

FDA 空调系统（HVAC）合规和管理

一、FDA 核心法规框架

美国食品药品监督管理局（FDA）对药品生产环境中空调系统的要求主要基于现行药品生产质量管理规范（cGMP），这些要求旨在确保药品生产环境能够有效控制污染和交叉污染的风险，从而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：该部分法规为药品生产提供了总体的框架性要求，规定了药品生产环境的基本标准，厂房设施的设计、建造和维护需要防止药品受到污染。
- 21 CFR Part 211 - 成品药的 cGMP 这是 FDA 对空调系统验证最为核心和具体的法规依据，特别是以下条款：
 - 211.42(b) - 建筑与设施设计：要求任何用于药品生产、加工、包装或贮存的建筑，其大小、结构和位置必须便于清洁、维护和规范操作。必须有足够的空间有序放置设备和物料，以防止不同组分、药品容器、密封件、标签、中间体或药品之间的混淆，并防止污染。物料的流动设计必须能预防污染。
 - 211.46(b) - 空气质量控制：规定必须提供适当的设备来控制空气压力、微生物、粉尘、湿度和温度。这对于药品生产、加工、包装或贮存至关重要。
 - 211.46(c) - 空气过滤系统：要求在生产区域的空气供应上，必要时使用包括预过滤器和颗粒物空气过滤器在内的空气过滤系统。如果空气是再循环的，应控制粉尘的进入，并确保新鲜空气进入的比例。如果空气再循环至其他区域，应采取有效措施防止污染和交叉污染。

二、空调系统验证具体要求

FDA 要求对洁净车间的空调系统全面的验证，以确保其符合 GMP 的要求。验证活动通常包括以下阶段：

验证阶段	主要内容	法规依据
设计确认	证实空调系统的设计标准和设备选型符合已批准的性能要求（如洁净度、温湿度、压差、气流组织等）。	21 CFR 211.42(b)
安装确认	确认系统所有部件已按照设计和工程规范安装完毕，包括设备、管道、仪表等，并完成必要的校准和文档检查。	21 CFR 211.46(c)
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正常运行，如风量、压差、自净时间等。	21 CFR 211.46(b)
性能确认	在负载状态下（静态和动态）证明系统能持续提供符合标准的生产环境，包括洁净度、温湿度、微生物监控等。	21 CFR 211.42(b)

三、关键验证指标与技术标准

FDA 的指南和法规引用或隐含了一些关键的技术标准和验证接受标准：

- 空气洁净度等级：FDA 通常参照 ISO 14644-1 标准（或旧的联邦标准 209E）来定义洁净室等级（如 100 级、10,000 级、100,000 级），并对悬浮粒子有明确要求。
- HEPA 过滤器完整性测试：FDA 要求高效空气过滤器（HEPA）的泄漏率不得超过 0.01%（基于《无菌工艺生产的无菌药品指南》）。
- 气流速度与均匀性：对于 A 级单向流区域（如层流罩），气流速度应保持在 0.45 米/秒±20%（指导值），并且需要数据证明其均匀性。
- 压差：不同洁净级别区域之间以及洁净区与非洁净区之间应保持适当的压差（通常不低于 10 帕斯卡），以防止交叉污染。
- 温湿度控制：系统应具备控制和维持生产环境所需温度和湿度的能力，具体标准需根据产品工艺要求确定。
- 微生物监测：需定期对洁净区进行微生物监测（沉降菌、浮游菌、表面微生物），并设定合理的警戒限和行动限。

四、相关指南文件

除了联邦法规（CFR）之外，FDA 还发布了一系列行业指南文件，这些文件虽然不具有法律强制性，但代表了 FDA 当前对某一领域监管的思考和建议，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）

该指南为无菌药品生产提供了详细的指导，其中包含了大量关于空调系统、环境控制、洁净室分类和监测的要求，是无菌产品生产的关键参考文件。

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

虽然这份指南主要关注生产工艺验证，但其阐述的生命周期方法（设计、确认、持续验证）同样适用于空调系统等公用设施的系统验证理念。

■ 法规与指南的官方获取方式

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。

- 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>

- 《无菌工艺生产的无菌药品指南》（2004 年 9 月）：

<https://www.fda.gov/media/71026/download>

- 《工艺验证的一般原则和实践》（2011 年 1 月）：

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

【请注意】FDA 有时会更新指南文件或发布草案征求意见。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。

■ 其他相关法规标准

在实施 FDA 的空调系统验证时，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，这些虽非 FDA 独有，但已被行业广泛接受和采用，并常被 FDA 检查员作为评估依据。

- ISO 14644 系列：《洁净室及相关受控环境》。这部分标准涵盖了洁净室分类、测试方法、设计建造等多个方面，是验证工作的关键技术标准。
- ISO 14644-1：空气洁净度分级。
- ISO 14644-2：测试和监测技术条件。
- ISO 14644-3：测试方法。
- ISO 14644-4：设计、建造和启动。

ISPE 指南：国际制药工程协会（ISPE）发布的系列指南（如《无菌生产设施指南》、《调试和确认指南》）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。

EU GMP 附录 1：《无菌药品生产》：该附录提供了欧盟方面对于无菌产品生产的严格规范，其许多要求（如对 A 级区气流速度的建议、微生物监控的详细规定）与 FDA 要求相似且常被跨国药企共同采用。

五、验证实施

- 基于风险的验证策略：采用基于风险的方法来确定验证的深度和广度，重点关注关键区域（如无菌操作区、高活性物质生产区）和关键参数（如压差、气流组织、无菌区的环境监测）。
- 生命周期方法：将验证视为一个持续整个系统生命周期的过程，从用户需求说明（URS）、设计、确认到日常监测、维护和变更管理，都需要持续保证系统处于受控状态。
- 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。这包括方案、报告、数据记录、标准操作规程（SOPs）等。
- 变更控制：一旦系统经过验证并投入使用，任何可能影响系统性能或产品质量的变更都必须通过正式的变更控制程序进行评估，并进行必要的再验证。

六：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

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