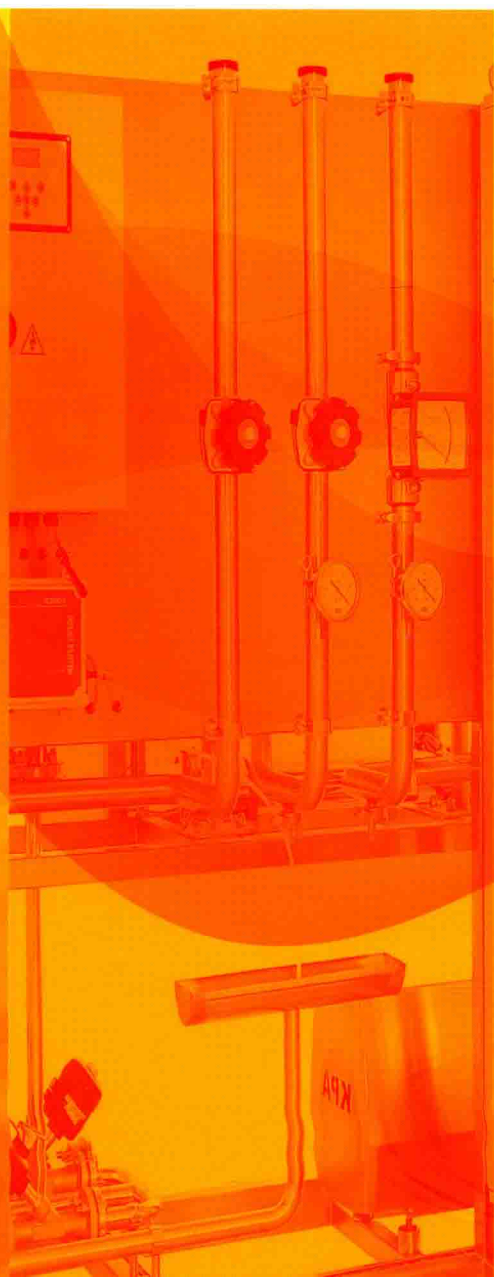


Pharmaceutical
Derouging Process

制药除锈 工艺实施手册

何国强 主 编

易 军 孙永劫 张功臣 副主编



化学工业出版社

Pharmaceutical
Derouging Process

制药除锈 工艺实施手册

何国强 主 编

易 军 孙永劼 张功臣 副主编



化学工业出版社

· 北 京 ·

本书由我国知名制药工业服务商组织国内多家知名制药企业、高等院校和供应商共同编写,汇集了先进的理念与鲜活的实例,为我国制药企业提供除锈与再钝化的行动指南与解决方案。

本书第1章简介了金属腐蚀的危害,第2章和第3章主要从不锈钢和金属合金的角度说明不锈钢的基础知识与腐蚀的机理,第4章至第7章介绍的是制药行业红锈的形成、风险以及清洁验证、清洁流体工艺系统,第8章至第9章探讨除锈、再钝化的方法及质量控制,第10章描述在制药行业中红锈的预防。

本书适用于从事研究、设计、生产制药行业洁净不锈钢流体工艺系统的技术人员,以及制药、化工、日化和半导体企业相关的技术人员、生产人员和工程维护人员学习使用。



图书在版编目(CIP)数据

制药除锈工艺实施手册/何国强主编. —北京:化学工业出版社, 2015.9

ISBN 978-7-122-24742-1

I. ①制… II. ①何… III. ①化工制药机械-除锈-技术手册 IV. ①TQ460.5-62

中国版本图书馆CIP数据核字(2015)第172670号

责任编辑:杨燕玲 张 赛
责任校对:边 涛

装帧设计:史利平

出版发行:化学工业出版社(北京市东城区青年湖南街13号 邮政编码100011)

印 装:北京画中画印刷有限公司

880mm×1230mm 1/16 印张20½ 彩插2 字数552千字 2015年10月北京第1版第1次印刷

购书咨询:010-64518888(传真:010-64519686) 售后服务:010-64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书,如有缺损质量问题,本社销售中心负责调换。

定 价:149.00元

版权所有 违者必究

编写人员名单

主 编 何国强

副 主 编 易 军 孙永劼 张功臣

编写人员 何国强 易 军 孙永劼 张功臣 张 超 张贵良

冯 波 李晓天 孙 帅 贾晓艳 智晓日 鲍京旺

柳 毅 翟海鹏 方建茹 贺玮洁 朱华忠 张丽琴

徐禾丰 张 新 张 陟 吕 锐 师 洋 孙 杰

武广昭 刘 辉 王贤彪 黄新基 俞鸿儒 张 进

王 凯 罗晓燕 张长银 王 涛 崔 勇 孙美娟

乔 松 赵 杰 程从前 侯 艳 胡叶兵 林满阳

任立权 周 铭 陆记群 郭润东 杜 丹 刘英亮

Nissan Cohen Christian Bachofen Anwarul Haque

Jonathan James Woodburn Filippo Colombo

审核人员 何建红 周 宁 陈跃武 高 强 史红彦 闫永辉

王敏成 马义岭 王奎波 王 玮 彭 群 徐 璇

刘前进 黄开勋 张 珩 夏 庆 李忠德 刘 元

Paul Lopolito Timo Heino Steve Edwards

Wilfried Kappel

序

我国《医药工业“十二五”发展规划》提出了建设医药强国的宏伟目标，中国必定会走国际化发展道路。目前，医药行业的一批优秀企业率先通过了国际先进标准的GMP认证，为中国药品迅速走向世界奠定了良好的基础。

制药流体工艺系统是《药品生产质量管理规范》的重要内容，与发达国家相比，中国医药企业还有着较大的差距。随着制药流体工艺系统的设计、安装和验证工作逐渐成为现代制药行业新建或改造项目中的主导，所有的制药企业都将把设计、安装与验证工作视为药品质量保证的关键所在，也认识到质量可靠的制药流体工艺系统能为企业提供持久的质量保证和低成本竞争优势。

对于制药行业来讲，除锈与钝化工作之所以如此重要，不仅仅是制药行业法规与产品质量的要求，更是科学和技术发展的必然，是人们对药品质量改进和风险控制规律认知的结果。随着我国环境、能源、安全和工艺等技术的不断发展，制药流体工艺系统的除锈与钝化理念和质量标准也将相应发生新的变化，这就要求药品生产企业所采用的制水设备、药液配制工艺系统、在线清洗及灭菌系统必须适应新变化的要求。本书作者的写作初衷，正是因为认识到了流体工艺系统不断提高的质量要求，以及目前中国制药行业产品生产所面临的红锈污染的挑战。

本书作者长期从事制药流体工艺系统的设计、设备制造、安装调试和验证服务等工作，参考了大量国际先进的GMP理念、风险评估与验证理念，结合在制药流体工艺系统工程中累积多年的实践经验，将无菌制剂、生物制品、血液制品和中药注射剂等品种和剂型中涉及的工艺设备、空调净化系统、制药用水系统、生产工艺系统、计算机管理系统、在线清洗系统、质量控制系统、维护保养系统、验证工作及实施过程中的辅助活动进行了归纳总结，为我国2010年版GMP法规环境要求下的先进的风险评估理念及所需的设计、施工与验证工作提供了非常有价值的实践经验。

编者

2015年8月于北京

前言

《制药除锈工艺实施手册》是一本以金属防腐学、制药设备与工艺学、药剂学、药典、药品生产质量管理规范、车间工艺设计及相关科学理论和工程技术为基础的应用型参考书。本书主要围绕无菌药品生产的质量度量理念，重点介绍制药用水/蒸汽系统、制药配液系统、在线清洗系统与在线灭菌系统在除锈与钝化方面的维护管理措施。

2011年3月1日，《药品生产质量管理规范（2010年修订）》（以下简称“中国GMP 2010年版”）正式颁布并施行。为了更好地理解国际制药流体工艺系统的发展变化，帮助国内制药企业正确认识制药用水/蒸汽系统、制药配液系统、在线清洗系统和在线灭菌系统的维护管理与方法，笔者根据多年从事制药流体工艺系统的设计、安装、调试、验证与除锈工作经验，按照中国、美国、欧盟、WHO等国家组织的GMP和药典要求，参考ISPE、ASME BPE等组织的相关资料，于2015年为中国制药行业编写了这本《制药除锈工艺实施手册》。

本书共10章。第1章主要是对金属腐蚀的危害进行了简单的阐述；第2章主要介绍了不锈钢的定义、分类、特性及其应用，对不锈钢的加工工艺与质量控制进行了必要的介绍；第3章主要介绍了金属腐蚀的微观形态、分类及其机理，同时，对金属腐蚀在不同行业中的影响进行了归纳与总结；第4章从质量、工程、EHS和投资等方面分别介绍了红锈的滋生现象对于制药行业的影响；第5章主要介绍了不锈钢材料的红锈滋生机理，从不同角度分析了红锈滋生的原因及其所带来的系统风险；第6章重点介绍了清洁验证的基本要求及基于生命周期的清洁验证应用；第7章对制药洁净流体工艺系统的内容与特征进行了必要的描述，包含制药用水系统、制药用蒸汽系统、制药配液系统、在线清洗系统与在线灭菌系统；第8章重点介绍了红锈去除的机理与方法，确保除锈与钝化工艺符合工艺验证的要求，同时也介绍了不同清洗剂与除锈剂的效果比较，着重介绍了CIP 100与CIP 200试剂在除锈与钝化工艺中的卓越表现；第9章从实际案例出发，对除锈的实施与质量控制做了详尽的介绍；第10章采用质量度量理念重点介绍了红锈的预防措施与不锈钢的维护保养方法，并阐述了在线红锈监测技术的应用。

本书大量采用了实际工程案例和相关图片，结合了国际制药工程协会（ISPE）及美国机械工程-生物工程设备协会（ASME BPE）的理论经验，力求真实、形象、准确地介绍制药除锈工艺系统的基本理念和除锈措施。

本书由香港奥星集团主持编写，主编何国强，副主编易军、孙永劼、张功臣，相关制药企业、高等院校、工程设计院和材料/试剂供应商参与了编写。参加编写的人员有：第1章 张超、俞鸿儒、鲍京旺、柳毅；第2章 赵杰、程从前、崔勇、孙美娟、Nissan Cohen；第3章 侯艳、胡叶兵、乔松；第4章 黄新基、张进、王凯、张长银；第5章 Filippo Colombo、李晓天、孙帅、张贵良、罗晓燕、林满阳；第6章 Anwarul Haque、

张新、徐禾丰、贾晓艳、智晓日、方建茹、贺玮洁、朱华忠；第7章 Jonathan James Woodburn、冯波、刘辉、张丽琴、张陟；第8章 Christian Bachofen、任立权、周铭、陆记群、郭润东；第9章 孙永劫、翟海鹏、王贤彪、王涛、刘英亮；第10章 吕锐、师洋、孙杰、武广昭、牡丹。

参与审核的人员有：何建红、周宁、陈跃武、高强、史红彦、闫永辉、王敏成、马义岭、王奎波、王玮、彭群、徐璇、刘前进、黄开勋、张珩、夏庆、李忠德、刘元、Paul Lopolito、Timo Heino、Steve Edwards、Wilfried Kappel。全书由何国强、易军、孙永劫、张功臣统稿。

本书汇集了近年来国内外制药行业在制药除锈与钝化工艺方面的实践与研究成果，与除锈、钝化相关的诸多客观数据均来自于奥星公司在制药企业的实际除锈案例与高校合作研发。在此，笔者由衷地感谢参与本书编写的知名制药企业、材料/试剂供应商、科研院校与工程设计院的大力支持，具体参编单位如下（注：排名不分先后）：

（1）制药企业类

- 信达生物制药（苏州）有限公司
- 北京宝洁技术有限公司
- 上海百特医疗用品有限公司
- 阿斯利康药业（中国）有限公司
- 成都康弘生物科技有限公司
- 成都生物制品研究所
- 上海中信国健药业股份有限公司
- 上海勃林格殷格翰药业有限公司
- 山东威高药业股份有限公司
- 利洁时家化（中国）有限公司

（2）科研院校与工程设计院类

- 大连理工大学
- 华东理工大学
- 武汉工程大学
- 华中科技大学
- 中国医药集团联合工程有限公司
- 恩宜珙玛（天津）工程有限公司
- 中国机械工程学会材料分会高温材料及强度委员会

（3）材料/试剂供应商类

- 美国思泰瑞公司（STERIS Corporation）
- 美国 RCS 公司（Rohrbach Cosasco Systems, Inc.）

本书可作为高等院校金属防腐专业、制药工程专业、药物制剂专业及其他相关专业的参考教材，也可供制药行业从事研究、设计、生产制药流体工艺系统产品的技术人员参考。编者水平有限，时间仓促，书中不妥及错误处，热切希望专家和广大读者不吝赐教、批评指正。

编者

2015年8月于北京

缩略语

术语/缩略语	英文全拼	中文
AHU	Air Handling Unit	空调机组
AOAC	Association of Official Analytical Chemists	美国公职化学家协会
AMV	Analytical Method Validation	分析方法验证
API	Active Pharmaceutical Ingredient	药物活性成分
APIC	Active Pharmaceutical Ingredients Committee	欧洲原料药委员会
ASME	American Society of Mechanical Engineers	美国机械工程学会
ASME BPE	American Society of Mechanical Engineers Bio-processing Equipment	美国机械工程-生物工程设备学会
ASTM	American Society for Testing and Materials	美国材料与试验协会
BD	Bowie-Dick	布维-狄克
BI	Biological Indicator	生物指示剂
BMS	Building Management System	楼宇控制系统
CAPA	Corrective and Preventative Action	纠正和预防措施
CCA	Component Criticality Assessment	部件关键性评估
CCI	Crevice Corrosion Index	缝隙腐蚀因子
CCP	Critical Control Point	关键控制点
CCT	Critical Crevice-corrosion Temperature	临界缝隙腐蚀温度
CD	Cycle Development	程序开发
CEHT	Clean Equipment Hold Time	干净设备保留时间
CFR	Code for Federal Regulations	美国联邦法规
CFU	Colony Forming Unit	菌落形成单位
cGMP	Current Good Manufacturing Practice	现行药品生产质量管理规范
CHO	Chinese Hamster Ovary	中国仓鼠卵巢细胞
CIP	Clean in Place	在线清洗
ChP	Chinese Pharmacopeia	《中华人民共和国药典》
CMMS	Computerized Maintenance Management System	计算机维护管理系统
C_p/C_{pk}	Process Capability Index	工序能力指数
CPP	Critical Process Parameter	关键工艺参数
CPT	Critical Pitting Temperature	临界点蚀温度
CQA	Critical Quality Attribute	关键质量属性
CSV	Computer System Validation	计算机系统验证
CVP	Cleaning Validation Plan	清洁验证计划
DCS	Distributed Control System	分布式控制系统

术语/缩略语	英文全拼	中文
DDS	Detailed Design Specification	详细设计说明
DEHT	Dirty Equipment Hold Time	脏设备保留时间
DNA	Deoxyribonucleic Acid	脱氧核糖核酸
DoE	Design of Experiment	实验设计
DOP	Dioctyl Phthalate(or Equivalent, i. e. , Dispersed Oil Particulate)	邻苯二甲酸二辛酯(或等同品, 例如分散油颗粒)
DQ	Design Qualification	设计确认
DS	Design Specification	设计说明
ED ₅₀	50% Effective Dose	半数有效量
EDI	Electrodeionization Deionization (US Filter)	电极法去离子(美国滤材)
EHS	Environment Health Safety	环境健康安全
ELISA	Enzyme-linked Immuno Sorbent Assay	酶联免疫吸附测定
EMA	European Medicines Agency	欧洲药品管理局
EMS	Environmental Monitoring System	环境监测系统
EP	European Pharmacopoeia	《欧洲药典》
EPA	Environmental Protection Agency	美国环境保护署
ERP	Enterprise Resource Planning	企业资源计划
ETOP	Engineering Turnover Packages	工程交付包
EU	European Union	欧盟
FAT	Factory Acceptance Testing	工厂验收测试
FDA	Food and Drug Administration	美国食品药品监督管理局
FDS	Functional Design Specification	功能设计说明
FMEA	Failure Modes and Effects Analysis	失效模式和影响分析
FS	Function Specification	功能说明
FTA	Fault Tree Analysis	故障树分析
FQCP	Field Quality Control Plan	现场质量控制计划
GAMP	Good Automated Manufacturing Practice	良好自动化生产实践
GDP	Good Document Practice	良好文件管理规范
GEP	Good Engineering Practice	良好工程管理规范
GLP	Good Laboratory Practice	良好实验室管理规范
GMP	Good Manufacturing Practice	良好药品生产管理规范
GxP	Good x Practice	药品质量管理规范
HAZ	Heat Affect Zone	热影响区
HACCP	Hazard Analysis and Critical Control Points	危害分析和关键控制点
HAZOP	Hazard and Operability Analysis	危险与可操作性分析
HDS	Hardware Design Specification	硬件设计说明
HEPA	High Efficiency Particulate Air	高效空气过滤器
HBV	Hepatitis B Virus	乙型肝炎病毒

术语/缩略语	英文全拼	中文
HIV	Human Immunodeficiency Virus	人类免疫缺陷病毒
HMI	Human Machine Interface	人机界面
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	高效液相色谱
HVAC	Heating, Ventilation, and Air Conditioning	采暖、通风和空调系统
I/O	Input and Output	输入/输出
IC ₅₀	The Half Maximal Inhibitory Concentration	半抑制浓度
ICH	International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	人用药品注册技术要求国际协调会
IEC	International Electrotechnical Commission	国际电工委员会
IQ	Installation Qualification	安装确认
ISO	International Standards Organization	国际标准化组织
ISPE	International Society for Pharmaceutical Engineering	国际制药工程协会
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry	国际理论(化学)与应用化学联合会
LIMS	Laboratory Information Management System	实验室信息管理系统
LOD	Limits of Detection	检测限度
LOQ	Limit of Quantizativity	含量限度
MACO	Maximum Allowable Carryover	最大可接受残留
MB/L	Methyleneblue	亚甲蓝光敏法
MCB	Master Cell Bank	主细胞库
MES	Manufacturing Execution System	生产执行系统
MMS	Maintenance Management System	维护管理系统
MSDS	Material Safety Data Sheet	化学品安全技术说明书
MTDD	Minimum Treatment Daily Dosage	最低日治疗剂量
OEM	Original Equipment Manufacturer	原始设备制造商
OOS	Out of Specification	超标结果调查
OQ	Operational Qualification	运行确认
OSD	Oral Solid Dosage	口服固体制剂
P&ID	Piping and Instrumentation Diagrams	管道和仪表图
PAO	Poly-alpha-olefin	聚 α -烯烃
PAT	Process Analytical Technology	过程分析技术
PBS	Phosphate Buffer Saline	磷酸缓冲液
PCB	Primary Cell Bank	原始细胞库
PCR	Polymerase Chain Reaction	聚合酶链反应
PDA	Parenteral Drug Association	美国注射剂协会
PDI	Pre-delivery Inspection	发货前检查

术语/缩略语	英文全拼	中文
PdM	Predictive Maintenance	预测性维护
PEP	Project Execution Plan	项目执行计划
PFD	Process Flow Diagrams	工艺流程图
PHA	Preliminary Hazard Analysis	初步危害分析
PIC/S	Pharmaceutical Inspiration Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme	国际药品检查协会组织
PLC	Programmable Logic Controller	可编程逻辑控制器
PM	Project Management	项目管理
PP	Polypropylene	聚丙烯
PPE	Personal Protective Equipment	人员保护装备
PPQ	Process Performance Qualification	工艺性能确认
PQ	Performance Qualification	性能确认
PRE	Pitting Resistance Equivalent	耐点蚀当量
PREN	Pitting Resistance Equivalent Number	耐点蚀当量因子
PS	Pure Steam	纯蒸汽
PTFE	Polytetrafluoroethylene	聚四氟乙烯
PV	Process Validation	工艺验证
PVC	Polyvinyl Chloride	聚氯乙烯
PVP	Process Validation Plan	工艺验证计划
PW	Purified Water	纯化水
QA	Quality Assurance	质量保证
QbD	Quality by Design	质量源于设计
QC	Quality Control	质量控制
QMS	Quality Management System	质量管理体系
QPP	Quality and Project Plan	质量及项目计划
QRM	Quality Risk Management	质量风险管理
RA	Risk Assessment	风险分析
RABS	Restricted Access Barrier System	限制进出隔离系统
RCC-M	Design and Construction Rules for the Me- chanical Components of PWR Nuclear Island	压水堆核岛机械设备设计和建造 规则
RCFA	Root Cause Failure Analysis	失败根本原因分析
RCM	Reliability Centered Maintenance	以可靠性为中心的维修
RH	Relative Humidity	相对湿度
RNA	Ribonucleic Acid	核糖核酸
RO	Reverse Osmosis	反渗透
RPN	Risk Priority Number	风险优先性
RSD	Relative Standard Deviation	相对标准偏差

术语/缩略语	英文全拼	中文
RTM	Requirements Traceability Matrix	需求追溯性矩阵
RTP	Rapid Transfer Port	快速运转接口
SAL	Sterility Assurance Level	无菌保证水平
SAT	Site Acceptance Testing	现场验收测试
SCADA	Supervisory Control and Data Acquisition	检测控制和数据收集
SCC	Stress Corrosion Cracking	应力腐蚀开裂
SCR	Source Code Review	源代码审核
SDA-PAGE	Sodium Dodecyl Sulfate-polyacrylamide Gel	十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶
SDI	Silt Density Index	淤泥指数
SDS	Software Design Specification	软件设计说明
SFDA	State Food and Drug Administration	国家食品药品监督管理局
SIA	System Impact Assessment	系统影响性评估
SIP	Sterilize in Place	在线灭菌
SME	Subject Matter Expert	主题专家
SMS	Software Module Specifications	软件模块说明
SMT	Software Module Test	软件模块测试
SOP	Standard Operating Procedure	标准操作规程
SV	Sindbis Virus	辛德毕斯病毒
TM	Traceability Matrix	可追溯矩阵
TOC	Total Organic Carbon	总有机碳
TR	Technical Report	技术报告
UAF	Unidirectional Airflow	单向气流
UCL	Upper Confidence Limit	置信上限
UPS	Uninterruptable Power Supply	不间断电源
URB	User Requirements Brief	用户需求简介
URS	User Requirements Specification	用户需求说明
USP	United States Pharmacopoeia	《美国药典》
UV	Ultraviolet Light	紫外灯
VHP	Vaporized Hydrogen Peroxide	汽化过氧化氢灭菌技术
VMP	Validation Master Plan	验证主计划/验证总计划
VP	Validation Plan	验证计划
VSR	Validation Summary Report	验证总结报告
VSV	Vesicular Stomatitis Virus	水疱性口炎病毒
WCB	Working Cell Bank	工作细胞库
WFI	Water for Injection	注射用水
WHO	World Health Organization	世界卫生组织
WIP	Wetting in Place	在线加湿
WO	Work Order	工作指令
WR	Work Request	工作申请

目录

▶ 第1章 金属腐蚀危害简述	1
▶ 第2章 不锈钢及其应用	4
2.1 概述	4
2.2 不锈钢的分类	9
2.3 不锈钢的常规性能	18
2.4 不锈钢的工艺性能	27
2.5 不锈钢管的成形	37
2.6 不锈钢在医疗事业和生物制药领域中的应用	40
▶ 第3章 金属腐蚀	41
3.1 概述	41
3.2 金属典型腐蚀形态及机理	53
3.3 金属腐蚀对各行业的影响	67
▶ 第4章 红锈的滋生	80
4.1 红锈的分类	80
4.2 外源型红锈	82
4.3 内源型红锈	92
▶ 第5章 红锈的风险	101
5.1 红锈与法规	101
5.2 质量风险	102
5.3 工程风险	109
5.4 EHS 风险	115
5.5 投资风险	121
▶ 第6章 清洁验证	123
6.1 清洁验证概述	123
6.2 清洁的基本原理	124

6.3	清洁验证的法规要求	125
6.4	清洁验证计划	129
6.5	清洁验证相关分析方法	130
6.6	清洁验证风险评估	140
6.7	清洁验证方案及报告	146
6.8	自动清洗设备的应用与确认	147
6.9	常见的清洁验证问题分析	150
6.10	基于生命周期的清洁验证应用	156
▶ 第7章	洁净流体工艺系统	166
7.1	概述	166
7.2	制药用水系统	167
7.3	制药用蒸汽系统	200
7.4	制药配液系统	207
7.5	在线清洗系统	207
7.6	在线灭菌系统	220
▶ 第8章	红锈的去除	228
8.1	清洗技术	228
8.2	除锈技术	242
8.3	钝化技术	259
▶ 第9章	除锈的质量控制	276
9.1	除锈执行方案的确定	276
9.2	执行的必备条件	278
9.3	除锈再钝化的实施	279
9.4	除锈实施案例	282
▶ 第10章	红锈的预防	292
10.1	制药用水与蒸汽系统的验证生命周期	292
10.2	设计阶段的预防	295
10.3	施工阶段的预防	300
10.4	运行阶段的预防	306
10.5	过程分析技术	310
▶	参考文献	313

第1章

金属腐蚀危害简述

腐蚀是由于环境引起的金属材料的退化。腐蚀导致的直接后果是工程材料的使用寿命的缩短，腐蚀会导致材料性能退化，甚至会引发灾难性的事故，例如：飞机的坠毁、舰船的沉没、石油管线及储罐的爆炸、桥梁倒塌、制药企业产品出现质量问题导致产品召回或事故赔偿，以及由于腐蚀导致的品牌退化效应等。据统计，发达国家的材料腐蚀经济损失占其年生产总值的2%~4%。

腐蚀威胁着环境安全，腐蚀产物或由腐蚀引发的化学物质的泄露可能严重污染水资源、大气和土壤环境。腐蚀可以引起材料使用寿命的缩短，将造成装备生产力的损失、基础设施的恶化、军事装备与工业设施服役能力的降低，会给公共安全和国防建设造成极大的风险。

具体来说，腐蚀的损失分为直接损失和间接损失两大类。直接损失是可以简单的计算准确判定的，主要包括更换/修理设备和部件的费用、表面处理费用等；间接损失往往无法短时间内准确判定，需要经过多年的统计学方可基本推断出来，间接损失包括由于腐蚀导致的停产损失、腐蚀导致的事故赔偿、腐蚀泄漏导致的产品流失、腐蚀产物积累或者金属破损导致的效能减低、腐蚀产物引起的产品质量问题等。有一点可以肯定，间接损失占腐蚀损失中的比重要远远大于直接损失。在我国，据不完全统计，每年因腐蚀导致的间接损失超过1万亿元。

在制药行业，红锈（图1-1）作为腐蚀最主要的直接产物，会直接导致部件的损坏，如泄露的管道、附着红锈的膜片、因吸附红锈而呈现红色的滤芯等。

关于红锈的概念，ISPE（国际制药工程协会）指南《水与蒸汽系统（第二版）》给出了如下描述：“红锈没有明确的定义，而且红锈可能会和局部的腐蚀（如蚀损斑）混淆，因为它们都会产生颜色相同的产物。应用于生物制药/生命科学行业的不锈钢系统的红锈，是用于描述产品接触表面不同种类的变色的通用术语，这种变色是由于外源性原因、或是铬富集‘钝化’层的变化而引起的水合剂的变化和金属（主要是铁）氧化物和/或氢氧化物的形成而导致的。”

在中国GMP 2010年版中关于纯化水和注射用水系统有如下描述：“第一百零一条 应当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、纠偏限度时应当按照操作规程处理。”

定期清洗的目的在于去除附着于系统表面的微生物和红锈，而进行表面处理的费用也属直接损失。另外，红锈作为药品颗粒物污染的重要来源，可能会导致产品或水质出现不符合公司内控标准的情况，导致偏差分析、偏差处理、偏差关闭等一系列操作，因而会导致一批或数批产品的报废，甚至不必要的停产。具体停产的损失根据各企业产品附加值的不同而不同。腐蚀还可以导致容器/管道泄

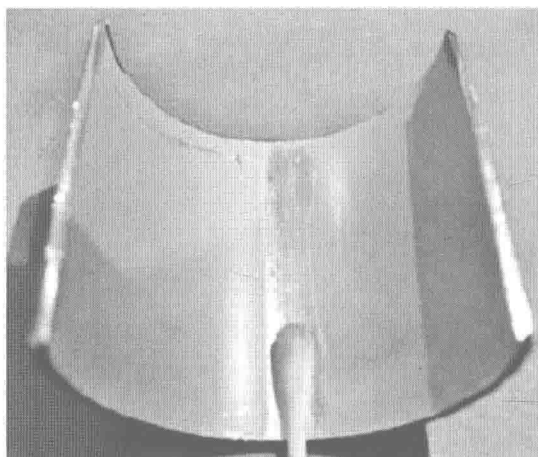


图 1-1 红锈

漏，引起药品流失。蒸馏水机和纯蒸汽发生器作为以热交换为原理制备注射用水和纯蒸汽的设备，一旦滋生严重红锈，由于铁氧化物的导热系数远低于合金，故会大大增加企业的耗能成本。

中国 GMP 2010 年版第九十九条明确指出：注射用水可采用 70℃ 以上保温循环。高温循环的目的是为了防止微生物的滋生。在《药品 GMP 指南：厂房设施与设备》中也明确提出：注射用水循环温度不可以超过 85℃，其主要原因在于一旦超过 85℃，在电化学腐蚀、点腐蚀等机理作用下，红锈滋生的速度会激增，这同高温水的离子积常数远高于常温水，也有极大的关系。

在制药工业中，注射用水与纯蒸汽广泛应用于洗瓶机、清洗机、灭菌柜、CIP 工作站、配液罐（清洗）、配液罐（药液配制）等与产品直接接触的设备。对于无菌药品来说，注射用水可能是一种极重要的原料，而注射用水系统作为直接接触注射用水的系统，管道表面脱落物的多少势必会影响注射用水的质量，从而导致产品出现质量问题，这个结论已经得到 ISPE 和中国 GMP 指南的认可。目前，已经有红锈导致产品连续出现可见异物以及澄明度不合格的案例。

如果注射用水制备、储存和分配系统中红锈较严重，达到Ⅱ类红锈或Ⅲ类红锈，红锈会直达产品下游并很有可能污染产品。尽管大多数情况下，在设计时会考虑终端除菌级过滤器，但由于过滤器滤芯材质往往是聚四氟乙烯（PTFE）、聚丙烯（PP）或聚偏氟乙烯（PVDF），其对红锈颗粒有极强静电吸附，会导致滤芯发生“逐渐堵塞”，从而可能导致滤芯的损坏，影响产品质量。

一般来说，红锈在制药行业中的危害主要分为质量危害、工程危害、环境健康安全（EHS）危害与投资危害。红锈在医药行业的风险和实际危害已经引起医药同仁和各行业协会的广泛关注。

ISPE 和 ASME BPE（美国机械工程-生物工程设备学会）作为制药行业获得国际认可的协会，在各自发表的行业指南（ISPE Baseline Guide 和 ASME BPE 2014）中均对红锈进行了重点探讨。

ISPE 指南《水和蒸汽系统（第二版）》中明确规定：“与其说红锈是有可能掺杂到注射用水、纯化水、纯蒸汽、原料或最终产品中的污染物，倒不如说红锈是行业中的一种麻烦事，或是对与产品接触不锈钢表面的损害或危害源”。

《药品 GMP 指南：厂房设施与设备》作为对中国 GMP 2010 年版的详细介绍，其中有单独一节来讨论红锈，在整篇《药品 GMP 指南：厂房设施与设备》中，“红锈”出现的次数多达 19 次。在原文中，“储罐类型”、“水系统的举例描述”、“建造材料的选择”、“微生物控制设计考虑”、“连续的微生物控制”、“循环温度”以及“红锈”章节中，均对红锈进行了描述。

引述《药品 GMP 指南：厂房设施与设备》中一段描述，我们即可看出红锈的受重视程度：“有

人担心,当这些不利的膜形成后,它们最终会脱落并分散到整个系统中。事实上,这也是存在的并已被系统中的有过滤器的用水点证明了的。过滤器通常就会变成赤褐色的锈色。

依据问题的严重性而确定使用磷酸、柠檬酸、草酸和柠檬酸铵类。草酸溶液用于最差的生锈情况。用草酸冲洗后,必须要用硝酸钝化。”

在欧洲 GMP 中,有关系统清洗的描述如下:

“3.43 应根据书面规程对蒸馏水管、去离子水管和其他水管进行清洁。书面规程中应描述微生物污染的超标限度和应采取的措施。

.....

5.11 设备和建造应保证接触原料、中间体或原料药的设备表面不改变原料、中间体或原料药质量并导致超出法定或其他已定质量标准的结果。

.....

5.21 应制定设备清洁及清洁后可用于中间体和原料药生产的规程。清洁规程应当足够详细,以使操作人员对设备的清洁达到有效并且有重现性的要求。规程的内容应包括:设备清洁的分工和职责;清洁计划(周期),必要时包括消毒计划;对清洁方法和材料的详细描述,包括设备清洁用清洁剂的稀释方法;必要时,对设备拆卸和重新装配的方法,以确保清洁效果;去除或抹掉上一批标识的具体方法;保护已清洁的设备在再次使用前免遭污染的方法;如果可行,在使用前对设备的清洁情况进行检查的方法;必要时,确定生产结束至设备清洁允许的最长时间间隔。”

红锈产生的原因,如何去除以及如何预防将是本书探讨的重点。认识红锈以及其危害,需要以系统生命周期为出发点,对系统进行整体性把控。简单来说,设计阶段→施工阶段→验证阶段→运行阶段→维护阶段,均应有适当的红锈控制措施。例如,在洁净管道施工阶段制定严格的焊接标准,严格控制焊接质量;系统运行过程要定期对红锈情况进行监测,制定洁净管道的除红锈维保计划并严格按照计划执行等。

如何有效且合理地进行除锈处理很关键。对红锈的无视和因过分担心红锈影响而采取过于频繁的处理,均不可取。寻求红锈风险控制与维护成本的合理平衡,需要制药企业根据自身的情况确定。相信通过本书的介绍,制药企业相关人员会得出针对本企业的关于红锈比较科学的认识。