

Pharmaceutical
Liquid Process

制药流体工艺 实施手册

何国强 主 编

易 军 张功臣 副主编



化学工业出版社

Pharmaceutical
Liquid Process

制药流体工艺 实施手册

何国强 主 编

易 军 张功臣 副主编



化学工业出版社

· 北 京 ·

本书是在作者多年从事制药流体工艺系统的设计、安装、调试和验证工作经验的基础上，依据中国、美国、欧盟和 WHO 等国家或组织的 GMP 和药典要求，参考 ISPE、ASME BPE 等组织有关资料编写而成。

本书主要围绕无菌药品的生产，阐述了制药用水/蒸汽系统、制药配液系统、在线清洗系统与在线灭菌系统；重点论述了无菌制剂、中药注射剂、生物制品、血液制品的生产工艺与质量控制；对制药流体工艺的质量管理、计算机控制、验证和项目管理进行了说明。

本书适用于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，同时也可供制药工程、药物制剂等相关专业的高校师生参考。

图书在版编目 (CIP) 数据

制药流体工艺实施手册/何国强主编. —北京: 化学工业出版社, 2013.10
ISBN 978-7-122-18415-3

I. ①制… II. ①何… III. ①药物-生产工艺-手册
IV. ①TQ460.6-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2013) 第 216102 号

责任编辑: 杨燕玲 戴小玲 张 赛
责任校对: 宋 玮

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 刷: 北京云浩印刷有限责任公司

装 订: 三河市万龙印装有限公司

880mm×1230mm 1/16 印张 34 字数 1045 千字 2013 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: 168.00 元

版权所有 违者必究

编写人员名单

主 编
副 主 编
编写人员

何国强
易 军
刘英杰
张运强
陈 瑜
张万鸿
贾晓艳
客文明
张贵良
韩建强
倪小东
高书峰
李章春
韩 静
沈 敏
谢文杰
彭红专
刘 晶
褚 熹
王玲亚
王 君
何建红
丁之杰
周永春
马小伟
杨国存
刘燕鲁

张功臣
王 忠
乔 松
吕 锐
孟孙璞
周 斯
何 晶
罗云涛
李 晓
何 春
李 习
叶 迅
赵 宇
张依洁
秦 虎
夏 庆
张红坤
王海啸
王郑惠
时 涛
陈跃武
张 磊
刘 元
张 战
袁 英
Filippo Colombo

冯 波
郑立凯
师 洋
齐月娥
于恒宾
康国利
申 斐
刘 辉
陈 超
赵 彬
明廷富
罗晓燕
梁雪爽
蒋英贤
付 灵
薛希龙
吴剑波
沈 灿
赵 昕
史红彦
王奎波
李忠德
关一鸣
刘立新

赵 辉
邓 璇
徐胜义
张淑亮
秦 锋
闫 萍
谢 华
丁贵峰
付新基
黄杨星
张 珩
王 鹏
李 莉
李 志
赵曙光
刘 毅
王徐坚
郑程灿
高 强
王 玮
俞德超
贾江昌
房思明
Anwarul Haque

马 翼
梁志国
孙 杰
张 鹏
李 基
赵彦波
胡 刚
邱季夫
肖 冰
陈 勇
孙 霞
杨 虹
潘若文
刘 娅
黄小乐
刘 凯
陈建锋
李俊毅
张少林
吴晓军
彭 群
孙 雷
郜 宁
李水波

刘秀芳
宋晓智
朱华忠
贾毅恩
张丽琴
李海磊
崔 勇
何荣明
韩 宇
荆宗昌
陈子和
张长银
秦小强
文佳燕
王 伟
唐 炜
林红波
余 湘
杨红莉
闫永辉
刘前进
吕东华
王亚军
Heiko Maehnert
Nissan Cohen

乔立杰
张 江
武广昭
王 磊
刘 为
孙志斌
刘承忠
吴宝新
张世辉
杨 明
韩雪梅
吴 帆
郑庭均
吕亚平
韩向宗
徐 伟
王倩倩
王旭华
蔡 超
马义岭
安文琪
张宝献
袁廷均

审核人员

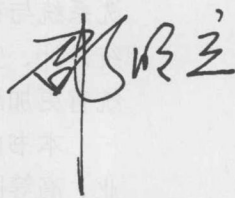
序

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。随着制药用水系统与配液系统的设计、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其设计、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性的质量保证和降低成本的竞争优势。

对于制药行业来讲，制药流体工艺系统工作之所以如此的重要，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、安全和工艺等科技的不断发展，制药流体工艺系统的设计理念和质量标准相应发生了新的变化，这就要求药品生产企业对采用的制水设备、药液配制系统、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，结合企业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、计算机管理系统、在线清洗系统、质量控制系统、验证工作及实施过程中的辅助活动进行了归纳总结，为新版 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。



全国政协委员
原卫生部副部长
原国家食品药品监督管理局局长
2013 年 9 月于北京

前言

2011年3月1日,《药品生产质量管理规范(2010年修订版)》(以下简称“中国GMP 2010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,笔者根据多年从事制药流体工艺系统的设计、安装、调试和验证工作经验,按照中国、美国、欧盟、WHO等国家或组织的GMP和药典要求,参考ISPE、ASME BPE等组织的有关资料,于2013年为中国制药行业编写了这本《制药流体工艺实施手册》。

本书共17章,第1章主要是对药品、微生物及无菌药品的质量控制进行了阐述;第2章主要介绍了压力容器、搅拌器、离心泵、过滤和粉体输送等基本单元操作与核心设备的作用原理及应用;第3章主要介绍了空调净化系统的基本要求;第4章至第6章主要是从基本原理的角度分析了在线清洗系统和在线消毒/灭菌系统;第7章和第8章重点总结了制药用水系统与制药用蒸汽系统的法规要求与实施;第9章重点介绍了大/小容量注射剂、粉针注射剂、脂肪乳注射剂与无菌原料药的工艺生产与质量控制要求;第10章至第12章主要对中药注射剂、生物制品和血液制品的生产工艺要求进行了详细介绍;第13章主要介绍了制药流体工艺系统的质量控制要求;第14章至第17章主要介绍了制药流体工艺系统对计算机绘图软件、自动化控制、验证和项目管理等方面的基本要求。

本书大量采用了实际工程案例和图片,结合了国际制药工程协会(ISPE)及美国机械工程-生物工程设备学会(ASME BPE)的理论经验,力求真实、形象、准确地介绍制药流体工艺系统的基本概念和设计思路。本书基于“质量源于设计”的理念,重点介绍了制药流体工艺系统的设计、安装、调试以及验证的基本原理。本书还提供给读者制药流体工艺系统组成材料的质量控制标准,以保证制药流体工艺系统能持续稳定地生产出符合质量标准的药品。希望本书既能够帮助与制药用水系统、制药配液系统、在线清洗系统与在线灭菌系统的使用和维护有关的操作人员,又能够满足从事制药流体工艺系统设计、安装、调试、验证和管理的技术人员对制药用水系统和制药配液/CIP/SIP系统有更加深入了解的要求。

本书由香港奥星集团主持编写,主编何国强,副主编易军、张功臣,相关制药企业、高等院校、工程设计院和知名材料供应商参与编写。参加编写的人员有:第1章韩建强、沈敏、张依洁、张珩、杨艺虹、崔勇、刘承忠;第2章康国利、余湘、王旭华、唐炜、王海啸、吴剑波、刘毅、陈建锋、林红波、王倩倩、王玲亚、郑惠中、沈灿、王君、时涛、赵昕、郑程灿;第3章邱季夫、胡刚、罗晓燕、张长银、吴帆;第4章高峰、李习涛、赵彬、黄新基、陈勇、明廷富、杨星、孙霞、陈子和;第5章何荣明、倪小东、何春超、陈华超、付贵峰、肖冰、韩宇、张世辉;第6章张贵良、罗云涛、荆宗

昌、杨明、李章春、叶迅、杨红莉；第7章刘辉、丁华银、张丽琴、刘为、客文明、何晶、张少林；第8章王忠、冯波、赵辉、马翼、刘秀芳、乔立杰、徐伟、褚熹；第9章秦虎、蒋英贤、吕亚平、彭红专、张红坤、薛希龙、赵曙光、刘凯、李晓天；第10章李莉新、刘娅、文佳燕、吴宝新、王磊；第11章刘英杰、夏庆、闫锋、申斐、谢萍、付灵、李志、黄小乐、王伟、韩向宗、刘晶、秦小强、李海磊；第12章潘若文、梁雪爽、王鹏、郑庭均、谢文杰；第13章孙杰、武广昭、张万鸿、孟孙璞、赵彦波、孙志斌、韩雪梅；第14章齐月娥、张胜义、张鹏、贾毅恩、韩静、赵宇明；第15章张运强、乔松、郑立凯、邓哲、梁志国、宋晓智、王徐坚、李俊毅；第16章贾晓艳、周斯、于恒宾、秦淑亮、李基、朱华忠、蔡超；第17章张江、陈瑜、吕锐、师洋、徐璇。

参与审核的人员有：何建红、陈跃武、史红彦、高强、吴晓军、闫永辉、马义岭、丁之杰、张磊、王奎波、王玮、彭群、刘前进、安文琪、周永春、刘元、李忠德、俞德超、孙雷、吕东华、张宝献、马小伟、张战、关一鸣、贾江昌、郜宁、王亚军、袁廷均、杨国存、袁英、刘立新、房思明、李水波、Heiko Machnert、刘燕鲁、Filippo Colombo、Anwarul Haque 和 Nissan Cohen。全书由何国强、易军、张功臣统稿。

本书汇集了近年来国内外制药行业在制药流体工艺系统方面的实践与研究成果，在此，笔者由衷地感谢参与本书编写的制药企业、高等院校与工程设计院、材料供应商的大力支持。具体参编单位如下（排名不分先后）：

(1) 制药企业

- 信达生物制药（苏州）有限公司
- 华兰生物工程股份有限公司
- 华兰生物疫苗有限公司
- 上海凯茂生物医药有限公司
- 深圳市卫武光明生物制品有限公司
- 天津金耀集团有限公司
- 哈药集团制药总厂
- 四川川大华西药业股份有限公司
- 四川国瑞药业有限责任公司
- 中美奥达生物技术有限公司
- 北京四环制药有限公司
- 齐鲁制药有限公司

(2) 高等院校与工程设计院

- 沈阳药科大学
- 华东理工大学
- 武汉工程大学
- 中国医药集团武汉医药设计院
- 恩宜珐玛（天津）工程有限公司上海分公司

(3) 知名材料供应商

- 德国诺盟集团
- 上海德泵机电设备有限公司
- 上海洛丁森工业自动化设备有限公司
- 宝帝流体控制系统（上海）有限公司

- 默克密理博公司
- 广州市浩鑫不锈钢洁净容器有限公司
- 美国颇尔公司
- 盖米阀门（上海）有限公司
- 阿法拉伐（上海）技术有限公司
- 昆山新莱洁净应用材料股份有限公司
- 英国海诺威公司

本书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，也可作为高等院校制药工程专业、药物制剂专业及其他相关专业的参考教材。由于编者水平有限，时间仓促，书中可能存在不妥及错误之处，热切希望专家和广大读者不吝赐教、批评指正。

编者
2013 年 8 月

缩略语

术语/缩略语	英文全拼	中文
AHU	Air handing 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
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
CCP	Critical control point	关键控制点
CD	Cycle development	程序开发
CEHT	Clean equipment hold time	干净设备保留时间
CFR	Code of 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 Pharmacopoeia	《中华人民共和国药典》
C _p /C _{pk}	Process capability index	工序能力指数
CPP	Critical process parameter	关键工艺参数
CQA	Critical quality attribute	关键质量属性
CSV	Computer system validation	计算机化系统验证
CVP	Cleaning validation plan	清洁验证计划
DCS	Distributed control system	分布式控制系统
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	Diethyl phthalate	邻苯二甲酸二辛酯
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

续表

术语/缩略语	英文全拼	中文
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	美国食品与药品管理局
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指南
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
HACCP	Hazard analysis and critical control points	危害分析和关键控制点
HAZOP	Hazard and operability analysis	危害与可操作性分析
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
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 Electro Technical 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

续表

术语/缩略语	英文全拼	中文
LOD	Limits of detection	检测限度
LOQ	Limit of quantizativity	含量限度
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
MTDD	Minimum treatment daily dosage	最低日治疗剂量
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-buffered 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
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 managemnet	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
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

续表

术语/缩略语	英文全拼	中文
RABS	Restricted access barrier system	限制进出隔离系统
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
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
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总局
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

目录

▶ 第1章	药品与无菌生产	1
1.1	药品	1
1.2	微生物	4
1.3	无菌药品的质量控制	6
▶ 第2章	单元操作与设备	19
2.1	压力容器	19
2.2	搅拌器	31
2.3	离心泵	39
2.4	过滤	49
2.5	切向流过滤	66
2.6	粉体输送	76
▶ 第3章	空调净化系统	81
3.1	医药工业洁净厂房	81
3.2	净化空调系统的空气处理	83
3.3	净化空调系统设计	93
3.4	空气洁净技术的应用	98
3.5	节能措施的探讨	105
▶ 第4章	清洗的基本原理	109
4.1	清洗的目的	109
4.2	清洗的法规要求	109
4.3	清洗的基本原理	111
4.4	喷淋装置	118
4.5	清洗的影响因素	122
▶ 第5章	在线清洗技术	130
5.1	清洗技术概述	130
5.2	CIP 工作站	133
5.3	CIP 供给与回流管网	152
▶ 第6章	消毒灭菌技术	159
6.1	概述	159

6.2	灭菌的法规要求	159
6.3	灭菌的基本原理	162
6.4	消毒与灭菌法	166
6.5	在线灭菌	174
▶ 第7章	制药用水系统	176
7.1	概述	176
7.2	制药用水与药典	179
7.3	制药用水与 GMP	187
7.4	纯化水机	189
7.5	蒸馏水机	201
7.6	储存与分配系统	205
7.7	决策流程图	213
7.8	制药用水系统的微生物控制	221
7.9	制水间的设备布置	226
7.10	制药用水的应用	228
附录	GB 5749—2006 生活饮用水卫生标准	230
▶ 第8章	制药用蒸汽系统	237
8.1	概述	237
8.2	制药用蒸汽与法规	240
8.3	纯蒸汽系统	241
8.4	纯蒸汽取样	244
▶ 第9章	无菌药品	246
9.1	注射剂质量控制	247
9.2	注射剂生产工艺	247
9.3	脂肪乳注射剂	256
9.4	抗生素	260
9.5	注射剂配液系统	265
9.6	清洗与灭菌	270
9.7	注射剂产品案例	270
附录	中国 GMP 2010 版附录 1 无菌制品	274
▶ 第10章	中药注射剂	283
10.1	简介	283
10.2	中药提取	285
10.3	中药精制	287
10.4	中药注射剂的配制	289
10.5	清洗与灭菌	292
附录	中国 GMP 2010 版附录 5 中药制剂	293
▶ 第11章	生物制品	297
11.1	生物制品简介	297

11.2	疫苗	302
11.3	单抗	307
11.4	其他生物制品	312
11.5	发酵技术	314
11.6	色谱技术	325
11.7	除病毒技术	335
11.8	一次性技术	340
11.9	生物制品的配液系统	351
附录	中国 GMP 2010 版 附录 3 生物制品	354
►	第 12 章 血液制品	358
12.1	血液制品简介	358
12.2	血浆及其生理功能	362
12.3	血浆蛋白分离概论	369
12.4	血液制品的临床应用	381
12.5	血液制品的配制	383
附录	中国 GMP 2010 版 附录 4 血液制品	390
►	第 13 章 质量管理	393
13.1	质量控制	393
13.2	文件系统	402
13.3	红锈	406
13.4	设备模块组装管理	412
13.5	物流与仓储管理	414
13.6	良好工程质量管理规范	421
►	第 14 章 计算机绘图	425
14.1	AutoCAD	425
14.2	Pro/Engineer	429
14.3	CADWorx	431
14.4	其他绘图软件	434
►	第 15 章 自动化控制技术	436
15.1	自控技术简介	436
15.2	控制类型	437
15.3	软件设计	437
15.4	硬件设计	438
15.5	制药用水系统的功能设计	441
15.6	制药配液系统的功能设计	448
15.7	CIP 工作站的功能设计	451
15.8	传感器	456
15.9	良好自动化生产实践规范	464
►	第 16 章 验证	467
16.1	基本概念	467

16.2	制药用水系统验证	471
16.3	制药用蒸汽系统验证	480
16.4	工艺气体系统验证	482
16.5	配液/CIP/SIP 系统的验证	486
16.6	风险管理流程	492

► 第 17 章 项目管理 498

17.1	项目管理的目的	499
17.2	项目管理的内容	499
17.3	项目管理的组织机构	500
17.4	项目管理策划	503
17.5	设计管理	504
17.6	采购管理	506
17.7	施工管理	507
17.8	项目试运行管理	511
17.9	接口关系与协调	512
17.10	项目资源管理	513
17.11	项目合同管理	514
17.12	项目成本管理	516
17.13	进度管理	517
17.14	质量管理	519
17.15	项目风险管理	521
17.16	安全、健康与环保管理	522
17.17	项目沟通与信息管理	524
17.18	项目收尾管理	525

► 参考文献 528

第1章

药品与无菌生产

1.1 药品

药品是指用于预防、治疗、诊断人的疾病，有目的地调节人的生理机能并规定有适应证或者功能主治、用法用量的物质。许多药品需要在医生的指导下使用，而不由患者自行选择决定，同时，药品的使用方法、剂量和时间等多个因素在很大程度上决定其使用效果，误用不仅不能“治病”，还可能“致病”，甚至危及生命安全，因此，作为人类用于预防、治疗疾病的药品，直接关系到人的健康和生命安全，安全性、有效性、均一性、专一性是药品应具备的重要属性。

《药品生产质量管理规范》(Good manufacture practice, GMP)是药品生产和质量管理的基本准则，适用于药品制剂生产的全过程和原料药生产中影响成品质量的关键工序。大力推行药品 GMP，是为了最大限度地避免药品生产过程中的污染和交叉污染，降低各种差错的发生，是提高药品质量的重要措施。

1.1.1 给药途径

药物有多种给药途径，包括口服、静脉注射、肌肉注射、皮下注射、舌下含化、直肠灌注、滴眼、鼻腔喷雾、口腔喷雾、皮肤局部用药或全身(经皮)用药等多种。临床上，药物的给药途径按主要特点大致可分为肠内给药、肠外注射给药、肺部吸收给药和局部用药四大类。

(1) 肠内给药 肠内给药包括口服给药、舌下给药和直肠给药。口服是最常用、最安全、最方便与经济的给药方法。但口服给药也有一定局限性，例如，某些药物因本身的物理性质而不能被吸收、对胃黏膜有刺激作用、可引起呕吐、易被消化酶和胃酸破坏、与食物同时服用吸收不稳定等。舌下给药是指经口腔黏膜吸收给药的方式，尽管口腔黏膜可用于吸收的表面积不大，但对某些药物来说，经口腔黏膜吸收有特殊意义。例如，硝酸甘油在舌下吸收十分迅速，可迅速产生治疗效果。在不方便口服的情况下经常通过直肠给药，经直肠吸收的药物，约有 50% 不经过肝脏，但直肠吸收往往不规则、不完全。

(2) 肠外注射给药 肠外注射给药包括静脉注射、肌肉注射和皮下注射等多种方式。把药物的水溶液直接注入静脉血流中可准确而迅速获得期望的血药浓度，因而作用迅速、可靠，这是其他给药方法所不能达到的。由于药物经静脉注射后能迅速到达血浆和组织，增加了发生不良反应的可能性，反复注射还有赖于持续保持静脉通畅，因此，这种方法不适用于油溶液或不溶性物质。皮下注射适用于对组织无刺激性的药物，否则可引起剧烈疼痛和组织坏死，皮下注射的吸收速率通常均匀而缓慢，因而作用持久。

(3) 肺部吸收给药 气体或挥发性药物经吸入后，由肺上皮和呼吸道黏膜吸收，由于吸收表面积