

• 药事管理 •

制药用水系统现场检查的问题分析

游小杰¹, 颜若曦^{2*}

1. 重庆市药品技术审评查验中心, 重庆 401120

2. 国家药品监督管理局 食品药品审核查验中心, 北京 100076

摘要: 制药用水系统广泛应用于制药工业, 通常分为制备系统和循环系统。在药品生产现场检查中发现制药用水系统的相关缺陷。对制药用水系统日常监测、确认与验证、运行维护、设计常见问题进行分析和总结, 为制药企业提升制药用水系统管理水平提供参考, 同时为药品检查工作提供借鉴。

关键词: 制药用水系统; 日常监测; 确认与验证; 运行维护; 设计

中图分类号: R926 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2025)01-0211-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.01.035

Analysis of pharmaceutical water system defects in drug inspection

YOU Xiaojie¹, YAN Ruoxi²

1. Chongqing Center for Drug Evaluation and Inspection, Chongqing 401120, China

2. Center for Food and Drug Inspection of NMPA, Beijing 100076, China

Abstract: Pharmaceutical water systems are widely used in the pharmaceutical industry, and usually divided into preparation systems and circulation systems. Defects were found in the pharmaceutical water system in inspections of drug production sites. This article analyzes and summarizes common problems in the daily monitoring, confirmation and verification, operation and maintenance, and design of pharmaceutical water systems, providing reference for pharmaceutical companies to improve their management level of pharmaceutical water systems, and also providing reference for drug inspection work.

Key words: pharmaceutical water system; daily monitoring; confirmation and verification; operation and maintenance; design

制药用水系统广泛应用于制药工业。水是药物生产中用量大、使用广的一种辅料, 用于生产过程和药物制剂的制备, 通常分为饮用水、纯化水、注射用水和灭菌注射用水^[1]。水具有良好的溶剂性能, 并且杂质较少, 不但参与制剂的组成, 还通常作为清洁剂、消毒剂的重要成分存在。水极易滋生微生物, 不同用途的制药用水均有各自的质量标准, 其中微生物是重要的质量指标, 其质量控制不仅直接影响环境清洁后直接接触产品的设备、工器具微生物水平, 对工艺用水参与制剂的产品更是至关重要。然而, 不同于一般辅料可通过检验放行进行质量控制, 工艺用水通常在使用时无法获得当前工艺用水的全部质量检测结果, 其质量的保障依赖于整

个制水系统的运行和质量控制情况。因此, 制药用水制备与储存分配系统通常被视为制药生产的直接影响系统, 对其设计、安装、确认、运行和维护等提出了明确要求。制药用水系统通常分为制备系统和循环系统。制备系统一般包括原水储罐、碳滤、软化器、反渗透系统或电去离子获得纯化水, 储存于纯化水储罐, 注射水则通常通过多效蒸馏机组从纯化水制得。循环系统则负责将制药用水从储罐送至各预定使用点, 主管路中的水以一定的速度持续返回储罐内, 确保水质持续符合预定要求。制药用水系统是由管路、阀门和接头将储罐、制备设施和使用点连接起来的系统。各国对制药用水系统从设计、用途、运行维护、日常监测和确认与验证均

收稿日期: 2024-10-11

作者简介: 游小杰, 女, 工程师, 本科, 研究方向为药品检查研究、药品监管机构体系建设。E-mail: xyou07@qq.com

*通信作者: 颜若曦, 男, 主任药师, 硕士, 研究方向: 药品质量管理、药品检查研究。E-mail: sssyrx@163.com

以药品法规、技术指南等方式进行规定,在规定的细节方面有差异,共同之处是以制药用水的全生命周期质量管理原则对其设计、安装和确认、运行和维护、日常监测等提出了明确要求,如我国《药品生产质量管理规范 2010 年修订》^[2]正文第五章第六节、无菌药品附录第四十九条、WHO 官网 GMP 指南附录 2 “WHO good manufacturing practices: water for pharmaceutical use”^[3]、FDA《高纯水系统检查指南》^[4]、EMA GMP 指南第 6 章 6.7~6.15 节^[5]。《中国药典》^[1]、《美国药典》^[6]、《欧洲药典》^[7]规定了制药用水的制备方法和来源,电导率测定方法、仪器和操作参数,以及总有机碳测定方法和仪器要求。从国际药品监管机构 2018 年以来药品生产现场检查缺陷中收集、筛选出了 92 条制药用水相关缺陷,按照设计、运行维护、日常监测、确认与验证进行分类统计,其中日常监测类缺陷出现频率最高,占 38.04%,其次是确认与验证,占 27.17%,再次是运行维护,占 22.83%,最后是设计缺陷,占 11.96%^[8-10]。本文对制药用水系统日常监测、确认与验证、运行维护、设计常见问题进行分析和总结,为制药企业提升制药用水系统管理水平提供参考,同时为药品检查工作提供借鉴。

1 制药用水系统日常监测

应定期对水系统进行持续的化学和微生物监测,以确保水质持续符合要求。警戒限首先可基于初始确认数据制定,然后根据后续的再确认、日常监测和调查中获得的数据进行定期再评估。应对持续监测数据进行回顾,以确定系统性能的任何制药用水系统不良趋势。定期监测的取样计划应能反映污染控制策略的要求,并应包括所有制备系统出口和车间使用点,通过指定的时间间隔,以确保定期获取代表性的水样用于分析^[5]。取样计划应基于确认数据,应考虑潜在最差情况取样点,并应确保每天至少包括 1 个用于生产工艺的代表性水样^[4]。

制药用水系统日常监测缺陷占比达 38.04%,是问题最集中部分,也是药品检查中最容易观察到的问题,涉及水系统日常监测计划制定、取样操作、水系统的警戒限和行动限制定、数据回顾分析、异常数据调查分析等方面的内容。

常见问题包括:(1)未依据风险研判制定取样计划或监测频率设定不合理。如注射水系统取样计划未经过评估;回水点每月测 1 次、日常监测不包括微生物测试;对注射水系统关键点(送水、回水、

制水等)每周取样理化检测、每两周微生物监测,将具体用水点评估为非关键点,仅每季度进行理化检测、每年进行 1 次 TOC 检测,监测频率与风险不匹配等;企业未安装 TOC 和电导率的在线监测系统。(2)水系统的警戒限和行动限未制定或制定不合理。如企业制药用水日常监测管理程序规定,警戒限和行动限的制定基于历史数据,但企业并没有进行统计分析;警戒限的项目只有微生物,不包括内毒素、电导率、TOC;水系统的警戒限和行动限没有依据确认报告制定,趋势分析没有使用 2σ 或 3σ 方法;未制定到达警戒限和纠偏限的操作要求。(3)取样存在问题,如目前企业在回水点取样监测,缺少足够的防止污染的措施;取样点未编号,各检测水样无法追溯;未建立水的取样操作规程;在取样点喷洒消毒剂(70%乙醇)后立即取样。(4)回顾分析程序建立存在问题或回顾数据存在问题,如企业未建立水系统年度回顾程序,或企业按照文件要求对水系统监测数据进行月回顾,但每次月回顾仅对当月数据分析,未将历史数据纳入范围,不利于及时发现异常趋势;企业仅将送水、回水、制水点的微生物监测数据进行年度回顾,未将作为疫苗稀释剂使用点的监测情况纳入回顾范围;制水系统年度回顾报告部分数据与原始记录结果不相符等。(5)异常数据未开展调查或调查不充分,如未定义趋势,超趋势结果仅在接近行动限时开展调查、微生物检测中观察到显著变化(与质量标准 10/100 CFU 相比高达 8 CFU),企业未启动调查;年度回顾报告连续数周微生物监测值上升,但仅以后续采集数据均合格作为结论,未进一步分析原因等。

2 制药用水系统确认与验证

制药用水系统应经过确认^[3],包括但不限于系统材质、循环速度、清洁消毒频率和参数、焊接策略、呼吸器保温解决方案、是否存在卫生死角等,以及在线监测确认,焊接策略关注手工焊接和自动焊接实施情况、焊工资质、焊点检查等;管道安装关注安装部件与设计一致性,以及安装斜度,以防止死水产生;除此以外,所有的阀门、监测仪器、仪表、泵的安装应满足设计图的要求;运行确认阶段除确保制备系统可正常运行外,还应当关注储罐喷淋球覆盖率测试,如安装自控系统,关注软件自控功能测试、报警测试等;性能确认建议按照世界卫生组织和 ISPE 的水系统验证指南^[11-13],分为 3 个阶段进行验证,建立覆盖所有使用点的取样计划,

第 1、2 阶段应每日取样，第 3 阶段的计划应基于第 1、2 阶段数据评估后制定。

据缺陷统计，确认与验证类缺陷占水系统缺陷的 27.17%。常见问题包括：（1）验证方案设计存在问题。如方案引用的文件版本错误，P&ID 图纸取样点和阀门的命名与取样计划中不一致；方案未明确对所有的横管进行坡度测试，仅要求检测其中两根管道坡度；性能验证方案在第 1、2 阶段时未要求对每个点取样检测；纯化水系统中热交换板未进行完整性检查；性能确认分为 3 个阶段，但第 3 阶段方案仅有开始日期，未明确结束日期；纯化水消毒的流程中没有定义回水温度；注射用水系统验证未包含体积流量确认；性能确认阶段取样点频率存在问题：第 2 阶段每周取 1 个点，第 3 阶段所有使用点每月 1 次，没有通过风险评估用于清洁溶液配制的水点仅测试微生物和内毒素；未要求对原水进行监测。（2）验证的实施存在问题。主要集中在未严格按照方案实施验证工作，如验证未按照计划对各点样品完成所有检测；焊接检查未记录具体的焊接方式和手工焊接数量，缺少执行内窥镜检查的记录，焊接人员的证书上没有清晰描述此人可以操作的焊接方式，无焊机参数设置、所用气体的质量证明、焊机校准记录、焊接点编号，以及所有焊缝的台账；未按要求搜集所有关键部件材质证明，如泵、阀门、回路、管道、材质等；验证未包含系统运行关键信息，如体积流量、回路温控、消毒温度、喷淋球运行参数；水系统完成清洗消毒操作后，吹干管道的压缩空气经 0.22 μm 滤过后，验证时没有对水分、油雾进行检测；用于管道的温度探头校准没有 3 个点，校准范围没有涵盖使用范围；管道坡度的计算是由安装队进行，无原始数据证明，企业也未复核等。（3）验证报告数据整理分析存在问题。如纯化水系统性能验证（PQ）第 3 阶段的验证以年度质量回顾的形式整理，未以第 3 阶段开始至第 3 阶段结束（持续 1 年）作为时间段统计汇总成验证报告；报告中描述的再验证周期未经风险评估；报告未明确消毒时间间隔，未汇总输出各环节关键参数，如消毒间隔和操作条件、喷淋球测试参数、结果等。（4）验证时异常情况未记录或调查处理。如纯化水系统确认报告中纯化水 TOC 值监测 0.44，超过警戒限 0.4，未进行说明和调查。

3 制药用水系统运行维护

制备的制药用水需连续循环以防止微生物的

滋生，因此循环系统的速度、温度应能防止污染。系统的日常运行和维护与使用水作为原料之一的药品质量直接相关，因此也是各类药品检查的关注重点。此类缺陷占 22.83%。主要表现为：（1）未建立运行维护文件或文件制定不完善，如无巴氏消毒热交换器泄漏检测程序、未规定如何更换反渗透膜；反渗透单元的再生和消毒操作没有规程支持；未规定水系统停运期间系统处理方式、清洁方式和消毒方式。（2）人员未充分培训，导致记录不全或维护存在问题，如反渗透膜漏水，未见 RO 膜更换记录但企业称已更换；无紫外灯消毒时间记录；对水系统组成和关键阀门、组件不熟悉；针对水系统岗位操作人员开展的微生物方面知识培训不足；人员记录的消毒操作时间与系统记录的温度变化趋势存在差异；未如实记录系统反冲洗时间、排空操作等；人员未按要求定期监测储罐呼吸器完整性，更换也未见记录；纯化水站制水系统未开启，但未记录停机时间；运行参数规定 2 h 记录 1 次，但停机后未记录。（3）变更控制存在问题，如提供的 PID 图纸与 PLC 程序存在差异，实际已发生变更但图纸未更新；变更后纯化水系统的原水箱进水、送水的管道没有标识；纯化水系统图纸不完整，缺少用水点，取样点和设备的关系图纸不受控；注射用水系统回水点温度计在换热器之前，该编号与图纸上的编号、PLC 的编号不一致；工厂有两份示意图，厂方应该保证相关图纸是得到授权人审核签字并且是使用现行版本等。（4）运行维护存在问题，如注射水系统未按要求保持 $>70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 或 $<4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 条件运行，或系统体积流量未达到设计标准，设计要求 1.2 m/s，运行记录为 0.9 m/s，未监测回水压力；系统定期使用的加药罐用药没有具体信息；维修不足，制水系统中“3 号阀门”为关键阀门，但没有编号管理；某车间制水系统纯化水储罐前的两个取样点无编号标识等。（5）年度回顾报告中未研究不良趋势或超限结果的根本原因，未超标时搜集的微生物未鉴别。

4 制药用水系统设计

制药用水系统应尽量减少死角，使用点避免安装过滤器，系统材质不应产生质量影响且耐受消毒，储罐应有呼吸器，防止外界污染；管道坡度需符合要求；使用卫生型离心泵；法兰盘、连接头和阀门应是卫生型设计，系统设计应易于排干，制药用水储罐若安装呼吸器以防止环境微生物的侵

入,则该呼吸器不应成为污染源。其他影响水质的因素还有管道焊接策略、管道安装、转接头、死角、取样点、卫生阀门、排水位置、消毒方式等。

据缺陷统计,此类缺陷占水系统缺陷的 11%。典型缺陷有:(1)未基于风险设计控制微生物污染的措施,如纯化水系统没有安装紫外灯,无纯化水系统回水压力要求,没有图纸能够证明纯化水储罐喷淋球设计、最低水位设计可保证储罐罐壁不会形成生物膜;在水系统示意图中可见系统中存在一些分支管路,且这些管路的直径不一致,厂方未对这些不同的支路、水管的直径进行风险评估或相关确认。(2)关键部件、阀门、检测器不符合相关设计标准,如纯化水系统没有安装合适的流量计来确保水维持在设计流量 1.2 m/s;纯化水系统出水口、回水口缺少流量计;系统体积流量设定为 0.9 m/s;水系统有 1 个开放式的下水口,未设置水封。(3)设计存在污染风险。如呼吸器设计存在污染风险,纯化水储罐呼吸器缺少电加热套,企业未对缺少电加热套的现有方式进行评估;水系统储罐液位计中的水不能循环,成为卫生死角;与配液罐相连的注射水使用点管路为固定连接,其用水点支管路阀门距离主管道大于 3 倍内径等。(4)未基于风险评估设计系统监测位点。如回水管路上用于流量监控的流量计需确认为最差安装位置等。

5 结语

制药企业应结合自身需求,基于使用需求、污染风险防控设计制药用水系统,经过确认、运行维护和日常监测共同实现制药用水的质量控制。本文通过对国外检查相关缺陷的分析和总结,为我国制药企业进一步改进制药用水系统提供参考,企业可结合自身实际情况与文中总结的常见问题对比分析,不断完善、提高水系统管理工作,进而有效地保证质量。也希望为我国药品检查工作提供借鉴,提升检查过程中对制药用水有关问题的针对性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 2020.
- [2] 国家食品药品监督管理总局. 药品生产质量管理规范 (2010 年修订) [EB/OL]. (2011-01-17) [2024-05-07]. <https://www.samr.gov.cn/zw/zfxxgk/fdzdgknr/bgt/art/202>

- 3/art_d5e1dbaa8f284277a5f6c3e2fc840d00.html.
- [3] WHO. WHO good manufacturing practices: Annex 2, water for pharmaceutical use [EB/OL]. (2012-05-02) [2024-05-02]. https://www.who.int/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/production/trs970-annex2-gmp-wate-pharmaceutical-use.pdf?sfvrsn=39eb16b8_0.
- [4] US Food and Drug Administration. Guide to inspections of high purity water systems (7/93) [EB/OL]. (2016-09-22) [2024-05-09]. <http://www.fda.gov/ICECI/Inspections/InspectionGuides/ucm074905.htm>.
- [5] European Medicines Agency. Note for guidance on the quality of water for pharmaceutical use [EB/OL]. (2002-06-01) [2024-05-09]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/note-guidance-quality-water-pharmaceutical-use_en.pdf.
- [6] U.S. Pharmacopeia National Formulary [S]. 2024.
- [7] European Pharmacopeia [S]. 11th. 2023.
- [8] WHO. WHO Public Inspection Reports (WHOPIRs) Medicines [EB/OL]. (2024-05-09) [2024-05-09]. https://extranet.who.int/pqweb/inspection-services/prequalification-reports/whopirs-medicines?field_whopir_category_tid=14.
- [9] FDA. Warning Letters [EB/OL]. (2024-05-01) [2024-05-01]. <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/compliance-actions-and-activities/warning-letters>.
- [10] EMA. GMP Compliance Menu [EB/OL]. (2024-05-09) [2024-05-09]. <https://eudragmdp.ema.europa.eu/inspections/gmpc/searchGMPNonCompliance.do?ctrl=searchGMPNCRResultControlList&action=Page¶m=1>.
- [11] ISPE. Good practice guide: commissioning and qualification of pharmaceutical water and steam systems [EB/OL]. (2014-07-01) [2024-05-02]. <https://ispe.org/publications/guidance-documents/baseline-guide-vol-5-commissioning-qualification-2nd-edition>.
- [12] ISPE. Baseline Guide Volume 4: Water and Steam Systems. International Society for Pharmaceutical Engineering [EB/OL]. (2019-09-30) [2024-05-02]. <https://ispe.org/publications/guidance-documents/baseline-guide-vol-4-water-steam-systems-3rd-edition>.
- [13] WHO. WHO good manufacturing practices: Annex 3. Good manufacturing practices: guidelines on validation [EB/OL]. (2019-01-15) [2024-05-02]. <https://www.who.int/publications/m/item/trs1019-annex3>.

[责任编辑 解学星]