

制药用水系统相关的问与答

调试验证

Q33.水系统警戒线，行动线怎么制定的，使用什么方法？公式？

答：警戒限与行动限的制定方法（举例，仅供参考，企业可根据实际情况自行确定）；警戒限=标准值*60%；行动限=标准值*80%；；根据当前水平确定；；警戒限=当前平均值或最大值*1.1；；行动限=当前平均值或最大值*1.2；；根据历史数据回顾分析确定；；警戒限=平均值+2 σ ；；行动限=平均值+3 σ （ σ 为标准偏差）；；一般限值乘以50%行动限，再乘50%警戒线

理由： N/A

参考资料： N/A

Q32.纯化水 PQ 三个阶段每个阶段取样频率怎么定合适？

答：原水每个阶段取样一次。PQ 第一、二阶段持续 1 个月，第三阶段持续 1 年。第一二阶段每天每个点取样全检，如果感觉取样量大，第二阶段可以总送总回储罐每天全检，其他点每周至少两次。第三阶段储罐、总送、总回每周全检一次，其他点每月取样全检一次。

理由：

SPEGPG: 系统的典型的 PQ 取样周期

- 1 第一阶段: 考察系统各功能段的功能情况 制定合适的运行范围 制定和最终确定操作, 清洗和维护程序 证明所生产水和输送水符合质量要求 至少 2 到 4 周 (10-20 个工作日)
- 2 第二阶段: 持续证明按 SOP 运行在确定的范围内 持续证明所生产及输送水达到质量要求 至少 2 到 4 周 (10-20 个工作日)
- 3 第三阶段: 证明长期性能 确保潜在的季节变化的因素得到评估和处理 至少一年; 第一阶段每天每个点取样全检; 第二阶段总送总回及关键使用点每周全检一次, 其它点每个月全检一次; 第三阶段同第二阶段。但 FDA 指南建议取样计划和持续时间和第一阶段一样。在阶段 1 和阶段 2, 应对各个用点重复取样。取样方式应和用水时去水方式一样

参考资料:

ISPE GPG-Commissioning and Qualification of Pharmaceutical Water and Steam Systems; ISPE baseline volume4-water and steam system

Q31.请问注射用水系统或者纯蒸汽系统受纯化系统 PQ 结果限制么？比如我纯化水还在 PQ 时就进行注射用水系统 PQ 合适么？请各位老师赐教

答：如果是中国药典标准去执行，PW 的 PQ 第一阶段完成后进行。如果是美国药典标准去执行，无需关注 PW，因为不需要 PW（WFI/PS 的原水是饮用水，车间不需要 PW）。

理由：

中国药典 (ChP) [15] 要求供应制备注射用水的水质必须符合 PW 标准，USP、EP 或 JP 不需要生产 WFI 的水质符合 PW 要求。纯化水初始取样 (PQ 第一阶段) 活动证明了水的生产和运输持续符合特定的药典要求，按中国药典注射用水 PQ 可以在 PW 的 PQ 第一阶段完成后进行，如果是美国药典标准去执行，无需关注 PW。

参考资料:

中国 GMP; USP、EP; ISPE GPG Sampling for Pharmaceutical Water, Steam, and Process Gases

Q30. 新建车间水系统初始验证三个阶段之间是否可以有时间间隔？

答：如果有时间间隔，那是否还叫做连续三个阶段？如果时间间隔，如何得知间隔期间的水质情况？因而，建议间隔期间依然取样，且可作为上一阶段的报告一部分之一。

理由：

水系统性能确认的取样程序是由三个连续的阶段组成，三个阶段是没有时间间隔的。

参考资料：

ISPE baseline volume4-water and steam system

Q29. 纯化水系统 PQ 三个阶段，第三个阶段检测一年的数据，水系统验证周期一年，再验证时是根据哪个时间，第三阶段完成后还是一阶段完成后？

答：根据第二阶段后的一年确认

理由：

中国 GMP 第一百四十四条提出“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“在第三阶段的结束时（如，检测一年以后），就认为验证已经完成了。所有在第三阶段完成后根据回顾分析情况进行在验证

参考资料：

中国 GMP

ISPE baseline volume4-water and steam system

Q28. 制水系统增加管路，是否属于重大改造，需要重新做验证？

答：管道变更属于重大变更，重大变更要重新验证。

增加用点的风险主要来自于两个方面，一个增加的用点施工对系统的影响，一个是增加的用点用水对系统的影响，风险评估也是来自于这两点。

针对第一点的风险，我们的降低风险措施是对增加用点所用到的管材阀门材质，抛光度等进行确认。对施工过程焊接，保压，坡度等进行确认。

针对第二点风险，我们的降低风险措施是对峰值用水，回收流速，喷淋球覆盖等进行确认。

以上结果确认合格，即可作为我们进行局部验证的依据。然后我们建议对水质进行 2 周的密集取样，只对总送点位，总回点位，增加用点点位确认即可。

理由：

增加用点的风险主要来自于两个方面，一个增加的用点施工对系统的影响，一个是增加的用点用水对系统的影响，风险评估也是来自于这两点。

针对第一点的风险，我们的降低风险措施是对增加用点所用到的管材阀门材质，抛光度等进行确认。对施工过程焊接，保压，坡度等进行确认。

针对第二点风险，我们的降低风险措施是对峰值用水，回收流速，喷淋球覆盖等进行确认。

以上结果确认合格，即可作为我们进行局部验证的依据。然后我们建议对水质进行 2 周的密集取样，只对总送点位，总回点位，增加用点点位确认即可。

参考资料：

ISPE-GPG-制药用水和蒸汽系统的调试与确认

Q27. 纯化水巴氏消毒的消毒效果如何验证呢？是否需要使用指示剂？

答：验证主要是测温 and 计时，不用指示剂。系统设计上会在最冷点设置温度传感器，只要检测最冷点的温度和持续时间达到要求就可以。

理由：N/A

参考资料：N/A

Q26. 注射用水和纯化水系统都已长时间停机，现计划开始使用，因为注射用水是以纯化水来制备的，那么需要纯化水系统验证周期结束后才能开始进行注射用水系统的验证吗？如果这样做，假如过程中纯化水检测出现了不合格，后续处理程序应该怎么做？

答：中国 GMP 规定，应当对制药用水及原水的水质进行定期监测，并有相应的记录。注射用水的原水是纯化水。如果同时开始，建议注射用水取样过程中，同时对该供水 PW 使用点每天取样。要根据纯化水的不合格项具体问题具体分析，如果是理化项不合格，WFI 会受影响较大，因为理化类杂质大部分还是纯化水机来去除的，如果是微生物，WFI 受影响较小，因为蒸馏过程就是高温消毒过程。

理由：

中国 GMP 规定，应当对制药用水及原水的水质进行定期监测，并有相应的记录。注射用水的原水是纯化水。如果同时开始，建议注射用水取样过程中，同时对该供水 PW 使用点每天取样。要根据纯化水的不合格项具体问题具体分析，如果是理化项不合格，WFI 会受影响较大，因为理化类杂质大部分还是纯化水机来去除的，如果是微生物，WFI 受影响较小，因为蒸馏过程就是高温消毒过程。。

参考资料：中国 GMP2010 版

Q25. 纯化水做三个阶段，前两个都是 21 天，第三阶段一年。纯化水警戒线纠偏线是在第二阶段后确定，还是第三阶段呢？

答 1)：中国 GMP 疑难问题回答：警戒限度根据验证和日常监测数据设置。纠偏限度可以依据法规标准制定。警戒限度和纠偏限度不同于工艺参数和产品规格标准，只用于系统的监控；警戒限度和纠偏限度应建立在工艺和产品规格标准的范围之内；超出警戒限度并不一定意味已危及产品质量。达到警戒限度，应密切关注水系统的工艺参数，进一步严格执行操作规程，增加监控频率，不必采取纠偏措施。

答 2)：制定警戒线，纠偏线不是一次性行为，重在管理效果。推荐在第二阶段完成后初步确定，在第三阶段监测过程中，考察是否有必要修订，或定期进行修订。

理由：警戒限度根据验证和日常监测数据设置。纠偏限度可以依据法规标准制定。警戒限度和纠偏限度不同于工艺参数和产品规格标准，只用于系统的监控；警戒限度和纠偏限度应建立在工艺和产品规格标准的范围之内；超出警戒限度并不一定意味已危及产品质量。达到警戒限度，应密切关注水系统的工艺参数，进一步严格执行操作规程，增加监控频率，不必采取纠偏措施。

参考资料：

2010 版 GMP 实施指南-水系统，4 试运行和验证。

Q24. 水验证的第二阶段和第一阶段的取样频率必须一样么？能不能总送总回每天取，其他点每周取样呢？

答：FDA WHO 等官方指南要求是两阶段一样，ISPE GPG 水和蒸汽调试与确认指南也推荐一致但是该指南指出也可以通过第一阶段的检测结果等因素来减少第二阶段的取样频次如总送总回每天取样其他用点每周取 2 次。

理由：

WHO 验证指南要求水系统验证第二阶段取样按照第一阶段的方法进行；第二阶段取样计划和持续时间和第一阶段一样，在阶段 1 和阶段 2 应对各个取样点重复取样，建议每个取样点至少每星期取样一次。某个使用点可能需要每周取样一次，经对多次取样结果分析，此点取样结果连续通过测试，可以提出申请减少此点取样频率。

参考资料:

2010 版 GMP 实施指南-水系统, 4 试运行和验证;
WHO 验证指南 11.2.2 水系统;
ISPE GPG 水和蒸汽调试与确认指南 2 制药用水。

Q23. 无菌生产中用到的纯蒸汽做验证一般做几个周期, 是不是每个取样点全部全检, 如果做三个验证周期的话是不是第一个验证周期结束后就可以使用, 还是三个验证周期结束后方可使用, 有没有这方面的规定?

答: 纯蒸汽的验证指南有明确说法的一般都是参考中注射用水的验证方法, 实际执行经验有两种方式 1.PQ 一个周期, 连续一周, 每天取样; 2.ISPE 指南的推荐三个周期: 第一阶段: (start up) 大约 3 天, 对每个使用点最少取样一次, 每个纯蒸汽发生器出口最少取样一次; 第二阶段: (system consistency/stability) 大约一个星期, 对每个取样点最少取样一次, 每个纯蒸汽发生器出口要多于一次; 第三阶段: (deviations) 大约 4 周, 每周对系统取样一次, 纯蒸汽发生器出口每周取样一次。如果是参考第二种验证策略, 建议第二阶段 (system consistency/stability) 之后再使用。

理由:

ISPE GPG C&Q: 第一阶段: (start up) 大约 3 天, 对每个使用点最少取样一次, 每个纯蒸汽发生器出口最少取样一次; 第二阶段: (system consistency/stability) 大约一个星期, 对每个取样点最少取样一次, 每个纯蒸汽发生器出口要多于一次; 第三阶段: (deviations) 大约 4 周, 每周对系统取样一次, 纯蒸汽发生器出口每周取样一次。
ISPE GPG Sampling for Pharmaceutical Water, Steam, and Process Gases-2016: 一阶段 3-10 天, 每天取样; 二阶段 3-10 天, PSG 开始和结束取样; 三阶段一年, PSG 每周, POU 每 2 周轮检; 二阶段后可以放行。

参考资料:

ISPE GPG C&Q
ISPE GPG Sampling for Pharmaceutical Water, Steam, and Process Gases-2016

Q22.1. 我公司的纯化水因为外网停电停止运行, 面对这种情况, 我们考虑做个纯化水系统关于停电的验证, 证明纯化水系统停电一定时间内水质不受影响, 以后再遇到意外停电的情况, 不走偏差。不知道这样可行吗? 2. 我们的空调系统做过停机确认, QC 设备 (稳定性实验箱、气液相等) 有备用电源, 这些好说些。纯化水系统原来没遇见过停电的问题, 我的想法是: 根据我们的实际情况做一下纯化水系统因停电等因素造成的意外停机验证, 这样以后再遇到这样的问题, 我们可以根据验证数据进行风险评估, 相应采取一些措施, 这样来降低风险。

答: 1. 如果之前没做过水系统停泵测试, 没有相应数据积累, 需要走偏差, 然后由偏差、CAPA 引出需要做补充水系统停泵验证, 这样的逻辑更符合 GMP 管理的思路另外, 停电偏差不只是水系统受影响, 空调、生产、QC 设备 (稳定性培养箱) 等需要全面评估下, 纯化水的微生物负荷高, 建议停了之后消毒, 然后再用。2. 做水系统的停泵测试后, 有了相应的数据积累, 也便于指导您日常生产中的异常情况处理。

理由:

GMP 没有强制性要求纯化水必须循环使用, 在没有做过纯化水停电停泵测试前, 当停电时, 需做偏差说明停电停泵对纯化水系统水质的影响, 通过风险评估引出根据停电时间做一个补充纯化水停泵验证, 确认水质的保证时间, 定一个停泵时限, 一旦停电时间超出该时限, 系统的水必须放掉, 消毒后重新制水。为了防止微生物的滋生满足规范要求, 建议通电后系统先消毒后重新制水。

参考资料: 2010 版 GMP

Q21. 我们新上的纯水系统正在验证, 现在处于性能确认阶段, 而我们车间在纯化水系统验证过程中进行试生产, 其中出现意外停电, 导致纯水系统有 2 小时没有循环, 来电后我们立即将原来的纯水排掉, 重新制水并取样检测 (理化项目均合格), 纯水分配系统进行灭菌, 灭菌后重新制水, 系统循环。可我们没有对灭菌后的纯水取样检测, 第二天根据前一

天灭菌前检测结果，签了生产指令，让车间使用新制备的水进行生产。这样算不算风险呢？（我们的工艺验证定的时间很紧，可是纯化水系统还没验证完，领导就考虑利用纯化水系统验证这个阶段进行一下试生产）。我考虑着因为还没进净化区，还是在普通合成区生产，不看微生物，所以就放行用分配系统灭菌后重新制备的纯水了。但是领导说缺少刚灭菌结束时的检测结果，无法保证灭菌后的水质？我想问，如果灭菌前的纯水理化项目检测合格，那灭菌后应该也没问题。我的这个看法对吗，另外，虽然当时灭菌结束后我们没有取样检测，但是第二天重新制水后也取样检测了，依然没问题，我能用第二天的检测结果反证前一天的决定吗？

答：试生产，不是正式生产，是否存在工艺风险需要确认水系统在工艺中的影响程度了，如果是用于试生产，要考虑试生产的目的是什么，您刚才的问题反馈了理化指标做了检查，灭菌后没有检，最可能会受到影响的是微生物限度，那么如果只是考察工艺本身的可实现性的话，风险不大，分配系统灭菌后未检，如果后期产品质量属性里有可能会受到纯化水质量影响的，会缺失一部分数据，这个是最大的风险。不能，用第二天的检测结果反证前一天的决定是没有意义的，也不符合 GMP 管理理念。我想，您的问题是灭菌本身对后期产水水质的影响，这取决于贵公司的灭菌方式，无论是关注产品的理化性质，还是微生物，当时没有做，如果后期产品检测是没有问题的，对于试生产来讲就是成功的，如果有问题，没有当前的检验数据，应考虑贵公司有没有做过灭菌对水质的影响评估。（试生产本身也不是正式生产，只是为了积累生产经验，或者积累更多的数据，用以支持以后的正式生产或质量管理的，本身不用提升到验证批或商业批的高度上去管理。对于你的情况，正向考虑，你可以自己做风险评估，第一步，结合你的灭菌和灭菌后操作（如：是否进行了排空处理，排空是否充分，巴氏消毒后的水质可能含有部分细菌或内毒素），预测水质风险。第二步，结合你的工艺，做风险评估（FMEA 或其它），如果经风险评估，没有影响，那就可以答复你们领导了。反方向考虑，如孙老师所说，在试生产过程中，对生产环节进行监控，在试生产结束后，检测产品质量，如果没有发现异常，就此结束。如果发现异常，从具体的异常指标入手，分析可能存在的原因，结合你的工艺，考虑水质对你的工艺是否会造成影响。）

理由：N/A

参考资料：N/A

Q20.纯化水系统是新上的，正在做性能确认，今天早晨停电 20 分钟，系统重新开启是在停电两小时以后了，这种情况停电前所进行的检测数据是不是就不能算了，要重新进行一个周期的检测。

答：在性能确认过程中出现突发事件，应做偏差处理，评估影响水质的可能性和严重程度，根据评估结果判定是否继续取样，如不确定是否影响水质，可继续取样，根据后期的结果来判定该事件是否影响水质。

理由：N/A

参考资料：N/A

Q19.水系统停产后启用是怎么做再验证的？做 2+2 周的水质确认还是做其他方式的再确认？比如停产 1 个月？现在我们的做法是 2+2，第一个 2 周结果出来以后就投入生产。

答：停产时间不同，工作可以有一些差异。重新确认，可以参照按新系统的二阶段方式做 2-3 周，之后按连续运行监控。如果后续水系统运行正常就没问题的。

理由：PQ 的目的是记录规定的水质是从水系统交付的，包括：1.典型（名义上）使用条件；2.最差情况使用条件（系统限制）；3.特殊情况；一个特殊的情况下的验证可能需要在最差情况下进行，并记录水质取样数据。当从特殊情况转变到正常条件下，因为较少的取样、消毒等，验证的结果和结论，根据数据，可以减少在日常操作过程中花费的时间。停产时间不同，工作可以有一些差异。停产时间短可以做风险评估评估是否有必要做再验证；停产时间较长后启用需重新做 PQ 确认，可以参照按新系统的二阶段方式做 2-3 周，之后按连续运行监控。如果后续水系统运行正常就没问题的。

参考资料：

IGPG GPG Sampling for Pharmaceutical Water, Steam, and Process Gases 2.制药用水

Q18.水系统 loop 增加多个水点，需要 URS 吗？还是变更控制即可？

答：变更和需要 URS 是两码事，系统增加用点是需要走变更的，至于是否需要编制单独的 URS 根据情况而定，如果变更较小 变更的流程中已经描述了对变更的要求了，就不需要编写 URS，如果没有相关描述，就需要编写 URS。

理由：

中国 GMP 第一百四十二条 当影响产品质量的主要因素，如原辅料、与药品直接接触的包装材料、生产设备、生产环境（或厂房）、生产工艺、检验方法等发生变更时，应当进行确认或验证。必要时，还应当经药品监督管理部门批准。ISPE GPG C&Q Table 2.1 Validation Life Cycle for Direct Impact Water or Steam Systems: 维持系统的验证状态：根据项目变更水平或者定期质量回顾的结果采取相应的措施；位置变化，可能重新制定 URS。

参考资料：

中国 GMP

ISPE GPG C@Q

Q17.纯化水系统更换同规格二级反渗透膜需要做前验证码？

答：只要二级反渗出水口连续 5 天以上 水质检测合格，可不用验证。

理由：对系统进行定期维护后，可不进行再验证，如有必要只需进行连续的水质检测。制药用水系统典型的维护工作如下：1.储罐的定期清洗；2.阀门、垫圈、呼吸器等易损部件的定期更换；3.管道系统的压力试验、清洗钝化等；4.水机多介质过滤器、活性炭过滤器、RO 反渗透膜的彻底清洗及更换；5.仪表的检查、检验及更换。

参考资料：

制药用水系统第二版 13.2 制药用水系统验证

GMP 实施指南-水系统 4 试运行和验证

Q16.当水系统长期停运（一个月或一年），再确认是否需要按三个阶段来做？或是评估 SOP 没变只做第二第三阶段？或是评估风险项目，做试压检漏，一周密集采样？

答：由于长期停运，如果系统未被打开过（指未打开管路阀门等与外界空气接触），那么主要风险考虑点是微生物的滋生，建议在使用前先进行一次消毒，根据指定的取样计划，建议密集取样至少 1 周以上；如果系统打开过，那么主要风险考虑点是化学污染和微生物污染，建议使用前先冲洗使用点和排空动作，同样消毒后，根据指定的取样计划，建议密集取样至少 1 周以上。

理由： N/A

参考资料： N/A

Q15.纯化水，注射用水，药典上已收载还用做方法确认么？还只是微生物做方法确认呢？

答：药典上的方法不做验证但是确认还是要做的。

理由： N/A

参考资料： N/A

Q14.纯化水系统增加用水点,用重新做验证吗？

答：ispe 指南推荐较小的变更可不必整体验证，仅针对局部做验证，如一个大系统增加 1 个用点，就不用对整个系统重新取样。

理由： N/A

参考资料： N/A

Q13.纯化水的验证周期内微生物限度需要每天把所有的用水点都做吗，是不是只要一个周期内把所有的用水点（除关键点）都轮到一遍就可以了？

答：在一个周期内把所有用水点都做一遍，连续三个周期，微生物最少第一个周期必须全部做。

理由：N/A

参考资料：N/A

Q12.水系统验证，必须每天每个水口都取样做全检吗？比如纯化水系统验证，每周保证每个水口全检2次，总送水口、总回水口与EDI每天全检，连续3周，这样合适吗？

答：水系统验证分3个阶段，前2个阶段每天每个点测全项。

理由：N/A

参考资料：N/A

Q11.用纯化水制备注射用水，纯化水的验证需要进行到哪个阶段（纯化水验证三个阶段）以后，才可以开始注射用水的三个阶段的验证？

答：通常是第二个阶段完成且符合标准后进行，作为注册用水的原水进行评估和控制，同时年度水系统质量回顾中进行跟踪和统计分析。

理由：N/A

参考资料：N/A

Q10.注射用水产水口的TOC超标是啥原因引起的，如何处理啊？纯化水是TOC跟易氧化物可以任选一样测，测到易氧化物合格，TOC不合格，而且产水口跟总送水口与总回水口数字差不多都不合格是什么原因？

答：TOC更加灵敏，从风险而言应该对水系统进行更好更灵敏的测试方法进行控制。原因的查找按照OOS调查程序来执行，实验室这样主要是测试和取样环节的调查，如果实验室没有找到原因，考虑制水系统的性能。

理由：N/A

参考资料：N/A

Q9.纯化水系统运行多年后，由于今年某些原因，纯化水系统停止运行半年，请问重新开启后需要按照最开始PQ方案那样连续做几周吗？

答：需要，建议至少四周。

理由：N/A

参考资料：N/A

Q8.纯化水管道钝化时，使用的硝酸浓度及钝化时间分别为多少比较合适？如何判断钝化效果？

答：硝酸浓度和钝化时间与酸洗液温度有关，ASTM A967和ASTM A380原文中有对于酸洗钝化各种方法和浓度的介绍，可以参考指南进行确认。钝化效果用蓝点试验检测，指南中也有介绍。

理由：N/A

参考资料：N/A

Q7.纯化水再验证周期是多长时间?

答: 纯化水做持续取样, 一直做监控, 每年汇总分析一次结果就可以。可以设置警戒限和行动限, 超出后可以采取密集取样加强监控措施。

理由: N/A

参考资料: N/A

Q6.新车间新的水系统, 纯化水第一阶段 3 周, 计划再第一阶段第一周结束开始进行注射用水第一阶段验证, 是否合规?

答: 可行, 建议第一周所有结果出来后, 符合要求后进行。

理由: N/A

参考资料: N/A

5.验证指南中提到, 压缩空气进行尘埃粒子测定时, “管道上要安装减压装置或调节阀, 使流出的空气压力不要太大。”这个流出的压力我们调多少合适呢? 有具体要求吗?

答: 压缩空气测试时, 直接安装一个减压阀, 经减压阀后连接粒子计数器, 主要是控制减压后流量和粒子计数器流量保持一致 (或相近), 减压值与粒子计数器型号有关。自己调节压力很麻烦, 建议去买一个标配的减压阀。

理由: N/A

参考资料: N/A

4.水系统验证开始后, 如果累积了一周或两周的数据是合格的, 是否可以开始其他设备(洗瓶机, 清洗机等的) PQ?

答: 可以, 如果两周后的结果合格, 可以开始设备 PQ; 如果第二阶段的结果不合格, 设备 PQ 重新开始。在方案中写清楚。

理由: N/A

参考资料: N/A

3.请问老师, 纯化水风险评估中, 失效模式主要有哪些, 该用什么样的处置措施?

答: 纯化水系统的失效事件主要分以下三类:

- 1) 硬件部件的失效事件常见的有材质, 粗糙度, 排尽, 死角, 仪表测量不准等问题。处置措施就是在 IQ 和 OQ 中做相应的材质确认, 粗糙度确认, 坡度死角确认, 喷淋球确认, 仪表校准确认等。
- 2) 软件的失效事件主要是数据的存储, 备份, 审计追踪, 趋势分析, 报警等, 处置措施是在 OQ 中进行相关确认。
- 3) 纯化水系统功能失效模式主要是消毒功能, 水质不合格, 处置措施是在 OQ 和 PQ 中进行相关确认。

理由: N/A

参考资料: N/A

2.如果我们新增了 2 个点, 需要进行全部水系统的验证码, 如果不进行, 该怎么评估风险?

答: 增加用点的风险主要来自于两个方面, 一个增加的用点施工对系统的影响, 一个是增加的用点用水对系统的影响, 风险评估也是来自于这两点。

针对第一点的风险，我们的降低风险措施是对增加用点所用到的管材阀门材质，抛光度等进行确认。对施工过程焊接，保压，坡度等进行确认。

针对第二点风险，我们的降低风险措施是对峰值用水，回收流速，喷淋球覆盖等进行确认。

以上结果确认合格，即可作为我们进行局部验证的依据。然后我们建议对水质进行 2 周的密集取样，只对总送点位，总回点位，增加用点点位确认即可。

理由： N/A

参考资料： N/A

1.压缩空气检测项目除露点、含水量、粒子外，是否微生物是沉降菌吗？露点-20℃出处？

答：测试露点、含油量，粒子、微生物（没法测沉降，空气采样器测试浮游菌）。ISO 8573 里面有不同等级的露点标准。

理由： ISO-8573 里面有不同等级的露点标准，-20℃并非唯一标准。露点的标准取决于产品对水分的敏感程度，空气和产品接触的量。还要考虑厂房所在地的环境最低温度。中国 GMP 指南-无菌制剂-3.2.4 表示露点不超过-20℃应能满足绝大多数药品的需求。

参考资料：

中国 GMP 指南-无菌制剂

ISPE-GPG-工艺用气

ISO-8573-压缩空气标准

日常监测维护

Q27.纯化水分配系统回水安装有 TOC，还需要安装回水电导率仪吗？

解答：

电导与 TOC 是药典独立质量指标，在线电导需要安装的。

解答理由：

法规中没有硬性要求纯化水分配系统回水上必须安装电导率仪及 TOC 检测仪，电导仪安装在终处理步骤之后监控制药用水的电导率从而验证输送到储存罐之前的水质的可接受度。此外，电导率仪也经常安装在终使用点分配回路下游的返回管道中。当进入储罐的水质超出可接受范围时，很多系统能将其自动排放或经纯化设备重新循环。按目前药典的规定，采用离线 TOC 是可以的，甚至不测 TOC 也是可以的（纯化水项下求说：以上总有机碳和易氧化物两项可选做一项）

参考资料：

ISPE baseline volume4-water and steam system；水系统 GMP 实施指南

Q26：纯化水日常检测，我们总进、总回和纯化水箱是每周检测一次，各用水点是每月检测一次，我想问下，每周检测的时候是必须要取用水点吗？还是只要每月取到就可以了。

解答：

第三阶段的取水要求每天至少一个使用点取样，每月所有取样点取样一次。你们现在比 PQ 第三阶段还严格，可以这么取样。但是如果是 PQ 第二阶段，每天每个点测一次，如果要减少，总送总回每天测，其它点每周最少 2 次。

理由：

N/A

参考资料：

N/A

Q25: 工艺用水系统再确认是否可以采用数据回顾分析的方式进行, 如果不能, 应如何把控。

解答:

这些风险管控的。有些时候, 水质并不能明显体现硬件的功能性变化。比如, 我们在夹层中的管道坡度可能因为踩踏发生变化, 注射用水管道因为长时间高温循环产生红锈, 喷淋球可能因为泵的功能下降导致起喷压力不足等等, 因此我们就需要按照 GMP 要求对设备进行再验证。

水质结果的再确认可以作为设备再验证的一部分来管理, 当设备再验证结果证明设备没有发生功能性变化时, 我们可以对水质日常监测中发生的偏差, 检验方法的变更, 水质的结果等内容进行回顾分析, 用这种方式来取代密集取样式的水质再确认。

理由:

N/A

参考资料:

N/A

Q24: 注射用水管道消毒如果仅用巴氏消毒和 100 度 1 小时是否可以?

注射用水需要高温灭菌吗? 如将水升温至 121 摄氏度, 对循环管路进行灭菌, 中国有相应的法规要求吗?

解答:

要求比较低, 一旦出现污染很容易超标, 所以需要设计 121℃ 纯蒸汽或者过热水灭菌程序定期灭菌, 也作为停机重启或者维护后的微生物限度保障措施。周期性的灭菌能帮助控制微生物。灭菌的必要性应根据微生物的检测结果而定, 或当系统在长期的时间内离线和环路的温度降到低于验证的温度范围, 要进行灭菌。如果系统停机排放, 在下次运行前, 需要进行冲洗和灭菌。

《中国药典》2015 版规定: “湿热灭菌条件通常采用 121℃ 15min、121℃ 30min 或 116℃ 40min 的程序, 也可采用其他温度和时间参数, 但无论采用何种灭菌温度和时间参数, 都必须证明所采用的灭菌工艺和监控措施在日常运行过程中能确保物品灭菌后的 $SAL \leq 10^{-6}$ ”。所以具体的消毒温度和时间应验证。

理由:

中国 GMP2010: 第九十九条 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。第一百零一条 应按照操作规程对纯化水、注射用水管道进行清洗消毒, 并有相关记录。发现制药用水微生物污染达到警戒限度、纠偏限度时应按操作规程处理。

《中国药典》2015 版规定: “湿热灭菌条件通常采用 121℃ 15min、121℃ 30min 或 116℃ 40min 的程序, 也可采用其他温度和时间参数, 但无论采用何种灭菌温度和时间参数, 都必须证明所采用的灭菌工艺和监控措施在日常运行过程中能确保物品灭菌后的 $SAL \leq 10^{-6}$ ”。

欧盟在最终灭菌制剂的法规中, 将对过度杀灭定义为“湿热灭菌 121℃ 下, 15min”。

参考资料:

中国 GMP

中国药典

Q23: 注射水循环如果发生停止运行就需要进行系统灭菌吗? 法规要求 70 ° 以上保温循环。

解答: 对, 需要重新灭菌, 然后把水排掉, 换新水, 检测合格后再用。

理由:

只要循环水温度持续保持在 75 ° C 和 85 ° C, 则通常认为系统可以进行自动消毒, 如果系统停止用于维护、修理或更新时, 必须对系统进行灭菌, 从而降低微生物载量和热原负载。然后把水排掉, 换新水, 检测合格后再用。

参考资料:

ISPE 水系统的制药工程基准指南

Q22: 水系统长时间停机按各指南原话是停机后需要重新验证, 如果重新启用之前把这个定义为重新验证的话, 是否参照新系统验证第一周期的方式来, 第一周期结束后看同步生产?

解答: 停产时间较长后启用需重新做 PQ 确认, 可以参照按新系统的二阶段方式做 2-3 周, 之后按连续运行监控。如果后续水系统运行正常就没问题的。

理由:

PQ 的目的是记录规定的水质是从水系统交付的, 包括: 1.典型 (名义上) 使用条件; 2.最差情况使用条件 (系统限制); 3.特殊情况; 一个特殊的情况下的验证可能需要在最差情况下进行, 并记录水质取样数据。当从特殊情况转变到正常条件下, 因为较少的取样、消毒等, 验证的结果和结论, 根据数据, 可以减少在日常操作过程中花费的时间。停产时间不同, 工作可以有一些差异。停产时间短可以做风险评估评估是否有必要做再验证; 在规定的时间内没有任何消毒后重新启动, 记录制药用水质量没有改变。这项测试的先决条件是不违反水系统的完整性应设置特殊情况的可接受标准, 因为如果标准不合适 PQ 可能会失败。例如, 如果断电后水质特性可以维持三个小时, 那么断电后可正常运行最长三个小时而不用消毒, 假设系统的完整性是不妥协的, 只需要记录断电的实际时间。如果有必要结合一个安全系数的话, 可以进行比限制使用时间更长的特殊的场景测试。上面提到的三小时停电的情况只是一个例子, 实际上可以验证更短或更长的时间。

参考资料:

GPG GPG Sampling for Pharmaceutical Water, Steam, and Process Gases 2. 制药用水

Q21: 纯化水和注射用水日常监测时, 取样点及监测频率通常怎么制定?

解答: 取样频次没有明确的规定, 各公司的频次也不一样, 需要综合考虑质量管理要求, 工艺要求, 制药用水的用途, 系统稳定性, 点位数量等, 比如纯化水只用于清洗, 频次可以适当放宽。根据 ISPE-GPG-水、蒸汽和气体取样推荐, 关键用点每周取样一次, 非关键用点每月取样一次, 折射用水每天至少取一个点。

理由:

取样策略一般取决于水系统本身的设计情况和使用情况, 通常所有用水点应以某种定期或轮流的方式取样。影响取样频率的重要因素包括:

- 1)使用点的风险程度;
- 2)系统指定的水质; 通常健全的系统设计能够抵消一些频率取样的要求。
- 3)使用点的失败历史; 有些使用点非常复杂, 就可能导致更多失败的结果
- 4)使用点取样结果的稳定性; 某个使用点可能需要每周取样一次, 经对多次取样结果分析, 此点取样结果连续通过测试, 可以提出申请减少此点取样频率。

参考资料:

2010 版 GMP 实施指南-水系统, 4 试运行和验证。

Q20:纯化水系统日常监测, 使用点是只监测微生物还是全检?

答: 建议全检, 日常检测每天的取样频次并不多, 检测项目必须符合药典规定的检测项目。

理由: N/A

参考资料: N/A

Q19.工艺用水必须是电导和 PH 符合要求的水，工艺本身对菌落没有要求，但不是法规有菌落要求吗？所以每年有必要定期检测菌落，再就是如果菌落超 100 是否有必要上灭菌设施？如不上，是否会有人挑战如何控制达到标准？

答：每年检测微生物取样批次太低，对于市政用饮用水有政府部门来管理，所以不用担心，但是经过药厂处理并储存后就需要增加监控了，微生物控制措施是有必要的，非药典水的特性就是部分指标达到甚至超过药典水的指标，但部分其他指标要求低或不作要求，所以单就微生物指标超过 100CFU/ML 肯定不行的，因为最低质量标准的制药用水~饮用水也需要符合这个要求。

理由： N/A

参考资料： N/A

Q18.纯化水罐下方的总排水用检测么？因为是与总送水联通的，罐是 24 小时循环的，罐下是否设取样口，进行取样检测？分配系统包括水罐，是 24 小时连续运行的。

答：罐底不用设置取样口，水泵的出口与罐的距离比较近，可以认为泵的出口与罐内的水质一致。另外最新的相关指南都不要求在储罐和排水口进行取样了。另外系统除了 24h 循环运行，回水流速应保证在湍流状态。

理由：

- 1、ISPE 中提出一般规范中设计循环回路的最小回流速度为 3 英尺/秒或更高点，并且在湍流区的雷诺数高于 2100。
- 2、GB 50913-2013 医药工艺用水系统设计规范中指出，循环供水流速宜大于 1.5m/s，循环回水流速不宜小于 1.0m/s，循环回水流量宜大于泵出口流量的 50%。

参考资料：

ISPE-Baseline-WSE

GB 50913-2013 医药工艺用水系统设计规范

Q17.纯化水 pq1,2,3 结束后，制定怎样的监测周期比较合理？

答：跟产品有关，跟纯化水的重要程度有关。如果是非无菌产品，纯化水只是用于清洗，那么监控周期可以长一些，比如一周或两周测一次。如果是无菌产品，如果非无菌产品，但是纯化水作为药品的一部分，比如口服液，那么监控频率要高一些，比如每天测一次。重要的是统计监控的指标，评估报警限和行动限是否可控。

理由： N/A

参考资料： N/A

Q16.注射用水需要高温灭菌吗？如将水升温至 121 摄氏度，对循环管路进行灭菌，中国有相应的法规要求吗？

答：注射用水管道日常运行通常为 70℃ 以上高温循环，时刻处于巴士消毒状态，但是注射用水的微生物限度水平要求比较低，一旦出现污染很容易超标，所以需要设计 121℃ 纯蒸汽或者过热水灭菌程序定期灭菌，也作为停机重启或者维护后的微生物限度保障措施。至于消毒或者灭菌的方式方法法规并没有规定，有很多种方式可以选择。

理由：

中国 GMP2010：第九十九条 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。第一百零一条 应按照操作规程对纯化水、注射用水管道进行清洗消毒，并有相关记录。发现制药用水微生物污染达到警戒限度、纠偏限度时应按操作规程处理。

《中国药典》2015 版规定：“湿热灭菌条件通常采用 121℃ 15min、121℃ 30min 或 116℃ 40min 的程序，也可采用其他温度和时间参数，但无论采用何种灭菌温度和时间参数，都必须证明所采用的灭菌工艺和监控措施在日常运行过程中能确保物品灭菌后的 SAL ≤ 10⁻⁶”。

欧盟在最终灭菌制剂的法规中，将对过度杀灭定义为“湿热灭菌 121℃ 下，15min”。

参考资料：

中国 GMP

中国药典

Q15.过欧盟认证口服固体纯化水需要检内毒素吗?

答: 欧盟药典对纯化水用于生产渗析液时有内毒素要求, 需要根据实际工艺来确定是否检查内毒素。

理由: N/A

参考资料: N/A

Q14.注射剂车间纯化水测的是酸碱度, 而注射用水测的是 pH, 酸碱度和 pH 有什么区别?

答: 具体检测方法及区别在药典中有明确规定: 纯化水测酸碱度, 用甲基红指示液定性测试; 注射用水测 pH, 用饱和氯化钾溶液 0.3ml, 定量测试。

理由: N/A

参考资料: N/A

Q13.水系统化学消毒使用甲醛的话, 需要做甲醛残留测试吗? 有推荐什么方法吗? 2.大家给 UF 和 RO 这两种管膜除微生物用什么方法?

答: 1.目前甲醛消毒水系统几乎没有。纯化水可以用臭氧, 甲醛最多做洁净区空间消毒。2.巴氏消毒。我们是用双氧水给纯化水机进行消杀, 前提是微生物已无法抑制。

理由:

中国 GMP2010: 第九十九条 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。第一百零一条 应按照操作规程对纯化水、注射用水管道进行清洗消毒, 并有相关记录。发现制药用水微生物污染达到警戒限度、纠偏限度时应按操作规程处理。

《中国药典》2015 版规定: “湿热灭菌条件通常采用 121℃ 15min、121℃ 30min 或 116℃ 40min 的程序, 也可采用其他温度和时间参数, 但无论采用何种灭菌温度和时间参数, 都必须证明所采用的灭菌工艺和监控措施在日常运行过程中能确保物品灭菌后的 SAL \leq 10⁻⁶”。

欧盟在最终灭菌制剂的法规中, 将对过度杀灭定义为“湿热灭菌 121℃ 下, 15min”。

参考资料:

中国 GMP

中国 GMP 指南

中国药典

Q12.软水系统, 用于 API 的清洗, 硬度在线监测是必须的吗? 日常监测应该监控哪些项目, 频次如何确定?

答: 饮用水, 定期测硬度就可以; 微生物限度也可定期监测。

理由: 美国药典、欧洲药典及中国药典均明确要求制药用水的原水至少达到饮用水标准, 但饮用水中也存在着微生物污染, 《药品生产管理规范》指出应当对制药用水及原水的水质进行定期监测, 并有相应的记录。中国 GMP2010 版第 100 条: 应当对制药用水及原水的水质进行定期监测, 并有相应的记录。

参考资料:

GMP 实施指南-水系统; 《药品生产质量管理规范》(2010 年修订)

中国 GMP2010 版

Q11.生产级别为 D 级，纯化水的消毒方式一般采取哪些？

答：巴氏消毒

理由：N/A

参考资料：N/A

Q10.纯化水系统膜后压力是不能高于膜前压力吗？如果高了是不是代表膜出现问题了。

答：是的。经确认 2 年没清洗反渗透膜，需要定期清洗一下反渗透膜就好了。

理由：N/A

参考资料：N/A

Q9.有条生产线，一个月生产一次，一次 2 天，其余 28 天闲置，闲置的 28 天怎么维护比较合理？该生产线配套的水系统、空调系统应该怎么运行？是每次生产前再制水还是必须每天生产后放空，而且我们每次生产用水不足 500L，浪费太大。

答：首先这种情况不应该设计成循环管路，批次生产使用更好，个人建议按照实际使用频次去模拟，来验证，前期认证风险和后期飞检风险需要领导考虑的事情了，打算间歇使用，就严格制定 SOP，验证取样，GMP 也没有说必须循环，空调系统若要停机，建议按照规定的清洁和消毒程序进行清洁和消毒，然后检查粒子微生物，合格后使用。

理由：N/A

参考资料：N/A

Q8.纯化水制备系统要更换 RO 膜，需要做哪些变更控制？

答：本身就是耗材，只要规格、型号不变。不存在变更。年度质量回顾中可以对更换前后的数据做一下对比确认。

理由：N/A

参考资料：N/A

Q7.我司纯化水系统制备用的是，一级 RO EDI，那么需要将 RO 及 EDI 作为日常监测点进行取样检测微生物吗？如果需要的话，那么这 2 个点的微生物限度应该如何制定？因为 RO 是一级 RO，严格讲不是纯化水，微生物限度应该如何制定？活性炭要测吗？限度指标？

答：需要，和纯化水的标准一致，因为 RO 单元是去除杂质的主力。但是饮用水的微生物指标和纯化水一样的，而且 edi 对微生物基本没啥效果，主要是降低电导率。

理由：N/A

参考资料：N/A

Q6.纯化水用双氧水消毒验证双氧水的残留吗？

答：过氧化氢在消毒循环以后必须从系统中冲洗干净，可采用快速测试试剂和试纸来确认消毒后的冲洗效果，为避免化学残留带来的验证风险，过氧化氢主要用于纯化水机预处理单元的消毒，制药用水储存与分配系统较少使用过氧化氢消毒。

理由：N/A

参考资料: N/A

Q5.每年纯化水再确认周期法定多长时间? 我们是1个月连续检验(全检), 有没必要连续全检?

答: 发生改造、设计变更、系统性能不稳定, 出现重大偏差等需进行再验证。

理由: N/A

参考资料: N/A

Q4.纯化水系统PQ做完持续至1年的第三阶段之后, 需要怎么做呢?

答: 需要按照验证的要求总结个报告, 趋势分析参照年度回顾即可, 需要评估消毒周期 SOP 报警限和行动限

理由: N/A

参考资料: N/A

Q3.对原水水质进行定期监测, 是企业自己检测吗? 如果是, 检测哪些指标呢?

答: 企业自己定期检测, 自行制订内控标准。定期监测主要是为了观测水质的变化情况, 以避免对饮用水的生产带来不利影响。

理由:

GB 5749-2006 生活饮用水卫生标准。

中国 GMP 第一百条 应当对制药用水及原水的水质进行定期监测, 并有相应的记录。

参考资料:

中国 GMP

中国药典

GB 5749-2006 生活饮用水卫生标准。

Q2.纯化水系统如果停产不停水的情况下, 每天制水1小时, 打循环两小时可以吗? 还是微循环把循环的速度降下来?

答: 纯化水机和分配系统不建议降频或者停机。如果长时间降频或者停机, 再次正常使用前, 建议进行两个周期的再确认。

理由: N/A

参考资料: N/A

Q1.水系统保安过滤器(0.55)、反渗透膜清洗用过滤器滤芯(0.55)需要做完整性检测?

答: 不用, 定期更换即可。

理由:

中国 GMP 附录 1 无菌药品

第七十五条 非最终灭菌产品的过滤除菌应当符合以下要求:

(一) 可最终灭菌的产品不得以过滤除菌工艺替代最终灭菌工艺。如果药品不能在其最终包装容器中灭菌, 可用 0.22 μm (更小或相同过滤效力) 的除菌过滤器将药液滤入预先灭菌的容器内。由于除菌过滤器不能将病毒或支原体全部滤除, 可采用热处理方法来弥补除菌过滤的不足。

(二) 应当采取措施降低过滤除菌的风险。宜安装第二只已灭菌的除菌过滤器再次过滤药液, 最终的除菌过滤器应当尽可能接近灌装点。

(三) 除菌过滤器使用后，必须采用适当的方法立即对其完整性进行检查并记录。常用的方法有起泡点试验、扩散流试验或压力保持试验。

(四) 过滤除菌工艺应当经过验证，验证中应当确定过滤一定量药液所需时间及过滤器二侧的压力。任何明显偏离正常时间或压力的情况应当有记录并进行调查，调查结果应当归入批记录。

(五) 同一规格和型号的除菌过滤器使用时限应当经过验证，一般不得超过一个工作日。

参考资料： 中国 GMP 附录 1 无菌药品

设计原理

Q27: 纯化水分配系统回水安装有 TOC，还需要安装回水电导率仪吗？

解答：

电导与 TOC 是药典独立质量指标，在线电导需要安装的

理由：

法规中没有硬性要求纯化水分配系统回水上必须安装电导率仪及 TOC 检测仪，电导仪安装在终处理步骤之后监控制药用水的电导率从而验证输送到储存罐之前的水质的可接受度。此外，电导率仪也经常安装在终使用点分配回路下游的返回管道中。当进入储罐的水质超出可接受范围时，很多系统能将其自动排放或经纯化设备重新循环。按目前药典的规定，采用离线 TOC 是可以的，甚至不测 TOC 也是可以的（纯化水项下求说：以上总有机碳和易氧化物两项可选做一项）

参考资料：

ISPE baseline volume4-water and steam system；水系统 GMP 实施指南

Q26: B 级区使用的洁净服，是否需要用注射用水清洗？

解答：

清洗使用纯化水是可行的，洁净服进去 B 级是需要灭菌的。在 C 级区用纯化水洗，灭菌后传入 B 级区使用。这算是经典方法。

理由：

对于无菌制剂直接接触的设备和器械进行清洁后，应采用注射用水最终淋洗。如果一个清洗过程没有加热或化学方法去除热源的后续操作，应采用注射用水进行最后一次淋洗。

参考资料：

WHO TRS 929-Annex3-制药用水

Q25: 注射用水或是纯化水取样点设计过高，不便于取样，如何操作？

解答：

取样点设计过高，可采用车间移动扶梯取样，取样点下方安装排放管道和防溅漏斗。

理由：

ISPE GPE Sampling for Pharmaceutical Water, Steam, and Process Gases 提到：部件、硬件或者其他可能影响正确取样的因素，再现场执行过程中需要尽量避免。需要考虑的方面有冲洗废水的排放、与设备连接的取样口位置、当地环境因素以及其他需要关注的因素。最好由 QA QC 及微生物主题专家组织设计讨论会决定，例如，位于回路管道的取样阀位置无法靠近难于取样、取样阀位置被设备阻挡或其进入困难，和/或样品阀位置不能用合理的采样方式确保样本具有代表性。

参考资料：

ISPE GPE Sampling for Pharmaceutical Water, Steam, and Process Gases

Q24: 注射用水罐温度探头是应该安装在罐的上部还是底部？

解答:

没有什么规范规定传感器的安装位置。罐体生产厂家会根据经验设置传感器安装口便于拆卸维修校验。

理由: N/A

参考资料: N/A

Q23: 注射用水与纯化水储罐回水点可以与喷淋清洗球共用吗?

解答:

回水管道在罐体处都是连着喷淋球的, 使用喷淋球可以保持储罐顶部的温度和水温一致, 并避免了表面有干有湿, 干湿并存会促进不锈钢腐蚀并造成微生物生长。

理由:

可以将喷淋球用于返回回路中来对储存罐表面进行加湿。在加热系统中, 使用喷淋球可以保持储罐顶部的温度和水温一致, 并避免了表面有干有湿, 干湿并存会促进不锈钢腐蚀并造成微生物生长。

参考资料:

ISPE baseline volume4-water and steam system

Q22: 水系统管线长度有最长限制吗? 如不能大于 400m?

解答:

这主要是根据循环水泵的扬程和管道的阻力计算出来的, 为了日常维护和生产的方便, 尽量一个车间一个环路。

理由:

制药用水系统第二版提出“为控制系统质量并方便管理, 分配管网系统的管道总长度不建议超过 400m”, 但是设计院一般都不会把管路设计的太长, 因为这样很耗能。

参考资料:

制药用水系统第二版

Q21: 回水流速是否需要考虑最差条件即前段时间使用点最大使用量的前提下都满足?

解答:

是的, 根据生产最大用水情况下安排, 做一个峰流量测试, 证明流速始终满足需求。

理由:

回水流速是水分配系统中的一个关键因素, 回水流速不达标, 会导致喷淋球覆盖不合格, 导致微生物的滋生。常规的设计中, 回水流速要求不低于 1m/s, 且宜大于泵出口流量的 50%。

参考资料:

GB 50913-2013 医药工艺用水系统设计规范

ISPE-第四卷-水系统的制药工程基准指南

Q20: 注射用水采用了 70℃ 循环保温, 是否可以有效抑制微生物的增长繁殖? 日常监测中微生物控制频次是否可以适当减少?

解答:

监测的频次根据验证日常监测结果来确定。

理由:

注射用水采用了 70℃ 循环保温能够防止微生物的滋生，对于注射用水（WFI），期望在验证过程中对每个使用点和取样点至少每周取样一次。作为数据的产生和运行基线建立，收集的数据应进行审查，确定运行限度，警报和行动限，采样频率可以在系统制定 SOP 的操作条件下的运行数据分析的基础上进行调整（增加或减少）

参考资料:

中国 GMP ISPE GPG-Sampling of Water Steam and Process Gases

Q19: 作为发酵类型的 API 产品，菌种车间在设计时，分离纯化的 C+A（超净工作台）车间在人流通道洗手时，其清洗水采用饮用水还是纯化水？

解答:

可用使用符合标准的饮用水，但目前药企一般采用纯化水。

理由:

非药典制药用水（包括饮用水）也可以用于全部制药操作，包括生产设备清洗/清洁以及冲洗，实验室使用，以及用于散装 API 制造或组成成分。但是药典规定用水必须用于制备（作为一种成分）药典制剂。无论是药典规定用水还是非药典规定用水，都必须根据 FDA “高纯度水系统的检查指南” 建立一个适当的微生物质量规定。

参考资料:

ISPE baseline volume4-water and steam system

Q18.对于生物反应器的 CIP 排放管道如果有止回阀并且排放时有正压保护是否就不需要空气隔断了？

答: 空气隔断的目的是防止排水管道对已清洗干净的罐体或系统反向带压污染，靠重力排放的止回阀是无法满足密闭要求的（清洗时系统时刻正压不现实），所以，空气隔断设计不能省，可以结合系统设计特点，把几个罐体或管网汇总到一个空气隔断（例如按房间或工艺段区分），空气阻断详细设计要求参见 ASME-BPE 2016-Fig. SD-4.1.2.2-1。另外 GB 50913-2013 明确提到“排放管不应直接通向室外大气，应与地漏等保持空气阻断”。

理由: N/A

参考资料: N/A

Q17.3D 死角的 L，是主管路内表面到阀门中心的距离，还是主管路外管壁到阀门中心点的距离？

答: ISPE-WSE 第一版中 3D 是从外壁来算，第二版中取消了 3D 的强制要求。无其他法规明确说明从内壁还是外壁来测量，因为第一版 ISPE 的广泛应用，现在一般是从外壁开始测量。

理由: N/A

参考资料: N/A

Q16.洁净区人流通道纯化水洗手装置的设置要求。

答: 一般洗手设置在一般区，饮用水就可以，洁净区人流通道做手消毒即可。

理由: N/A

参考资料: N/A

Q15.常温纯化水分配系统加紫外好还是不加紫外好？

答: 不推荐紫外消毒，推荐巴氏消毒。

理由:

紫外线经常被认为是杀菌装置，但实际上不是。紫外光线的有效性取决于它作用的水的质量、光线的强度、水的流速、接触时间和细菌存在的类型；对制药用水系统而言，紫外线能快速有效地降低水中微生物负荷，抑制微生物繁殖的速度，但不能杀灭附着在分配管路的微生物，故不能完全代替巴氏消毒、臭氧消毒或纯蒸汽灭菌等周期性消毒或灭菌措施，但它可有效降低整个分配系统的灭菌频率。

参考资料:

GMP 实施指南-水系统: ISPE baseline volume4-water and steam system 第一版; 制药用水系统第二版

Q14.近几年纯化水系统的 PLC 均增加了预处理系统消毒的功能，这一块是否有相关法规对其的要求，以及应该制定多久的消毒周期？

答：没有具体法规。基本原则是定期消毒，基于报警限和行动限来控制。

理由：N/A

参考资料：N/A

Q13.纯化水用双氧水进行消毒，双氧水的残留需要进行检测吗？

答：不需要，可以分解，然后按照纯化水的指标合格就行了。

理由：N/A

参考资料：N/A

Q12.C 级区能不能安装饮用水使用点？

答：根据相关产品工艺对环境的影响进行评估？安装饮用水是否间接或直接影响产品质量？建议能不安装尽量不安装，饮用水影响环境微生物控制？

理由：N/A

参考资料：N/A

Q11.纯化水管道的的设计，是否对最长长度有要求？设计院说有个规定，不超过 400 米。

答：法规里面是没有的，工程设计上的要求，一般大于 300m 的时候，你的水泵就不怎么适配了，所以说一般不建议水管太长。GMP 没有要求。法规确实没有这个要求，主要是工程设计上的要求，管道太长，压力降就厉害，你的出水端的压力就超高，压力高到一定程度水泵寿命还有能力都有问题。

理由：N/A

参考资料：N/A

Q10.纯化水储罐内的水量多少会与微生物的多少有关系吗？成正比或事反比吗？

答：纯化水储罐液位根据日常用水量和水机产水量来决定。微生物与液位高低没有关系，与喷淋球覆盖效果有关。

理由：N/A

参考资料：N/A

Q9.制水系统的纯净水和注射用水，用紫外线消毒等方法是否可行？若不行，应该用什么方法消毒？

答：紫外线消毒方法对抑制水系统中的微生物负荷有一定作用。但仅用紫外线消毒不可行，可采用巴氏、过氧化氢、臭氧等方法。对注射用水、制水及分配系统推荐采用纯蒸汽灭菌或过热水消毒方式。

理由：N/A

参考资料：N/A

Q8.纯水机验证几个阶段的产水量是否要保持一致？可以前面两个阶段按照高产量确认，日常监测期间按低产量进行吗？设备的产水量不是不固定的可以调节。

答：产水量是进储罐的，关键还是分配循环系统流速保持稳定，产水量变化影响应该不大。

理由：N/A

参考资料：N/A

Q7.水系统在线硬度检测和在线余氯检测是必须的吗？

答：可以离线检测。

理由：N/A

参考资料：N/A

Q6.进入无菌区最后一步洗手用水必须用纯化水么，可以用饮用水吗？

答：应根据相关产品工艺对环境的影响进行评估，安装饮用水是否间接或直接影响产品质量。建议不要安装饮用水用点，饮用水可能会影响环境微生物控制。

理由：N/A

参考资料：N/A

Q5.现在注射剂项目建设过程中，在线 TOC 的安装位置是在纯化水还是注射用水的分配系统，这个有什么规定吗？安装在注射用水分配回水末端，有问题吗？

答：指南上只是有建议，建议安装在线的仪器。你需要评估，哪个系统的 TOC 是关键质量属性，是关键，需要装在线的，没有问题。

理由：N/A

参考资料：N/A

Q4.总送取样口应在分配罐泵前还是后？总送与总回管径不一粗，总送管粗些这样可以吗？

答：取样口的位置以方便取样操作为宜，一般放置在分配管泵后。总送与总回管径不一样粗是常规设计的，没有问题。只要保证循环管路内纯化水流速不低于 0.91m/s 能防止微生物滋生即可。

理由：N/A

参考资料：N/A

Q3.关于纯化水，作为原料药的洁净区外的生产工艺用水有必要进行定期消毒并检测菌落数吗？工艺用水必须是电导和 PH 符合要求的水，工艺本身对菌落没有要求，但不是法规有菌落要求吗？所以要问有必要定期检测菌落。再就是如果菌落超 100 是否有必要上灭菌设施？如不上，是否会有人挑战如何控制达到标准？

答: 中国药典规定的制药用水，至少是饮用水标准。饮用水菌落数限度是 100CFU/ML。所以，制药用水菌落数检测是法规明确规定必须的。

针对该问题，既然认为是生产工艺用水，微生物控制措施是必须的。所以单就微生物指标超过 100CFU/ML 肯定不行的，因为最低质量标准的制药用水~饮用水也需要符合这个要求。菌落数超标，是必须要采取消毒措施的。消毒措施有很多种，化学消毒，臭氧消毒，紫外消毒，巴氏消毒。制药企业可根据实际情况选择消毒措施。

理由:

中国 GMP2010 版第 100 条：应当对制药用水及原水的水质进行定期监测，并有相应的记录。

参考资料:

GMP 实施指南-水系统：《药品生产质量管理规范》（2010 年修订）

中国 GMP2010 版

Q2.口服中药制剂的用水可否使用饮用水？口服中药制剂使用纯化水的话，电导率应为多少？

答: 中药材的前处理和提取可以用饮用水。口服中药的制剂生产用水应为纯化水。执行《中国药典》的规定。

理由:

《药品生产质量管理规范》要求中药材洗涤、浸湿、提取用水的水质质量标准不得低于饮用水标准，无菌制剂的提取用水应当采用纯化水。《中国药典》同时说明，饮用水可作为药材净制时的漂洗、制药用具的粗洗用水，除另有规定外，也可作为药材的提取溶剂。纯化水可作为配制普通药物制剂用的溶剂或试验用水；口服、外用制剂配制用溶剂或稀释剂。《药品生产质量管理规范》第九十六条指出“制药用水应适合其用途，并符合《中华人民共和国药典》的质量标准及相关要求”。

参考资料:

《药品生产质量管理规范》（2010 年修订） 中药制剂附录 第三十一条

《药品生产质量管理规范》（2010 年修订） 第九十六条

《中国药典》

GMP 实施指南-口服固体制剂

GMP 实施指南-水系统

Q1.工艺用水系统在线电导率自动温度补偿功能是否可以正常使用，是否需要额外的校验或数据比对？

答: 电导率的温度补偿功能，一直存在争论。到现在为止，我们工作中还没有听说过因为使用温度补偿被 GMP 检察官开偏差项的，官方网站和论坛上也没有见到相关的 GMP 偏差案例。

通常情况，制水设备和分配设备上带的在线电导率仪都是自动补偿的，特别是生物制剂设备清洗终点很多是用在线电导率来判断的，关闭自动补偿功能反而容易引起误判。在线电导率仪被检察官质疑的情况很少，因此我们认为在线电导率仪关闭自动补偿功能实际意义不大，如果企业有能力，可以进行额外的校准和数据对比。

被一些检察官质疑的通常是 QC 检验用的离线电导率仪，有些企业已经关闭自动温度补偿了，实际检验时是将水保持在 20 或 25℃。也有企业一直使用温度补偿，检察官问到之后也没有明确说不可以。

理由: N/A

参考资料: N/A

GMP 疑难问答解答

Q14: 口服中药制剂的用水可否使用饮用水？

答: 中药材的前处理和提取可以用饮用水。口服中药的制剂生产用水应为纯化水。

出处: GMP 疑难问题解答

版本: 2010 版

Q13.口服中药制剂使用纯化水的话,电导率应为多少?

答:执行《中国药典》的规定。

出处: GMP 疑难问题解答

版本: 2010 版

Q12.集团内部共用的水系统分别供应两个公司,是否两个公司都需要验证?

答:是。因为至少管路是不同的。集团内部共用的水系统验证必须包括两个公司的所有储罐、管路及用水点。

出处: GMP 疑难问题解答

版本: 2010 版

Q11.如果注射用水不采用 70℃以上保温循环,应如何证明其可行性?用验证可以吗?是否通过 21 天的验证证明其在常温下循环,且水质符合质量要求即可?

答:可以,采取的其他方法要能够防止微生物的滋生,并经过验证。但还是建议采用规范确定的方法。

点评:GMP 规定采用 70℃以上保温循环是经过研究和实践得出的,低于 70℃保温循环,水质不合格的风险很大,所以不推荐使用。

出处: GMP 疑难问题解答

版本: 2010 版

Q10.若生产不能连续,期间停产一个月,纯化水罐不存水可以吗?

答:可以。

点评:水系统及纯化水罐停用期间应排空,再次使用前应彻底消毒灭菌,检验合格后方可继续用于生产。

出处: GMP 疑难问题解答

版本: 2010 版

Q9.80℃以上易产生锈红,那条款中 70℃以上,不包括 80℃吗?还是“70℃以上”?是否可以理解为 70—80℃?

答:控制在超过 70℃的水平即可,不宜采用接近 80℃的温度。

出处: GMP 疑难问题解答

版本: 2010 版

Q8.制药用水(注射用水)采用了 70℃循环保温,是否可以有效抑制微生物的生长繁殖?日常监测中微生物控制频次是否可以适当减少?

答:监测的频次可以根据验证和日常监测结果来确定。

点评:必须有完整的验证数据支持以及风险分析、风险评估、风险控制手段,同时还应回顾历史数据,合理确定控制频次。

出处: GMP 疑难问题解答

版本: 2010 版

Q7.注射用水可采用 70℃ 以上保温循环。问题是：这是一个技术标准，但是写在规范里，是不是可以认为只要达到了 70℃ 以上保温循环，注射用水系统就可以不进行验证了？

答：不对，70℃ 以上保温循环只是手段之一，不能保证其他环节，所以不能替代验证。

出处：GMP 疑难问题解答

版本：2010 版

Q6.对于注射用水系统，现在要求采用 70℃ 以上保温循环，是否表示 85℃ 以上保温存储不能采用（仅针对贮罐采用 85℃ 以上保温）。

答：通常情况下应采用通行的 70℃ 以上保温循环，如果采用 85℃ 以上保温存储等其他方式应经过验证。

点评：一般采用 70℃ 以上运行的较多，温度越高运行成本就越高，企业应综合考虑。

出处：GMP 疑难问题解答

版本：2010 版

Q5.制水系统的纯净水和注射用水，用紫外线消毒等方法是否可行？若不行，应该用什么方法消毒？

答：紫外线消毒方法对抑制水系统中的微生物负荷有一定作用。但仅用紫外线消毒不可行，可采用巴氏、过氧化氢、臭氧等方法。对注射用水、制水及分配系统推荐采用纯蒸汽灭菌或过热水消毒方式。

出处：GMP 疑难问题解答

版本：2010 版

Q4.对原水水质进行定期监测，是企业自己检测吗？如果是，检测哪些指标呢？

答：企业自己定期检测，自行制订内控标准。定期监测主要是为了观测水质的变化情况，以避免对饮用水的生产带来不利影响。

出处：GMP 疑难问题解答

版本：2010 版

Q3.如果饮用水直接用自来水是否不要求定期检测？

答：要求定期监测。

点评：一般检测周期为每季度一次。

出处：GMP 疑难问题解答

版本：2010 版

Q2.蒸馏水机出口的水是否检测？

答：需要。

点评：蒸馏水机出口的水应检测。虽然蒸馏水机出口的水微生物指标风险可能不大。但是，理化指标受到的影响应通过验证和监控予以确认。如：电导率、重金属、不挥发物等指标可能会受到设备、环境的影响。

出处：GMP 疑难问题解答

版本：2010 版

Q1.制药用水微生物污染达到警戒限度时，应当按照操作规程处理。请问警戒限度、纠偏限度的具体数值如何确定？

答：警戒限度根据验证和日常监测数据设置。纠偏限度可以依据法规标准制定。警戒限度和纠偏限度不同于工艺参数和产品规格标准，只用于系统的监控；警戒限度和纠偏限度应建立在工

艺和产品规格标准的范围之内；超出警戒限度并不一定意味已危及产品质量。达到警戒限度，应密切关注水系统的工艺参数，进一步严格执行操作规程，增加监控频率，不必采取纠偏措施。

出处：GMP 疑难问题解答

版本：2010 版