

国内外监管机构对制药用水质量控制的要点分析

张帆, 刘福利, 董武军*

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022

摘要: 制药用水广泛用于药品生产过程和药物制剂的制备, 同时也被用作溶剂、冲洗剂等。制药用水的质量直接影响药品的质量, 与药品的安全息息相关。概述分析了中国、美国和欧盟制药用水的管理、质量控制要求及其差异, 同时探讨了制药用水分类、注射用水制法及制药用水微生物控制, 为国内制药用水相关技术标准建设及科学监管提供参考。

关键词: 制药用水; 质量控制; 微生物; 纯化水; 注射用水

中图分类号: R951 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2023) 01-0019-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.01.004

Analysis of domestic and foreign supervision of quality control of water for pharmaceutical use

ZHANG Fan, LIU Fuli, DONG Wujun

Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China

Abstract: Water for pharmaceutical use is widely used in the processing and manufacture of pharmaceutical products, but also used as solvent, washing agent, etc. Based on the impact of water for pharmaceutical use on drug safety, this issue discusses the differences between different countries about the quality control of water for pharmaceutical use and the classification of medicinal water, preparation of water for injection and microbial control of pharmaceutical water, which provide reference to establish technical standards and satisfied the current quality control for scientific supervision.

Key words: water for pharmaceutical use; quality control; microbial; purified water; water for injection

制药用水是药物生产中用量大、使用广的一种辅料, 广泛用于药品生产过程和药物制剂的制备, 同时也被用作溶剂、冲洗剂等^[1]。制药用水的质量直接影响药品的质量, 美国食品药品监督管理局(FDA)曾发布多起因制药用水微生物污染等导致的药品召回事件或者警告信^[2]。目前, 国内外主要药典均规定了制药用水的质量标准及相关要求, 但各国对制药用水的分类、制备方法及质量控制要求存在差异。本文汇总概括了中国、美国和欧洲制药用水的管理和技术要求, 并对其分类及质量控制的关键点进行了对比分析, 为国内制药用水相关技术标准建设及科学监管提供参考。

1 国内外制药用水的分类及相关规定

1.1 中国

《中国药典》2000年版(ChP 2000)首次收载制

药用水, ChP 2020规定制药用水依其使用的范围不同分为饮用水、纯化水、注射用水和灭菌注射用水。一般应根据各生产工序或使用目的与要求选用适宜的制药用水。药品生产企业应确保制药用水的质量符合预期用途的要求。

制药用水至少应符合饮用水的要求。饮用水为天然水经净化处理所得的水, 其质量必须符合现行中华人民共和国国家标准《生活饮用水卫生标准》^[3]。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方法制备的制药用水, 其质量应符合纯化水项下的规定。纯化水不得用于注射剂的配制与稀释。注射用水为纯化水经蒸馏所得, 应符合《中国药典》(ChP)细菌内毒素试验要求。注射用水必须在防止细菌内毒素产生的条件下生产、贮藏及分装, 其质量应符合ChP注射用水项下的规

收稿日期: 2022-09-28

第一作者: 张帆, 博士, 主要从事药品技术审评工作。E-mail: zhangf02@cde.org.cn

*通信作者: 董武军, 博士, 副研究员, 主要从事化学药品的药学审评工作。E-mail: dongwj@cde.org.cn

定。灭菌注射用水为注射用水按照注射剂生产工艺制备所得,临床上主要用于冲洗剂、注射剂配制的溶剂或稀释剂,其质量应符合ChP灭菌注射用水项下的规定^[1]。

中国《药品生产质量管理规范》(GMP)2010年修订版对制药用水的质量控制,制药用水系统的设计、安装、运行和维护以及制药用水的制备、贮存和分配等均有严格的规定及要求。同时明确制药用水应当适合其用途的规定,并符合ChP的质量标准及相关要求,同时明确制药用水至少为纯化水。纯化水、注射用水的制备、贮存和分配应当能够防止微生物的滋生,纯化水可采用循环,注射用水可采用70℃以上保温循环等^[4]。

1.2 美国

《美国药典》(USP)第1版收载了纯化水与注射用水,USP第23版增加了纯化水和注射水电导率和总有机碳(TOC)的测定,2018年修订版USP<1231>制药用水正式生效。现行的第2022年版《美国药典》(USP 2022)收载的通则<1231>制药用水包括散装水(bulk waters)、包装水(sterile waters, 无菌水)等,散装水包括纯化水(purified water)、注射用水(water for injection)、透析用水(water for hemodialysis)及纯蒸汽(pure steam);包装水包括灭菌纯化水(sterile purified water)、灭菌注射用水(sterile water for injection)、抑菌注射用水(bacteriostatic water for injection)、灭菌冲洗用水(sterile water for irrigation)、灭菌吸入用水(sterile water for inhalation);另外还包括其他类型的无氨水、无二氧化碳水、去离子水等。用于生产纯化水的最低质量水源为符合美国环保署、欧盟(EU)、日本或世界卫生组织(WHO)的饮用水,纯化水可通过去离子法、蒸馏法、离子交换法、反渗透法、过滤法等技术进行制备。注射用水是通过蒸馏法或采用等同或优于蒸馏法的方法进行制备^[5]。

美国现行药品生产质量管理规范(cGMP)没有直接规定制药用水的相关要求,但对制药用水系统提出了要求(如要求管道材质为316 L不锈钢、静止保存24 h内使用等),同时明确生产无菌药品时,最后冲洗用水的质量要达到注射用水的标准等^[6]。

1.3 欧盟

《欧洲药典》(EP)最早于1969年收载纯化水,1979年首次收录注射用水,2017年生效了等同蒸馏技术的方法用于注射用水的制备,2019年删除了高纯水并新增提取用水。现行版EP(EP 10.6)制药用

水包括纯化水、注射用水、提取用水。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进行制备,注射用水由纯化水经蒸馏法、反渗透法、超滤法、纳滤法、电去离子等方法制备得到的制药用水。纯化水分为散装纯化水(purified water in bulk)和包装纯化水(purified water in containers)。注射用水包括散装注射用水(water for injections in bulk)、灭菌注射用水(sterilised water for injections)。EP明确要求如果散装纯化水的电导率检测结果不符合规定要求,应开展元素杂质风险评估^[7-9]。

EU于2021年发布了更新的《制药用水质量指南》^[10],该指南用以指导人用、兽用制剂和原料生产时制药用水的选择,帮助申请人在申报药品上市及补充申请时准确选择制药用水的级别等。指南明确要求制药用水要满足EP的要求,对制药用水的纯化、贮存系统进行验证要求等,同时分别明确原料药生产、制剂、清洁或淋洗等的可接受最低水质要求,其中制剂制粒、片剂包衣和非无菌冻干前配方可接受使用的最低水质为纯化水,而无菌冻干前配方可接受的最低水质应为注射用水。

此外,EU《药品生产质量管理规范》(EU GMP)明确了制药用水的制备、贮存和分配等相关要求,新修订的“附录1”<无菌产品生产>还明确了注射用水系统应装备监测TOC和电导率等的连续监测系统,并要求作为直接灭菌用的蒸汽应符合相应要求。

2 制药用水质量控制要求

2.1 国内外药典制药用水质量控制一般要求

ChP、USP和EP均规定了制药用水的质量控制一般要求,散装纯化水、注射用水控制要求汇总见表1。对比分析显示ChP较EP、USP对硝酸盐、亚硝酸盐、不挥发物、重金属等控制项进行检查^[11];另外,EP明确如散装纯化水电导率不符合要求,应进行元素杂质评估,如用于透析液的制备还需检测铝元素和细菌内毒素。与EP、USP比较,ChP注射用水对酸碱度、氨、亚硝酸盐、不挥发物、重金属等控制项进行检测,EP明确用于制备透析液的散装注射用水应检测铝元素。ChP、USP、EP均规定纯化水中微生物每毫升不得过100 cfu,注射用水每100毫升不得过10 cfu。

2.2 制药用水关键质控项

2.2.1 电导率 电导率是表征物体导电能力的物理量,其值为物体电阻率的倒数,单位是 $S \cdot cm^{-1}$ 或 $\mu S \cdot cm^{-1}$ ^[1]。

表1 各国药典纯化水和注射用水的质控项对比

Table 1 Comparison of quality control for purified water and water for injection in pharmacopoeia of different countries

检查项	纯化水			注射用水		
	ChP 2020	EP 10.6	USP 2022	ChP 2020	EP 10.6	USP 2022
性状	无色澄清液体,无臭	—	无色澄清液体,无臭	无色澄明液体,无臭	无色澄清液体	无色澄清液体,无臭
酸碱度	符合规定	—	—	5.0~7.0	—	—
氨/%	0.000 03	—	—	0.000 02	—	—
易氧化物	符合规定 ^a	符合规定 ^a	—	—	—	—
硝酸盐	0.000 006%	2.0×10^{-5}	—	0.000 006%	2.0×10^{-5}	—
亚硝酸盐	0.000 002%	—	—	0.000 002%	—	—
电导率	应符合规定	应符合规定 ^b	应符合规定	应符合规定	应符合规定	应符合规定
TOC/(mg·L ⁻¹)	0.50 ^a	0.50 ^a	0.50	0.50	0.50	0.50
不挥发物/(mg·100 mL ⁻¹)	1	—	—	1	—	—
重金属/%	0.000 01	—	—	0.000 01	—	—
细菌内毒素(EU·mL ⁻¹)	—	<0.25 ^c	—	<0.25	<0.25	<0.25
微生物/(cfu·mL ⁻¹)	≤100	≤100	≤100	≤0.1	≤0.1	≤0.1
元素杂质	—	应符合规定	—	—	—	—
铝/(×10 ⁻⁹)	—	≤10 ^c	—	—	≤10 ^c	—

a-TOC和易氧化物检测两项选一;b-电导率如不符合要求需要进行元素杂质评估;c-用于制备透析液

a-total organic carbon or oxidisable substances; b-if does not meet the requirement for conductivity, elemental impurities is carried out; c-if intended for use in the manufacture of dialysis solutions

电导率是制药用水的关键质量属性,其与制药用水的纯度密切相关,纯度越高电导率越小。电导率可快速监测制药用水中电解质的总量,可反映水中氯化物、硫酸盐、钙盐、氨及二氧化碳等无机电解质含量。因此,各国药典对制药用水电导率均有明确规定,对于纯化水,ChP电导率控制要求与EP基本一致,较USP宽松,在25℃条件下ChP和EP电导率限度均为 $\leq 5.1 \mu\text{S} \cdot \text{cm}^{-1}$ (25℃),而USP严格为 $\leq 1.3 \mu\text{S} \cdot \text{cm}^{-1}$;对于注射用水,ChP电导率控制限度与USP、EP一致,在25℃条件下,限度均为 $\leq 1.3 \mu\text{S} \cdot \text{cm}^{-1}$ [1,12-13]。

ChP、USP、EP均收录了制药用水电导率测定方法,大多采用水-电解质二元混合体系的分析和总电解质浓度的测定,该检测方法快速、精确且操作简单,能在线实时监测水处理系统的工作情况。另外,要注意电导率与制药用水的pH值和温度有关,尤其温度对电导率测定值有较大影响,由于采用温度修正补偿方法所得结果误差较大,因此通常采用非温度补偿模式,基于实际温度或调节至指定温度(如ChP规定灭菌注射用水调节至25℃),根据测得的电导率值与温度(或pH值)对应的电导率限度规定值比较判断测定结论。

2.2.2 TOC TOC是表征制药用水中有机污染物

含量的指标,TOC和电导率已成为水质质量控制且能快速监测的重要指标。相较于化学需氧量(CODCr)、5日生化需氧量(BOD5)等方法,TOC更能准确、直接和全面反映水中总有机物的含量。制药用水中的有机物质主要来自水源、供水系统(包括净化、贮存和输送系统)以及水系统中菌膜的生长^[1]。较低水平的TOC值意味着水中有机物、微生物及细菌内毒素污染受到良好的控制。现行USP、ChP与EP对TOC的控制限度均为 $0.50 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ [1,14-15]。

ChP、USP、EP均收录了制药用水TOC测定方法,有多种方法可用于测定TOC,通常应要求TOC测定技术能区分无机碳(如水中的二氧化碳)和有机碳,能排除无机碳对测定的干扰,同时应满足系统适用性试验的要求。

2.2.3 微生物 制药用水在制备、储存和使用过程,易被微生物污染,微生物及其代谢产物会严重影响药品安全性,且水系统又比较复杂,因此制药用水必须基于风险管理理念,同时制定定期的微生物检测控制策略,以确保制药用水及产品的质量。需要注意的是水系统未保护的通气口、有缺陷的空气过滤器、破损的安全隔膜、经过未消毒的管道、未及时更换的活性炭、离子树脂(尤其是未及时更换)

及再生化学试剂等易引起制药用水的微生物污染^[5]。

ChP、USP与EP制药用水微生物控制方法上存在较大差异,主要差异为培养基和检查方法。对于纯化水ChP与EP均采用薄膜过滤法,而USP在推荐薄膜过滤法基础上,还允许采用平皿法用于微生物限度检查;注射用水各药典均将薄膜过滤法作为唯一的检查方法。R2A琼脂培养基用于ChP纯化水和注射用水的微生物限度检查。USP通则<1231>制药用水没有指定微生物限度检查用培养基和培养时间,明确了样品采集后尽快进行检测,如果无法在采集2h检测,样品应在冷藏(2~8℃)下保存,并在24h内进行检测。EP则规定散装纯化水微生物检测采用R2A琼脂培养基,包装纯化水微生物培养采用胰酪大豆胨琼脂培养基。

3 国内外制药用水监管差异对中国的启示

3.1 制药用水种类

现行USP收录的制药用水分类最多,不仅包括常规的纯化水、注射用水,还包括透析用水、纯蒸汽、灭菌吸入用水、无二氧化碳水、无氨水等。ChP收录的制药用水种类较少,覆盖面较窄,这给临床用药安全带来了较大风险,也难以适应行业发展,同时不利于科学监管。

比如对于使用量较大的透析用水或透析液制备用水,USP收录了透析用水,并在现行通则<1230>基础上进一步规定了电导率、TOC、细菌内毒素(1 EU·mL⁻¹)、微生物限度等控制要求^[16-17];EP也对用于制备透析液的纯化水和注射用水提出了细菌内毒素和铝元素等严格控制的要求。而ChP未收录透析用水,也未明确相关的质控要求,临床使用的透析用水执行《血液透析及相关治疗用水》行业标准(YY0572-2015),其规定了血液透析、血液透析滤过和在线血液滤过或在线血液透析滤过中制备透析浓缩液和透析液及血液透析器再处理所用水的最低要求,但未收入TOC控制,同时国内对于用于制备血滤置换液、腹膜透析液等品种的用水,通常没有对铝元素等进行针对性控制。

3.2 注射用水制法

ChP限定注射用水制法只能是蒸馏法,这与USP、EP中注射用水制法存在较大差异。USP、EP以及日本药典(JP 18)都可由蒸馏法与非蒸馏法制备注射用水,允许使用等同或高于蒸馏技术的纯化工艺,采用反渗透、超滤组合适当的其他膜分离等技术用于制备注射用水;同时,近年WHO、国际制

药工程协会(ISPE)也发布了《非蒸馏法制备注射用水》技术报告^[18],详细介绍和讨论了注射用水非蒸馏制法。膜分离技术是一种成熟的并已经在医药行业广泛认可和应用的纯化技术,其用于注射用水制备在欧美日已有实践经验,同时在经济性和生态环保方面具有明显的优势,有利于提高原水利用率和节能减排。国内外注射用水制法存在的差异,这给药品国际化生产和监管带来了极大的挑战,有必要对注射用水非蒸馏制法的必要性、技术难点、风险点和可行性等进行分析和探讨。

由于膜结构复杂以及膜分离技术通常在常温下运行,因此对于膜法制备注射用水的原水和生产过程的微生物和内毒素质量监控尤为重要。EP要求设计阶段应尽可能考虑减少微生物污染和滋生的风险,同时基于风险分析制定更为谨慎的控制策略确保微生物和内毒素的低风险并长期持续保持,如应配置快速微生物和内毒素质量检测技术作为整体控制策略的一部分,另外还要关注含氯等消毒剂对膜材的影响等。考虑膜技术存在的风险和生产商有限的实践经验,EP还要求生产商在非蒸馏法实施之前要通知监管当局。

3.3 微生物的控制

微生物限度结果易受检查方法、方法灵敏度、污染菌检出率和培养体系等影响。ChP制药用水微生物检查方法、培养条件等与USP、EP存在不同,可能造成检查结果存在差异。ChP与EP均规定采用薄膜过滤法作为纯化水微生物限度检查方法,USP纯化水检验时列举推荐了薄膜过滤法和平皿法。已有文献对比了两种微生物检测方法,薄膜过滤法相比平皿法更易于去除样本中的抑菌成分,同时薄膜过滤法可以检测更大的样本量更适合低污染水平的水系统,以保证所得到的数据更具有统计学意义;而平皿法具有费用低,检测方法较简便,微生物污染水平较高的水系统采用平皿法可得到更为准确的数据^[19]。ChP明确纯化水和注射用水微生物限度检查采用R2A琼脂培养基,而EP规定根据不同水样采用R2A琼脂培养基和胰酪大豆胨琼脂,USP则没有明确培养基种类。R2A琼脂培养基和胰酪大豆胨琼脂两种培养基的主要区别为R2A更适用于支持耐受氯气的微生物生长,属于低营养的培养基,而胰酪大豆胨琼脂用于营养要求较高的细菌培养。USP没有简单规定制药用水微生物污染控制方法,其控制思路是基于不同水系统以及不同阶段的微生物种类、数量等特征选择适宜的微生物检查

方法、样本量和培养条件,是指导性标准,有利于药品生产商建立适宜自身水系统的微生物控制策略。鉴于检查方法、培养条件等对制药用水微生物控制的直接影响以及国内外存在的差异,有必要对我国制药用水微生物限度检查和控制策略开展更加细化的研究。

另外用于非无菌水性基质药品生产的制药用水,还需根据产品特有要素、生产要素,进行不可接受微生物洋葱伯克霍尔德菌污染的风险评估,对洋葱伯克霍尔德菌群进行研究和检查,制定合理有效的控制策略^[20]。

4 结语

制药用水直接影响药品的安全,国内外都非常重视制药用水的质量控制和监管。伴随医药行业发展和中国药品监管的国际化进程,需要丰富国内制药用水分类、完善注射用水制备工艺和优化制药用水的微生物限度等项目控制,进一步健全我国制药用水标准体系,推进科学监管,保障药品质量,同时满足药品国际化生产需求和促进国际化监管。制药企业应高度重视制药用水质量控制的重要性,关注不同用途的制药用水质量控制的差异,依据药品及工艺要求选择相应的制药用水,并制定规范的制药用水内控标准和适宜的质量控制策略,以持续保障药品安全。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 四部. 2020: 33-34. Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume IV. 2020: 33-34.
- [2] FDA. FDA updates on multistate outbreak of Burkholderia cepacia infections [EB/OL]. (2016-12-10) [2022-07-10]. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-multistate-outbreak-burkholderia-cepacia-infections>.
- [3] 生活饮用水卫生标准 (GB5749-2006) [S]. 2006. Standards for drinking water quality (GB5749-2006) [S]. 2006.
- [4] 中华人民共和国卫生部. 药品生产质量管理规范(2010年修订)(卫生部令第79号) [EB/OL]. (2011-01-17) [2022-07-10]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/bmgzh/20110117120001434.html>.
- [5] The US Pharmacopeia [S]. Water for pharmaceutical produces (1231). 2022.
- [6] FDA. Current Good Manufacturing Practice (CGMP) Regulations [EB/OL]. (2020-09-21)[2022-07-10]. <https://www.fda.gov/drugs/pharmaceutical-quality-resources/current-good-manufacturing-practice-cgmp-regulations>.
- [7] European Pharmacopoeia. 10.6 [S]. Water, purified (0008). 2022: 4207-4208.
- [8] European Pharmacopoeia. 10.6 [S]. Water for injection (0169). 2022: 4203-4205.
- [9] European Pharmacopoeia. 10.6 [S]. Water for preparation of extracts (2249). 2022: 4206-4207.
- [10] EMA. Guideline on the quality of water for pharmaceutical use [EB/OL]. (2021-02-01)[2022-07-10]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-water-pharmaceutical-use_en.pdf.
- [11] 中国药典 [S]. 二部. 2020: 714. Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume II. 2020: 714.
- [12] The US Pharmacopeia [S]. Water conductivity (645). 2022.
- [13] European Pharmacopoeia. 10.6 [S]. Conductivity (2.2.38). 2022: 4758-4760.
- [14] The US Pharmacopeia [S]. Total organic carbon (643).2022.
- [15] European Pharmacopoeia. 10.6 [S]. Total organic carbon in water for pharmaceutical use (2.2.44). 2022: 79-80.
- [16] The US Pharmacopeia [S]. Water for hemodialysis applications (1230). 2022.
- [17] The US Pharmacopeia [S]. Water for hemodialysis. 2022.
- [18] WHO. Production of water for injection by means other than distillation [EB/OL]. (2020-04-21) [2022-07-10]. http://lib.shilinx.com/reader/filedownload?name=WHO_ECSPTR_1025_54th_report_202004.pdf.
- [19] 李珏, 洪利娅, 王知坚, 等. 制药用水微生物限度检查新方法的研究 [J]. 药物分析杂志, 2014, 34(2): 376-379. Li J, Hong L Y, Wang Z J, et al. Development of a new microbial limit testing method for pharmaceutical water [J]. Chin J Pharm Anal, 2014, 34(2): 376-379.
- [20] 张帆, 董武军, 史敬芬, 等. 非无菌水性基质药品中洋葱伯克霍尔德菌群控制的一般考虑 [J]. 药物评价研究, 2022, 45(7): 1261-1265. Zhang F, DonG W J, Shi J F, et al. Control considerations of Burkholderia cepacia complex in non-sterile aqueous drugs [J]. Drug Eval Res, 2022, 45(7): 1261-1265.

[责任编辑 李红珠]