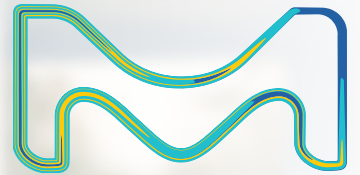


MERCK

# 制药行业检测用水 解决方案

符合2020版《中国药典》实验室用水要求



在美国和加拿大，默克的生命科学  
业务使用MilliporeSigma的名称

**Milli-Q®**  
Lab Water Solutions

# 水

是药物生产和检测过程中用量大、使用广的一种辅料或试剂，在制药行业各个环节中都不可或缺。2020版的中国药典也针对不同的分析方法，规定了不同的实验用水的要求，并把制药实验室用水作为一种重要的试剂进行管理和规范。

默克Milli-Q®作为全球知名的实验室超纯水制造商，结合国际和国内法规以及药典的要求，并针对广大制药实验室分析人员在实际操作中遇到的问题，通过对制药实验室用水的评估，选型，验证等角度进行深入解读，总结出“制药行业检测用水解决方案”这一实验室用水指南，来帮助制药分析人员更好的建设符合法规要求的实验室。

## Milli-Q® 制药价值新主张

### 可持续发展

- 节能环保
- 化学污染的减少
- 环境友好的UV灯



### 符合法规

- 可信赖的数据
- 减少风险
- 数据可追溯



### 售后支持

- 全球标准服务产品
- 电子化服务 — My Milli-Q®
- 中国化的服务

## 2020版药典涉及的水：

- 中国药典四部 0261 制药用水章节明确指出本版药典中所收载的制药用水，因其使用的范围不同而分为饮用水、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。
- 除此之外还包含 - 特定要求(非定义)的水，其中【特定要求的水是指：对处理工艺或水质指标有额外要求的水，通常用于质量控制(QC)环节的实验室试验用水等】。
- 制药用水的制备从系统设计、材质选择、制备过程、贮存、分配和使用均应符合药品生产质量管理规范的要求。
- 制水系统应经过验证，并建立日常监控、检测和报告制度，有完善的原始记录备查。
- 制药用水系统应定期进行清洗与消毒，消毒可以采用热处理或化学处理等方法。采用的消毒方法以及化学处理后消毒剂的去除了应经过验证。

## 制药行业实验室用水法规指南 2.0 ——良好实验室用水规范(GLWP)

### 什么是良好实验室用水规范？

- 良好实验室用水规范，又称 GLWP (Good Lab Water Practice) 是由实验室用水系统知名制造商德国默克集团 Milli-Q® 实验室纯水解决方案首次提出。
- 良好实验室用水规范综合了国内外相关法规 (如 cGMP, GMP, USP, EP, 2020 版中国药典等)，并结合广大用户需求帮助法规监管实验室分析人员更好的理解实验室用水法规要求。

### 良好实验室用水规范包括哪些内容？ 遵循良好实验室用水规范有哪些好处？

- 良好实验室用水规范包括对实验室用水的评估，进而选择合适的实验室用水系统，按照法规要求进行安装后，遵循 SOP 使用，并定期进行校验。
- 更准确的把握实验室用水法规要求，避免实验用水系统所带来的误差，更好的进行实验室管理和控制。



# 良好实验室用水规范(GLWP) — 评估

## 2020版中国药典制药用水

项目	纯化水	注射用水	灭菌注射用水
1 酸碱度	酸碱滴定不显色	-	-
2 PH	-	5.0 - 7.5	5.0 - 7.5
3 硝酸盐	与标准溶液比, 颜色不得更深	与标准溶液比, 颜色不得更深	与标准溶液比, 颜色不得更深
4 亚硝酸盐	颜色不得更深, $\leq 0.2\mu\text{g/ml}$	颜色不得更深, $\leq 0.2\mu\text{g/ml}$	颜色不得更深, $\leq 0.2\mu\text{g/ml}$
5 氨	颜色不得更深, $\leq 0.03\mu\text{g/ml}$	颜色不得更深, $\leq 0.03\mu\text{g/ml}$	颜色不得更深, $\leq 0.03\mu\text{g/ml}$
6 重金属	颜色不得更深, $\leq 0.1\mu\text{g/ml}$	颜色不得更深, $\leq 0.1\mu\text{g/ml}$	颜色不得更深, $\leq 0.1\mu\text{g/ml}$
7 电导率	$5.1\mu\text{S/cm@25}^\circ\text{C}$	$1.3\mu\text{S/cm@25}^\circ\text{C}$	$1.3\mu\text{S/cm@25}^\circ\text{C}$
8 TOC	$\leq 0.5\text{mg/L/ 氧化物 (不褪色)}$	$\leq 0.5\text{mg/L/ 氧化物 (不褪色)}$	-
9 不挥发物	$\leq 1\text{mg}/100\text{ml}$	$\leq 1\text{mg}/100\text{ml}$	$\leq 1\text{mg}/100\text{ml}$
10 微生物限度	$\leq 100\text{cfu/ml}$	$\leq 10\text{cfu}/100\text{ml}$	$\leq 10\text{cfu}/100\text{ml}$
11 内毒素	-	$\leq 0.25\text{EU/ml}$	$\leq 0.25\text{EU/ml}$
12 氧化物, 硫酸盐, 钙盐			不得发生浑浊
13 二氧化碳			不得发生浑浊
14 易氧化物			粉色不完全消失

## 2020版中国药典 特定要求的水

药典方法	TOC 检查用水	离子色谱	ICP - OES	ICP - MS	细菌内毒素检查
2020 版中国药典方法及实验用水规格 药典规定的水质标准	TOC < 100ppb, 电导率 < $1.0\mu\text{S/cm}$ ( $25^\circ\text{C}$ )	电导率 < $0.056\mu\text{S/cm}$ ( $25^\circ\text{C}$ , > $18.2\text{M}\Omega\cdot\text{cm}$ )	电导率 < $0.056\mu\text{S/cm}$ ( $25^\circ\text{C}$ , > $18.2\text{M}\Omega\cdot\text{cm}$ )	电导率 < $0.056\mu\text{S/cm}$ ( $25^\circ\text{C}$ , > $18.2\text{M}\Omega\cdot\text{cm}$ )	内毒素含量 < $0.015\text{EU/ml}$ (凝胶法) 或 $0.005\text{EU/ml}$ (光度测定法)



因此, 在制定实验室用水的用户需求标准(URS) 时, 不仅需要参考药典对纯化水的要求(一部分分析方法需使用纯化水), 考虑各类分析方法和试剂对水的规格指标要求, 以及通用标准法规对实验室用水的要求。

综上所述, 制药 QC 实验室应先明确本实验室所用到的分析方法和检测对象, 根据这些试验范围再确认试验用水的 URS, 以确保制取的实验室用水可满足质量控制的所有需求。针对多数制药 QC 实验室常见的分析方法和用水需求, 并且综合考虑了各药典及相关标准法规的规定, 可供参考的实验室用水规格要求见下表。

下表建议的制药实验室用水规格(供参考)

水质类别	理化类实验室	微生物类实验室	备注
电导率	$\leq 0.056\mu\text{S/cm}(25^\circ\text{C})$	$\leq 1.3\mu\text{S/cm}(25^\circ\text{C})$	
总有机碳	$\leq 50\mu\text{g/L}$	$\leq 100\mu\text{g/L}$	电导率 $\leq 0.056\mu\text{S/cm}(25^\circ\text{C})$ 即电阻率为 $18\text{M}\Omega\cdot\text{cm}(25^\circ\text{C})$ 时, 亦可用作去离子水、无氨水、无酚水、无溴水、无二氧化碳水等用途。
微生物	$\leq 100\text{cfu/mL}$	$\leq 10\text{cfu/mL}$	
颗粒	经过 $0.2\mu\text{m}$ 滤膜	经过 $0.45\mu\text{m}$ 滤膜	

# 良好实验室用水规范(GLWP) —— 选择

## 满足药典要求的制药实验室纯水



- RO/EDI 等技术确保水质稳定性
- 耗材纯化模块具备质量证书

完备纯化  
流程

全面精确  
监控

- 满足 ChP 要求的电导率监控
- 满足 ChP 要求的 TOC 监控

- 电阻率 = 18.2MΩ·cm
- TOC < 5ppb
- 细菌 < 0.1cfu/ml
- 无尺寸超过 0.22μm 的颗粒

多应用  
水质需求

整机验&  
仪表校准

- 整机可进行 3Q 验证
- 内置电导率计可校准

## 制药实验用水水质监控

### 一) 电导率监控

#### 2020 版中国药典对于电导率仪的要求:

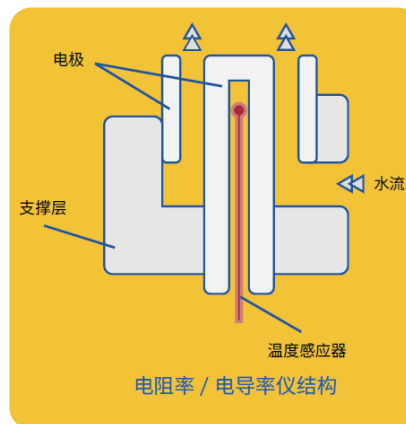
法规原文: 电导池常数必须在仪器规定数值的  $\pm 2\%$  范围内; 仪器最小分辨率应达到  $0.1 \mu\text{S}/\text{cm}$ , 温度对样品的电导率测定值有较大影响, 电导率仪可根据测定样品的温度自动补偿测定值并显示补偿后读数。

在 2020 版中国药典中对于规定了不同种类的制药用水的电导率数值, 并且测定制药用水的电导率必须使用经过定期校正的电导率仪, 同时电导率的变化和温度密切相关, 用于测定电导率仪还必须具备温度补偿测定功能。

### 默克推荐水质电导率监控

Milli-Q® 系统的高精度电阻率 (与电导率互为倒数) 检测仪具有以下特点和先进技术, 可确保屏幕上显示数值的准确性:

- 同轴电极的创新设计, 确保电极常数的稳定性
- 流通式无死角设计确保检测结果能够反映水中实际的离子浓度
- 低电极常数 ( $0.01\text{cm}^{-1}$ ) 确保低离子污染下的最佳检测精度, 符合中国药典要求
- 温度灵敏度达到  $0.1^\circ\text{C}$ , 可准确显示温度补偿的电阻率
- 电阻率检测异常会自动报警
- 设计遵循 USP § 645, EP (欧洲药典) 和中国药典的要求



## 二) 总有机碳监控 (TOC)

2020 版《中国药典》制药用水总有机碳测定法对于总有机碳测定的要求:

法规原文: 检测仪器需经过校正; 在线监测: 可方便地对水的质量进行实时测定并对水系统进行实时流程控制; 离线测定: 则有可能带来许多问题, 例如被采样、采样容器以及未受控的环境因素 (如有机物的蒸汽) 等污染; 总有机碳的仪器检测灵敏度: 最低检出限  $\leq 0.05\text{mg/L}$  (50ppb); 总有机碳检查用水总有机碳的含量低于  $0.10\text{mg/L}$  (100ppb), 电导率低于  $1.0\ \mu\text{S/cm@25}^\circ\text{C}$ 。

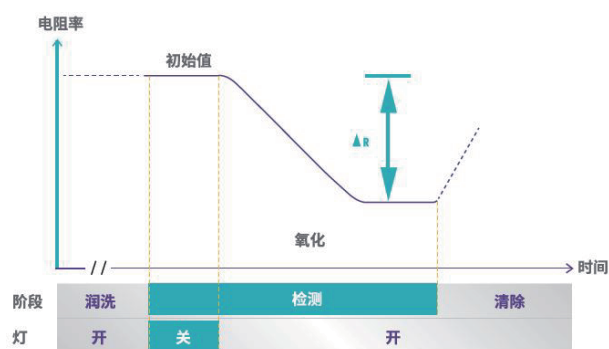
2020 版的中国药典规定纯化水和注射用水必须检测 TOC。在 2020 版中国药典中, 明确规定了总有机碳检测设备的检测灵敏度和总有机碳检测用水标准, 同时也对总有机碳的检测方式进行了比较, 离线检测带来污染问题即受到环境因素的影响, 因此对于总有机碳检测仪器而言, 最有效并且最准确的检测方式应当使用在线监测。

### 默克 Milli-Q® 推荐水质总有机碳监控

集成式 TOC 检测仪的检测范围 0.5-999.9ppb。设计考虑了 USP § 645, EP 和 2020 版中国药典适应性要求。这可以让您定期检查水的有机物含量, 真正实现有机物的准确监控以确保您的工作免受有机物影响。

- 满足中国药典 50 ppb 的最低检出限要求
- 满足制药检测纯化水检测要求 (50 ppb)
- TOC 检测仪中的钛电极可对该电导率的变化 (温度补偿到  $25^\circ\text{C}$ ) 进行持续监测
- 通过一系列精确的算法确保完全氧化, 并计算与该电导率变化相关的碳含量

A10° 石英传感器内部的 TOC 测量过程



# 良好实验室用水规范(GLWP) — 安装



## 标准化安装流程

**目的:** 遵循说明书中规定的安装SOP流程进行仪器的安装, 保证仪器能够按照出厂设计标准实现所有功能并达到各项水质指标。

**要求:** 由厂家专业培训且获得安装资质后的工程师进行标准化安装. 提供软件硬件更新或升级, 并提供技术支持。



- 拿到安装单, 与销售沟通了解安装注意事项, 例如安装单是否需要盖章等
- 与用户联系确认安装时间及安装要求
- 现场点货
- 安装系统并调试
- 进行交机培训
- 验收报告单签字
- 扫描后以邮件形式发出

### 必要性:

QC实验室制水设备作为重要的检验仪器设备和制药用水系统之一, 应当进行仪器设备的确认。

2020药典“0261 制药用水”规定: “制水系统应经过验证, 并建立日常监控、检测和报告制度, 有完善的原始记录备查”。

## 实验室制水设备的确认 (Qualification) 步骤和依据

根据GMP以及药典的要求, 全面的设备确认通常分为四个阶段, 每一步均需要以文件形式记录证明达到预定的目标。

- DQ(Design Qualification)设计确认: 标准产品无需提供
- IQ(Installation Qualification)安装确认: 提供安装测试文本记录系统安装描述
- OQ(Operational Qualification)运行确认: 提供系统运行测试文本, 测试每个报警, 校验水质及流量
- MP(Maintenance Performance)维护确认: 在文本中提供预防性维护记录
- PQ(Performance Qualification)性能确认: 由客户检查系统性能, 我们提供检查模板及项目内容

由厂家工程师完成

**IQ**

**OQ**

在初次安装时  
由客户检查系统性能

**PQ**

全年  
有工程师再确认: 一年/更换重要部件

**MP**

**OQ**

# 良好实验室用水规范(GLWP) — 使用

超纯水不单单是没有污染物的水，而是一种重要试剂。使用者在日常操作中必须严格遵循系统的运作管理，定期维护系统并监控水质，确保水质符合不同等级用水的规格和指标。不了解正确的使用方法就得不到正确的实验结果。

我们总结了使用（超）纯水必须遵守的四大原则：

1. 纯化耗材的定期更换
2. 纯水的保存和操作规范
3. 水质监控和记录
4. 系统的定期维护

## 系统的定期维护

**预防性维护计划会提前排除和发现潜在的设备故障!!!**

GMP 2010 版中，第五章第三节第八十条指出：应当制定设备的预防性维护计划和操作规程，设备的维护和维修应当有相应的记录。

### 建议制定一个维护计划：

- 定期预防性维护，建议一年两次
- 定期更换耗材，保障水质
- 定期做水质传感器（电导/阻率仪）校验，保障数据准确有效
- 定期更换系统管路和接头
- 服务计划



## Milli-Q® Service Plan — 更多组合满足您的不同需求

Content 内容	SERVICE PLAN TOTAL 全保服务	SERVICE PLAN ADVANCED 高级服务	SERVICE PLAN ESSENTIAL 基础服务
1x Preventive Maintenance (PM) Visit 预防性拜访	✓	✓	✓
1x Maintenance Kit 维护组件更换	✓	✓	X
Repair Visit (Labor + Travel) 维修拜访(工时 + 差旅)	ALL	1	X
Spare Parts 零配件	✓	X	X
MyMilli-Q®	✓	✓	✓
Re -Qualification MP/OQ (Labor +Travel) 再确认MP/OQ ( 工时 + 差旅 )	✓	✓	✓
Re -Qualification protocol 再确认流程	✓	✓	✓



# 良好实验室用水规范(GLWP) —— 校验

## 校准(Calibration)的法规依据——国内法规

- 中国药典2020版药典关于实验用水要求
- 法规原文:测定水的电导率必须使用精密的并经校准的电导率仪;根据仪器设计功能和使用程度,应对电导率仪定期进行校准

### 解决方案:

默克的超/纯水系统的电导率仪使用完全满足并优于中国药典规定的电导率仪参数;出厂时提供校准报告,并提供年度的校准服务。

- CNAS关于实验用水要求
- CNAS-CL10检测和校准实验室能力认可准则在化学检测领域的应用说明
- 法规原文:试剂和标准物质的验收:实验室应确保实验用水达到规定的质量要求。应定期检查水净化系统的性能以确认制备的水满足检测要求,并保存此类检查的记录

### 解决方案:

默克提供高品质且水质持续稳定的实验室用水,定期校正服务及水质和使用自动历史储存可以满足用满规需求。

## 再确认(Re-qualification)的必要性

### 新版GMP要求:

第一百三十九条要求检验仪器“保持持续的验证状态”。

第一百四十四条为“确认和验证不是一次性的行为。首次确认或验证后,应当根据产品质量回顾分析情况进行再确认或再验证”。

新版GMP强调要进行再确认、再验证,而不是一次通过确认或验证后就可以了。再确认和再验证的周期可根据产品质量回顾以及风险评估进行规划。美国及欧盟的cGMP也对验证总计划和再验证有类似规定。

### 实验室制水设备的再确认:

实验室制水设备的再确认通常包括维护程序(MP),OQ和PQ。由于制水设备需定期更换耗材以确保水质的稳定性,再确认的OQ和PQ工作应在完成耗材更换以及清洗等MP的操作后执行,并且以文件记录再确认的所有过程,以备检查所需。

# 化繁为简,得偿所愿

新型 Milli-Q® IQ 7003/7005/7010/7015

超纯水和纯水一体化系统

新型 Milli-Q® 是自来水进水的一体化实验室用水解决方案,旨在超越您极致的要求和期望——无论是提高生产率,还是减少对环境的影响。

除了直接从自来水水源提供**优质的 I 级和 II 级水**外,该系统还通过新加入的**智能纯水储存解决方案**,比以往更好地保护水的纯度,从而将水质保证提升到一个新的高度。

使用 Milli-Q® IQ 7003/05/10/15 系统,您可以**随时随地获得优质纯水**。该系统连接到符合人体工程学,且易于使用的 **Q-POD® 超纯水取水手臂**以及**新型 E-POD® 纯水取水手臂**。一个纯化装置可配备多达 4 个 POD,即使在远处的工作台上也可方便地取用纯水。



## 超纯水, I级水规格<sup>1</sup> (来自Q-POD® 取水手臂)

电阻率, 25 °C <sup>2</sup>	18.2 MΩ·cm
电导率, 25 °C	0.055 μS/cm
TOC	≤2 ppb (μg/L) <sup>3</sup> ; 通常 ≤5 ppb
微粒 <sup>4</sup>	无尺寸超过 >0.22 μm 的微粒
细菌 <sup>5</sup>	<0.01 CFU/mL
致热原(内毒素) <sup>6</sup>	<0.001 EU/mL
RNA酶 <sup>7</sup>	<1 pg/mL
DNA酶 <sup>7</sup>	<5 pg/mL
蛋白酶 <sup>7</sup>	<0.15 μg/mL
流量	最高2 L/min

## 纯水II级水规格<sup>1</sup>

电阻率, 25 °C <sup>2</sup>	>5 MΩ·cm; 通常10–15 MΩ·cm
电导率, 25 °C	<0.2 μS/cm; 通常0.1 μS/cm
TOC	≤30 ppb
产水流量	3 L/h (Milli-Q® IQ 7003) 5 L/h (Milli-Q® IQ 7005) 10 L/h (Milli-Q® IQ 7010) 15 L/h (Milli-Q® IQ 7015)

如果取自配有终端精制器的E-POD® 取水手臂, 则可实现以下水质规格:<sup>1</sup>

微粒 <sup>3</sup>	无尺寸超过 >0.22 μm 的微粒
细菌 <sup>4</sup>	<0.01 CFU/mL
热原质(内毒素) <sup>5</sup>	<0.001 EU/mL
RNA酶 <sup>6</sup>	<1 pg/mL
DNA酶 <sup>6</sup>	<5 pg/mL
蛋白酶 <sup>6</sup>	<0.15 μg/mL
流量	最高2 L/min



# 智触而生

## Milli-Q® IQ 7000 超纯水系统

适用于直接以二级/三级纯水作为进水生产超纯水的实验室，主要应用于液相色谱、原子吸收、ICP-OES、离子色谱、质谱、总有机碳检查等仪器分析实验及细胞和分子生物学实验。

- 简洁的取水方式
- 强大的水质报告功能
- 便捷的辅助定容模式
- 更稳定可靠的水质



### 产水水质

参数	值
电阻率	18.2 MΩ·cm @25°C
电导率	0.055 μS/cm @25°C
TOC(总有机碳)	≤2 ppb (μg/L) <sup>(3)</sup> , 典型值 ≤5 ppb (μg/L)
颗粒 (>0.22 μm)	无尺寸超过 0.22 μm 的颗粒 <sup>(2)</sup>
细菌总数	<0.01 CFU/mL <sup>(2,3)</sup> <0.005 CFU/mL <sup>(4)</sup>

- (1) 这些值是典型值，可根据进水中污染物的性质和浓度而变化
- (2) 使用 Millipak 和 Millipak Gold
- (3) 使用 Biopak
- (4) 使用 Millipak Gold 并在层流罩内操作



# 至纯之选, 由此开启

Milli-Q® IX 系统持续提供稳定的纯水以符合您的要求。

### 关键实验应用

- 微生物培养基的制备
- 组织学和细胞学染色溶液
- 免疫组织化学 (IHC)
- 凝胶电泳、蛋白印迹
- 免疫分析 (ELISA、RIA)
- 溶出度测试
- 生物需氧量 (BOD) / 化学需氧量 (COD)
- 紫外/可见光光谱
- 滴定

### 仪器设备供水

- 高压灭菌锅
- 洗瓶机
- 老化和稳定性测试仪
- 临床分析仪和染片机
- 氢气发生器
- 超纯水系统 (例如 Milli-Q® IQ 7000 系统)

### 基础实验室应用

- 样品制备 (稀释、提取等)
- 缓冲液和试剂的制备
- 玻璃器皿的冲洗



**纯净II级水规格<sup>1</sup>**

25 °C时的电阻率 <sup>2</sup>	>5 MΩ·cm;通常10–15 MΩ·cm
电导率, 25 °C	<0.2 μS/cm;通常0.1 μS/cm
TOC	≤30 ppb
产水流量	3 L/h (Milli-Q® IX 7003) 5 L/h (Milli-Q® IX 7005) 10 L/h (Milli-Q® IX 7010) 15 L/h (Milli-Q® IX 7015)

**来自带有终端精制器的E-POD® 取水臂, 可以达到以下水质规格:<sup>1</sup>**

微粒 <sup>3</sup>	无尺寸超过 >0.22 μm 的微粒
细菌 <sup>4</sup>	≤10 cfu/L
热原质(内毒素) <sup>5</sup>	<0.001 EU/mL
RNases <sup>6</sup>	<1 pg/mL
DNases <sup>6</sup>	<5 pg/mL
蛋白酶 <sup>6</sup>	<0.15 μg/mL
流量	最高2 L/min

1. 这些值是典型值, 随着进水中污染物的性质和浓度的不同而可能会有所不同。
2. 根据USP的要求, 电阻率也可以显示为非温度补偿的值。
3. 带Millipak® 或Millipak® Gold 终端精制器。
4. 带Millipak® 或Millipak® Gold 终端精制器 Biopak® 终端精制器(当在层流罩中安装和使用)。
5. 带Biopak® 终端精制器(当在层流罩中安装和使用)。
6. 带Biopak® 终端精制器。

**产品名称 货号**

Millipak® 0.22 μm终端精制器



无细菌和无颗粒的水

MPGP002A1

**Millipak® Gold 0.22 μm无菌终端精制器**



无细菌、无颗粒的水(经γ辐照)

MPGPG02A1

**Biopak® 终端精制器**



无热原、核酸酶、蛋白酶和细菌的水

CDUFBI0A1

**产品名称 货号**

LC-Pak® 终端精制器



用于痕量和超痕量有机分析的水

LCPAK00A1

**VOC-Pak® 终端精制器**



用于分析挥发性有机化合物的水

VOCPAK0A1

**EDS-Pak® 终端精制器**



适用于内分泌干扰物实验的水

EDSPAK0A1

上海  
上海市浦东新区东育路227弄3号  
前滩世贸中心(二期)C栋15-18层  
电话: (021)20338288  
传真: (021)50803042  
邮编: 200126

北京  
北京市朝阳区将台路甲2号  
诺金中心25层  
电话: (010)59072688  
传真: (010)59072699  
邮编: 100016

广州  
广州市天河区冼村路5号  
凯华国际中心1201-1204  
电话: (020)32255333  
传真: (020)32255380  
邮编: 510623

成都  
成都市锦江区人民南路二段1号  
仁恒置地广场1706室  
电话: (028)80740222  
传真: (028)80740227  
邮编: 610016



本资料中所有内容(包括但不限于产品图片、公司logo等)为德国默克集团所有, 未经允许, 任何人或实体不得擅自使用或转载。  
默克生命科学技术服务热线: 400 620 3333 或400 889 1988转2号线  
中国技术服务中心: [tscn@merckgroup.com](mailto:tscn@merckgroup.com)  
更多详情, 敬请登陆: [www.merckmillipore.com](http://www.merckmillipore.com)  
资料编号: 12/2020