EMA与我国不同用途制药用水质要求的对比分析

张 明，萧惠来*
国家药品监督管理局 药品审评中心，北京 100022

摘 要： 欧洲药品管理局（EMA）于2018年11月发布了“制药用水质量指导原则（草案）”，详细介绍了在人用、兽用制剂和原料药生产时，不同情况下注射用水的选择。介绍EMA该文件中对不同用途的水质要求，并与国内的相关要求进行对比，期望引起有关各方关注和思考，保障我国制药用水的质量，进而保证药品质量，保护用药者安全。

关键词： 欧洲药品管理局（EMA）；制药用水；注射用水；纯化水；提取物制备用水；质量要求
中图分类号： R944 **文献标志码：** A **文章编号：** 1674-6376（2019）05-0815-07
DOI： 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.05.002

Comparative analysis of EMA and NMPA in water quality requirements for pharmaceutical uses

ZHANG Ming, XIAO Huilai
Center for Drug Evaluation, National Medical Prodcts Administration, Beijing 100022, China

Abstract: European Medicines Agency (EMA) issued the "*Guideline on the quality of water for pharmaceutical use (Draft)*" in November 2018. This guideline is intended to provide guidance on the pharmaceutical use of different grades of water in the manufacture of active substances and medicinal products for human and veterinary. This paper describes the quality requirements in detail for different uses of pharmaceutical water in the guideline and compares them with the relevant domestic requirements. It is hoped that all parties concerned will pay attention to and think about it to ensure the quality of pharmaceutical water used in China, thereby ensuring the quality of drugs and protecting the safety of drug users.

Key words: European Medicines Agency (EMA); water for pharmaceutical use; water for injections; purified water; water for preparation of extracts; quality requirements

欧洲药品管理局（European Medicines Agency，EMA）于2018年11月15日发布了“制药用水质量指导原则（草案）”[1]，其目的是指导人用、兽用制剂和原辅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，如何准确选择制药用水的等级，并提供例证。其替代了2002年5月批准的“药用水质量指南解释”[2]及欧洲专利药品委员会（Committee for Proprietary Medicinal Products，CPMP）“关于生产肠外用疫苗用水质量的立场声明”[3]。本次修订主要考虑到《欧洲药典》的变更，包括3个方面：一是注射用水各论（0169）[4]中允许使用除蒸馏法外生产的注射用水，二是新的提取物制备用水各论（2249）[5]，三是高纯水各论（1927）将被删除。

目前中国尚没有类似的指导原则，本文详细介绍EMA该指导原则的主要内容，并与中国的相关规定进行对比，期望对我国制药用水质量的规范和有关部门监管有所启发。

1 EMA对不同用途制药用水的水质要求

1.1 背景

水是制药行业的主要用品之一，可用作辅料及容器设备和内包材的清洁剂，也可用于产品配制、合成、制剂生产过程等，根据用途不同对水质有不同要求。水质的控制，特别是微生物质量控制，是主要关注问题。制药行业投入了大量资源来建立和维护水纯化系统。《欧洲药典》提供了包括注射用水、纯化水及提取物制备用水等制药用水的质量标准。

2017年4月以前，注射用水的制备还仅限于蒸馏法。在与各利益相关方广泛协商后，《欧洲药

收稿日期：2019-02-25
第一作者：张 明，男，主管药师，主要从事药品审评工作。E-mail：zhangm@cde.org.cn
*通信作者：萧惠来，男，教授，主要从事药品审评工作。E-mail：penglai8051@aliyun.com

典》“注射用水”各论（0169）允许通过等同于蒸馏的纯化过程制备注射用水，例如可以通过配置了电除盐（EDI）、超滤或纳滤等技术的反渗透方法制备注射用水。《欧洲药典》9.1版公布了修订后的各论，并于2017年4月1日起生效。

《欧洲药典》的此项修订使其与《美国药典》和《日本药典》更接近。《美国药典》及《日本药典》中允许通过蒸馏或经证明“等同或优于蒸馏”和“通过蒸馏或反渗透和（或）超滤”的纯化工艺生产注射用水。

此外，欧洲药典委员会（European Pharmacopoeia Commission）通过了一项细菌内毒素检查的新政策。其体现在修订了5.1.10章的“细菌内毒素检查指导原则”以及通则各论“药用物质”（2034）[6]。因此，新的“药用物质”各论不再包括细菌内毒素检查（特殊情况除外）。如今，这方面内容包含在通则各论中，如各论“注射剂”（0520）[7]和“灌洗剂”（1116）[8]，其中包括了制剂热原控制限度的建议。同时，更新了术语及要求。

1.2 范围

本文件针对人用和兽用制剂和原辅料生产时不同级别用水提供指导，同时适用于新上市许可申请及相关变更的补充申请。

本指南也适用于先进疗法药物（ATMPs），及关键起始物料的制备，如无法进行终端灭菌的病毒载体和细胞治疗产品。对于ATMPs，建议申请人及相关厂商参照欧共体（European Community，EC）关于先进疗法药物ATMPs的《药品生产质量管理规范》（GMP）。

本指导原则也适用于临床试验药物。

本指南不包括：现场配制制剂、药剂师在使用前重新配制或稀释的情况（例如用于重新配制口服抗生素混合物的水以及稀释血液透析溶液的水），以及兽用药品由使用者配制的情况（例如绵羊浸液）。

本指南补充了“注射用水”各论（0169）修订后发表的“关于非蒸馏法生产注射用水的问答——反渗透和生物膜以及控制策略EMA/INS/GMP/443117/2017GMP/GDP检查员工作组”[9]。应将该指南及其问答一起阅读。

1.3 法律依据

本指南依据2001/83/EC号指令附件1的“引言”和“一般原则”第4和第5节以及2001/82/EC号指令附件1的“引言”和“一般原则”第2和第3节。

1.4 欧洲药典要求

《欧洲药典》提供了以下级别水的质量标准：注射用水、纯化水、提取物制备用水。

1.4.1 饮用水 饮用水没有药典各论，但是必须遵守有关饮用水的规定，饮用水的质量应符合98/83/EC号指令或主管部门规定。应在生产现场进行检测，以确认水质。除对水质有特殊要求外，饮用水可用于化学合成及制药设备清洁的早期阶段。饮用水是生产药典级水的原水。

1.4.2 注射用水 是生产注射剂的溶媒（散装注射用水），也可作为注射用无菌粉末的溶剂或注射液的稀释剂，用于注射剂的制备（灭菌注射用水）。

关于注射用水的生产和控制的详细描述，请参阅《欧洲药典》各论0169。应注意，按照《检查和信息交换欧共体规程汇编》[10]，在反渗透用水系统投入使用前，生产企业应通知其所在地的GMP监管部门。

1.4.3 纯化水 除另有规定外，纯化水用于制备无菌无热源以外的药品。纯化水如果满足细菌内毒素检测要求（《欧洲药典》各论0008）[11]，可以用于透析液生产。关于纯化水的生产和控制的详细描述，请参阅《欧洲药典》各论0008。

1.4.4 提取物制备用水 用于制备中药提取物（0765）[12]，其应符合《欧洲药典》“纯化水”专论（0008）中“散装纯化水”或“容器中纯化水”的章节，或符合98/83/EC指令中人用水质量要求。关于提取物制备用水的生产和控制的详细描述，请参阅《欧洲药典》各论2249。

1.5 制药用水质量

水纯化、存贮和分配系统的验证和确认是GMP的基本部分，是GMP检查中必不可少的部分。在申报资料中要讨论在原料药和制剂不同生产阶段所用水的级别。在决定水的级别时，要考虑制剂的特性、用途，以及水所使用的阶段。

表1～4提供了一些常规范例作为指南。

1.5.1 制剂中作为辅料出现的水 水是制剂中最常见的辅料，基于整体风险控制，根据产品的用途确定最低水质。

表1总结了无菌产品主要种类的用水要求。非肠道给药制剂要求使用注射用水，包括血液过滤、血液透析过滤和腹膜透析液。

无菌眼用制剂、鼻用制剂或耳用制剂和皮肤用制剂应使用无菌、无污染、无微生物生长的水。根据风险评估，可能需要使用比纯化水质量更高的水。

表1 无菌制剂用水要求

Table 1 Water quality requirements for sterile preparations

无菌制剂类型	最低水质要求
生物制品（包括疫苗和先进疗法药物）	注射用水
非肠道	注射用水
眼科（除ATMPs外）	纯化水
血液滤过液	注射用水
血液透析过滤液	
腹膜透析液	注射用水
灌洗液	注射用水
鼻用制剂或耳用制剂	纯化水
皮肤外用制剂	纯化水

非无菌制剂各主要类别的用水要求，除了非肠外用疫苗、少数喷雾剂及皮肤外用制剂外，纯化水适用于其他所有非无菌制剂。其中肠外用疫苗，为了确保其安全和产品质量（避免产品引入微生物），建议使用注射用水，除非肠外使用的某些非无菌兽用疫苗，可以接受纯净水。用于某些疾病（如囊肿纤维化）的喷雾剂，要求无菌无热原，这种情况下，应使用注射用水。皮肤外用制剂，在考虑化学成分和微生物质量等可变性前提下，经过合理证明和批准后，兽用滴剂等产品可以使用饮用水。

1.5.2 原料药和制剂生产用水，不包括处方中用作辅料的水 基于整体风险控制，根据生产阶段、后续处理步骤和制剂的性质确定水的级别。表2总结了原料药生产用水质量要求，最低水质要求中的饮用水，如果有更高的化学纯度要求，应使用纯化水；提取物制备用水，参阅《欧洲药典》各论2249“提取物制备用水”；肠外使用无菌制剂用纯化水，根据《欧洲药典》相关通则需要对原料药的细菌内毒素及微生物限度进行检查。

表2 原料药生产用水要求

Table 2 Water quality requirements for production of active substances (AS)

生产类型	产品要求	最低水质要求
最终分离和纯化前所有中间体的合成	原料药或其制剂没有无菌或无热原要求	饮用水
发酵培养基	原料药用于生产化药（半合成品，抗生素）	饮用水
发酵培养基和细胞培养基	原料药用于生产生物制品（疫苗和重组生物制品）	纯化水
所有步骤包括发酵培养基、细胞培养基、初始纯化、最终分离纯化	原料药用于生产ATMP；也适用于起始材料，如用于制造ATMP的病毒载体	注射用水
草药提取	原料药或制剂没有无菌或无热原要求	提取物制备用水
除最终分离和纯化外的步骤（发酵、初始纯化）	原料药是肠外使用的生物制品（不包括先进疗法药物）	纯化水
最终分离和纯化	原料药或制剂没有无菌或无热原要求	饮用水
最终分离和纯化	原料药为非无菌，并用于制备非肠外使用的非无菌疫苗	纯化水
最终分离和纯化	原料药为非无菌，但制剂无菌，非肠外使用	纯化水
最终分离和纯化	原料药无菌，非肠外使用	纯化水
最终分离和纯化	原料药非无菌，但制剂无菌，肠外使用	纯化水
最终分离和纯化	原料药（生物制品）在溶液中，非无菌，但制剂无菌，肠外使用	注射用水
最终分离和纯化	原料药为无菌，无热原	注射用水
最终纯化	原料药为生物制品，肠外使用	注射用水

表3总结了无菌、非无菌制剂生产用水质量要求。制粒所用的纯化水，在一些兽药的预混剂（如，制粒浓缩液）中，如果在考虑化学成分和微生物质量前提下进行了论证并获得批准，可以使用饮用水。

1.5.3 设备、包装容器清洁或淋洗用水 设备、包装容器的清洗通常属于GMP范围，在上市申请资料中不会详细描述。如需要，监管部门可要求其提供。

表3 制剂生产过程中用到、但制剂中不包含的水

Table 3 Water used during production of preparations but not present in final formulation

制剂生产	最低水质要求
制粒	纯化水
片剂包衣	纯化水
非无菌冻干前配方中所用	纯化水
无菌冻干前配方中所用	注射用水

用于设备、包装容器最终淋洗的水应与原辅料最后生产步骤所用水质相同。

表4总结了设备、包装容器清洁或淋洗用水质量要求。在线清洁(CIP);无菌产品最初淋洗,有一些容器(例如,滴眼液用到塑料容器可能不需要最初淋洗,因为淋洗可能会使得颗粒增加而适得其反),在有些情况下吹灌封系统(BFS)不能进行淋洗;无菌产品最终淋洗,如果设备用稀释的清洁剂洗涤或(和)用稀释的乙醇淋洗后干燥,则乙醇或清洁剂的稀释用水应与最终淋洗用水同质。

2 EMA与我国对制药用水水质要求的对比

上述EMA的指导原则详细介绍了EMA对制药用水的最新分类、质量要求以及各种情况下最低水质的要求。目前国内对制药用水的要求与EMA有一定差别。

首先从分类上,《欧洲药典》将制药用水分为4类,即饮用水、注射用水、纯化水、提取物制备用水。《中国药典》2015年版(本文涉及《中国药典》的相关内容均参考2015年版《中国药典》)中制药用水各论(0261)[12]明确规定"制药用水根据使用范围不同分为饮用水、纯化水、注射用水和灭菌注射用水。"

从分类上看,除提取物制备用水和灭菌注射用水上有区别外,其他分类相同。但水的制备要求、质量标准不尽相同。如:EMA允许通过等同于蒸馏的纯化过程制备注射用水,而《中国药典》2015年版要求"注射用水为纯化水经蒸馏所得的水",即注射用水的制备只能采用蒸馏法。

2.1 制剂中水质要求的对比

目前国内尚无类似的指导原则可供参考,但相关内容在《中国药典》及《药品生产质量管理规范》(2010年修订)[13]中有要求,与EMA制剂中对水质要求的对比见表5。目前国内对制剂中的作为辅料存在水尚无细致的规定,比如,鼻用制剂、耳用制剂、皮肤外用制剂中存在的水,以及生物制品、透析液、灌洗液中的水。

2.2 原料药及制剂生产中的水质要求对比

原料药或制剂生产中使用的水,生产中主要起到溶解、提取、精制等作用,并最终被除去。EMA与国内在原料药及制剂生产中的水质要求方面,各有优点(见表6)。我国对药材净制的漂洗用水及密封完整性测试用水要求更明确,MA对发酵培养基用水要求更细致,系统性更强。

2.3 清洗用水质要求的对比

清洗用水用于设备、包装容器的清洗,主要在药品生产质量管理规范中要求。在清洗用水质要求上,EMA与国内要求基本一致,见表7。

表4 清洁或淋洗用水

Table 4 Water used for cleaning or rinsing

设备、包装容器清洁或淋洗用水	产品类别	最低水质要求
初次淋洗	中间体和原料药	饮用水
最终淋洗	原料药	采用与原料药生产同质水
最初淋洗,包括在线清洁最初淋洗(适用时)	非无菌制剂	饮用水
最终淋洗,包括在线清洁的最终淋洗(适用时)	非无菌制剂	纯化水,如果制剂生产所用水质高于纯化水,则采用制剂生产用相同水质
最初淋洗,包括在线清洁的最初淋洗(适用时)	无菌产品	纯化水
最终淋洗,包括在线清洁的最终淋洗(适用时)	无菌,非肠外给药产品	纯化水,如果制剂生产所用水质高于纯化水,则采用制剂生产用相同水质
最终淋洗,包括在线清洁的最终淋洗(适用时)	无菌,肠外给药产品	注射用水

表5 制剂中的水质要求

Table 5 Water quality requirement in preparations

制剂类型	中国的水质要求	EMA的水质要求
普通药物制剂的配制溶剂	纯化水(《中国药典》0261)	纯化水
配制注射剂、滴眼剂等的溶剂或稀释剂	注射用水(《中国药典》0261)	纯化水(眼科、鼻用制剂或耳用制剂、皮肤外用制剂);注射用水(注射剂、生物制品、血液滤过液、血液透析过滤液、腹膜透析液、灌洗液)
注射用灭菌粉末的溶剂或注射剂的稀释剂	灭菌注射用水(《中国药典》0261)	注射用水
无菌药品配制	注射用水(药品生产质量管理规范)	纯化水(眼科、鼻用制剂或耳用制剂、皮肤外用制剂);注射用水(注射剂、生物制品、血液滤过液、血液透析过滤液、腹膜透析液、灌洗液)

表6 原料药及制剂生产中用水的比较

Table 6 Comparison on water used during manufacture of AS and preparations

生产类型	中国对水质的要求	EMA对水质的要求
普通药物制剂的试验用水	纯化水(《中国药典》0261)	纯化水
中药注射剂、滴眼剂等灭菌制剂所用饮片的提取	纯化水(《中国药典》0261)	无
饮片的提取	饮用水(《中国药典》0261)	提取物制备用水
非灭菌制剂所用饮片的提取	纯化水(《中国药典》0261)	提取物制备用水
药材净制时的漂洗	饮用水(《中国药典》0261)	无
非无菌原料药精制工艺用水	纯化水(药品生产质量管理规范)	纯化水;饮用水(原料药或制剂没有无菌或无热原要求)
无菌原料药精制	注射用水(药品生产质量管理规范)	注射用水(原料药为无菌,无热原);纯化水(原料药无菌,非肠外使用)
无菌原料药溶解用	注射用水(药品生产质量管理规范)	注射用水
密封完整性测试	注射用水(药品生产质量管理规范)	无
口服固体制剂包衣液配制	纯化水(药品生产质量管理规范)	纯化水

表7 清洗用水的比较

Table 7 Comparison on water used for cleaning/rinsing

设备、包装容器清洁用水	中国对水质的要求	EMA对水质的要求
制药用具的粗洗	饮用水(《中国药典》0261)	饮用水或纯化水
非灭菌制剂用器具的精洗	纯化水(《中国药典》0261)	纯化水,如果制剂生产所用水质高于纯化水,则采用制剂生产用相同水质
注射剂、滴眼剂等容器的精洗	注射用水(《中国药典》0261)	注射用水
直接接触无菌药品的包装材料和器具等最终清洗	注射用水(药品生产质量管理规范)	纯化水,如果制剂生产所用水质高于纯化水,则采用制剂生产用相同水质(无菌,非肠外给药产品);注射用水(无菌,肠外给药产品)
灭菌药液的配制过程中,直接接触产品容器的最终清洗	注射用水(药品生产质量管理规范)	注射用水
灭菌药液的配制过程中,直接接触产品容器的最初冲洗	纯化水(药品生产质量管理规范)	纯化水
用于注射剂生产以及设备和容器最终清洗	注射用水(药品生产质量管理规范)(《中国药典》0261)	纯化水,如果制剂生产所用水质高于纯化水,则采用制剂生产用相同水质(无菌,非肠外给药产品);注射用水(无菌,肠外给药产品)
在线系统清洗初次冲洗	饮用水或纯化水(药品生产质量管理规范)	饮用水(非无菌制剂);纯化水(无菌产品)
在线系统清洗最终冲洗	纯化水或注射用水(药品生产质量管理规范)	纯化水,如果制剂生产所用水质高于纯化水,则采用制剂生产用相同(非无菌制剂);注射用水(无菌,肠外给药产品)
口服固体制剂玻璃瓶最后冲洗	纯化水(药品生产质量管理规范)(《中国药典》0261)	纯化水,如果制剂生产所用水质高于纯化水,则采用制剂生产用相同水质
非最终灭菌小容量注射剂的灌装设备最终洗净	注射用水(药品生产质量管理规范)	注射用水
口服固体制剂玻璃瓶最初冲洗	饮用水(药品生产质量管理规范)(《中国药典》0261)	饮用水
A/B级洁净区内消毒剂和清洁剂配制	注射用水(药品生产质量管理规范)	无
直接接触无菌原料药包材的最后一遍清洗	经过除微粒过滤的注射用水(药品生产质量管理规范)	采用与原料药生产同质水

只是EMA的要求系统性更强；国内的要求较细致，但由于没有一个系统的指导原则，所以系统性稍差。

2.4 制药用水其他方面对比

除了在制药用水质要求的区别外，在其他方面欧洲与我国的要求也存在一定的差别，如制药用水的检测项目及检测标准方面。表8对比了《欧洲药典》[11]及《中国药典》[15]在纯化水检验项目及要求的异同，表9对比了《欧洲药典》[4]及《中国药典》[16]注射用水检验项目及要求的异同。

不仅欧洲与我国在制药用水的要求上有一定区别，我国对于制药用水的要求也不尽相同，比如在注射用水的储存方面，欧洲GMP[14]要求“注射用水的生产、储存和分配应防止微生物生长，例如在温度高于70 ℃的情况下不断循环。”中国GMP[13]第99条规定“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。”与欧洲GMP要求基本一致。但《中国药典》[16]规定“注射用水的储存方式和静态储存期限应经过验证确保水质符合质量要求，例如可以在80 ℃以上保温或70 ℃以上

表8 纯化水检验项目及要求的对比

Table 8 Comparison on purified water inspection items and requirements

检测项目	《欧洲药典》要求	《中国药典》要求
性状	无色澄明液体	—
酸碱度	—	符合规定
硝酸盐	不超过0.2×10^{-6}	＜0.000 006%
亚硝酸盐	—	＜0.000 002%
铝	不超过10 ppb，如果用于制造透析液	—
氨	—	＜0.00003%
电导率	＜4.3 μs/cm、20 ℃；＜5.1 μs/cm、25 ℃	＜4.3 μs/cm、20 ℃；＜5.1 μs/cm、25 ℃
总有机碳	＜0.50 mg/L	＜0.50 mg/L
易氧化物	—	符合规定
不挥发物	—	1 mg/100 mL
重金属	不超过0.1×10^{-6}	＜0.000 01%
微生物限度	100个/1 mL	100个/1 mL
细菌内毒素	如果用于制造透析液并且没有后续内毒素去除程序，＜0.25 IU/mL	—

表9 注射用水检验项目及要求的对比

Table 9 Comparison on water for injection inspection items and requirements

检测项目	《欧洲药典》要求	《中国药典》要求
性状	无色澄明液体	无色澄明液体；无臭
pH值	—	5～7
硝酸盐	不超过0.2×10^{-6}	＜0.000 006%
亚硝酸盐	—	＜0.000 002%
铝	不超过10 ppb，如果用于制造透析液	—
氨	—	＜0.00002%
电导率	＜1.1 μs/cm、20 ℃；＜1.3 μs/cm、25 ℃；＜2.5 μs/cm、70 ℃；＜2.9 μs/cm、95 ℃	＜1.1 μs/cm、20 ℃；＜1.3 μs/cm、25 ℃；＜2.5 μs/cm、70 ℃；＜2.9 μs/cm、95 ℃
总有机碳	＜0.50 mg/L	＜0.50 mg/L
易氧化物	—	—
不挥发物	—	1 mg/100 mL
重金属	—	＜0.000 01%
微生物限度	10个/100 mL	10个/100 mL
细菌内毒素	＜0.25 IU/mL	＜0.25 EU/mL

保温循环或4 ℃以下的状态下存放。”可以看出《中国药典》在“70 ℃以上保温循环”的基础上又增加了“80 ℃以上保温”及“4 ℃以下的状态下存放”两种储存方式。

3 结语

2017年6月中国成为国际人用药品注册技术协调会（ICH）正式成员。ICH的宗旨是协调不同国家间药品质量、安全性和有效性的技术规范。制药用水作为制药行业的主要用品之一，其质量是药品质量的重要影响因素。根据上文所述，我国在制药用水方面的要求与EMA还存在一定的差距，例如制药用水分类上没有将提取物制备用水单独分类，另外生物制品、透析液、灌洗液等制剂中的水质没有明确要求，还有制药用水的检验项目未对铝含量限度进行控制等。建议采取一些切实的措施提高我国制药用水的质量要求，比如，制定制药用水质量指导原则，以统一标准，规范行业，提高药品质量，保护用药者安全。希望此文能引起有关各方的关注和思考。

参考文献

[1] EMA. Guideline on the quality of water for pharmaceutical use Draft [EB/OL]. (2018-11-15) [2019-01-25]. https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline / draft-guideline-quality-water-pharmaceutical-use_en.pdf.

[2] EMEA. Note for Guidance on Quality of water for pharmaceutical use [EB/OL]. (2002-05-01) [2019-01-25]. https://www. ema. europa. eu / documents / scientific-guideline / note-guidance-quality-water-pharmaceutical-use_en.pdf.

europa. eu / documents / other / questions-answers-production-water-injections-non-distillation-methods-reverse-osmosis-biofilms_en-0.pdf.

[3] EMEA. CPMP PositionStatement on the Quality of Water used in the production of Vaccines for parenteral use [EB/OL]. (2003-10-20) [2019-01-25]. https://www. ema. europa.eu/documents/scientific-guideline/cpmp-position-statement-quality-water-used-production-vaccines-parenteral-use_en.pdf.

[4] Ph. Eur.9.0 [S]. Water for injections (0169). 2018: 3929-3931.

[5] Ph. Eur.9.0 [S]. Water for preparation of extracts (2249). 2018: 3932.

[6] Ph. Eur. 9.0 [S]. Substances for pharmaceutical use (2034). 2018: 1-3.

[7] Ph. Eur. 9.0 [S]. Parenteral preparations (0520). 2018: 871-873.

[8] Ph. Eur. 9.0 [S]. Preparations for irrigation (1116). 2018: 880.

[9] EMA. Questions and answers on production of water for injections by non-distillation methods - reverse osmosis and biofilms and control strategies EMA / INS / GMP / 443117 / 2017GMP / GDPInspectors Working Group [EB/OL]. (2017-08-02) [2019-01-25]. https://www. ema. europa. eu / documents / other / questions-answers-production-water-injections-non-distillation-methods-reverse-osmosis-biofilms_en-0.pdf.

[10] European commission. Compilation of Community Procedures on Inspections and Exchange of Information [EB / OL]. (2008-08-02) [2019-01-25]. https://www. ema. europa. eu / documents / regulatory-procedural-guideline / compilation-community-procedures-inspections-exchange-information_en.pdf.

[11] Ph. Eur. 8.6 [S]. Water, purified (0008). 2018: 3561-3563.

[12] 中国药典 [S]. 四部. 2015: 33.

[13] 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) [2019-01-25]. http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2174/300569.html.

[14] EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use [EB/OL]. (2008-11-25) [2019-02-17]. https://ec. europa. eu / health/documents/eudralex/vol-4_en.

[15] 中国药典 [S]. 二部. 2015: 579-580.

[16] 中国药典 [S]. 二部. 2015: 702.