

制药用水<1231>

引言

在药品、原料药和中间体，药典产品以及分析试剂的加工、制备和生产过程中，水被广泛用作一原料，组分和溶剂。此通用章节的信息提供了有关水的其它信息：未被包括在的水的专论中的属性，可以用以提高水质量的处理技术，以及在选择水源时应考虑最低水质标准的描述。

此信息章节并未打算替代现有的条例或指导，现有的这些条例或指导涉及 USA 和国际的（ICH 或 WHO）的 GMP 问题，工程指导或其它关于水的条例（FDA、EPA 或 WHO）指导。其内容有有助于使用者更好地理解制药用水问题以及一些仅针对水的微生物和化学问题。此章节并不是关于制药用水的一个全面综合性的文件。它包括在水的处理、贮存和使用时需要考虑的基本信息点。保证制药用水以及生产符合相适用的政府条例、指南和各种类型的水的药典标准是使用者的职责。

这些水的化学纯度的控制是很重要的，并且是本药典中各论的主要目的。与其它药典产品不同，大批量水专论（纯化水和注射用水）也限制此产品是如何被生产的，因为认为纯化过程的本质与完善程度与（水）最终的纯度直接相关。在这些个论中所列的化学属性应被看作为一组最低的规范要求。对于某些应用来说，可能需要更加严格的规范以保证适合其特定的用途。关于这些水的适当应用的基本指导可以在正文中找到，并且在本章节中给出更进一步的解释。

对于很多水的用途来说，控制其微生物质量是很重要的。由于健康与安全的原因，所有具有药典标准的包装形式的水要求是无菌的，因为这些水的一些预期用途有此要求。USP 认为大批量专论水的微生物规范是不适当的，并且未被包括在这些水的专论中。这些水可以被用于不同的用途，一些要求严格的微生物控制，而一些却未要求。对于一给定大批量水来说，所需的微生物规范取决于其用途。对于一些没有相关规范和检测的使用者来说，将不必需负担此难于控制的（水的微生物）属性的单个规范。然而，一些应用可能需要甚至更加严格的微生物控制，以避免微生物的繁殖，而微生物在水的纯化、贮存和分配过程中无处不在。当涉及“有多种用途的”或连续的水供应时，一个微生物规范将是不合适的。典型的，微生物规范用至少用 48-72 小时产生数据的实验方法来评估。因为制药用水是用连续的过程来生产，并且生产后立即用于产品和生产过程，在得到最后的实验结果之前，水很可能已经被使用了。如果不符合药典规范，那么要求调查对在上次取样的合格试验结果与随后取样的不合格试验

结果之间所生产的所有产品批次的影响，并做出放行/拒收的决定。因为分析结果而导致的延迟，从而产生的技术与逻辑问题不排除使用者对微生物规范的需求。因此，这样的水系统需要在一受控状态下运行并保持在受控状态下，要求此系统被验证，以提供操作稳定性的保证，并且根据已制订的预警限和纠偏限对微生物属性进行定量的监测，而预警限和纠偏限将会提供系统控制的早期指示。水系统验证，预警/纠偏限以及规范被包括在此章节中。

水源所考虑的问题

为保证符合某些最低限度的化学与微生物质量标准，在原料药生产中所用的水，或不同类型的纯化水制备时所用的源水必须符合由美国环境保护署颁布的国家初级饮用水条例（NPDWR）（40 CFR 141）中的要求，或符合欧洲或日本的饮用水条例，或符合 WHO 饮用水指南。关于某些有机和无机污染物类型与数量的限度能够保证水将仅含有少量的、安全数量的潜在的有害化学物质。因此，水的预处理系统将被挑战以去除的少量的这些潜在的难于去除的化学物质。并且，在源水阶段有害化学污染物的控制可以消除在水被进一步净化后某些特殊检测的需要（例如，三卤甲烷和重金属）。

饮用水的微生物要求可以保证不含有大肠杆菌，如果确定大肠杆菌来源于排泄物，那么可能预示着可能存在其它潜在的致病性微生物和排泄物的病毒。符合这些微生物要求并不排除存在其它的微生物，如果在一原料药或制剂产品中发现这些微生物，将被认为是有害的（不希望出现的）。

为实现微生物控制，自来水公司向饮用水中加入了消毒剂。为此含氯的和其它氧化物已被使用了数十年，并且一般认为这些物质对人类是无害的。然而，这些氧化剂可以相互作用，出现具有消毒作用的副产物（DBPs），例如三卤甲烷（THMs，包括氯仿，溴二氯甲烷，二溴氯甲烷）以及卤代乙酸（HAAs，包括二氯乙酸和三氯乙酸）。所产生的 DBPs 量根据所用的消毒剂的量与类型而变化，并且在水中所发现的有机物的类型与数量可以随季节而变化。

由于认为在饮用水中高含量的 DBPs 对健康有害，因此，饮用水条例要求将它们控制到一般说来可以接受的无害的水平。然而，取决于用来进一步纯化的单元操作，在源水中的少量的 DBPs 可能会被带入最后的水中。因此，在实现有效的消毒作用时，在源水中具有最低限度的 DBPs 是很重要的。

在饮用水中的 DBP 水平可以通过使用这些消毒剂，例如臭氧、氯胺或二氧化氯，来降至最低。例如氯，它们的氧化性质足以破坏预处理单元操作，并且必须在预处理早期被去除。完全去除这些消毒剂中的某些消毒剂可能是有问题的。例如，氯胺在消毒过程中或预处理去除过程中会被降解，因此释放出氨，氨会被带入到最后的水中。预处理单元操作必须被设计和操作，以充分去除消毒剂，饮用水中的 DBPs 以及有害的消毒剂降解产物。如果被设计用

以去除氯的单元操作没有警告，没有用含氯的来自市政（市政部门被强制要求停止用氯来消毒，以符合非常严格的 **EPA** 饮用水 **THM** 规范）的饮用水进行挑战，那么可能会出现一系列的问题。除氯工艺可能不能完全去除氯胺，氯胺能不可逆转地破坏下游的单元操作，而且在此过程过程中释放出的氨可能会通过整个预处理，并且使用最后的水不符合药典的电导率规范。如果饮用水的消毒剂发生了变化，那么纯化过程必须被重新评估，强调需要在制药用水生产商和饮用水提供者之间建立一良好的合作关系。

水的类型

有很多种不同级别的制药用水。一些在 **USP** 正文中被描述，**USP** 正文规定了其用途，制备时可以接受的方法以及质量属性。这些水可以被分为两大类，批量水（典型地，在使用的工厂进行生产），和被包装的水（被生产、包装和灭菌，在有效期内保持其微生物质量）。有几种特定类型的被包装水，在指定的应用、包装限度和其它质量属性方面有所不同。

也有几种类型的水，在正文中没有涉及。这些是所有的批量水，只根据所描述的目的给出名称。这些水中的很多被用于指定的分析方法。相关的内容可能没有详细说明或指明某些质量属性或制备方法。这些非专论的水可能不必严格遵守所描述的或所指明的制备方法或属性。借助于其它方法生产的水或通过其它实验属性来控制的水，可能同样满足这些水的预期用途。保证这些水（即使不是按所述的来生产和控制）适合其它预期用途是使用者的职责。无论在药典哪个地方用到“水”这个词，而没有其它描述性的形容词或字句，其含义是可使用比纯化水更低级别的水。

接下来的内容是对不同类型制药用水的一个简短的描述以及制药用水的重要作用或用途。图 1 可能会有助于理解某些类型的水。

大量的专论中的水和蒸汽

下述的水一般是用多个单元操作水系统来生产的大量的水，并且通过管路系统被分配到同一工厂的使用点。这些特定的制药用水必须符合相关专论中所规定的属性。

纯化水—纯化水（参见 **USP** 正文），在非注射用制剂的生产被用作一个辅料；并且可以用于其它药物应用方面，例如可用作某些设备以及非注射用产品相接触的组分的清洗。除非另有说明，纯化水也可被用于所有的检查实验与含量分析（在指明用水的时候）（见凡例）纯化水在整个 **USP—NF** 中被提及，**regardless of the font and letter case used in its spelling ,water complying with the Purified Water monograph is intended.** 纯化水必须符合离子的和有机的化学纯度的要求，而且必须能够预防微生物的繁殖。用来生产纯化水的源水的最低要求是饮用水。源水可以通过单元操作来纯化，单元操作包括去离子作用、蒸馏、离子

交换、反渗透、过滤或其它适宜的纯化操作。纯化水系统必须被验证，以便能够可靠地、连续地生产和分配合格的化学与微生物纯度的水。在环境条件下纯化水系统特别容易形成粘着力强的微生物膜，流出的水中不希望有能生长发育的微生物或内毒素，但微生物膜是其来源。这些系统要求经常消毒和微生物监测，以保证在使用点的水符合适当的微生物质量指标。

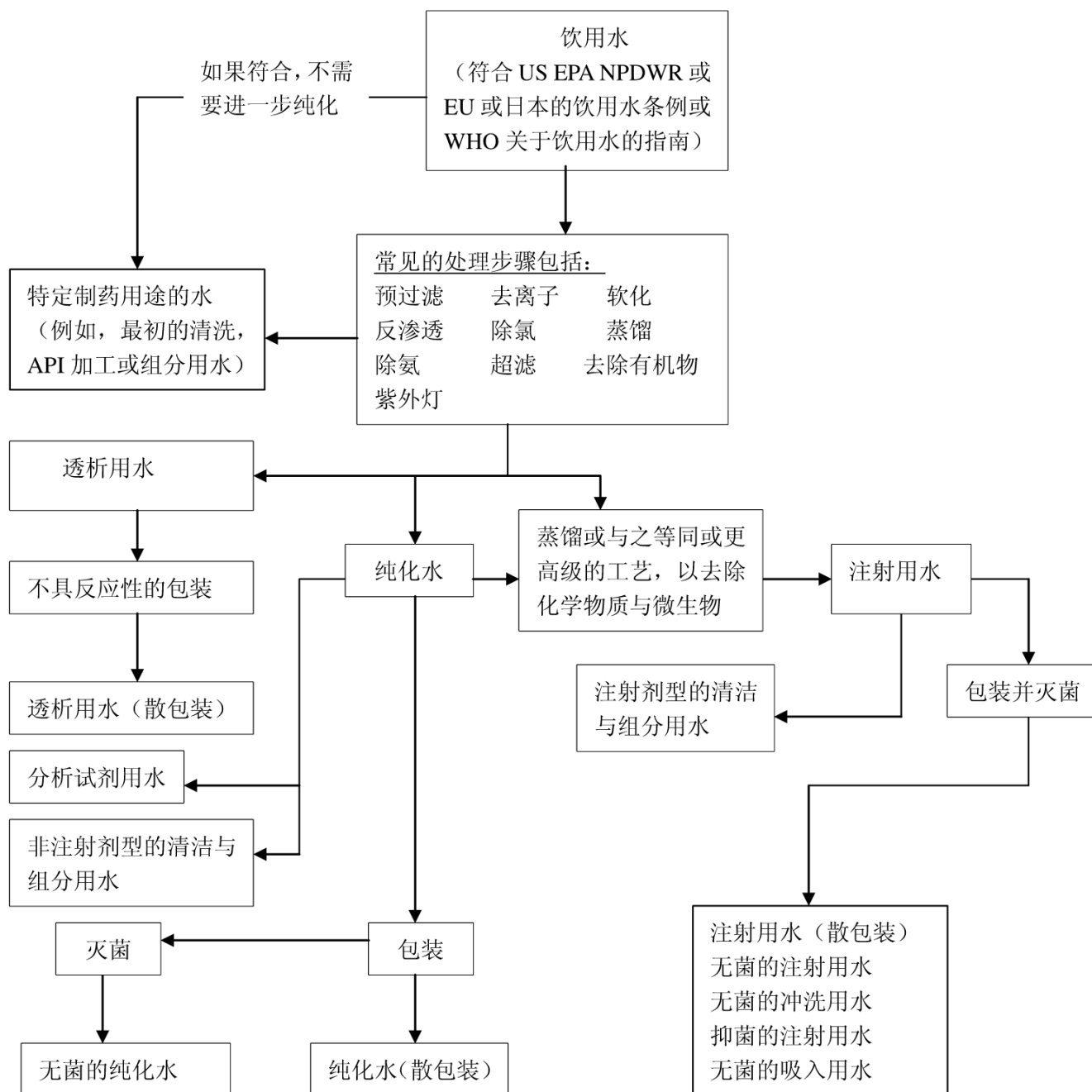


图 1 制药用水

纯化水正文也允许商业目的的散包装。当如此操作时，所要求的规范除了无菌与标示外，与无菌纯化水包装的规范相同。这种非无菌包装的水有可能会出现微生物污染和其它质量变化。因此，这种形式的纯化水应以限制微生物生长的方式制备和贮存和/或在微生物繁殖使得

其不利于预期用途之前被及时使用。并且，还取决于所使用的包装材料，可能会有可萃取的化合物从包装材料中侵入到水中。尽管此产品可能符合其所要求的化学属性，这些可萃取物可能使得水不再适用于某些用途。在表明使用纯净的散装形式的水的地方，在生产、临床或分析方面应用此种包装水产品时，保证此包装水适用于其用途是使用者的职责。

注射用水—注射用水（见 USP 正文）在注射剂和其它必须控制产品内毒素的制剂的生产中被用作一辅料，并且在其它制药方面被应用，例如，某些设备和与注射剂产品相关的辅料的清洗。用来生产注射用水的源水的最低质量是被 U.S.EPA, EU, 日本或 WHO 中所规定的饮用水。此源水可以被预处理，使得它适于后续的蒸馏（或根据正文使用任何经过验证的工艺）。最后的水必须符合纯化水的所有化学要求，以及附加的细菌内毒素规范。由于内毒素是由各种微生物产生的，而这些微生物易于寄居在水中。纯化、贮存和分配注射用水的设备和系统所使用的操作法必须被设计，使得微生物污染降至最低或预防微生物污染，以及去除源水中引入的内毒素。注射用水系统必须被验证，以便能可靠地、连续地生产与分配此质量的水。

注射用水正文也允许因商业目的而进行散包装。所要求的规范包括细菌内毒素检查，以及包装的无菌纯化水中的那些规范（标示除外）。散包装的注射用水被要求为无菌的，因此消除了微生物污染的质量变化。然而，包括可萃取物可能使此水不再适于某些用途。在表明使用比较纯净的散装形式的水的地方，在生产、临床或分析方面应用此种包装水产品时，保证此包装水适用于其用途是使用者的职责。

血液透析用水—省略。

纯蒸汽—省略。

包装的专论中的水

下述的专论中的水是包装形式的纯化水或注射用水，这些包装形式的水已被灭菌以保持其微生物性质。这些水根据它们名称所指示的，可能有特定的预期用途，也可能对那些用途相关的包装配置方面有所限制。一般来说，这些包装的水可以用来代替散装形式的水。然而，使用者应考虑用于此产品的包装和灭菌工艺，在有效期内可能会从包装材料中萃取一些物质侵入到水中，使得它不如最初装入包装的水纯净。这些水的化学属性仍由原来的湿化学法来规定，并且他们在用水电导率和 TOC 替代之前，规范与那些先前用于批量制药用水的规范相似。在表明使用比较纯净的散装形式的水的地方，在生产、临床或分析方面应用此种包装水产品时，保证此包装水适用于其用途是使用者的职责。

无菌纯化水—省略

无菌的注射用水—省略

抑菌的注射用水—省略

无菌的冲洗用水—省略

无菌的吸入剂用水—省略。

非专论中生产用水

除了以上描述的大量的专论水以外，在制药加工过程中，例如清洁，合成步骤或起始物料的进一步纯化，也可能用到非专论的水。以下是对本药典中在不同的位置所引用的这些非专论水中的一部分（非专论水）的描述。

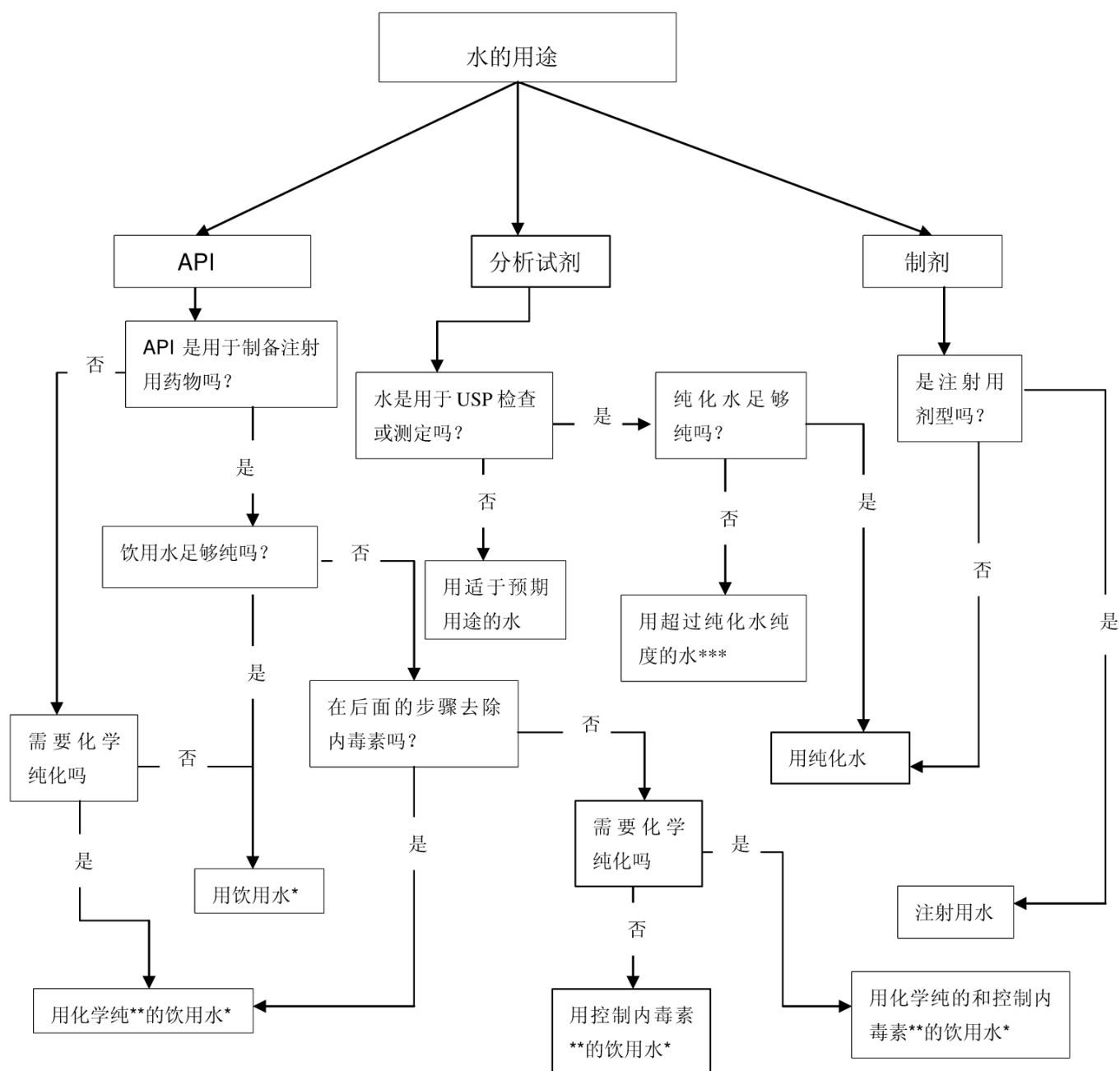
饮用水—这种类型的水可被引用为可饮用的水（可饮用的或适于饮用），国家初级饮用水，初级饮用水或国家饮用水。除了规定单独的饮用水规范外（例如，NPDWR，在 40 CFR 141 中所引用的 U.S.环境保护局的国家初级饮用水条例），饮用水必须符合以下质量属性中的一个，即 NPDWR，欧盟或日本的饮用水条例，或 WHO 饮用水指南。它可以有不同的来源，包括公众水工程，私人的水供应（例如井），或这些来源中的几种合并。饮用水可以被用于制药设备和与产品相关的组分的早期的清洗阶段。饮用水也是用于法定原料药和其它散装药物组分生产的最低质量的水。与这些工艺相适合的，一般认为对于法定原料药和其它原料药来说，所允许的在饮用水中的污染物水平是安全的。为达到物料所要求的最终纯度，物料的加工工艺有所要求时，对于这些生产步骤来说，可能需要较高质量的水，甚至可能需要注射用水或纯化水。然而，这些较高纯度的水，可能仅要求选择比饮用水纯度高的一些属性（见以下图 2）。饮用水是生产大量专论中制药用水的规定的源水。使用饮用水规范建立一组合理的所允许的化学与微生物污染物的最大限度，用此最大限度来挑战水的纯化系统。由于季节的变化，可能会出现饮用水供应的质量属性变化，因此，必须给出其综合性的和清洁的用途。在生产制药用水方面的加工步骤必须被设计以适应此变化。

热的纯化水—此水被用于 USP—NF 物品的制备说明中，并且明确说明是已被加热到一未规定的温度的纯化水，以增强其它组分的增溶作用。没有水的上限温度限制（除了是低于 100℃），但对于每一个论来说，有一明确的低限，在此低限之下，所期望的增溶作用将不会出现。

非专论的分析用水

凡例和试剂、指示剂和溶液的引言部分都明确说明：凡是提到水的地方，没有限制条件或其它规范，均指分析用水，水的质量将是纯化水。然而，存在大量的这些限制条件。这些限制条件中的一部分包括制备方法、从规定最初的净化步骤到规定其它纯化的排列。其它的限制条件要求遵守特定的属性，否则可能会与分析过程相互作用。在大部分后者的情况中，所要求的属性未被专门的检测。更正确地，规定一个进一步的“纯化过程”：要求水明确符

合所要求的属性。



*饮用水是符合 US EPA NPDWR 或 EU 或日本的饮用水条例或 WHO 关于饮用水的指南的水。

**如果在后续的加工过程中没有灭菌步骤，那么无菌 API 或制剂用水必须是无菌的。

***在某些 USP 检查与测定法中所要求的不同于纯化水时，参见本章节中的指导。

备注：无论是否需要微生物控制，以适于其预期的用途，所有的水系统应被验证。

图 2 制药用水的选择

然而，很多试剂的制备说明是从革新者的实验室到最初引入一个特定的 USP—NF 物品的专论或通用的实验章节。在这些实验中所描述的试剂水的质量可能会反应出革新者实验室

的水质量名称。这些特定的水质量名称可能已被起名，而革新者没有意识到在 **USP-NF** 实验中对纯化水的要求。不论创立这些大量特定的分析用水的最初原因是什么，这些特定的水的属性现在能符合纯化水的制备步骤和目前的规范是可能的。然而，在某些情况下，所引用的一些后处理的步骤中的一部分仍是必需的，以可靠地得到所要求的属性。

使用者未被强制使用特定的，以及最早形式的分析用水，而可以用相同的或更高质量，有效性或分析性能的水来代替。产生这些可替代的分析用水的可靠性与连续性应按所预期的属性进行证实。另外，任何可替代的分析用水必须由使用者按个案进行评估，以保证其适用性。下面是在 **USP-NF** 中引用的非专论水的不同类型的总结。

蒸馏水—此水是由汽化的液体水产生，并且在一个较纯的状态下冷凝。它最初被用作试剂制备的一个溶剂，但是它也被特殊规定用以完成实验的其它方面，例如冲洗被分析物，转移一象膏剂的实验物料，作为一校准标准品或分析空白对照以及实验装置的清洗。在制备高纯水时它被用作源水。由于所引用的用途没有表明需要一特殊的属性，而仅仅是从蒸馏得到，符合借助于其它纯化手段得到的纯化水要求的水可能同样适用于规定使用蒸馏水的地方。

新鲜的蒸馏水—也被称为最近的蒸馏水，用与蒸馏水相似的方式产生，并且在生产后立即使用。这意味着需要避免内毒素污染以及任何其它来自空气或能够延长贮存期的容器的偶然的污染。它被用于制备实验动物皮下的注射剂所用的溶液，以及实验中的试剂溶液，在这里看起来并不需要的特别的高的水质量，可以归结于是“新鲜地蒸馏”。在“实验动物”用途中，“新鲜蒸馏”这个词以及它的检测用途意味着注射用水同样能满足其化学、内毒素和微生物纯度（虽然没有制定化学、内毒素或微生物属性或特定的预防再污染的依据）。对于非动物的用途，符合借助于其它纯化手段得到和/或贮存期的纯化水要求的水同样适用于规定为“最近蒸馏的水”或新鲜的蒸馏水。

去离子水—此水通过离子交换工艺产生，在离子交换工艺中，污染性的离子被 H^+ 或 OH^- 离子代替。与蒸馏水相类似，去离子水最初被用作试剂制备时的一溶剂，但是它也被特殊规定用以完成实验的其它方面，例如，在一实验操作法中转移一被分析物，作为一校准标准品或分析空白对照以及实验器具的清洗。而且，所引用的此水的用途中没有一个指明所需的质量属性，仅是通过去离子得到。因此，符合借助于其它纯化手段得到的纯化水的要求的水同样适用于所规定的去离子水。

新鲜的去离子水—此水用与去离子水相类似的方法生产，尽管名称表明在其制备后将被立即使用。这意味着需要避免在贮存时可能出现的外来污染。此水被指明用作一试剂溶剂以及用于清洗。由于检测的本性，纯化水将是一个合适的替代品。

去离子蒸馏水—此水通过对蒸馏水去离子（见去离子水）产生。此水在液相实验（液相

实验要求高的纯度)被用作一试剂。由于此高纯度的重要性。仅符合纯化水要求的水可能会不被接受。高纯水(见下面)可能会是一个此水的适当的替代品。

过滤的蒸馏水或过滤的去离子水—此水实质上是通过蒸馏或去离子得到的纯化水,然后用 1.2 μm 的膜过滤。此水被用于微粒检测,此时水中存在的粒子将使实验结果发生偏移。(见注射剂中的微粒, 788)。因为此实验所需的水的化学纯度也可以由除了蒸馏和去离子以外的纯化工艺提供,符合纯化水要求的过滤水,但不是用蒸馏或去离子方法得到的水,同样也适用。

过滤水—此水是经过过滤去除粒子后的纯化水,如果不滤除粒子,在使用水时粒子将会干扰分析。当用于微粒检测时的样品制备时(见注射剂中的微粒, 788),尽管在正文中未规定,应与通用实验章节相一致,用 1.2 μm 的膜过滤。当被用作色谱试剂时,正文规定的过滤器级别范围从 0.5 μm 到没有规定。

高纯水—此水的制备在容器<661>中规定。它是由先前的蒸馏水经去离子后制备,然后用 0.45 μm 的膜过滤。此水必须有 25 $^{\circ}\text{C}$ 时不大于 0.15 $\mu\text{S}/\text{cm}$ (6.67 兆欧 $\cdot\text{cm}$)的在线电导率。由于纯度比较的缘故,在相同温度下,与纯化水相类似的,在第一阶段和第二阶段电导率要求分别为 1.3 $\mu\text{S}/\text{cm}$ 和 2.1 $\mu\text{S}/\text{cm}$ 。在容器<661>中规定的制备使用高效的脱离子器的材料,并且此材料不会向水中释放铜离子或有机物,从而保证非常高质量的水。此质量的水接触到大气,即使时间很短,由于它正在被使用或从纯化系统中流出,它的电导率会迅速下降到约 1.0 $\mu\text{S}/\text{cm}$,因为大气溶解在水中并且与碳酸氢根离子相平衡。因此,如果分析用途要求水的纯度保持尽量的高,它的使用应避免暴露于大气中。此水可被用作一试剂,试剂制备时的溶剂以及实验器具的清洗(此时,较低纯度的水将不被接受)。然而,如果使用者日常得到的纯化水被过滤并且符合或超过高纯水的电导率规范,它可以用以替代高纯水。

不含氨的水—从功能上说,此水必须有微乎其微的氨浓度,以避免干扰对氨敏感的实验。此水与高纯水(此时高纯水有比纯化水更加严格的第一阶段的电导率规范,因为纯化水允许有少量的氨)相同。然而如果使用者的纯化水被过滤,并且符合或超过高纯水的电导率规范,那么此水将基本不含氨或其它离子,并且可被用于代替高纯水。

不含二氧化碳的水—试剂、指示剂和溶液的引言部分与高纯水一样来定义此水,高纯水的处理方法是剧烈沸腾至少 5min,然后冷却,并避免吸收大气中的二氧化碳。由于二氧化碳的吸收易于使水的 pH 值下降,因此不含二氧化碳的水的大部分应用要么是在与 pH 相关的或对 pH 敏感的测定中用作溶剂,那么是在对二氧化碳敏感的试剂或测定中用作溶剂。此水的另一用途是用于某些溶液的旋光、显色和澄明度。尽管此水仅因为其纯度被指明用于这些检查是可能的,但也有可能水中所含的二氧化碳对 pH 值的影响将干扰这些实验的结果。第三

个可能的理由是此水被指明排出的气泡可能干扰这些光测量类型的实验。沸腾过的水制备方法将大大降低二氧化碳以及许多其它已溶解的气体。因此，在一些不含二氧化碳的水的应用方面，可以忽略脱气的影响。除了沸腾之外，去离子也许是一个更高效的去除已溶解的二氧化碳的方法（通过去除与离子状态相平衡的已溶解的气体，随后用离子交换树脂法去除）。如果最初的纯化水是通过高效的去离子方法制得，然后在去离子后避免与大气中的空气相接触，那么不含二氧化碳的水可以被高效的制得而不需要加热。然而，去离子方法不能对水进行脱气，所以，在要求使用不含二氧化碳的检查中，如果将通过去离子方法制得的纯化水看作为一替代品，那么使用者必须证明此纯化水实际上与检查所需的脱气的水（参见下文）不相似。如高纯水中所示，即使与大气短暂的接触，也会使得少量的二氧化碳溶解，离子化，并明显降低电导率和 pH 值。如果分析要求水中保持 pH 中性，并且尽可能不含二氧化碳，甚至分析不应暴露于大气中。然而，在大部分应用中，实验过程中暴露于大气中对实验的适用性并无明显的影响。

不含氨和二氧化碳的水—根据名称可知，此水应通过适用于那些在不含氨的水和不含二氧化碳的水中所提到的方法来制备。因为不含二氧化碳的属性要求生产后避免大气的侵入。首先使用高纯水工艺得到不含氨的水，然后再使水沸腾和避免二氧化碳溶解的冷却方法，这样做是适当的。用来得到不含氨的水的高纯水，其去离子工艺也将去除由溶解的二氧化碳产生的离子，并且最终与所有溶解的二氧化碳达到离子状态的平衡。因此，取决于其用途，制作不含氨和二氧化碳的水的一个可接受的操作法可以是在免受二氧化碳侵入的容器中转移和收集高纯水。

脱气的水—此水是通过适当的手段处理减少所溶解的空气量的纯化水。在试剂部分，沸腾、冷却的水但不含有二氧化碳（类似于不含二氧化碳的水，但没有大气中二氧化碳溶解的预防措施），声裂法被给出，适用于除溶出度与药物释放度检查外的检查。尽管脱气的水在溶出度<711>中未提到其名称，但所建议的给溶出介质（可能为水）脱气的方法包括加热到 41℃，真空过滤通过 0.45μm 的膜，并且在保持真空的同时剧烈的搅拌。此章节特别指出可以采用其它经过验证的方法。在其它专论中，也未提到脱气的水的名称，水和其它试剂的排气可以通过用氮气鼓泡来实现。脱气的水被用于溶出度检查以及液相色谱，此种情况下排气要么干扰分析本身，要么由于不准确的体积缩小引起错误的结果。室温下的水被用于试剂制备，但实验在升高的温度下进行，此种情况下是针对排气影响的侯选情况。如果排气影响实验的性能，包括，色谱流量，光度计的测量，或体积的准确性，那么应尽可能使用脱气的水，而无论分析中是否要求。以上所提到的脱气方法可能不会使水不含气。充其量，它们可以降低所溶解的气体浓度，使得由温度变化引起的排气不再可能发生。

新沸过的水—此水可能包括最近的或新鲜的沸腾过的水（在题目中有或没有提到冷却），但在使用前明显要求冷却。有时候有必要使用热水。新沸过的水被规定，因为此水被用于与 pH 有关的检查或对碳酸盐敏感的试剂，在对氧敏感的检查或试剂，或在一个检查中，排气将干扰分析，例如比重或外观检查。

不含氧的水—此水的制备在药典中未被专门描述。既没有一个氧的规范也没有所提及的分析。然而，所有的使用涉及对材料的分析，此材料对被空气中氧气氧化敏感。从溶剂中去除溶解的氧的操作法，尽管不一定适用于水，但在极谱法<801>和分光光度计与光散射<851>中被提及。这些操作法包括用惰性气体（例如氮气或氦气）对液体鼓泡，然后用惰性气体覆盖以预防氧的再吸收。所引用的鼓泡的时间从 5min 到 15min 到没有规定。一些纯化水和注射用水系统产生的水保持在一个热的状态下，并且在其制备、贮存和分配期间用惰性气体来覆盖。尽管氧在热水中很难溶解，但这样的水可能不是不含氧的水。无论使用什么样的去除氧的操作法，应证实能可靠地生产出适于其用途的水。

鲎试剂用水—此水也指的是不含内毒素的水。一般是注射用水，可以经过灭菌。此水不含有一定水平的内毒素，此水平的内毒素将产生可检测的反应，或干扰在细菌内毒素检查<85>中所用的鲎试剂。

不含有机物的水—此水由有机挥发杂质<467>来规定，有机挥发杂质不得对气相色谱峰产生明显的干扰。所依据的正文规定使用此水作为标准品的溶剂，并且用此水来制备有机挥发杂质检查的测试液。

不含铅的水—在铅<251>检查中，此水被用于被分析物的转移稀释剂。尽管关于它的制备没有给出特定的说明，但它不得含有任何可检测出的铅。纯化水应是此水的适当替代品。

不含氯的水—此水被规定用作含量分析中的溶剂，在含量分析中含有一反应物，此反应物在氯存在的情况下发生沉淀。尽管没有给出此水的特定的制备说明，但是它相当明显的属性是有非常低的氯含量，因此不会与对氯敏感的反应物起反应。纯化水可用作此水，但应该进行检测以保证纯化水是无反应性的。

热水—此水的使用包括用来实现或增强试剂的增溶作用的溶剂、恢复沸腾过的或热溶液的原始体积，冲洗不溶性被分析物（此被分析物中不含有热水可溶性杂质），器具清洗，以及用作各种 USP-NF 物品的溶解度属性。仅在一个专论中规定了“热”水的温度，所以在其它所有的情况下，水的温度并不太重要，但应该足够高以达到所期望的效果。在所有的情况下，水的化学纯度指的是纯化水的化学纯度。

水纯化、贮存和分配系统的验证与确认

建立制药用水净化、贮存和分配系统的可靠性，要求一个适当的监测与观察时期。一般地，在保持纯化水与注射用水的化学纯度方面几乎没有问题。然而用电导率与 TOC 来定义化学纯度的出现使得使用者可以更加量化的评估水的化学纯度，以及作为日常的预处理系统维护保养与再生的功能的变异性。但这些单元操作（例如热交换器和使用点软管）可能会损害水（在系统中的以及从控制良好的水系统中流出的水）的化学纯度。因此，一段时间的水的化学纯度的连续性的评估必须是验证程序的一部分。然而，虽然化学纯度控制的很好，但由于在化学纯化期间和纯化之后出现的现象使得始终符合已制定的微生物质量标准，常常是更加困难。在一个有代表性的方案中，（在建立每一个单元操作、使用点和取样点建立操作标准后）应包含至少在一个月当中对于主要工艺使用点每天进行集中地取样并检测。

水系统验证的一个检查方面是水向其使用位置的输送。如果从分配系统的出口到水使用点（通常是软管）的输送过程被定义为外部水系统，那么此输送过程仍需要被验证，验证对水质不得影响的不适于使用的程度。因为日常的微生物监测是针对相同的输送过程和作为日常水使用（见取样考虑的事情）的部件（例如软管和热交换器）来进行的，在分配系统验证范围内包括这个水输送过程是有一些道理的。

验证是一个程序，通过此程序获得和记录一个高度保证的证明，证明一个特定的工艺将连续生产出符合已建立的一系列质量指标的产品。在验证非常早的阶段之前和验证期间，制定关键的工艺参数和它们的操作范围。验证程序确认和证明设备的设计、安装、运行以及性能。在系统被定义时开始，并且通过几个阶段来进行：安装确认、运行确认以及性能确认。一个典型水系统验证生产周期的图示描述如图 3 所示。

一个验证计划通常包括以下几下步骤：

- （1） 制定成品水与源水的质量标准；
- （2） 定义适当的单元操作以及它们的操作参数，以达到预期的来自源水的成品水的质量属性；
- （3） 选择管路、设备、控制与监测技术；
- （4） 建立安装确认(IQ)，包括：仪器校验，检查以确认图纸是否准确描述水系统的构造结构，（如必要）进行专门的试验以确认安装是否符合设计要求；
- （5） 建立运行确认(OQ)，包括：检测和检查以确认设备，系统报警和控制是否正常运转，建立适当的预警限和纠偏限。（这个确认阶段可能与下一步的某些方面重叠）；
- （6） 建立预性能确认(PQ)：确认关键工艺参数操作范围是否适合（在此验证阶段，证实关键质量属性与操作参数的预警限和纠偏限）；

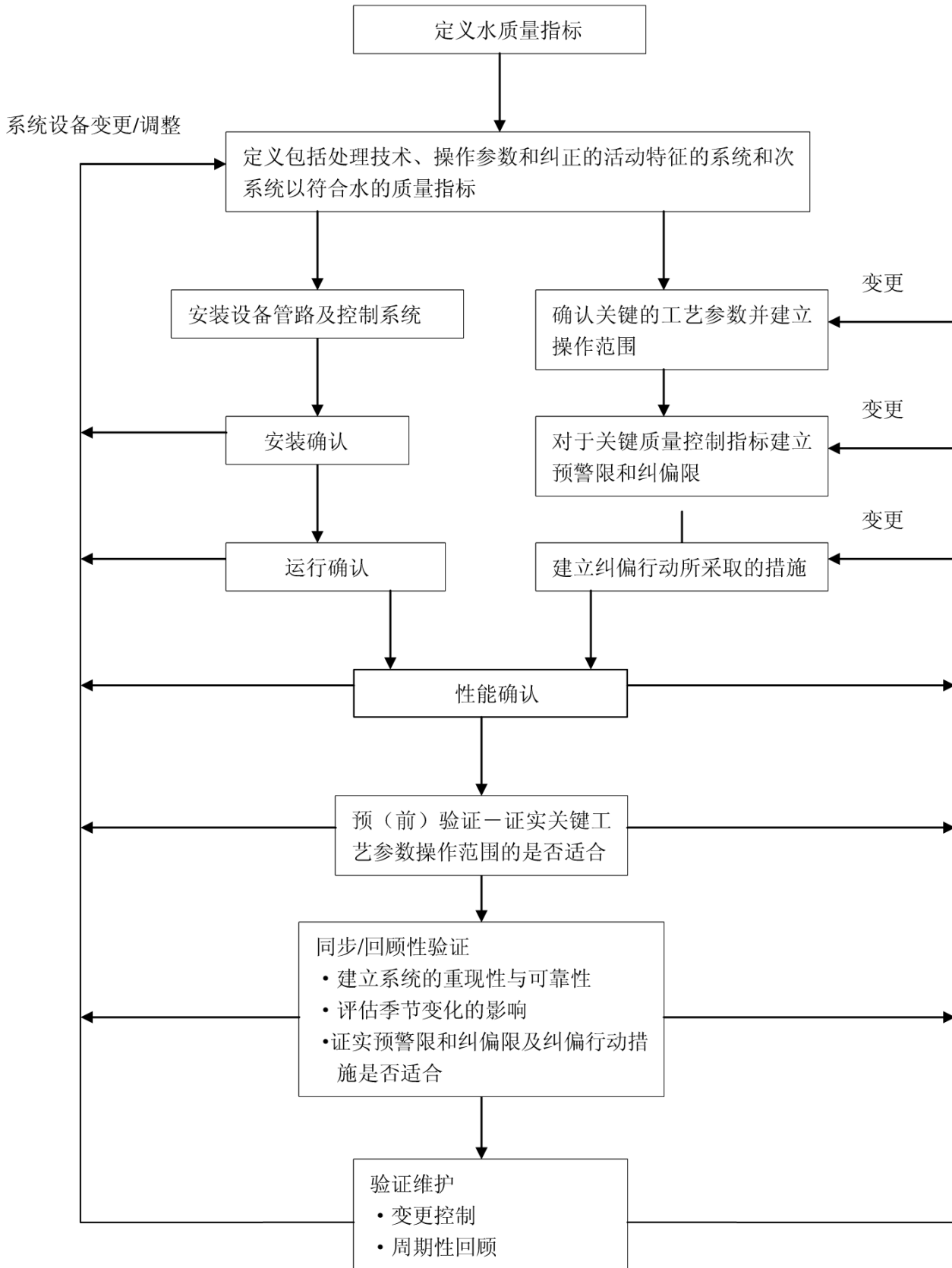


图 3 水系统验证生命周期

(7) 保证正在进行的控制规程的适当性，例如，消毒的频率；

- (8) 验证维护程序的增补（也称为连续的验证生命周期）：包括某种机制以控制水系统的变更，建立和实现预定的预防性维护保养（包括仪器的再校验）。另外，验证维护工作应包括一针对关键过程参数和纠偏行动措施的监测程序；
- (9) 制定一周期性的检查系统性能与再校验的时间表；
- (10) 完成验证方案，记录步骤 1-9。

纯化水与注射用水系统

用于生产纯化水和注射用水的系统的设计、安装与运行的组成结构、控制技术和程序都比较相似。两种水的质量指标的不同点仅在于注射用水在细菌内毒素方面存在要求，和二者的制备方法不同，至少在制备的最后的步骤上不同。在设计既符合纯化水和注射用水的质量标准的水系统时，可考虑二者在质量要求的相似性。而关键的区别在系统的控制程度和最后需要保证去除细菌和细菌内毒素的净化步骤上。

生产制药用水一般采用使用连续的单元操作（处理步骤），该连续的单元操作可获得特定的水质量指标并且可保护后面连续的处理步骤的操作。为制药用水选择一适当的水质量所采用的有代表性的评估程序如图 2 中的决策树所示。此图可以用来帮助定义特定的水使用的要求以及选择单元操作。用来生产注射用水的最后的单元操作仅限于采用蒸馏或去除在化学杂质与微生物方面与蒸馏等效的或更高级的其它工艺。蒸馏技术是已经是一种长期可靠的技术，且已被证实其可以作为生产注射用水的一个操作单元。但是其它技术，例如紧随在其它化学纯化工艺后的超滤，如果通过验证，证明它们与蒸馏一样高效和可靠，也可适用于生产注射用水。对于古老的技术来说，新的材料的出现，例如反渗透和超滤（允许在升高的微生物温度下间歇地或连续地操作），表现出对于其有效应用于生产注射用水方面的保证。

应设计验证计划以建立系统适应性，并充分了解净化系统、操作条件的范围、所要求的前处理以及最可能出现的问题。也有必要论证监测方案的有效性并建立系统验证维护方面的文件记录与确认要求。在试验性的安装方面中进行的考查有助于规定操作参数和确定所期望的水质量以及识别可能出现哪些方面的问题。然而，特定单元操作的确认只能作为已安装的操作系统的验证的一部分来进行操作。在选择特定单元操作和水系统的设计特性时，应该考虑源水的质量、为后续处理步骤所选择的技术、水分配系统的范围和复杂性以及适当的药典要求。例如，在注射用水系统的设计上，最后的工艺（蒸馏或根据正文所使用的其它经过验证的工艺）必须能有效地减少细菌内毒素且必须进行验证。

单元操作问题

下面是关于所选择的单元操作、与它们相关的操作及验证方面的简单描述。并未讨论所有的单元操作，也未阐明所有潜在的问题。其目的是着重以下问题：设计、安装、操作、维护保养以及水系统验证监测参数方面。

预过滤

预过滤的目的—也被称为最初的、粗糙的或深层过滤—是为了去除来自源水中 7-10 μm 的粒子的固体污染物，并保护下游的部件免受此颗粒的危害，而这些颗粒可能妨碍设备的性能并缩短它们的有效寿命。此粗糙的过滤技术主要利用筛分作用来捕获粒子并且具有高的“污物负荷”的深层过滤介质。这样的过滤装置在广泛的设计和针对不同的应用方面都可以使用。从颗粒床过滤器（例如对于较大的水系统的多层过滤器或砂滤器）到对于较小水系统的筒式过滤器，其去除效率和能力有很大不同。装置与系统配置在过滤介质的类型和工艺中的位置有很大的不同。颗粒状的或筒式的预过滤器常常位于，去除源水中的消毒剂的单元操作之前的水预处理系统。然而，这个位置并不能排除定期微生物控制的需要，因为，尽管在源水中存在消毒剂的情况下生长速度较慢，生物膜仍可以生长。可能影响深层过滤性能的设计与操作问题包括：过滤介质的沟流、泥沙的封堵、微生物生长以及不适当的反冲期间过滤介质的流失。控制措施包括：在使用与反冲期间压力与流量监测、消毒以及更换过滤介质。另外一个重要的设计内容是过滤器的尺寸，以防止沟流和介质丢失从而造成不适当的水的流速，并且正确的尺寸可以降低过度频繁反冲或较少的反冲或筒式过滤器的更换。

活性炭

粒状的活性炭床吸附低分子量的有机物和氧化剂，例如氯和氯胺的化合物，并能从水中去除它们。它们用于得到某一质量指标的水并保护下游的不锈钢表面、树脂以及膜不与之发生反应。在活性炭床的操作中主要的问题包括：容易长菌的特点；可能形成水力沟流；有机吸附的能力；不适当的水流速和接触时间；不能保持在原位进行再生；细菌、内毒素、有机化学物质以及细的碳粒子的脱落。控制措施包括：监测水流速和压差；用热水或蒸汽消毒；反冲；进行吸附能力的检测以及时常进行更换碳床。如果活性炭床用于减少有机物，它也适用于监测流入物与流出物的 TOC。由于蒸汽的沟流，甚至不能穿透碳床，而导致用蒸汽对碳床进行消毒常常是不彻底的，意识到这点很重要。这种现象可以通过使用热水消毒来避免。意识到在粒状的碳粒子（以及在去离子床和多层床上发现的粒子）表面形成的微生物生物膜可以导致相邻的床粒子粘结在一起，也是非常重要的。当大块的粒子以此种形式凝聚在一起时，正常的反冲和床流化参数可能不足以分散它们，导致不能有效地去除所截留的碎片、松散的生物膜以及微生物控制条件（以及在凝聚的去离子树脂上的再生用化学物质）的穿透。为避免它们的微生物问题，也可选择其他技术，例如可使用消毒剂中和的化学添加剂和可再

生的有机净化装置代替活性碳床。然而，这些替代技术与活性碳的机制不同，在去除消毒剂和某些有机物方面不如活性碳床有效，并且有一系列不同的操作问题和控制措施，而这些问题与活性碳床一样麻烦。

添加剂

在水系统中使用化学添加剂，（a）通过使用消毒剂（例如含氯的化合物以及臭氧）控制水中的微生物，（b）通过使用絮凝剂增强悬浮固体的去除，（c）去除含氯化合物，（d）避免在 RO 膜上结垢，（e）为通过 RO 更好的去除含碳和含氮的化合物而调节 pH。只要这些添加剂通过后续的处理步骤去除或不出现在成品水中，它们并不构成“添加物”。在系统中应设计控制添加剂和监控程序来确保连续有效的浓度以及它们的去除，并且控制添加剂应被包括在监控程序中。

有机物净化剂

有机物净化装置使用能够去除水中有机物和内毒素的大网络的弱碱性阴离子交换树脂。它们可以用适当的可杀死生物的腐蚀性的盐水溶液进行再生。操作中注意的问题：有机物清除能力、颗粒反应性树脂表面的化学与微生物污染、流速、再生频率以及树脂碎片的脱落。控制措施包括：流入物与流出物的 TOC 检测，反洗、水压性能的监测、以及在下流使用过滤器来去除树脂细片。

软化剂

水软化剂可以位于消毒剂去除装置的上游或下游。它们利用钠基的阳离子交换树脂来去除水中的硬度离子，例如镁和钙，它们将污染或影响下游处理设备（例如反渗透膜、去离子装置以及蒸馏装置）的性能。水软化剂也可以用于去除其它具有较低亲和力的阳离子，例如铵离子，铵离子一般由源水中所用的氯消毒剂产生，并有可能穿过其它的下流的装置操作。如果去除铵是水软化的目的之一，软化剂必须位于消毒剂去除操作的下游，因为消毒剂去除操作本身也可能从中和后的氯消毒剂中释放铵。水软化剂树脂床可用浓缩的氯化钠溶液（盐水）进行再生。主要的问题包括：微生物繁殖、由生物膜引起的树脂颗粒凝聚、不适当的水流速以及接触时间引起的沟流、离子交换的能力、有机物和树脂颗粒的污染、从新树脂中浸出的有机物、树脂料粒的碎片、由含有大量氯的水引起的树脂分解，以及再生时盐溶液的污染。控制措施包括：在低用水量期间的水的再循环、对树脂和盐水系统进行定期消毒、采用微生物控制设施（例如紫外和氯）、位于消毒剂去除步骤的下游（如果仅用于软化）、采用适当的再生频率、监测流出物（例如硬度离子和可能的铵）以及在下流安装过滤器以去除树脂细片。如果一个软化剂被用于去除来源于含氯源水中的铵，那么其去除能力、接触时间、树脂表面的污染、pH、以及再生频率是非常重要的。

去离子

去离子（DI）、以及连续的电去离子（CEDI）是通过去除阴、阳离子以提高水的化学质量水平的有效方法。DI 系统使用要求用酸和碱进行周期性再生的树脂。一般地，阳离子树脂要用盐酸或硫酸进行再生，它们（盐酸或硫酸）用氢离子置换被捕获的阳离子。阴离子树脂要用氢氧化钠或氢氧化钾进行再生，它们用氢氧根离子置换被捕获的阴离子。由于游离的内毒素是带有负电荷的，有一些内毒素被阳离子树脂所去除。两个再生的化学物质均可杀死生物并提供了一个控制微生物手段。这个系统可以被设计成阴、阳离子树脂在单独的或“两个”床中或它们可以被混合在起形成一个混合床。两个床很容易再生，但去离子水的效率比混合床低，而混合床有一相当复杂的再生工艺。为此也可以使用可交换的树脂罐。

CEDI 系统由混合树脂、选择性渗透膜和电荷组成，可提供连续的流量（产品和废水浓缩）和连续再生。水进入树脂部分和废水（浓缩）部分。当水流经树脂的时候，被除去离子变成产品水。树脂起着指挥者的作用，能使电能驱赶所捕获的阳离子与阴离子通过树脂和适当的膜，使它们浓缩并在水流去除它们。电能也能将树脂（产品）部分中的水分离成氢和氧。这样的分离可使树脂连续再生，而不需要再生添加剂。然而，与传统的去离子不同，CEDI 装置必须用已得到部分纯化的水来启动，因为当用含有较多离子的未经纯化的源水启动时，通常不能生产出合格的纯化水。

所有去离子装置的问题包括：微生物和内毒素控制；化学添加剂对树脂和膜的影响；树脂的损耗、分解以及污染。DI 装置特定的问题包括：再生频率和再生的彻底性、沟流、由生物膜引起的树脂颗粒的凝聚、从新树脂中浸出的有机物、为混合床再生而引起的全部树脂的分离以及混合的空气污染（混合床）。控制措施不尽相同，但主要包括：再循环回路、用紫外灯控制流出水中的微生物、监测电导率、频繁的再生以减少和控制微生物生长、针对适宜的水流速和接触时间来制造大小合适的设备以及采用提高温度的方法。应配置混合床装置的内部分布器和再生管路以保证再生用化学物质接触到所有的内床、管道表面和树脂。可交换的树脂罐可能是污染物的来源并且应该被仔细的检测。为了保证去离子装置的正常性能，其关键因素在于应能充分熟悉了解以前的树脂的使用、树脂的再生与使用之间最少的贮存时间以及适当的消毒程序。

反渗透

反渗透（RO）装置使用一个半渗透膜。RO 膜的“孔”实际上是聚合物分子间的节间的距离。孔足以允许水分子通过，但因太小而不允许水合的化学离子通过。然而，许多因素（包括 pH，温度以及穿过膜的压差）影响此膜的选择性。伴随着正确地控制，RO 膜可以提高化学的、微生物的以及内毒素的质量。这个过程的水流有源水、产品水（渗透水）和废水（丢

弃)组成。根据源水的情况,为达到所期望的性能和可靠性,有必要进行前处理、改变系统配置并添加化学物质。

影响 RO 性能的主要因素是渗透水的回收比率,也就是说,通过膜的水量与未通过膜的水量的比例。这可以被几个因素所影响,但主要是泵的压力。回收率一般是 75%,并且可以将大部分杂质降低 1-2 个对数。对于大部分源水来说,这通常不足以符合纯化水电导率规范。如果其它的因素(例如,pH 和温度)已被适当地调整,并且来自于含氯源水中的氯已在前面的步骤中被去除,那么此渗透水在通过另一个 RO 阶段后所得到的第二次渗透的水,通常可以符合必需的渗透纯度。为减少废水量,增加压力而得到较高的回收率将会导致渗透水质量的降低。随着时间的推移,为达到相同的渗透水流量,如果需提高压力,这是在膜变得不可逆的污染之前,部分膜堵塞(需要被纠正)的一种指示,并且昂贵的膜更换是唯一的选择。

在 RO 装置的设计与操作相关的问题包括:对消毒剂和颗粒极度敏感的膜材料、化学的以及微生物的膜污染、膜和密封的完整性、可溶性气体(例如二氧化碳和氨)的通过、以及废水量,尤其是废水排放被当地部门严格管理。膜或密封完整性的失败将导致产品水受到污染。控制方法包括:对水流进行适当的前处理;选择适当的膜材料;进行完整性挑战实验;进行膜设计以及耐热性;周期性消毒;监测压差、电导率、微生物水平以及总有机碳。

RO 装置的发展(可以耐受消毒的水温,可以在升高的水温下有效和连续的运行)已大大增加了它们的微生物控制并避免了微生物污染。RO 装置可单独使用也可与 DI 和 CEDI 以及超滤结合使用,以提高运行状况和并提高质量。

超滤

超滤是一项在制药用水系统中被广泛使用的技术,用来去除水上游的内毒素。它也可以使用半透膜,但与 RO 不同,它们经常使用聚砜膜,通过预防聚合物分子互相达到较小的近似平衡,膜节间的“孔”在其生产期间被故意拉大。依据膜制作期间的平衡控制水平,可以做出不同分子量”截断点“的膜,使得具有超过这些截断点级别的分子量的分子被抛弃,并且不能穿过滤基质。

陶瓷的超滤器是另外一项分子筛分技术。陶瓷超滤器是自支持性的,并且非常耐用,可以反洗、化学清洗以及蒸汽消毒。然而,与膜式超滤器相比,它们可能要求更高的操作压力。

所有的超滤装置主要是依据分子筛分的原理来工作。分子量截断点级别在 10,000 到 20,000 Da 的超滤器常常被用于水系统中以去除内毒素。此项技术作为中间的或最后的纯化步骤可能是比较合适的。与 RO 相类似,良好的性能取决于通过上游单元操作的水的预处理。

超滤器关注的问题包括:膜材料与热和消毒剂的相容性、膜的完整性、粒子和微生物的污染及密封完整性。控制措施包括:过滤介质的选择、消毒、流量设计(末端的和切向的)、

完整性挑战实验、周期性地更换筒、提高源水的温度以及监测总有机碳和级差的压力。根据超滤装置的排列方面，例如并联的或串联的结构，在操作方面可以有一些附加的灵活性。应注意避免停滞的水的条件，此条件能促使备用装置或停用装置中微生物生长的。

电荷改良的过滤

电荷改良的过滤器通常是微生物截留的过滤器，在其生产期间通过处理使其表面带有正电荷。微生物截留过滤将在随后的部分中描述，但这些膜的重要特征是它们表面的静电荷。这些带电荷的过滤器可以通过将内毒素吸附到膜的表面（因为内毒素带负电荷），从而在液体流经过滤器时，可以降低它们在液体中的含量。虽然超滤作为内毒素去除的单元操作，在水系统中经常被使用，但电荷改良的过滤器也可以被用于内毒素的去除，尤其适用于上游压力对超滤来说不足够高的地方，以及单个的相对短期的使用。电荷改良的过滤器对于验证长期的或大量的内毒素截留来说可能是很困难的。虽然它们纯化标准的内毒素可以被很好的定性，但它们对“中性的”内毒素的截留能力是很难被精确估计的。尽管如此，在水系统（此水系统没有设计内毒素控制或仅在需要内毒素精加工的地方（仅要求去除少量的内毒素或偶而要求去除内毒素））的使用点作为短期的、单个使用的过滤器，其效用是可以被证明和验证。控制与验证问题包括：体积与使用所持续的时间，流速，水的电导率及纯度，需要被去除的内毒素水平的稳定性与浓度。所有的这些因素在使用此方法之前可能要求必须被评估和挑战，使其难于验证此应用。即使如此，仍有可能在过滤器的上游与下游需要另外的支持性的内毒素检测。

微生物截留的过滤（除菌过滤）

微生物截留的膜过滤器在过去的 10 年中经历了一个了解的进程，引起了对以前的截留机制的再考虑。这些过滤器与超滤相比有一较大的有效的“孔径”，并用以预防微生物和大小相似的颗粒的通过而没有过多地限制流量。这种类型的过滤被广泛应用于水系统中，来过滤水与压缩气体中的细菌，而且可以用于储罐和蒸馏器和其它单元操作的呼吸器。然而，水系统微生物的性质似乎可以挑战一个过滤器从水中截留微生物的能力，同时不具有在其它无菌过滤应用方面的现象（the properties of the water system microorganisms seem to challenge a filter's microbial retention from water with phenomena absent from other aseptic filtration applications），例如包装之前药品配方的过滤器灭菌。在后者的应用方面，一般认为灭菌级过滤器的设计级别为 0.2 或 0.22 μm 。这种相当随意的级别与（具有截留高水平挑战 *Brevundimonas*（以前是假单孢菌）*diminuta* 的特别配制的接种物的能力的）过滤器有关。这（*B. diminuta*）是一个数十年前在一个用 0.45 μm 过滤器进行无菌过滤的产品中分离得到的较小的微生物。进一步的研究显示此微生物一定比例的细胞能重现性的穿过 0.45 μm 无菌过滤器。

通过对 *B. diminuta* 截留力更强的过滤器的历史对比(Through historic correlation of *B. diminuta*), thought to be twice as good as 0.45µm filter, assigned ratings of 0.2 or 0.22µm with their successful use in product solution filter sterilization(认为 0.45µm 过滤器?, 在产品溶液过滤器灭菌方面的成功使用的设计级别为 0.2 或 0.22µm 的过滤器,)此过滤器级别(0.2 或 0.22µm)与相关的高水平的 *B. diminuta* 挑战都已成为现行的无菌过滤的基准点(both this filter rating and the associated high level *B. diminuta* challenge have become the current benchmarks)。现在新的证据表明,对于用于制药用水的微生物截留过滤器来说, *B. diminuta* 可能不是最好的作模型用的微生物。

过去对微生物截留过滤的理解使一个人将一个过滤器的级别与一个简单的筛网的错误印象等同起来,认为绝对截留粒度在过滤器级别或大于其级别的颗粒。现在对关于微生物截留机制以及影响这些机制的变量的理解,与以前的理解相比,已产生了一个更加复杂的现象的相互作用。简单的筛网截留和表面吸附相结合是目前所知的有助于微生物截留的因素。

下面是产生一些不常见的和令人惊奇的对水系统微生物的截留现象的所有影响因素:由于不同的膜制作工艺而产生的在孔径范围和平均值方面的差异性,表面化学与用于这些过滤器基质的聚合物相关的三维结构方面的差异性,以及将被过滤器截留的微生物的大小和表面性质。*B. Diminuta* 不是用于证明用于水系统的 0.2 到 0.22µm 过滤器的细菌截留性能的最好的微生物,因为它与水系统中的一些菌丛相比,更容易被这些过滤器截留。在使用了一段相对较短的时期后,在 0.2 到 0.22µm 的过滤器下游水系统微生物的出现,好象支持一些穿透现象,所未知的问题是:此下游的穿透现象如何引起的?无论此现象的机制是什么,0.2 到 0.22µm 的膜对于一些水系统使用来说不是最好的选择。

根据一些生产商对级别定为 0.1µm 的过滤器的使用,微生物截留在水系统方面的成功已被报道。一致认为对于一个给定的生产商来说,他们的级别为 0.1µm 的过滤器比他们的级别为 0.2 到 0.22µm 的过滤器严格的多。然而,由于不同的过滤器制作工艺和目前用于规定 0.1µm 级别的过滤器方面的非标准化的微生物截留挑战工艺,在水过滤方面所用的来自不同生产商的同等的过滤器性能可能不会完全相同。应当注意到使用级别为 0.1µm 的膜与 0.2 到 0.22µm 的膜相比,一般是以牺牲流速为代价,所以对于一个水系统方面的应用来说,无论选择什么样的膜,使用者必须证实所选择的膜适用于其预期的用途、使用周期、以及所使用的工艺(包括流速)。

对于微生物截留的气体过滤来说,其工作原理与液体过滤一样,都是筛分与吸附截留现象,但吸附现象通过颗粒与过滤器基质之间的附加的静电作用而得到增强。这些静电作用如此强使得对于一个给定级别的过滤器来说,在气体过滤方面的颗粒截留,与在水或产品溶液

过滤的颗粒截留相比，明显有效的多。这些附加的吸附作用，使得级别在 0.2 到 0.22 μm 的过滤器不容置疑地适合于微生物截留的气体过滤。当微生物截留的过滤器被用作此方面时，膜表面常常是疏水性的（不被水润湿）。气体过滤所关心的最大问题是罐的呼吸器被冷凝的水蒸汽堵塞，此堵塞可导致罐的机械损坏。控制措施包括呼吸器罩的电的或热的追踪（tracing）以及自动排空，以预防蒸汽冷凝液的积聚。然而，一个连续的高的过滤器温度将会导致在过滤器的聚丙烯组件的氧化性损失，所以在最初使用之前此装置的灭菌，以及此后的定期灭菌和定期目检、完整性实验以及挑战，均是被推荐的控制方法。

在水的应用方面，微生物截留的过滤器可被用于易于释放微生物的单元操作的下游，或对微生物敏感的单元操作的上游。微生物截留过滤器也可以被用作水进入分配系统之前的过滤器。应注意到，如果微生物截留的过滤器已被正确地验证和正确地保养，药监部门允许在分配系统或使用点使用它们。一个使用点的过滤器仅应被用来“精加工”在其它方面保养良好的系统的微生物质量，并不用作主要的微生物控制装置。系统微生物控制措施的有效性仅可以通过取过滤器上游的水来评估。作为一个附加的控制措施，在线紫外灯，根据流速设计其适当的大小，仅可以被用于微生物截留过滤器的上游，在微生物被微生物截留过滤器捕获之前对其进行灭活。这种串联的方法趋向于延迟潜在的微生物穿透现象，并且可以大大延长过滤器的服务寿命。

紫外灯

发射波长为 254nm 的，用来控制微生物的低压紫外灯的使用在消毒项下被讨论，但也出现了紫外灯在化学纯化方面的应用。254nm 波长在臭氧破坏方面也是有用的。在波长为 185nm（和在 254nm）附近伴有强的发射，中压的 UV 灯已被证明，对在源水和水预处理的中间阶段所使用的含氯消毒剂的破坏方面有作用。单独使用高强度的此波长，或其它氧化性的消毒剂（例如过氧化氢）合用，可被用于降低再循环分配系统中的 TOC 含量。有机物常常被转换为二氧化碳，二氧化碳与碳酸氢盐相平衡，并被不完全氧化成碳酸，而碳酸氢盐和碳酸很容易被抛光的离子交换树脂除掉。所关心的问题范围包括：足够的 UV 强度和停留时间；随着灯泡的老化，UV 发射能量的逐渐的损失；在水的接触面 UV 吸收膜的逐渐形成，不可预知的源水中过量氯处理期间的不完全的光解；不透明的灯泡失效；以及在使用 185nm 紫外灯的分配系统中引起的电导率下降。控制措施包括：定期检查或用来检测灯泡失效或膜的闭合的发射警报、定期清洁 UV 灯泡罩、下游的氯检测器、下游的抛光的去离子剂以及定期的（大约 1 年）灯泡更换。

蒸馏

蒸馏装置通过加热蒸发、汽-液分离和冷凝能够提供化学和微生物纯度的水。可使用不

同的设计，包括单效、多效和蒸汽压缩。由于它们的生产能力和效率在较大的系统中常使用后两个配置。蒸馏水系统与膜系统相比，对源水控制有不同的要求。对于蒸馏来说，必须考虑首先要去除硬度和硅杂质（这些杂质会污染或腐蚀热的传输表面）和去除那些能够与水蒸汽一起蒸发与冷凝的杂质。与一般的认知不同，即使最好的蒸馏工艺也不能完全去除污染物：离子和内毒素。大部分蒸馏器至少可以将这些杂质的浓度降低 3-4 个对数是公认的。所关心问题的范围包括挥发性有机杂质（例如三卤甲烷，见源水所考虑的事项）以及气态的杂质（例如氨和二氧化碳）的携带、有缺陷的汽-液分离、蒸发器溢流、不适当的放空、在冷凝器和蒸发器中停滞的水、泵和压缩机的密封设计、小孔的蒸发器和冷凝器的泄漏以及启动和运行期间电导率（质量）的变化。

控制措施包括：初步的除碳步骤（以去除溶解的二氧化碳和其它挥发性的或不可冷凝的杂质）、可靠的汽-水分离器（使源水液滴的夹带降至最低）、可见的或自动化的水位显示（以检测沸腾釜溢流和沸溢）、卫生级泵和压缩机的使用（使源水和冷凝液的微生物和润滑剂的污染降至最低）、在不使用期间的适当的排污装置（使沸腾釜中的水的微生物生长和相关内毒素的积累降至最低）、排空控制（将杂质浓度对沸腾釜的影响降至可控制的水平）、自动转换不合格水到废水流中的在线电导率监测（以预防因蒸馏器启动或错误操作而产生的不合格的水进入到成品水的分配系统中）、小孔泄漏的定期完整性检测（以保证冷凝液未因非挥发性的源水污染物而受到影响）。

贮罐

贮罐包括在水分配系统当中以优化处理设备容量。当满足生产的需要而维持连续的供应时，贮存也要考虑到在预处理系列中的日常维护。需要考虑适当的设计与操作，以防止生物膜的形成或使之降至最低、使腐蚀减到最小、有助于采用罐化学消毒，以及维护机械的完整性。这些考虑事项包括：使用内表面光滑的罐和用安装在再循环回路的喷淋球来喷淋罐顶部空间的能力以及热的、夹套/隔热的罐的使用。这将减少腐蚀和生物膜的形成并且有利于热力消毒或化学消毒。贮罐要求通气以补偿动力学因素造成的水位的变化。这可以用与安装在通气口的疏水的微生物保持膜过滤器相匹配的正确安装和热追踪的过滤器罩来实现。可供选择地，可以使用一个自动的经膜过滤的压缩气体隔离系统。在这两种情况下，应采用装有破裂警报装置的安全隔膜作为罐的机械的完整性一种更好的保护措施。所关心的范围包括因为不定期或不彻底的消毒引起的微生物生物或腐蚀，以及因冷凝水堵塞通气过滤器而造成的警报用安全隔膜的失效，从而引起微生物的污染。

分配系统

分配系统的配置应考虑通过再循环使水在管路中连续流动，只要有可能，应避免使用非

循环的、死角的、以及单向系统或部分单向的系统。如果不可能实现，那么这些系统应被定期冲洗并进行比较严密的监测。经验表明连续的再循环系统更易于维护。应设计由泵来传递湍流条件以便于实现全面的热分布（针对热水消毒系统）以及全面的化学消毒剂的分布。湍流也可以延迟生物膜的形成或减少这些生物膜向水中脱落微生物的趋势。如果使用多个泵，安装和使用时应避免系统的微生物污染。

系统组件和分配管线应有一定的斜度并和排水点相匹配，使得系统能被完全排空。在不锈钢分配系统中，在水在高温循环的位置处应避免死角和使用低流速的条件，并且连接点阀门的长度应不得大于 6 倍直径。如果使用耐热的塑料，此连接点阀门的长度应更短，以避免出现生物膜形成的冷点。处于室温条件下的水分配系统中，应格外注意避免死角或使死角的长度降到最短，并提供完全的排水装置。如果系统打算用蒸汽来消毒，那么斜度和低点的排水对于冷凝水的排除和消毒的成功来说是至关重要的。如果系统组件或分配管线被打算用作一个微生物控制的策略，那么它们也应被设计成用干燥的压缩空气（或如果采用了适当的员工安全措施，也可以使用氮气）来完全排干。虽然排干但仍保留湿的表面，仍然会滋生微生物。从分配系统中流出的水，在没有经过所有的或部分纯化步骤的情况下，不应再回到系统中。

分配设计应包括在贮罐和其它地方的取样阀的位置，例如再循环水系统的回路。最基本的水的取样点应是输送水到使用点的那些阀门。那些和生产工艺或辅助设备的直接连接处应被做成可以防倒流入受控水系统中的设计。为使水输送到特定的使用点而连接到使用点的软管或热交换器，不得对水的质量造成化学的或微生物方面的下降。分配系统应允许消毒以控制微生物。这个系统在消毒条件下或周期性消毒时可以连续运行。

安装与结构的材料以及部件选择

安装技术是很重要的，因为它们能影响系统的机械的、腐蚀的和卫生的完整性。阀门安装角度应能有助于重力引流。支撑管应为排水装置提供适当的斜度并且应设计能在最坏的热力和流量条件下足够支撑管路。连接系统组件（操作部分、罐部分和分配管部分）的方法需要格外注意以排除潜在的问题。不锈钢焊接应牢固可靠，其内部应是光滑的且是耐腐蚀的。低碳不锈钢、（需要使用的地方）适合的金属线填充物、惰性气体、自动焊接机器以及周期性的检查和文件有助于确保焊接质量。随后的清洁和钝化对于去除污染物和腐蚀物以及重建抗腐蚀表面是重要的。塑料物质在某些情况下可被熔化（焊接）并且也要求光滑、一致的内表面。由于可能有空隙和浸出物，应该避免使用粘合剂。机械的连接方法，例如法兰装配，要求小心避免偏距的产生、缝隙、渗透及空隙。控制措施包括：良好的调整、大小合适的垫

圈、适当的间距、统一的密封强度以及避免螺纹装配。

结构材料的选择应与控制手段（例如消毒、清洗以及钝化）相匹配。温度级别在选择适当的材料方面是一个关键的因素，因为要求表面能耐受较高的运行和消毒温度。如果化学物质或添加剂用于清洁、控制或消毒系统，必须使用能耐受这些化学物质或添加剂的材料。材料应具有处理湍流和较高流速的能力而耐腐蚀性膜却没有磨损，例如不锈钢表面的钝化相关的三氧化二铬。金属材料的磨光（例如不锈钢），无论是一个精细的磨光，特殊磨砂的抛光，还是电解法抛光处理，应与系统设计互补并能较好地抗腐蚀和抗微生物滋生以及化学物质的消毒。对于辅助设备和要求密封、垫圈、隔膜、过滤介质以及膜的装配的材质有以下要求：不允许其材质能被提取出来，不能脱落，不能滋生微生物。暴露于不锈钢表面的隔热材料应不含氯以避免强烈腐蚀而开裂的现象，开裂能导致系统污染、罐和关键系统部件的破坏。

为确保材料的正确选择以及作为系统确认和维护保养的一个参考标准，相关的质量标准（规范）是很重要的。例如不锈钢的抛磨报告和成分的报告、等级以及材料对非金属物质的处理能力的信息，应作为适应性审查项目并保留起来作为参考。组件（辅助设备）的选择应确保它不产生污染源。应设计热交换器，以避免热传导介质泄漏到制药用水中，并且对于热交换器设计来说，其预防措施可能失效的地方，应有检测泄漏的手段。泵应是带密封件的洁净设计，以防止水的污染。阀门应有带密封件的光滑的内表面和暴露于水流动的闭合装置，例如隔膜阀。应避免带有死角或闭合装置的阀门（例如球阀、旋转阀、截止阀、闸阀）。

消毒

在水系统中微生物控制通过消毒可基本实现。可以用热力的或化学手段消毒系统。系统消毒的热力方法包括周期的或连续的循环热水和使用水蒸汽。对于此目的来说，至少 80℃ 的温度被普遍使用，但当注意到这样的自我消毒温度的一致性和分布时，至少 65℃ 的连续再循环的热水也已被有效地应用于隔热的不锈钢分配系统中。这些技术限于适于高温消毒的系统，尽管热力方法可以通过连续地抑制生物膜的生长，或周期性地杀死生物膜中的微生物来控制生物膜的形成，但它们对去除已形成的生物膜无效。被杀死的但却保持完整的生物膜，在消毒条件被移除或中止后，可以成为生物膜再次快速生长的营养源。在这样的情况下，常规的热力与周期性的化学消毒相结合可能是更有效的。热力消毒的频率越高，生物膜形成和再次生长的可能性越容易被消除。化学方法，相适用的地方，可被广泛应用于不同的构造材料。这些方法主要使用氧化剂，例如卤化物、过氧化氢、臭氧或过氧乙酸或这些方法相结合。卤化物是有效的消毒剂但很难从系统中冲洗掉且易于留下完整的生物膜。象过氧化氢、臭氧和过氧乙酸这样的化合物，通过形成起反作用的过氧化物和自由基（特别是羟基）来氧化细菌

和生物膜。尤其是臭氧的半衰期很短，以及它在所能够达到的浓度方面的限制，要求在消毒期间被连续地加入。过氧化氢和臭氧迅速降解为水和氧气，过氧乙酸在紫外灯下降解为乙酸。实际上，臭氧在使用点的 254-nm 紫外灯下很容易降解，使得它被最有效地连续使用以提供连续的消毒条件。

在线波长为 254nm 紫外灯也用以对系统中的循环水进行连续消毒。但这些装置必须根据水的流速而被正确的按大小排列？。这样的装置能够钝化流经此装置的微生物，但不能被用于直接控制装置上游或下游的已存在的生物膜。然而，当与常规的热力的或化学消毒技术联在一起，或紧邻其上游安装一截留微生物的过滤器时，它是最有效的并且能延长系统消毒的间隔。

注意到即使是使用作用很强的氧化性的杀生物剂，在一个生长良好的生物膜内的微生物可能很难被杀死，这点是很重要的。生长膜形成的越少，越薄，杀生物剂的作用越有效。因此，最佳的杀生物剂控制是通过周期性的使用杀生物剂来实现，而此周期不允许在两次消毒之间形成明显的生物膜。

消毒步骤要求验证以论证消毒步骤减少以及维持微生物污染物在可接受的水平的能力。热力方法的验证应包括热分布研究以论证整个系统内的消毒温度，包括使用点阀门的主体。化学方法的验证要求论证整个系统内足够的化学物质浓度，充分暴露于所有的湿的表面，包括使用点阀门的主体，以及在消毒过程结束后，必须论证化学物质残留可有效去除。检测的文法验证和消毒剂及其降解产物的残留量是验证程序的重要组成部分。消毒频率应由系统的微生物监测的结果来支持。从微生物数据的趋势分析中得出的结论应被用作维护的预警（限度）机制。应制订消毒频率使系统在微生物的控制状态下运行且不能超过预警（限度）水平（见预警与纠偏限）。

操作、维护与控制

应建立一个预防性的维护保养程序以确保水系统保持在可控的状态之下。这个程序应包括：（1）系统操作规程（2）针对关键质量属性和操作条件的监测程序，包括关键设备的校正（3）周期性消毒的计划（4）各部件的预防性维护保养以及（5）对机械系统和操作条件变化的控制。

操作规程—对于运行水系统、进行常规维护保养以及纠正措施，应有书面的规程，它们也应定义在什么时候需要采取措施。这个规程应以文件的形式规定，详述每个工作的功能、设计论证、指定谁来负责这项工作以及描述这项工作怎样被管理。在水系统验证期间应评估此规程的有效性。

监测程序—关键的质量属性和运行参数应被记录并进行监测。这个程序可能包括在线传感器或记录仪的组合（例如针对 TOC，电导率，硬度和氯的仪器）、操作参数的自动或手工的记录（例如，通过碳床、过滤器或 RO 单元的流速或压降），以及实验室测定（例如总微生物数量）。应该包括取样的频率，评估实验结果的要求以及采取纠正措施的必要性。

消毒—根据系统设计和所选择的操作装置，为保持系统处于微生物可控的状态，日常的周期性的消毒可能是必需的。消毒技术在上面已被描述。

预防性维持保养—一个预防性维护保养程序应是有效的。这个程序应制订将被进行的预防性维护保养是什么、维护保养工作的频率以及这项工作应怎样记录。

变更控制—必须控制机械结构和运行条件。对计划中的改变，应评估它们对整个系统的影响。变化后应确定是否需要重新验证此系统。在水系统作了某些改变后，有关的图纸、手册和规程也相应的修定。

取样需要考虑的事项

应该以足够高的频率监测水系统，以确保系统处于控制之下并连续生产出可接受质量的水。样品应取自处理和分配系统中有代表性的位置。制定的取样频率应以系统数据为基础并且应覆盖包括单元操作地方的关键区域。取样计划应考虑所取水的预期质量。例如，注射用水系统，由于它们更关键的微生物要求，可能要求更严格的取样频率。

水样品的分析常常有两个目的，过程控制评估和最终质量控制评估。过程控制分析常常着重于系统内水的属性。质量控制主要与系统输送的不同用途的水有关。后者常常使用一些输送装置，常常是易弯曲的软管，把分配系统使用点与实际的水使用点连结起来。由于通常混合使用由样品（来自过程控制和质量控制的样品）产生的数据，样品收集位置与取样操作法的问题常常被热烈地争论。在这些单个样品和混合数据使用的情况下，应利用最差的情况下的数据。换句话说，从使用点收集样品应使用相同的输送装置（例如软管）和操作法（例如软管和出口的初步冲洗），初步冲洗被用于那些使用点。如果不能对每个使用点进行取样，例如对设备的硬管连接，可以使用特殊的取样通道。在所有的情况下，样品必须尽可能地代表生产中所用水的质量。如果一个使用点使用过滤器，需要在过滤器之前和之后需要对水取样，因为过滤器将掩盖由系统的正常操作规程来实现的微生物控制。

含有化学消毒剂的样品在微生物测定之前要求中和。测定微生物项目的样品应立即测试或在检查开始之前适当保存样品。流动水的样品仅用以检测系统中存在的浮游菌的浓度。生物膜微生物（那些附着在水系统表面）通常数量很大而且是从随机获得的样品中回收的浮游生物的来源。在生物膜上的微生物代表了它是不间断的污染物的来源并且很难采样和量化。

相应地，浮游菌数量被用作系统污染水平的指示剂并且是系统预警和纠偏限的基础。如果较高的浮游菌水平的连续出现，通常表明生物膜已经形成，需要采取措施进行控制。在控制生物膜形成和控制所产生的浮游菌方面，系统控制和消毒是很关键的。

化学分析的取样也是针对过程控制和质量控制两个目的来进行的。然而，与微生物分析不同，化学分析可以，而且通常使用在线的仪器来进行。这样的在线检测有着确定的过程控制的目的，因为它不是对从水系统中传送出的水进行的检测。然而，与微生物检测不同，化学属性不会被软管明显地降解。因此，通过验证检测，有可能表明由在线仪器检测得到的化学属性（过程控制）与那些在使用点终端的软管检测所提到的（质量控制检测）相同。这又产生了一个单个样品和混合数据使用的情况。以一连续的模式操作此仪器，产生大量的过程数据，但仅采用一规定的针对 QC 目的的少量数据是非常好的。可接受的方法的示例包括对于一给定的时期使用最高的数值，对于一给定的时期使用最高的时间加权平均值（来自于固定的和周而复始的次时期），或一个每天固定的时间的值。每一个方法相对于复杂的计算和反映连续质量来说均有优点和缺点，所以使用者必须确定哪个方法是最适合的或最有理的。

化学物质需要考虑的事项

纯化水与注射用水的化学属性通过一系列的针对不同的专属性和非专属性的化学检查来规定，这些专属性的和非专属性的化学检查的目的是检测不完整的或不适当的纯化的化学物质。虽然认为这些方法不足以能控制这些水的质量，但它们仍能代表所检测的时间点。这是部分因为水系统的操作过去是，现在依然是，以在线的电导率测量和一般被看作是预防这些原始化学属性检测失败的规范为基础。

USP 将纯化水与注射用水的这些化学属性的检测转移到现代的分析技术。目的是提升分析技术而没有提高质量要求。所使用的两个现代技术是 TOC 和电导率。TOC 代替最初针对有机污染物的可氧化物检查，检查离子（主要是无机的）污染物的多阶段的电导率检测代替除重金属检测以外的所有无机化学的检查（例如，氨，钙，二氧化碳，氯和硫）。

认为取代重金属属性是不必要的，因为：（a）针对单个重金属的源水规范（可以 NPDWR 中找到）比起针对注射用水和纯化水的 USPXXII 重金属检测的限度（大约 0.1ppm）来说，严格的多，（b）现代的水系统构造材质不会浸出重金属的污染物，（c）此属性的检查结果一直为阴性的一自从有了目前的饮用水的重金属标准，一直没有出现单个实验不合格的情况（即所有的其它属性均合格，仅重金属不合格）。尽管这样，由于在纯化水或注射用水中的重金属能够引起严重的后果，至少有文件证明在新的水系统调试和验证期间，或通过以前的实验结果记录没有发现重金属。

总固体物和 pH 是未被电导率检测所涉及的检查。总固体物的检查被看作是多余的，因

为电导率和 TOC 的非选择性检查能够检测除硅以外的化学物质，而硅以胶体形式存在时不能被检测到。在纯化水和注射用水中的胶体硅很容易被大部分预处理步骤去除，即使它存在于水中，除了在极端的和极少数的情况下，没有医疗的或功能上的损害。在这样极端的条件下，其它的属性也很可能被检测到。然而，保证水符合其用途是使用者的职责。如果硅在源水中是一个很明显的组分，并且纯化的单元操作可以被运行或者不能运行，并且选择性地允许硅流入到最终的水中（在缺少由电导率检测到的共生污染物的情况下），那么应利用硅专属性的或总固体物检查，以监测和控制这种少见的问题。

pH 值属性对于电导率检查（电导率检查包括 pH，pH 作为检查与规范的一个方面）来说最终被看作是多余的，因此，pH 被降级为一个单独的属性检查。

USP 用来制订其电导率规范的理论依据考虑两个对电导起主要作用的氯和氨,thereby precluding their failure had those wet chemistry tests been performed.实际上，阶段 3 的电导规范（见水电导率<645>）根据氯离子（pH 范围 5.0-6.2）的限度浓度的电导和氨离子（pH 范围 6.3-7.0）的限度浓度的电导之和，再加上不可避免的其它对电导有贡献的离子而制订的，其它离子如水中的(H^+ 和 OH^-)，溶解的 CO_2 （如 HCO_3^- ）以及电子平衡 Na^+ 或 Cl^- （取决于 pH 所诱导的离子失衡，见表 1）。第二阶段的电导率规范在此表中是最低值， $2.1\mu S/cm$ 。阶段 1 规范，最初为在线测量而设计，与表 1 相类似，累加一系列的数值得到，在 $0^\circ C$ 和 $100^\circ C$ 之间，增量为 $5^\circ C$ 。举例，在表 1 中斜体的数值，累加起来得到 $25^\circ C$ 一个保守的数值 $1.3\mu S/cm$ 。阶段 1 针对非温度补偿、非气体平衡的实际测量温度为 $25-29^\circ C$ 水样品的规范，每 $5^\circ C$ 的增量表用相同的方法处理，得到在阶段 1 规范的表中所列的单个数值（参见水电导率<645>）。

如上所述，这个利用电导属性和 TOC 属性的引入的根本性变化，是允许在线测量。这是一个大的自然的变化，并且使得企业意识到这将是很大的节省。TOC 和电导率实验也可在实验室中用所收集的样品离线进行，虽然样品收集趋向于增加引进外来污染物的机会，从而引起错误的较高的读数。然而，在线的数据收集并非没有挑战。连续的数据能够得到大量的数据，而以前只能得到一个数据点。如下面取样所考虑的事项中所述，连续的过程数据对于理解水系统是如何运行的是非常好的，但数据对于 QC 来说太多了。因此，可以使用证明适当的数据部分或数据的平均值，而这样的数据仍能代表所用水的全面质量。

包装的水展示了一个相对于电导和 TOC 来说两难的境地。包装本身就是化学物质（有机的和无机的）来源，这些化学物质随着时间的推移，浸出到水中并很容易地被检测到。从塑料包装中浸出的有机铁，当可氧化物检测仅是针对批量水和包装水进行的“有机污染物”时，那么实验对那些有机浸出物的不敏感性，实际上却未被检测到，使得它们在包装水中以很高的浓度存在（对于批量水来说，TOC 规范的许多倍）。相类似的，玻璃容器也能够浸出无机

物，例如很容易被电导检测到的钠，但不能被针对水的湿法化学（除了 pH 值和总固体量）检测到。大部分这样的浸出物根据当前的处方和标准被认为是无害的，即使存在相当高的浓度。尽管如此，它们能有效地降低被放入到这些包装系统中的高纯水质量。一些包装含有更多的浸出物，并且可能不再适用于保存水并保持水的质量。

电导和 TOC 的属性，与它们对水最初的质量检测相比，倾向于显示更多的包装浸取物。这些所允许的浸取物使得最初等同于批量水包装后，实质上不再适于原来批量水所适用的情况。

表 1

电导率 (μs/cm)								
pH	H ⁺	OH ⁻	HCO ₃ ⁻	Cl ⁻	Na ⁺	NH ₄ ⁺	合并的电导率	阶段 3 限度
5.0	3.49	0	0.02	1.01	0.19	0	4.71	4.7
5.1	2.77	0	0.02	1.01	0.29	0	4.09	4.1
5.2	2.20	0	0.03	1.01	0.38	0	3.62	3.6
5.3	1.75	0	0.04	1.01	0.46	0	3.26	3.3
5.4	1.39	0	0.05	1.01	0.52	0	2.97	3.0
5.5	1.10	0	0.06	1.01	0.58	0	2.75	2.8
5.6	0.88	0	0.08	1.01	0.63	0	2.60	2.6
5.7	0.70	0	0.10	1.01	0.68	0	2.49	2.5
5.8	0.55	0	0.12	1.01	0.73	0	2.41	2.4
5.9	0.44	0	0.16	1.01	0.78	0	2.39	2.4
6.0	0.35	0	0.20	1.01	0.84	0	2.40	2.4
6.1	0.28	0	0.25	1.01	0.90	0	2.44	2.4
6.2	0.22	0	0.31	1.01	0.99	0	2.53	2.5
6.3	0.18	0	0.39	0.63	0	1.22	2.42	2.4
6.4	0.14	0.01	0.49	0.45	0	1.22	2.31	2.3
6.5	0.11	0.01	0.62	0.22	0	1.22	2.18	2.2
6.6	0.09	0.01	0.78	0	0.04	1.22	2.14	2.1
6.7	0.07	0.01	0.99	0	0.27	1.22	2.56	2.6
6.8	0.06	0.01	1.24	0	0.56	1.22	3.09	3.1
6.9	0.04	0.02	1.56	0	0.93	1.22	3.77	3.8

7.0	0.03	0.02	1.97	0	1.39	1.22	4.63	4.6
-----	------	------	------	---	------	------	------	-----

微生物需要考虑的事项

批量的制药用水的主要微生物污染的外来资源是源水。源水质量必须，至少大肠杆菌水平符合饮用水规定的质量水平。在源水中可能会存在其它类型微生物(主要是革兰氏阴性菌)。这些微生物可能危害后面的净化步骤。其它可成为微生物污染的来源的例子包括：未保护的通气口、有缺陷的空气过滤器、破裂的安全隔膜（**ruptured rupture disk**），从被污染的出口倒流、未消毒的分配系统的通道（包括组件的日常更换，检查和修理），不合适的排水与空气阻断，以及活性炭、脱离子树脂以及再生剂化学物质的更换。在这些情况下，外源性的污染物可能不是正常的水生细菌，而是土壤的或人的排泄物的微生物。非水生微生物的检测可以是一个系统失败的指示，此指示应引发纠正其来源的调查。必须对系统设计和维护保养给予充分的注意以使来自这些资源的微生物污染降低最低。

单元操作可能是微生物污染的主要内在的来源。源水中存在的微生物可能被吸附在碳床、脱离子树脂、过滤膜以及其它单元操作表面并形成生物膜。在一个高纯水系统中，生物膜是某些微生物在低营养环境下存活的一个适应性反应。当微生物脱落并被携带到水系统的其它地方时，下游的菌群就会出现。微生物也可以附着在悬浮的粒子上或破裂的树脂颗粒上。当微生物变成浮游生物时，它们便成为持续的纯化设备污染的来源（损害设备的功能）并分配到整个系统中。

另一个内在的污染源是分配系统。微生物能寄居在管子表面、粗糙的焊接处，连接不良的法兰，阀门以及未经确定的死区。在那里它们繁殖、形成生物膜。表面的光滑与组成可能会影响最初的微生物吸附的速率，但一旦被吸附，除非被消毒条件所抑制，便会在表面出现生物膜的形成。一旦形成（生物膜），生物膜便成为微生物污染的一个连续的来源。

内毒素需要考虑的事项

内毒素是来自革兰氏阴性菌细胞壁外面的细胞膜内发现的和从细胞膜脱落的脂多糖。形成生物膜的革兰氏阴性菌可以成为制药用水中内毒素的来源。内毒素可以作为脂多糖分子串与活的微生物、死的微生物碎片或生物膜周围的多糖粘液菌一起出现，或作为单独的分子出现。自由形式的内毒素可以由寄居在水系统中的细菌的细胞表面释放，或来自于引入水系统的源水。由于在水系统中的内毒素来源的多样性，在水系统中内毒素的数量，对于一个水系统中生物膜丰富程度来说，不是一个良好的指示剂。

内毒素的量可以通过控制源水中游离的内毒素和微生物的引入以及降低微生物在水中的繁殖来降至最低。这可以通过由不同单元操作提供的正常的排斥或去除措施以及系统消毒来

实现。其它的控制方法包括使用在线的紫外灯或使用点的 **charge-modified** 过滤器。是否存在内毒素，可以按通用章节细菌内毒素检测法<85>中描述的来监测。

微生物计数需要考虑的事项

水系统微生物监测程序的目的是为控制和评估所生产的水的微生物质量，提供足够的信息。产品质量要求应指明所需的水质量规范。通过使用数据趋势（分析）技术以及（如需要）限制特殊不得检出的微生物，来保持一个适宜的控制水平。因此，对于一个给定的样品来说，没有必要检测所有存在的微生物。监测程序和监测方法应表明不利的趋势和检测对最终产品、工艺或消费者存在潜在危害的微生物。方法变量的最终选择应根据所监测系统的各自要求为基础。

大家所公认没有一个单一的方法能检测水系统中所有潜在的微生物污染物。所选择的微生物监测方法应可以分离生物体的数目和类型，现已认为这些生物体与中间系统控制和每个单独系统的产品质量影响有重要关系。当选择一个监测制药用水系统中微生物含量时应考虑几个标准。这些标准包括方法灵敏性、回收的类型与菌属、样品处理量、培养期限、成本以及技术的复杂性。可以考虑用一尖端的仪器方法或可以产生更加及时的数据的实验方法来代替经典的“培养”方法。然而，在选择这样一个替代方法时必须特别小心，以保证此方法相对经典方法的灵敏性和关联性，相对经典方法的灵敏性和关联性一般被看作为微生物计数法的可接受标准。

在样品收集后，应考虑微生物计数检测的及时性。在一个被收集在经过严格清洗的样品容器中的样品中可检测的溪流生物的数量，一般情况下随着时间的流逝而下降。在样品的浮游菌要么死亡，要么不可逆转的吸附在容器壁上，从而减少了可以从供试样品中提取活的浮游菌的数量。如果样品容器未被严格清洗，并且含有在样品容器内可以促进微生物生长的低浓度的微生物营养，那么也可能会出现相反的作用。由于在一个样品中可回收的细菌数量，在样品收集后，可以随着时间发生正的或负的变化，因此在样品收集后最好尽快地检测样品。如果不能在收集后的 2h 内检测样品，那样样品应被保存在冷藏温度下（2-8℃），时间最长为 12h，以保持与分析之前微生物的属性。在不可能实现的情况下（例如当使用不在现场的合同实验室），这些被冷藏的样品应在样品收集后的 48h 内被检测。在这种延迟检测的情况下，所回收的微生物数量可能与样品被收集后立即检测所得到的数量不同。因此，应进行研究以确定是否存在由于检测的延迟而导致的结果不同，以及潜在的微生物计数偏差的可接受性。

经典的培养方法

水的微生物实验的经典方法包括（但不限于）倾注皿、平板涂布、膜过滤以及最大机率

数 (MPN)实验。这些方法一般很容易实现, 花费也不多, 并能提供很好的样品处理量。可以通过使用较大的试样量能够提高方法灵敏性, 在膜过滤法中可采用此方法。结合培养基的类型与培养温度、时间, 进一步确定培养方法。应根据特定水系统及其(制水)能力选择确定培养方法, 以检定(回收)所感兴趣的微生物: 那些可能会对产品或工艺有不利影响的微生物以及那些反映系统的微生物状态控制的微生物。

对于传统的微生物分析, 可采用两种基本类型的培养基: 高营养和低营养。高营养培养基(例如平板计数琼脂 TYGA 和 m-HPC 琼脂(以前是 m-SPC 琼脂)用作异养菌或富养菌的分离和计数的普通培养基。低营养培养基(例如 R2A 琼脂和 NWRI 琼脂(HPCA))有利于分离“生长缓慢的”细菌和要求较低的营养以更适于生长的细菌。一些兼性的生长缓慢的细菌常常能够在高营养的培养基上生长, 并且一些富养菌能够在低营养的培养基上生长, 但这种重叠是不完全的。低营养和高营养培养方法可以被同时使用, 尤其是在一个水系统的验证期间以及以后的周期性验证期间。这种同步检测能够确定细菌的任何附加的数量与类型能否被一种方法优先地回收出来。如果可以, 这些附加的分离菌对系统控制和水的最最终使用的影响可以被评估。而且, 也可以评估系统控制和对这些附加分离菌消毒的效率。

培养持续的时间和温度也是微生物实验方法的关键方面。使用高营养培养基的经典的方法学要求在 30°C 到 35°C 培养 48 到 72 小时。由于在某些水系统, 当与经典方法相比较, 在低温下(例如 20°C 到 25°C)和长时间(例如 5 到 7 天)的条件下进行培养, 能得到更多的菌落数量。低营养的培养基针对这些较低的温度和较长的培养条件而设计(为得到生长非常缓慢的细菌或受到消毒剂损害的微生物的最大回收率, 有时培养时间长至 14 天), 但即使是高营养的培养基, 有时可以通过这些较长的培养时间和较低的培养温度来增加回收率。一个需要监控的特定系统是使用具有较高还是较低的培养温度, 还是较短还是较长的培养时间的高营养培养基, 还是低营养培养基, 应在系统验证期间或验证之前确定, 并在周期性验证时评估, 因为一个新的水系统的微生物菌丛相对于水系统的日常保养和消毒操作法逐步建立了一个稳定的状态。这种“稳定状态”的建立可能需要数月甚至数年的时间, 并且可能会由于使用模式的变更、在日常与预防性维护保养方面的变化、或消毒操作或频率的变化, 或任何形式的系统侵扰(例如组件的更换, 去除或其它方面)而被打乱。在平衡信息的及时性以及当超过预警限或纠偏限的情况下所应采取的纠偏措施的需要与回收所感兴趣的微生物的能力后, 再决定是否采用较长的培养时间。

通过较长时间培养的好处, 也就是检定(回收)受损害微生物、缓慢生长物, 或更多生长条件苛刻的微生物, 但其应与其它需要进行平衡(比如: 调查的及时性、采取纠偏措施,

以及这些微生物对于产品或工艺所造成的不利影响的能力)。但是,在任何情况下,在 30 到 35℃下培养时间不得少于 48h,在 20 到 25℃下培养时间不得少于 96h。

正常情况下,能够在极端条件下生长的微生物,最好在实验室中,在模拟微生物所生长的极端的环境下培养。因此,嗜热的细菌可能会在热的水系统的极端条件下生存,并且果真如此的话,如果提供相似的条件,它们可以在实验室中被回收和培养。嗜热的水生的微生物在自然界中存在,但它们一般从利用来自太阳的能量,来自元素(例如硫和铁)的氧化/还原反应获得它们生长所需的能量,或间接地从这些过程中获得能量的其它微生物那获得。这样的化学/营养条件在高纯水系统中不存在,无论是室温还是热的高纯水系统。因此,一般认为由于它们不能在这样的条件下生长,从热的制药用水系统中寻找这样的嗜热生物是没有意义的。

存在于热水系统中的微生物可以在这些系统范围内较冷的地方找到,例如,在使用点、热交换器或传送软管。如果此种情况发生,所回收的微生物的类型常常与在室温下的水系统中所期间的微生物类型相同。因此,在此章节中,以后所描述的嗜中温的微生物培养条件通常足以回收它们。

仪器方法

仪器方法包括显微镜视觉计数技术(例如荧光和免疫荧光)和类似的自动化激光扫描方法以及放射分析法、阻抗法、以及以生物化学为基础的方法学。这些方法都具有不同的优点与不足。优点之一是它们的精密度与准确度以及与经典的培养方法相比它们得到数据的速度。一般说来,仪器方法常常在较短时间里获得检测结果,有利于对系统进行及时的控制。这个优点,然而,常常被由于延长的样品收集时间,需要大量人力的样品处理或其它仪器和敏感度限制而使样品处理量降低的缺点所抵消。

另外,仪器方法对于微生物是有破坏性的,不可能对微生物进行进一步分离鉴别的操作。一般来说,如果不进行全面的鉴别,分离鉴定某些类型的微生物,是水系统监测的一个必需的要素。因此,一般情况下,更偏向于选择培养基方法而不是仪器方法,因为它们(培养基方法)提供了期望的实验属性和后置实验能力之间的平衡。

推荐的方法学

可从 17 版,美国公共卫生协会,华盛顿,DC20005,水与废水检测的标准方法中得到的下列通用方法。虽然自从它(指水与废水检测的标准方法)第一次引入此章节以来,此出版物已经历了几次修定,但仍可认为(这些方法)在制药用水的日常微生物监测中观察到的菌群数对于建立趋势是适用的。通常认为,然而,其它培养基与培养时间与温度的结合可能

偶而，甚至总会导致观察到更高的菌群数量和/或回收到不同的菌属。

一些可供选择的方法通常要求延长培养时间，而这样一来会造成得到的过多的菌落数量的问题。稍微偏高的基线数（可通过一可替代的培养条件得到）在检测一个偏移或趋势方面未必更有用。另外，一些使用低营养培养基的替代的培养条件，可导致微生物菌落的形成，这些微生物菌落在菌落形态上多少有些不同，当为进一步鉴别选择一代表性的微生物类型时，微生物技师所依据的属性不同。具有讽刺意义的是，一些缓慢生长菌的性质和它们形成可见菌落所需的延长的培养时间，也可能导致那些菌落大部分不可见，这样限制了它们的进一步鉴别，从而排除了它们的次培养和鉴别。

对于监控制药用水系统来说，可普遍满意并推荐的方法如下所示。然而，必须注意到这些既不是裁决方法也不是回收来自所有水系统所必需的最佳选择。使用者应通过不同方法的实验来确定，而这些方法对于监测他们的水系统的中间控制、质量控制目的以及回收他们所规定的任何禁忌的菌属来说，是最好的。

饮用水	倾注平板涂布法或膜过滤法 ¹ 样品量—最少 1.0 mL ² 生长培养基—平板计数琼脂 ³ 培养时间—至少培养 42 到 72 小时 培养温度—30℃ 到 35℃
纯化水	倾注平板涂布法或膜过滤法 ¹ 样品量—最少 1.0 mL ² 生长培养基—平板计数琼脂 ³ 培养时间—至少培养 42 到 72 小时 培养温度—30℃ 到 35℃
注射用水	膜过滤法 ¹ 样品量—最少 100 mL ² 生长培养基—平板计数琼脂 ³ 培养时间—至少培养 42 到 72 小时 培养温度—30℃ 到 35℃

¹ 用 0.45μm 的膜过滤器一般被看作为首选，即使在样品中一些细菌的细胞宽度比这还小。过滤过程的有效性仍可截留这些较小细胞中的绝大多数，并且足以适用于此应用。如果期望，可以使用更小级别的过滤器，但由于各种原因，截留可形成可见的菌落的细胞的能力可能会打折扣，所以菌落数的准确性必须

通过所参考的方法来证实。

²用所指定的最小体积进行检测时，菌落数低至不可检测时，一般认为应检测更多的样品体积，以得到更好的保证，保证所得到的菌落数更具有统计学上的代表意义。考虑检测的样品体积取决于使用者所了解的需要（与制定预警和纠偏限以及水系统的微生物控制能力有关），以及所得菌落数的统计意义上的可靠性。为了检测更大的样品体积，可能需要改变实验技术，例如从倾注平板涂布法到膜过滤法。虽然如此，在非常低到零菌落数的情况下，大约 205ml 到 300ml 样品体积能通常被看作为一合适的样品收集与处理的平衡，以使统计变得更加容易且增加统计的可靠性。然而，当所需的样品体积大于 2ml 时，它们仅能用膜过滤法来处理。

³按所知的标准方法琼脂，标准方法平板计数琼脂，或 TGYA，此培养基包括胰蛋白胨（酪蛋白胰消化物），葡萄糖和酵母浸取物。

微生物的鉴别

如果某种特定的水生微生物会危及产品或用到水的生产工艺时，那么从水监测方法中回收的隔离种群的鉴别就会非常重要。当鉴定在一个产品或生产工艺中微生物污染来源时，这样的微生物信息也可能是有用的。从水系统中可常常不断回收到有限的微生物。经重复多次的回收与鉴定之后，一个有经验的微生物实验师，可以通过少量特征（例如菌群形态和颜色特征）就可以熟练地进行鉴别。这可以减少有代表性的菌属的鉴别数量，或者，经过适当的分析人员的确认，甚至可以允许对这些微生物鉴别的实验采用捷径。

预警和纠偏（限度）水平

尽管预警限与纠偏限的使用常常与微生物数据有关，但它们也可以与任何属性相关。在制药用水系统中，除了微生物质量，几乎所有的质量属性都可以被非常快速的测定得到及时的结果。这些短的延迟的数据可以给系统一个及时的反馈，为正在进行的控制指标服务。然而，由于一些属性不能被连续地监测，或得到数据时会有很长的延迟（比如微生物监测数据），正确地制订预警限和纠偏限可以服务于早期的警告，或指出在下一个周期监测期间出现的潜在的质量问题。在一个经过验证的水系统中，过程控制应为这些被监测的属性产生相对连续的和更加充分的数据，因此它们的预警限与纠偏限很少被首次提及。

作为过程控制的指标，设计预警限与纠偏限，使得所出现的纠正性的措施将预防一个系统完全偏离控制并导致水不再适合其预期的用途。这个“预期的用途”最低质量有时是指“规范”或“限度”。在本章节公开的段落中，在批量水（注射用水和纯化水）的正文范围内，没有包括微生物规范的理论依据。这并不意味着使用者不应有这些水的微生物规范。相反，在大多数情况下，这些规范应由使用者来制定。微生物规范应反映最高的微生物限度，在此

限度的情况下，水仍然符合其预期用途，而不会损害使用此水的工艺或产品的质量。因为来源于给定系统的水可能有很多用途，应使用这些用途中最严格的来制定此规范。

如适用，微生物规范应是定量和定性的。换句话说，所有微生物的总量可能与特定微生物的数量或不应存在某一特定微生物同样重要。已知的有疑问的微生物将包括条件性的或明确的病原体，潜在的未被检测到的病原体的非病原体指示剂，或已知的损害工艺或产品的微生物，例如对一个防腐剂产生耐药性或能够在一产品中繁殖或降解此产品的微生物。这些微生物组成了一个有害的组群，也被称为“有害的微生物”。因为“有害的”这个词是相对于水的用途来讲的，在这样一个组群中的微生物的目录应被制作成可能存在的和有疑问的种属。当它们以很高的数量出现时，它们的负面影响常常被证实，但取决于它们的种属，可以存在一允许的水平，在此水平下它们可被认为是无害的。

如上所述，对于一个给定的过程控制属性来说，使用预警限和纠偏限有助于保持系统控制并避免超出此属性的合格/不合格规范。预警限和纠偏限可以是定量和定性的。它们可以包括所有微生物总数的限度或特定微生物的回收。预警限是事件或限度，当事件出现或超过限度时，表明一个工艺可能已偏离其正常的操作条件。预警限超出包括一个警告，而且不要求纠偏性措施。然而，预警限的超出常常是对操作水系统的人员和 QA 提出警告。预警限的超出也可能导致对结果和相邻的数据以及其它工艺指标进行更加密集地监测。纠偏限是事件或更高的限度，当事件出现或超过限度时，表明一个工艺可能偏离了其正常操作范围。纠偏限“事件”的各种例子包括：反复超出纠偏限，在多个位置同时发生，超出一较高微生物限度的单次出现，以及一次或多次回收得到特定的有害微生物。超出纠偏性应立即通知 QA 以及水系统的操作人员，这样可以迅速采取纠偏措施使系统恢复到其正常的操作范围。这样的纠偏措施也应包括了解和消除或至少减少将来此类事件发生所做的努力。可能需要根本原因的调查以设计一有效的预防措施策略。取决于纠偏限偏离的性质，可能需要评估在超出限度的阶段偏离对水使用的影响。影响评估可能包括受影响批次的描述，以及另外的或更加全面的产品检测。它也可能包括实验性的产品挑战。

预警限和纠偏限应源于被称之为趋势分析的历史监测数据的评估。关于所用方法的其它指导（范围从历史性数据的检查评估到统计评估）已被出版。最终的目标是了解在被认为是有代表性的操作期间，其数据正常的变异性。然后，可以制定触发点或限度，在将来的数据接近（预警限）或超出（纠偏限）“正常变异性”的界线时，触发点或限度将发出一信号。这样的预警限和纠偏限是基于系统的控制能力，因为在有代表性的控制期间，此系统正被维护和控制。

在新的水系统中，有非常有限的或根本没有历史数据，从而无从得到数据趋势，基于一

个系统设计能力的综合，一般情况下简单地制定最初的预警限和纠偏限，但预警限和纠偏限应在所用水的工艺和产品的规范之下。尤其是对于室温的水系统来说，在超过第一年的使用后微生物（数据）方面的成熟也是很常见的。到此时期末，一个相对稳定的描述微生物种群（微生物类型和限度）将允许或促进制定系统日常维护和运行的数据，包括单元操作的 **rebedding**，反冲、再生和消毒的频率。当水系统是一个新系统时，（实际的）微生物种群高于所观察到的微生物种群（此种情况很常见），所以应期望数据趋势（以及所产生的预警限和纠偏限）将增加此（数据）“成熟”期，并且限度最终将下降。

应设计水系统，使基于预警和纠偏限的性能在水规范之下。拥有一个设计较差或保养较差的水系统，系统的拥有者可能会发现最初的新系统的微生物限度对于水的使用和规范来说是可以接受的，但“成熟的”限度并未被接受。这是一个很严重的情况，如果不对此系统通过更加频繁的维护与消毒来纠正，可能需要昂贵的水系统改造或甚至更换。因此，不能过分强调水系统应为易于微生物控制而设计，这样在针对预警限和纠偏限进行监测时，并相应地进行维护保养，水能连续符合所有可适用的规范。

制订纠偏限不应与规范相同。这没有为能够避免规范偏离而进行的纠正性的系统维护保养保留空间。超出规范与超出纠偏限相比，是一个更为严重的事件。规范的偏离可能引发一个全面的成品影响调查，随后的在水系统范围内采取纠正性措施，纠正性措施可能包括彻底的关闭水系统，并且很有可能拒收产品。

另一个应该避免的方案是制定一任意高的纠偏限并且并不基于纠偏限来实施。这样不现实的纠偏限使得使用者失去了有意义的引发纠正性的系统保养的指标值。不现实的高的纠偏限也使得系统在采取纠正措施之前已失去控制。此时他们的目的是在系统全面失控之前，应找到系统的失衡点。

因为预警限和纠偏限应基于系统的性能，并且系统的性能数据由所给定的实验方法产生，只有用相同的实验方法得到的数据，那些预警和纠偏限才是有效的。将预警和纠偏限应用于由不同的实验方法得到的数据将是无效的。两个实验方法从相同的水样品中可能回收到不同的微生物。使用趋势数据得到一个水系统的预警和纠偏限，却应用于不同水系统的预警和纠偏限，同样也是无效的。预警和纠偏限是水系统和实验方法所专属的。

虽然如此，仍有某些上述的最高的微生物限度，其纠偏限从未被制定，具有这些限度的水系统应毋庸置疑地被看作为是失控的。用以上所建议的微生物列举法，一般最大的纠偏限：纯化水 100cfu/ml，注射用水 10cuf/100ml。然而，如果一个给定的水系统控制微生物比这些限度严格的多，应根据这些更加严格的控制制定一适当的预警限与纠偏限，这样在水系统可能开始失控时这些限度可能会真实地显示。这些中间的微生物控制参数应被制定在使用者规

定的微生物规范（此规范描述水使用的适用性）之下。

特别需要考虑为饮用水制定最大的微生物纠偏限，因为水在使用者几乎没有控制的情况下引入设施中。在饮用水中高的微生物水平可能说明自来水系统异常、破裂的水管路或不充分的消毒以及潜在的有害微生物的污染。使用所建议的微生物列举法，饮用水的适当的最高的纠偏限为 500cfu/ml。考虑到在源水中，由这样高水平的微生物引起的潜在的有害微生物的问题，将此问题通知给市政部门，这样他们开始采用纠正性措施应是立即开始的第一骤。在企业内，可能需要，也可能不需要纠偏性措施，但将包括对源水进行大肠杆菌的检测，用另外的氯或紫外灯照射或过滤或这些方法的合并来对源水进行预处理。