

FDA 对 HPLC/GC/IR 精密设备时间合规期望（法规+自查清单）

本文整合 FDA 对 HPLC、GC、IR 等精密设备时间合规的核心法规要求与可直接执行的自查清单，旨在帮助实验室落实时间合规管理，规避 483 缺陷、警告信等风险，保障数据完整性，实现法规要求与实操落地的无缝衔接。

一、FDA 时间合规核心法规依据

时间合规是精密设备数据完整性（DI）管理的核心环节，核心遵循以下法规与原则，也是自查工作的根本依据：

1. 21 CFR Part 11（电子记录与电子签名）

- §11.10(e)：强制时间戳审计追踪，记录创建/修改/删除的精确日期与时间，不可篡改、不可关闭。
- §11.10(g)：系统时间必须准确，与权威时间源同步，确保电子记录的“Contemporaneous（同步记录）”。

2. 21 CFR Part 211（药品 cGMP）

- §211.68：自动/电子设备（含 HPLC/GC/IR）需定期校准、维护并记录，时间准确性属校准关键项。

3. ALCOA+原则（数据完整性黄金标准）

- C（Contemporaneous）：数据必须在操作发生时实时记录，严禁事后补录/倒签。
- A（Accurate）：时间戳精准无误，偏差不可接受。

4. USP <1058>（分析仪器确认）

仪器时间属关键性能参数，需在 IQ/OQ/PQ 中验证时间准确性与同步性。

二、FDA 时间合规核心要求（HPLC/GC/IR 通用）

结合上述法规，明确精密设备时间管理的核心要求，为后续自查提供标准依据：

1. 时间源：唯一、权威、可追溯

实验室必须建立唯一可信时间源（如 NIST 校准的 NTP 服务器、原子钟、国家授时中心），全实验室设备统一时区（如 UTC+8）；禁止使用本地电脑时间、个人手表、手机作为时间源。

2. 时间同步：联网自动，离线定期校准

- 联网仪器（HPLC/GC/IR 带网络）：强制 NTP 自动同步，间隔 ≤ 15 分钟，偏差 $\leq \pm 30$ 秒；系统时间不可修改（权限锁定，仅 IT+QA 双人授权）。

- 离线仪器（无网络，如老款 GC/IR）：每周校准 1 次，使用经 NIST 校准的标准计时器（精度 $\leq \pm 10$ 秒）；可接受偏差 $\leq \pm 1$ 分钟，超差立即启动偏差报告，暂停用于放行/稳定性检测；校准记录需包含仪器 ID、校准时间、标准时间、偏差、校准人、QA 审核。

3. 时间戳：不可篡改、全链路审计追踪

HPLC/GC/IR 工作站（如 Agilent ChemStation、Shimadzu LabSolutions）不可关闭审计追踪，记录内容包括操作人 ID、精确时间戳（到秒）、仪器 ID、方法修改、数据重处理、积分参数变更、结果删除/覆盖；原始数据（色谱图、光谱图、积分结果）不可脱离时间戳单独保存，打印报告必须包含原始时间戳，禁止手动修改。

4. 偏差管理：零容忍、全流程追溯

偏差定义：仪器时间与标准时间偏差 $> \pm 1$ 分钟，或时间戳不一致（如工作站与硬件时间差 > 30 秒）。

处理流程：立即隔离（暂停用于放行/稳定性检测，贴“时间偏差-禁用”标识）→ 风险评估（评估偏差期间所有数据有效性）→ 纠正措施（同步时间、重新校准、必要时重测）→ CAPA（排查原因、增加校准频率、完善 SOP、培训人员）。

5. 验证与确认 (IQ/OQ/PQ)

- IQ（安装确认）：确认仪器时间模块硬件正常，可连接 NTP 或手动校准。

- OQ（操作确认）：验证时间同步功能、审计追踪时间戳准确性。

- PQ（性能确认）：连续 30 天监控时间漂移（ $\leq \pm 1$ 分钟/月）；模拟断电/重启，验证时间不重置、审计追踪不丢失。

三、HPLC/GC/IR 时间合规自查清单（可直接执行）

自查目的：对照上述法规与核心要求，全面排查实验室精密设备时间管理合规性，及时发现并整改问题。

自查范围：实验室所有在用 HPLC、GC、IR 仪器（含联网/离线型号）、配套工作站及时间校准相关记录

自查人员：QA 专员+仪器管理员 自查日期：____年____月____日 自查结论： 合格 不合格
 （需附偏差报告）

（一）基础合规性自查（必查项）

自查序号	自查内容	FDA 合规标准	检查结果（ <input type="checkbox"/> 符合 <input type="checkbox"/> 不符合）	备注（不符合需说明具体问题）
1.1	实验室是否建立唯一权威时间源	采用 NIST 校准的 NTP 服务器、原子钟或国家授时中心，全实验室统一时区 (UTC+8)	<input type="checkbox"/> 符合 <input type="checkbox"/> 不符合	
1.2	是否存在使用非权威时间源（本地电脑、手机、个人手表）的情况	禁止使用非权威时间源作为仪器时间参考	<input type="checkbox"/> 符合 <input type="checkbox"/> 不符合	
1.3	仪器时间权限控制是否合规	操作员仅可查看时间，不可修改；时间修改需 IT+QA 双人授权，全程审计追踪	<input type="checkbox"/> 符合 <input type="checkbox"/> 不符合	
1.4	仪器审计追踪是否开启	HPLC/GC/IR 工作站审计追踪不可关闭，需记录操作时间戳等关键信息	<input type="checkbox"/> 符合 <input type="checkbox"/> 不符合	

(二) 时间同步与校准自查 (分机型检查)

自查序号	仪器类型	自查内容	FDA 合规标准	检查结果 (□ 符合 □ 不符合)	备注
2.1	联网型 (HPLC/GC/IR)	NTP 自动同步设置及偏差	同步间隔≤15 分钟, 与标准时间偏差 ≤±30 秒	□ 符合 □ 不符合	需记录同步间隔设置值
2.2	联网型 (HPLC/GC/IR)	每日同步及每周复核记录	每日自动同步正常, 每周人工复核 1 次, 有完整记录	□ 符合 □ 不符合	核对复核记录完整性
2.3	离线型 (HPLC/GC/IR)	时间校准频率及工具	每周校准 1 次, 使用 NIST 校准的标准计时器 (精度≤±10 秒)	□ 符合 □ 不符合	核对校准工具校准证书
2.4	离线型 (HPLC/GC/IR)	校准偏差及记录	校准偏差≤±1 分钟, 有完整《仪器时间校准记录》(含仪器 ID、偏差、校准人、QA 审核)	□ 符合 □ 不符合	超差需说明处理情况
2.5	所有机型	硬件与工作站时间一致性	仪器硬件时间与配套工作站时间偏差 ≤±30 秒	□ 符合 □ 不符合	

(三) 时间戳与审计追踪自查

自查序号	自查内容	FDA 合规标准	检查结果 (<input type="checkbox"/> 符合 <input type="checkbox"/> 不符合)	备注
3.1	时间戳精度及完整性	时间戳精确到秒，覆盖操作人 ID、仪器 ID、方法修改、数据重处理等所有关键操作	<input type="checkbox"/> 符合 <input type="checkbox"/> 不符合	随机抽查 3-5 条原始数据核对
3.2	时间戳与原始数据绑定情况	色谱图、光谱图、积分结果等原始数据不可脱离时间戳单独保存，打印报告含原始时间戳	<input type="checkbox"/> 符合 <input type="checkbox"/> 不符合	
3.3	审计追踪审核记录	每月 1 次全面审核，每批次数据审核同步检查时间戳，有审核记录及 QA 签字	<input type="checkbox"/> 符合 <input type="checkbox"/> 不符合	核对近 3 个月审核记录
3.4	是否存在时间倒签/补录情况	无操作时间晚于记录时间、事后补录时间戳的情况	<input type="checkbox"/> 符合 <input type="checkbox"/> 不符合	

(四) 偏差管理与验证自查

自查序号	自查内容	FDA 合规标准	检查结果 (<input type="checkbox"/> 符合 <input type="checkbox"/> 不符合)	备注

4.1	时间偏差处理流程	偏差 (>±1 分钟) 发生后, 立即隔离仪器、评估风险、纠正校准、启动 CAPA, 有完整记录	<input type="checkbox"/> 符合 <input type="checkbox"/> 不符合	核对近 1 年偏差记录 (如有)
4.2	IQ/OQ/PQ 验证情况	IQ 确认时间模块正常; OQ 验证时间同步及时间戳准确性; PQ 监控 30 天时间漂移 ≤±1 分钟/月, 断电重启时间不重置	<input type="checkbox"/> 符合 <input type="checkbox"/> 不符合	核对验证报告完整性
4.3	CAPA 落实情况	针对时间偏差, 有长期纠正措施 (修订 SOP、增加校准频率、人员培训等)	<input type="checkbox"/> 符合 <input type="checkbox"/> 不符合	

(五) 自查总结与整改要求

1. 不符合项汇总:

2. 整改责任人: _____ 整改完成时限: ____年____月____日

3. 整改验证人: _____ 验证完成日期: ____年____月____日

4. 备注: 所有不符合项需同步提交偏差报告, 整改完成后重新自查, 确保符合 FDA 合规要求, 整改依据参考本文第一、二部分核心法规与要求。

自查人签字: _____ QA 审核签字: _____ 日期: ____年____月____日

四、总结

FDA 对 HPLC/GC/IR 等精密设备的时间合规管理，本质是通过时间戳的绝对可信，确保数据的 ALCOA+完整性。本文整合的法规要求与自查清单，形成“法规指引-实操自查-整改闭环”的完整体系，实验室可直接落地执行，定期开展自查，避免因时间管理不合规触发 483 缺陷、警告信，甚至产品召回风险。