FDA 压缩空气（CA）合规和管理

由于 FDA 的法规体系庞大且具体条款分散，我会首先用一个表格来概括核心要求，然后为您提供更详细的说明和相关资源的获取方式。

类别	核心要求概述	主要法规依据
核心法规框架	遵循 cGMP 原则，确保设备设计、建造和维护能防止污染，保证药品安全性和质量。	21 CFR Part 210, 211
验证生命周期	采用基于风险的生命周期方法，包括设计确认(DQ)、安装确认(IQ)、运行确认(OQ)、性能确认(PQ)。	FDA《工艺验证的一般原则与实践》
空气质量标准	压缩空气质量应**等于或优于其使用环境的要求**，需定期监测污染物（颗粒、水分、油、微生物）。	FDA《无菌工艺指南》、ISO 8573-1 等参考标准
系统设计与建造	系统设计应防止污染（如使用**无油压缩机**），材料适用（如 **316L 不锈钢**），并有效过滤和干燥。	cGMP 原则及行业最佳实践
持续监控与合规	建立**定期监测计划**（包括微生物监测），数据可追溯，所有活动有详尽文件记录。	21 CFR Part 211

一、核心法规框架

FDA 对于压缩空气系统（尤其是在制药和医疗器械领域）的要求，主要基于其**现行药品生产质量管理规范（cGMP）**。这些要求旨在确保压缩空气系统的设计、建造和运行能够防止对产品的污染，保证药品的安全性和质量。

- **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。特别是：
- **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**：强调了对环境控制的要求，压缩空气作为工艺气体的一种，其纯度是环境控制的一部分。
- **211.68 - 自动、机械和电子设备**：要求设备（包括压缩空气系统）能够以足以保证药品质量的方式运行，并定期进行校准、检查或核查。

二、验证生命周期与具体要求

FDA 期望对压缩空气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。业界普遍采用并符合 FDA 期望的方法是 **4Q 验证流程**（DQ、IQ、OQ、PQ），其核心精神与 FDA《工艺验证的一般原则与实践》指南中的**生命周期方法**一致。

- **设计确认（DQ）**：确保系统设计符合用户需求（URS）和所有法规标准（如 cGMP、ISO 标准）。这包括供应商评估、设备选型（如选择**无油空气压缩机**）、材料选择（管道宜采用 **316L 不锈钢**）、过滤器系统和干燥系统的设计等。

- **安装确认（IQ）**：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、焊接质量、坡度、避免死角、仪表校准、文件检查（如 P&ID 图纸）等
- **运行确认（OQ）**：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。包括测试压力、流量、露点（干燥度）、过滤器完整性、消毒程序（如适用）的有效性等
- **性能确认（PQ）**：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压缩空气。通常分为两个阶段进行密集取样和全项检测（如粒子、水分、油含量、微生物），以证明其长期稳定性和可靠性，并为日常监测设定**警戒限和行动限**。

三、空气质量标准与监测

FDA 在其《无菌工艺生产的无菌药品指南》中明确提出："压缩气体应具有适当的纯度（例如，不含油），其过滤后的微生物和颗粒质量应**等于或优于气体引入环境中的空气**。"这意味着，如果压缩用于无菌灌装区的 A 级区域，那么其微生物和颗粒物水平必须达到 A 级空气的标准（如 ISO 14644-1 的 5 级标准，微生物需<1 CFU/m^3）

- 常见的压缩空气质量国际标准是 **ISO 8573-1**，它规定了颗粒物、水和油的分级标准。对于制药行业，通常要求达到 **ISO 8573-1 Class 0** 或其他更严格的等级（如针对颗粒物和水的等级）。
- 监测要求包括：

检测项目	标准要求	检测方法
颗粒物	如下表	使用粒子计数器进行监测
水分（露点）	如下表	使用露点仪进行监测。
油含量	如下表	（包括油蒸气、油溶胶）：使用相应的检测管或仪器。
微生物	如下表	需定期进行微生物监测，并使用**等动力学采样法**（Isokinetic Sampling）以确保取样准确性。采样后通过培养来鉴定微生物含量。

- **压缩空气质量等级标准 (ISO 8573-1:2010)**

米颗粒数量（颗粒数/m^3）（按颗粒尺寸）	压力露点（℃）	含油量（mg/m^3）		
颗粒物	0	由设备供应商或用户指定，比等级 1 更严格	–	–
	1	≤ 20,000 （0.1-0.5 μm）；≤ 400 （0.5-1.0 μm）；≤ 10 （1.0-5.0 μm）	–	–
	2	≤ 400,000；≤ 6,000；≤ 100	–	–
	3	–	–	–

	4	-	-	-
	5	-	-	-
	6	-	-	-
	7	-	-	-
	8	-	-	-
	9	-	-	-
水分	0	-	用户指定	-
	1	-	≤ -70	-
	2	-	≤ -40	-
	3	-	≤ -20	-
	4	-	≤ +3	-
	5	-	≤ +7	-
	6	-	≤ +10	-
	7	-	≤ +13	-
	8	-	≤ +15	-
	9	-	≤ +18	-
油份	0	-	-	企业指定
	1	-	-	≤ 0.01
	2	-	-	≤ 0.1
	3	-	-	≤ 1.0
	4	-	-	≤ 5.0
	5	-	-	-
	6	-	-	-
	7	-	-	-
	8	-	-	-
	9	-	-	-

- 对于**微生物控制**，FDA 和 EU GMP 的要求是：过滤后的压缩气体中的微生物和颗粒质量，应**等于或优于气体使用环境的空气质量**，常见的微生物控制要求可参考下表：

洁净区等级 (EU GMP)	对应 ISO 14644-1 等级	近似微生物可接受标准 (CFU/m³)	说明
A 级	ISO 5	< 1	用于高风险操作，如无菌灌装点
B 级	ISO 5 / ISO 7	≤ 10	A 级区的背景区域
C 级	ISO 7 / ISO 8	≤ 100	-
D 级	ISO 8	≤ 200	-

【特别提醒】选择压缩空气的质量级别并非越高越好，而应基于风险评估，考虑以下因素：

- **与产品的接触方式：**

- **直接接触：如用于产品吹扫、作为工艺气体参与反应、无菌产品灌装时的保护气等。要求最严格，例如颗粒物和油份至少达到 ISO 8573-1 的 Class 1，甚至 Class 0，微生物需符合所在洁净区等级（如 A 级区则需<1 CFU/m³）。**
- **间接接触：如与产品接触的设备或容器的吹干、动力搅拌等。要求可适当放宽，但仍需有效控制风险。**
- **不接触产品：仅作为仪表动力等。要求最低，但也需保持基本洁净和干燥，以防损坏设备。**

- **产品性质：**

- **无菌药品、非无菌药品、原料药、医疗器械等不同产品，其风险等级不同，对压缩空气的要求也逐级递减。**
- **对于无菌产品，尤其是最终灭菌产品和无菌生产工艺产品，要求最为严格。**

- **法规与药典要求：**

《欧洲药典》 和《美国药典》 对医用气体（如医用压缩空气）有纯度、含水量和含油量的规定，可作为重要参考。例如，《欧州药典》规定医用压缩空气的含油量≤0.1mg/m³

四、系统设计与运行要求

- **防止污染**：系统设计应能防止微生物滋生和外来污染。对于直接接触产品或初级包装材料的压缩空气，应使用**无油空气压缩机**（如符合 ISO 8573-1 Class 0 等级），并配备适当的**过滤器和干燥器**（如吸附式干燥塔）以去除水分、油分和颗粒物。
- **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**，焊接应采用**自动轨道焊**，并提供焊点图谱，以避免死角并便于清洁。
- **消毒与维护**：必须规定系统的清洗、消毒周期。常见的消毒方式包括**巴氏消毒**、**过热蒸汽**等。所选消毒方式及其频率必须经过验证。

五、持续监控与数据记录

- 系统获批运行后，仍需通过**持续的日常监测**和**定期再验证**来确保其始终处于受控状态。

- 所有验证和监测活动必须有**详尽、准确的文件记录**。数据记录需符合 **FDA 21 CFR Part 11**（电子记录和电子签名）的要求，确保数据真实、可靠、可追溯。

六、相关指南文件与官方资源

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。

- **《无菌工艺生产的无菌药品指南》（Guideline on Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing）：**

主要内容：为无菌药品生产提供了详细的指导，其中包含了关于压缩空气等工艺用气的质量要求（见 Section X. PROCESSING AND COMPONENTS AND UTILITIES）。

下载链接：https://www.fda.gov/media/71026/download

- **《工艺验证的一般原则与实践》（Process Validation: General Principles and Practices）：**

主要内容：阐述了工艺验证的生命周期方法，其原则同样适用于压缩空气等公用系统的验证。

下载链接：https://www.fda.gov/media/71021/download

- **21 CFR Part 210 & 211：**

在线阅读与下载：您可以在 FDA 官方网站的电子阅读室查询和下载这些法规。

Part 210：https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-C/part-210

Part 211：https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-C/part-211

【重要提示】

- **医用与工艺用气的区别：**如果您涉及的是作为**医疗器械**的医用空气（如呼吸治疗用），其注册和监管要求会有所不同，通常需要按照医疗器械的流程进行 FDA 认证（如 510(k)）。本回答主要聚焦于作为**工艺公用系统**的压缩空气。
- **国际标准参考：**在实施 FDA 的压缩空气系统验证时，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，如 **ISO 8573** 系列标准、**USP <643>**（总有机碳和电导率）以及 **ISPE**（国际制药工程协会）发布的指南等。

七：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

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