产状态下，各使用点压力是否满足工艺要求，在峰值用量下供给压力是否稳定，疏水器的疏水功能是否正常。

#### （4）性能确认（PQ）

①是否根据使用需求或以风险评估的方式确定性能确认的持续时间，如按照注射用水性能确认方式。

②性能确认是否涵盖以下内容：使用点和其他规定取样点的取样、检测和监测；演示操作、清洗、消毒和维护程序的性能；临时纠偏限和警戒限；测试失败程序；证明当系统按 SOP 运行时可持续生产并送出所需质量和所需数量的纯蒸汽。

③冷凝水是否参考《中华人民共和国药典》对注射用水的质量要求（微生物检测除外），部分应用场所（如湿热灭菌柜）是否附加对蒸汽质量的其他特殊要求，如不凝性气体、过热度和干燥度。

#### 2. 纯蒸汽系统日常运行及维护保养

是否明确原水的质量标准，是否根据用途制定纯蒸汽的质量标准。是否制定纯蒸汽系统管理规程，对纯蒸汽的制备、分配及

日常监测等内容进行规定；是否有已批准的书面维护计划、是否进行维护并记录。

### 3. 质量回顾分析

是否每年（或定期）进行一次纯蒸汽系统质量回顾（可基于数据分析调整系统设定的纠偏限和警戒限，必要时可调整相关SOP），综合性回顾内容全面，至少包括系统的变更、系统的确认状态、系统预防性维护和故障检修记录、系统关键偏差和报警记录、系统日常监测数据结果、趋势分析等。

### 4. 生命周期内验证状态的维持/再验证

纯蒸汽系统生命周期内验证状态未发生重大变化时，可采用回顾审核，来满足再确认或再验证的要求。当趋势出现渐进性变化时，应当进行评估并采取相应的污染控制策略与预防性维护措施。

## 参考法规、指南和文献

[1].WHO Good Manufacturing Practices:Water for Pharmaceutical Use, 2021

[2].EMA Guideline on the quality of water for pharmaceutical use, 2021

[3].2022年版《ISPE-良好实践指南：膜过滤法制备注射用水》

[4].2019年版ISPE手册：《非蒸馏法制备注射用水》

[5].WHO TRS No.1025 Annex3:Production of water for injection

by means other than distillation, 2020

[6]. ISO 22519:2023 Membrane-based generation of water for injection (WFI) [S]

[7]. ISPE Baseline Guide Volume 4: Water and Steam Systems. International Society for Pharmaceutical Engineering, 2019

[8]. PIC/S PI 009-4 Aide-Memoire – Inspection of Utilities, 2021

[9]. FDA Guide to Inspections of High Purity Water Systems 2016 年版

[10]. EU GMP Annex 1: Manufacture of Sterile Medicinal Products

[11]. ISPE Baseline Guide Volume 5: Commissioning and Qualification. Second edition, 2019

[12]. 《美国机械工程师协会-生物加工设备》2024 年版

[13]. 2017 年版 EMA 文件《非蒸馏方法制备注射用水问答—反渗透和生物膜及控制策略》

[14]. 《GB 50913—2013 医药工艺用水系统设计规范》

[15]. 《药品生产质量管理规范（2010 年修订）》

[16]. 2020 年版《中华人民共和国药典》二部

[17]. FDA CFR 211 制剂成品的 CGMP

[18]. ICH Q7 原料药的药品生产质量管理规范指南

[19]. 中华人民共和国《生活饮用水卫生标准》（GB 5749-2022）

- [20]. 《药品 GMP 指南第 2 版-厂房设施与设备》
- [21]. 2024 版 《ISPE-良好实践指南：水系统臭氧消毒》
- [22]. 《制药用水》张功臣主编. —北京：化学工业出版社，2021. 11
- [23]. USP-NF <1231>制药用水
- [24]. 2016 版《ISPE-良好实践指南：制药用水、蒸汽和工艺气体的  
取样》
- [25]. 郑光辉. 注射用水和纯蒸汽系统红锈的形成原因及处理方法  
[J]. 机电信息, 2015 (35): 25-27+51.
- [26]. 侯佳, 于恒宾, 智晓日. 制药用纯蒸汽质量的测试 [J]. 机电信  
息, 2016 (23): 20-24
- [27]. 王冠夺. 制药用水储存及分配系统的消毒与灭菌 [J]. 中国新技  
术新产品, 2019 (20): 79-80
- [28]. 《蒸汽灭菌器》（欧洲标准, EN285）
- [29]. 《不锈钢零件、设备和系统的清洗和除垢》(ASTM\_A380-2006)
- [30]. 《纯蒸汽发生器》(JB/T 20031-2016)
- [31]. 《不锈钢酸洗与钝化规范》(SJ 20893-2003)
- [32]. 《电子级水》(GB/T 11446.1-2013 )
- [33]. 《反渗透系统膜元件清洗技术规范》(GB/T 23954-2009)
- [34]. 《电去离子纯水制备装置》(HG/T 3982-2007)
- [35]. GB 50457-2019, 医药工业洁净厂房设计标准 [S]
- [36]. GB 28670-2012, 制药机械(设备)实施药品生产质量管理规范

的通则