

FDA 纯化水系统合规与管理

一、核心法规框架

FDA 对纯化水系统的主要要求基于现行药品生产质量管理规范（cGMP），旨在确保制药用水的质量稳定可靠，从而保证药品的安全性和有效性。

- 21 CFR Part 210 - 药品生产、加工、包装或贮存的 cGMP 总则：为药品生产提供了总体的框架性要求。
- 21 CFR Part 211 - 成品药的 cGMP：这是最核心的法规，其中多个条款对纯化水系统提出了具体的要求，例如：
 - 211.42(b) - 建筑与设施设计：要求厂房设施的设计、建造和维护必须能够防止药品受到污染。
 - 211.46(b) - 通风、空气过滤、空气加热和冷却：间接相关，强调了对环境控制的要求，良好的环境控制也有助于水系统的稳定。

二、验证生命周期与关键阶段

- FDA 期望对纯化水系统进行全面的验证，验证活动应贯穿系统的整个生命周期，通常包括以下阶段：

验证阶段	核心内容和要求	主要目标
设计确认	审查系统设计标准和设备选型是否符合预定要求和质量标准（如 USP、EP）。确保系统设计能防止微生物滋生和污染。	证实系统的设计能够满足生产所需水质和产能的要求。
安装确认	确认系统所有部件已按设计和制造商规范正确安装。包括检查管道材质（如 316L 不锈钢 ）、焊接质量（需提供 焊点图谱 ）、坡度、避免 死角（通常要求$\leq 3D$ ）、仪表校准、文件检查（如 P&ID 图纸 ）等。	确保系统的硬件安装符合设计规范，为后续运行确认奠定基础。
运行确认	在空载状态下测试系统的运行能力，确保其能在所有预期操作范围内稳定运行。包括测试水泵性能、仪表准确性、 消毒程序 （如巴氏消毒、臭氧消毒）的有效性、检查管路泄漏等。	证实系统能够按照设计意图正常运行，并确定关键参数的运行范围。
性能确认	在负载状态下证明系统能 持续稳定 地生产并分配符合质量标准的纯化水。通常分为三个阶段（如 2-4 周的第 1 阶段 ， 2-4 周的第 2 阶段 ，以及 持续的长期监测阶段 ）进行密集取样和全项检测。	提供充分的数据支持，证明系统在长时间运行下能持续产出合格水质，并确定日常监测的 警戒限和行动限 。

三、水质标准与监测要求

FDA 主要参考美国药典（USP）对纯化水（Purified Water）的质量标准。纯化水应符合相应的化学和微

生物质量要求。

检测项目	标准要求（参考）	检测方法（示例）
电导率	符合 USP 规定（如 $25^{\circ}\text{C} \leq 1.3 \mu\text{S}/\text{cm}$ ）	在线或离线电导率仪（最新法规建议在线）
总有机碳（TOC）	$\leq 0.5 \text{ mg/L}$	TOC 分析仪
微生物限度	$\leq 100 \text{ CFU/mL}$	薄膜过滤法或平皿法（常用 R2A 培养基）
硝酸盐	$\leq 0.2 \text{ ppm}$	离子色谱或其他适宜方法
重金属	$\leq 0.1 \text{ ppm}$	原子吸收光谱（AAS）或 ICP-MS

【特别注意】：

- 微生物监测：需建立合理的警戒限（Alert Limit）和行动限（Action Limit）。虽然标准是 100 CFU/mL，但通常企业内控行动限会设定得更严格（如 50 CFU/mL）。
- 不可接受的微生物：某些微生物如洋葱伯克霍尔德菌（*Burkholderia cepacia*）群、皮氏罗尔斯顿菌（*Ralstonia pickettii*）、大肠杆菌等，因其易形成生物膜、耐受消毒剂或具有致病性，一旦检出即视为严重偏差，需要彻底调查。
- 内毒素：如果您生产的是非无菌原料药或某些特定剂型，FDA 可能要求控制纯化水中的内毒素水平。

四、系统设计与运行要求

- 防止微生物滋生：系统设计应能防止微生物的滋生和污染。对于循环系统，宜采用连续循环方式，保持一定的流速（通常 $\geq 3 \text{ ft/s}$ 或 0.9 m/s ）以防止生物膜形成。管道设计应避免死角、盲管（公认标准是死角长度不大于支管管径的 3 倍，即 $\leq 3D$ ）。
- 材料与建造：储罐和输送管道所用材料应无毒、耐腐蚀（如 316L 不锈钢），内壁应进行抛光处理（通常 $Ra \leq 0.8 \mu\text{m}$ ）和钝化处理，以增强抗腐蚀能力。焊接应采用自动轨道焊，并提供焊点图谱。
- 消毒与维护：必须规定储罐和管道的清洗、灭菌周期。常见的消毒方式包括热力消毒（如巴氏消毒 80°C 以上）、化学消毒（如臭氧、过氧化氢、过氧乙酸）等。所选消毒方式及其频率必须经过验证，并证明其有效性。
- 储罐通气：储罐的通气口应安装疏水性除菌呼吸器（ $0.22 \mu\text{m}$ ），以防止微生物和微粒通过空气进入系统。
- 在线监测：建议采用在线监测技术（如 TOC、电导率）进行实时水质监控。

五、持续验证与变更控制

验证并非一次性的活动。系统获批运行后，仍需通过持续的日常监测、定期评估（如年度质量回顾）和再验证来确保其始终处于受控状态。任何可能影响水质的变更（如更换设备部件、改变消毒程序等）都必须通过变更控制程序进行评估，并进行必要的再验证。

六、相关指南文件

除了联邦法规（CFR），FDA 还发布了一系列行业指南文件，这些文件虽不具法律强制性，但代表了 FDA 当前的监管观点，是理解和实施 cGMP 的重要参考：

- 《高纯水检查指南》（Guide to Inspections of High Purity Water Systems）：这份文件是 FDA 检查员的参考资料，专门针对高纯水系统，提供了检查和评价的视角，非常具有实战指导意义。
- 《工艺验证的一般原则与实践》（Process Validation: General Principles and Practices）：这份指南阐述了工艺验证的生命周期方法，其原则同样适用于纯化水等公用系统的验证。

七、官方资源与下载链接

所有 FDA 的法规和指南文件都可以从其官方网站上免费下载。以下是关键文件的直接链接：

- 21 CFR Part 210:

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=210>

- 21 CFR Part 211:

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=211>

- 《高纯水检查指南》（1993 年）：

请注意，这是一份较早期的文件，但核心原则仍被广泛引用。它并非总是以独立 PDF 形式提供，有时会收录在检查指南合集中。您可以通过 FDA 官网搜索标题获取。

- 《工艺验证的一般原则与实践》（2011 年 1 月）：

<https://www.fda.gov/media/71021/download>

- 美国药典（USP）通则 <1231>《制药用水》：

FDA 强制要求制药用水符合 USP 标准。USP 需要订阅才能访问全文，但其关于水质的标准是公开的，并会纳入 CFR 中。

【温馨提示】FDA 有时会更新指南文件或发布草案征求意见。建议定期访问 FDA 官网(www.fda.gov)的“Drugs”板块下的“Guidance, Compliance & Regulatory Information”部分，以获取最新信息。

八. 其他重要参考

在实施 FDA 的纯化水系统验证时，通常还需要参考和遵循其他一些国际标准和行业最佳实践：

- 美国药典（USP）：如前所述，是水质标准的直接依据。
- 欧洲药典（EP）：对于产品销往欧洲市场的企业，也需要满足 EP 的要求。
- ISPE 指南：国际制药工程协会（ISPE）发布的系列指南（如《水与蒸汽系统基准指南》）提供了非常详尽的行业最佳实践和操作细节，极具参考价值。
- ASME BPE（生物加工设备）：为制药系统（包括管道、管件、焊接等）的设计、材料和制造提供了国际公认的标准，特别是关于死角定义和表面光洁度要求。

九、实施建议

- 基于风险的验证策略：采用基于风险的方法来确定验证和监控的重点，例如，对于关键使用点、最远点、系统中最容易出问题的部位应增加取样频率和检测项目。
- 生命周期方法：将验证视为一个从设计到退役的持续整个系统生命周期的过程。
- 文件记录：所有验证活动必须有详尽、准确的文件记录，这是证明系统符合 cGMP 要求的直接证据。
- 注重生物膜控制：纯化水系统最大的挑战是微生物控制和生物膜防治。系统的设计、运行、消毒和维护都应围绕这一核心展开。

十：企业合规要求建议

根据上述要求企业至少需要建立以下管理程序

- 纯化水质量标准程序
- 纯化水系统验证方案
- 纯化水系统验证报告
- 报告所有数据记录
- 纯化水日常管理程序
- 年度回顾和再验证管理程序