

纯蒸汽、注射水系统不锈钢腐蚀研究

(红锈对最终药品的潜在影响)

2677489480@qq.com

13812290214

叶勋

不锈钢

不锈钢的定义：

只是在常温的空气中能够抵抗腐蚀的钢。

不锈钢的分类

不锈钢“泛指”是：耐酸不锈钢、耐热钢。

按金相组织分类：马氏体不锈钢、铁素体不锈钢、奥氏体不锈钢、奥氏体-铁素体不锈钢。

医药工业主要用不锈钢

低碳奥氏体不锈钢（304L (00Cr19Ni11)、316L (00Cr17Ni14Mo2)）

不锈钢腐蚀的因素

- **材质的金相组织**

铁素体、马氏体比奥氏体更易腐蚀

- **材料的不均匀性（金属夹杂物）**

不同材料之间生成原电池，形成电化学腐蚀

- **材料的化学元素**

铬：13%以上能在金属表面形成 Cr_2O_3 的钝化膜

镍：提高奥氏体区域的元素，超过7%可增强金属抗腐蚀能力

钼：奥氏体的晶格细化，更耐腐蚀，有效地抑制氯离子的点腐蚀

钛：起稳定碳的作用

碳：与铬形成碳化物，显著提高钢的晶间腐蚀。超低碳能有效减少焊接热影响区的腐蚀。所以在医药工业中要使用带L的不锈钢。

不锈钢腐蚀的因素

- **材料的热处理、焊接、铸造、锻造、冷热作成型工艺**
- **材料表面处理**
表面光洁度高比较耐腐蚀；钝化处理后更耐腐蚀。
- **使用环境**
温度、压力、流速、介质
- **不同种材料间的影响**

纯蒸汽、注射水系统腐蚀的副产物

红锈的化学成分

- ✓ 红锈的主要化学成分：氧化铁/Ferric oxide (Fe_2O_3)、氧化亚铁/Ferrous oxide (FeO)
- ✓ 红锈中含有：很高的铁 (Fe)、氧 (O) 元素；低浓度的铬 (Cr) 元素
- ✓ 红锈中还包含有:镍 (Ni)、炭(C)、硅 (Si) 元素
- ✓ 参阅 2019版 ISPE“ Water and Steam Systems” 指南10.4. Rouge Composition/Classification1有详细描述

纯蒸汽、注射水系统腐蚀的副产物



监管部分对红锈的态度

美国食品药品监督管理局 (FDA)

FDA对红锈的存在，具体的对高纯水、蒸汽和产品/工艺系统中红锈的存在没有书面的表态。他们的原则是满足这些系统的既定质量标准。

✓ 21 CFR (联邦法规) 第一章, 第211段, D子章节-设备, 第221.65 (a) -设备结构【53】:

"Equipment shall be constructed so that surfaces that contact components, in-process materials, or drug products shall not be reactive, additive, or absorptive so as to alter the safety, identity, strength, quality, or purity of the drug product beyond the official or other established requirements. "

制药装备应该使其接触部件、工艺流程或与药物产品接触的表面不应发生反应、添加、吸附以至于改变产品的安全性、特性、强度、质量或纯度,使其超出官方或其他既定的规定。

监管部分对红锈的态度

美国食品药品监督管理局（FDA）

- ✓ 21 CFR（联邦法规）第一章，第211段，D子章节-设备，第221.67（a）-设备清洁与维护【71】：

"Equipment and utensils shall be cleaned, maintained, and, as appropriate for the nature of the drug, sanitized and/or sterilized at appropriate intervals to prevent malfunctions or contamination that would alter the safety, identity, strength, quality, or purity of the drug product beyond the official or other established requirements."

设备和器具应进行清洁、保养（视药物的性质而定）及消毒/或适时的周期消毒以防止设备故障或污染，而这等故障或污染会使药物产品的安全性、特性、强度、质量或纯度超出官方或其他既定的规定。

监管部分对红锈的态度

美国药典 (USP)

美国药典既没有将红锈确定为污染物，也没有提出检测有红锈产品流程的警告和行动限制或方法。美国药典通常不直接给出设计或材料标准，而是通过定义最终将进入人体成分的限制来间接处理。

- ✓ 美国药典的范围包括所用水的质量，而不是供水系统，红锈是一个与系统材料选择有关的课题。反过来，设计的准则是旨在对水的风险最小化。美国药典要求有代表性的取样，因而意指所取样品是代表整个系统水的质量并且代表在取样期间水的质量。美国药典仅给出了该质量的规范，此外，设计的准则旨在确保这一质量，并使这个工艺在长时间内处于受控状态（即使这水不是药典范围内的水），如果表明有红锈系统水的质量仍然能符合美国药典以及工艺过程中的内控要求，那么业主/用户应该有决定权。

监管部分对红锈的态度

欧洲药典 (EP)

欧洲药典没有涉及到红锈、没有给出指导材料。欧洲医药管理局关于“金属催化剂或金属试剂残留物规范限值指南” [73] 上描述了在合成药物时使用催化剂产生的最大可接受金属残留物，本标准于**2016年6月1日**被**ICH Q3D**《元素杂质指南》 [74]取代，但未涉及到铁元素 (**Fe**) 的存在是红锈出现的罪魁祸首。在**24**中元素列表中以及他们确定的“允许每日暴露元素杂质”中铁 (**Fe**) 不包括在内，然而有铬 (**Cr**)、铜 (**Cu**)、钼 (**Mo**) 和镍 (**Ni**) 在里边。

✓ ICH指南Q3D

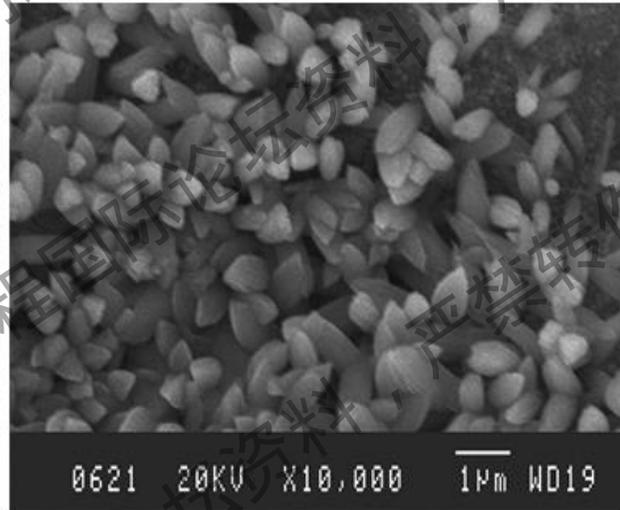
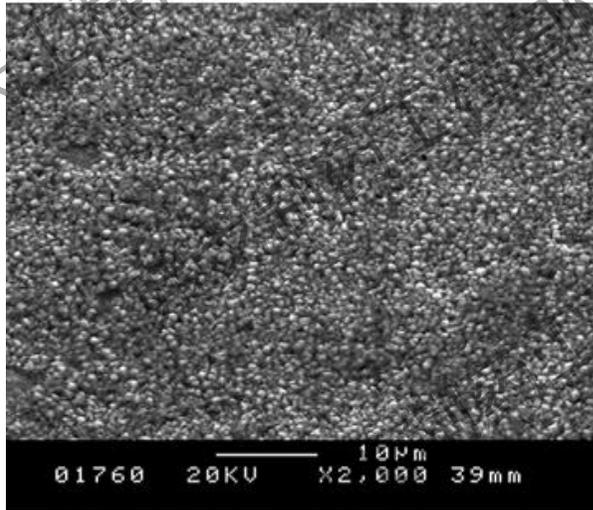
While it applies to all dosage forms, different limits are specified for oral and parenteral routes of administration [74] .Q3D can be employed as guidance for conducting a risk assessment on heavy metals in products and/or water systems.

虽然它适用于所有剂型，但对口服和肠外药物规定了不同的限制。Q3D可用于指导对产品/或水系统中的重金属进行风险评估。

纯蒸汽、注射水系统腐蚀的副产物

红锈的微观结构

- ✓ 晶体状或颗粒状（案例1）



相对紧密
细颗粒，
随着红锈
的累积，
粒径增大
并随着流
体而迁移
，第二类
红锈。

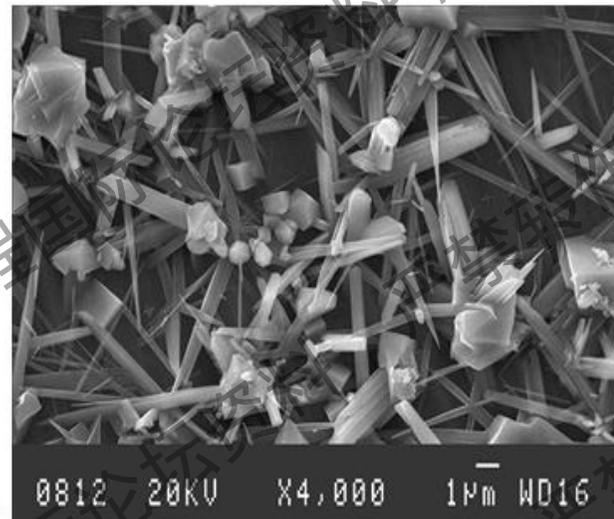
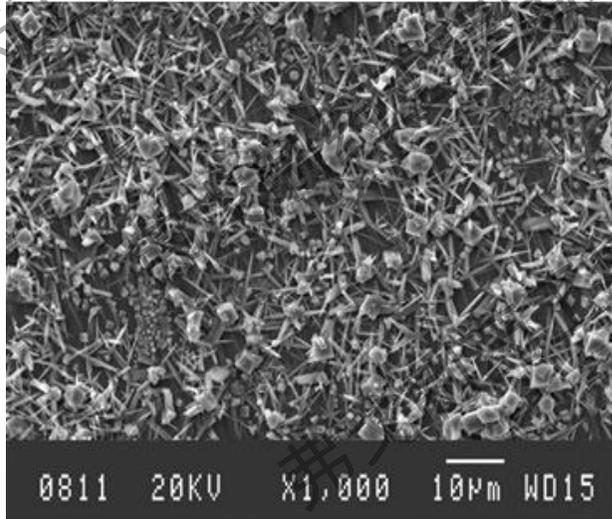
left: As-received surface（挂片试样）(2,000X).

right: As-received surface（挂片试样）(10,000X).

纯蒸汽、注射水系统腐蚀的副产物

红锈的微观结构

- ✓ 晶体状或颗粒状（案例2）



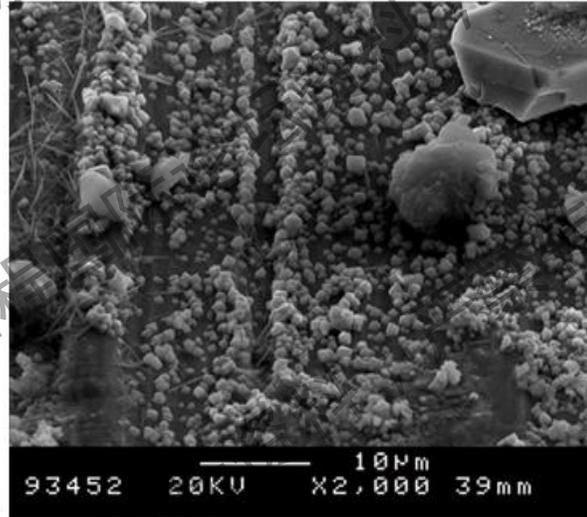
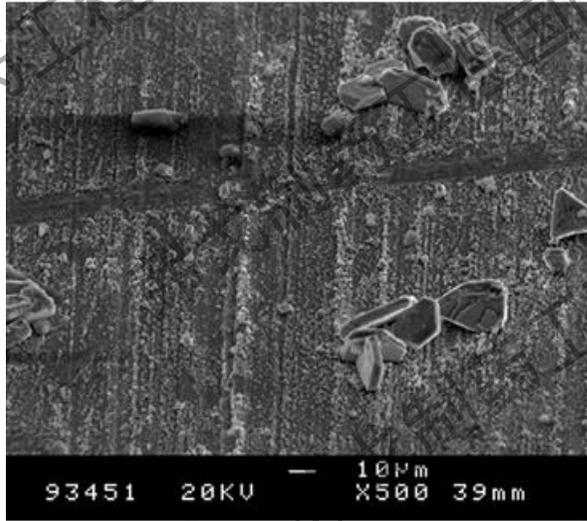
粗糙、多空的结晶颗粒，第一、第二类红锈。随着流体的流动而迁移。

left: As-received surface（挂片试样）(1,000X).
right: As-received surface（挂片试样）(4,000X).

纯蒸汽、注射水系统腐蚀的副产物

红锈的微观结构

- ✓ 晶体状或颗粒状（案例3）



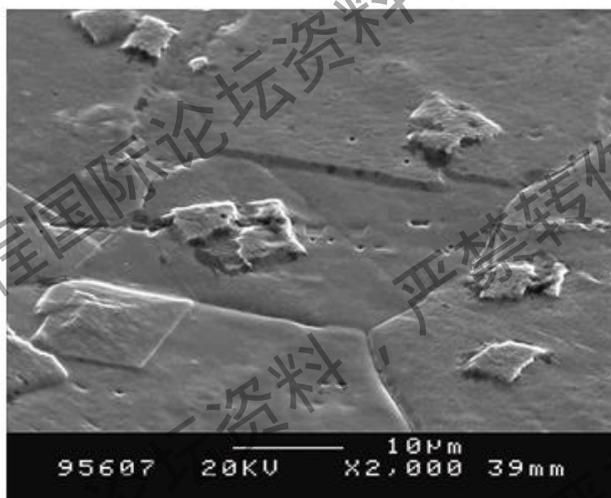
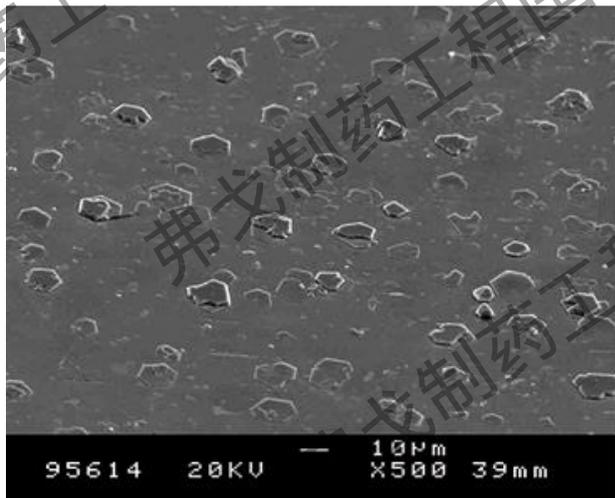
left: As-received surface（挂片试样）(500X).
right: As-received surface（挂片试样）(2,000X).

蒸汽侵蚀后长出的氧化物晶体。从 $5\mu\text{m}$ 开始发育到 $50\mu\text{m}$ 大小，甚至更大的颗粒。第三类红锈

纯蒸汽、注射水系统腐蚀的副产物

红锈的微观结构

- ✓ 晶体状或颗粒状（案例4）



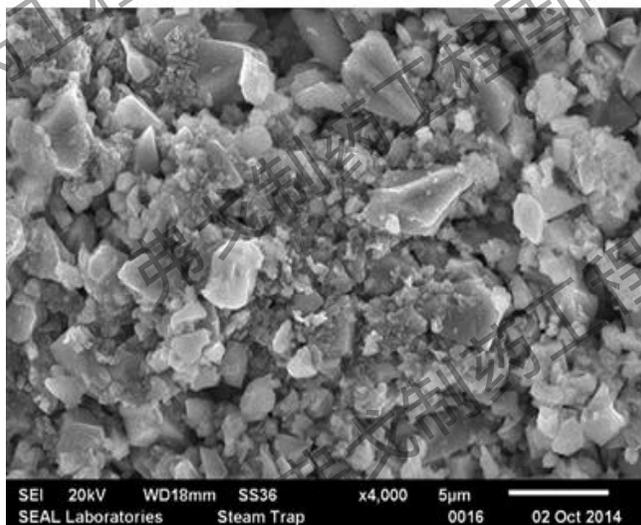
光滑平整
看上去就
象玻璃涂
层是无定
形的二氧化
化硅。

left: As-received surface（挂片试样）(500X).
right: As-received surface（挂片试样）(2,000X).

纯蒸汽、注射水系统腐蚀的副产物

红锈的微观结构

- ✓ 晶体状或颗粒状（疏水器）



红锈颗粒向汽体流动的反方向、逆向进入临近使用点的管道里、支管里和更远处。

left: 疏水器表面(4,000X).right: 疏水器波纹管照片

蒸汽系统中红锈的形式

第一类：

从一个地方生成并迁移到另一个地方表面的迁移红锈。

例如：纯蒸汽发生器生成的红锈随着蒸汽流而转移到蒸汽分配管道的内表面上。

第二类：

在腐蚀表面生成的红锈。

例如：在零部件材料中高含量的铁素体、金属夹杂物或材料缺陷开始产生出腐蚀产物。

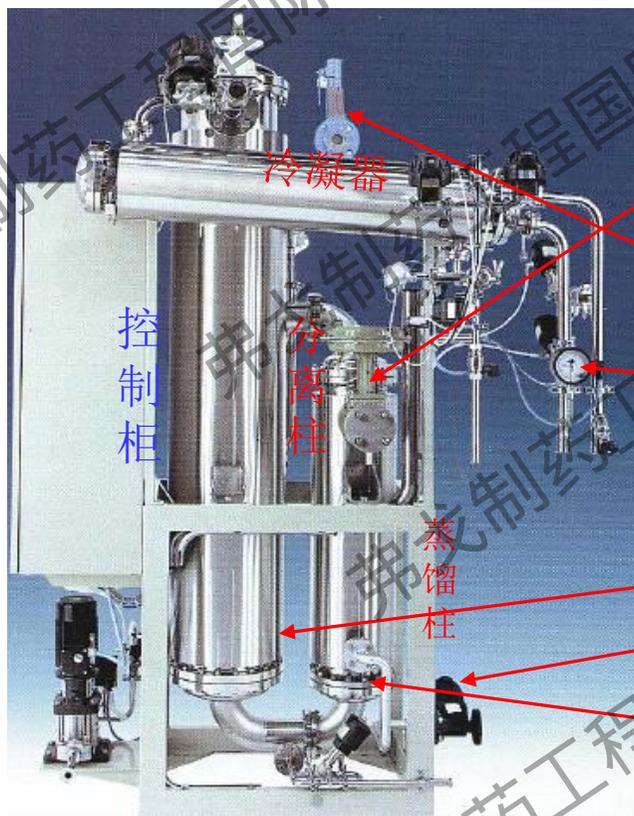
第三类：

在较高温度（超过95°C）下生成的红锈。

例如：在蒸汽减压阀上生成的腐蚀。

红锈在系统中的生成

纯蒸汽发生器、注射用水机结构与腐蚀



纯蒸汽发生器

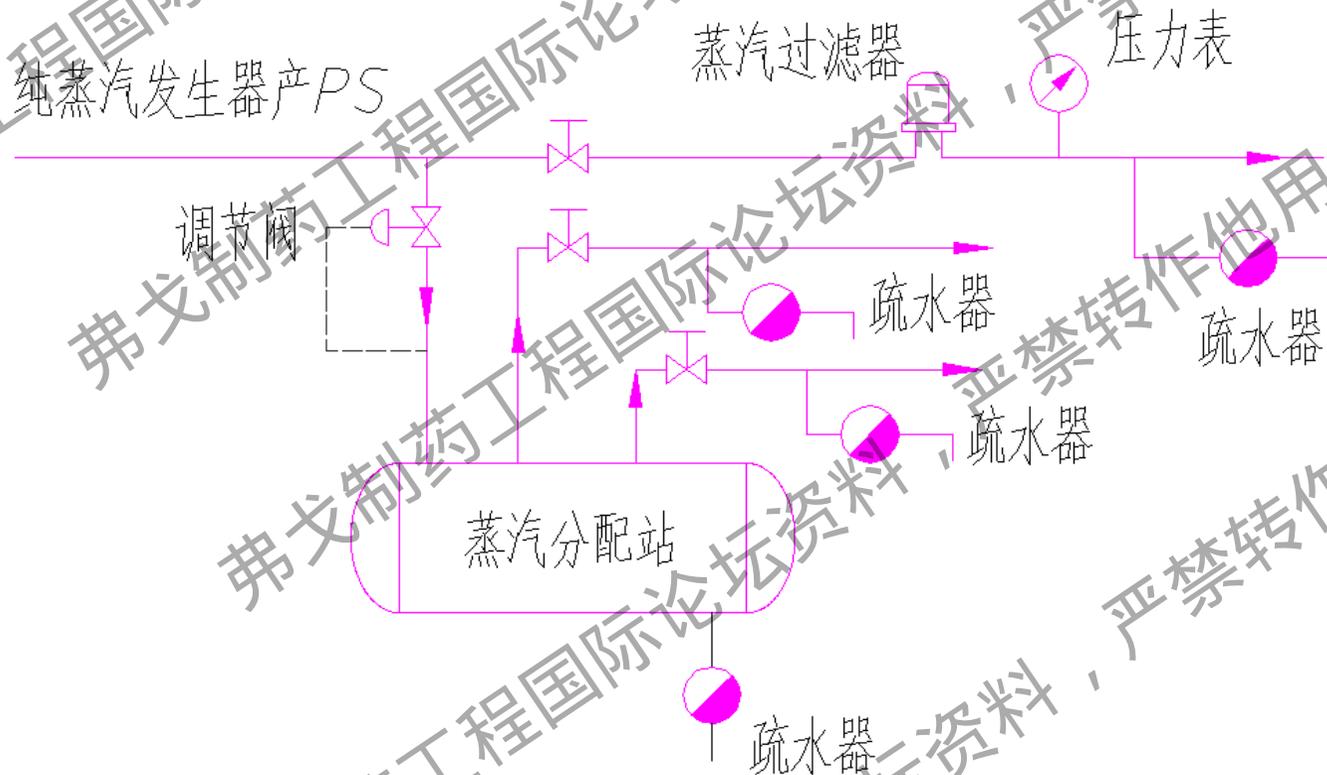
- 1: 控制阀
- 2: 减压阀
- 3: 安全阀
- 4: 压力表
- 5: 流量计
- 6: 视镜
- 7: 疏水器
- 8: 法兰之间的垫圈
- 9: 仪表



蒸馏水机

红锈在系统中的生成

纯蒸汽分配管道与腐蚀



红锈在系统中的生成

- ✓ 纯蒸汽发生器、注射水机都是由各种零部件组合而成，这些零部件在使用中逐步腐蚀或降解，并潜在影响着最终的纯蒸汽、注射用水的质量。
- ✓ Corrosion can also occur in hygienically designed traps placed at various points within the system to remove condensate and air from the mobile clean steam, in downstream piping/tubing to drains, past the traps, or in condensate collectors. Reverse migration is evident in most cases, with rouge deposits forming above the traps and growing upstream into adjacent use point piping or into subheaders and beyond; the rouge that forms in traps or other components is found upstream from this source and continues to migrate both upstream and downstream.

腐蚀也可能发生在卫生级的疏水器中，这些疏水器安装在系统内各个点上，以清除流动（管道内）纯蒸汽中的凝结水和空气，还有些疏水器被安装在纯蒸汽下游管道上或在凝结水收集器上来排空凝结水。在通常情况下疏水器上面生成的红锈颗粒向汽体流动的反方向运动是明显的，并逆向进入临近使用点的管道里、支管里和更远。在疏水器处或其它零件上生成的红锈从这一来源的上游被发现，并持续向上游和下游扩散。

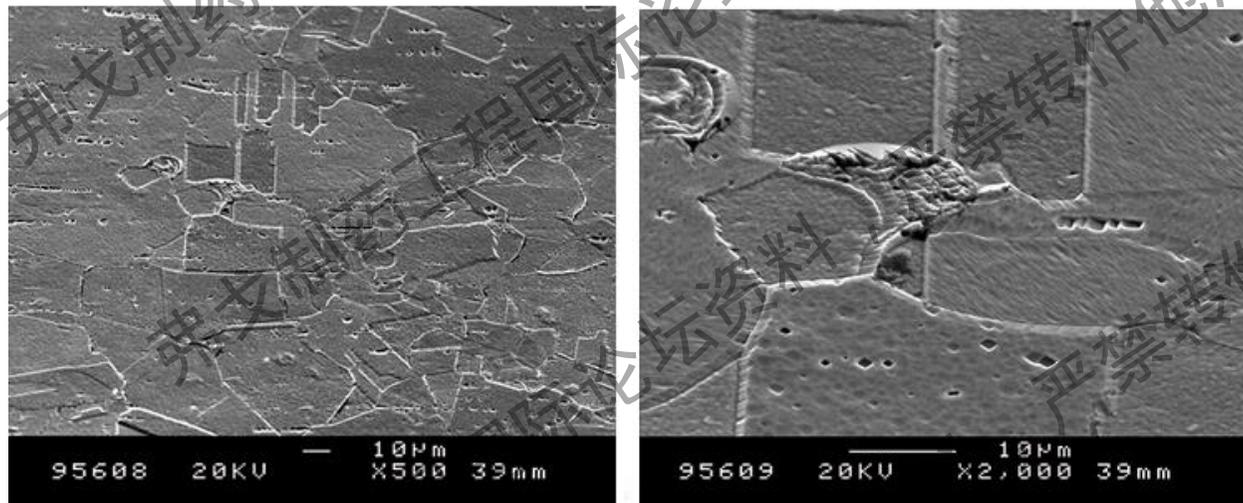
红锈在系统中的生成

- ✓ Stainless steel corrosion products are encountered in a variety of forms. The rouge layer is crystalline in structure and potentially dynamic, or capable of migrating downstream. Its migratory presence is evidenced by particles or deposits found on sterilizer chamber surfaces and on equipment or vessels after steam sterilization.
不锈钢腐蚀产物以多种形式出现，这红锈层在结构上是结晶体、可能是动态的或者能够向下游迁移，当蒸汽灭菌后在灭菌釜表面、设备和容器上发现了颗粒物或沉积物证明其迁移的存在。

红锈在系统中的生成

- ✓ Water level sight glasses have also been shown to erode, releasing their silica and debris into the system. Figures show Once removed, however, the surface reveals its low-level pitting and austenitic metallic crystal edge deformation.

水位视镜也已经证明能被侵蚀，将其二氧化硅和碎片释放到系统中。图显示了一旦去除后，表面就会显露出轻度的点蚀和边缘已经变形的奥氏体金属晶体。



left: Derouged and passivated surface (500X).

right: Derouged and passivated surface (2,000X).

红锈在系统中的生成

- ✓ CS generators usually utilize terminal mesh screens to remove moisture from clean steam, while others employ a baffle or cyclone separator. Some develop an almost uniform ferrous patina within the distribution tubing, accompanied by overlying ferric rouge.

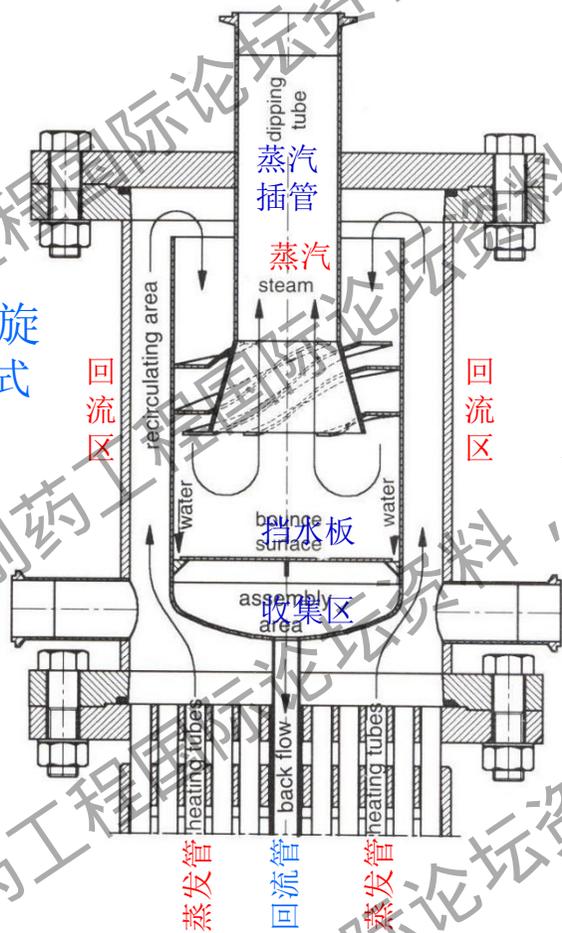
纯蒸汽发生器通常使用终端丝网把纯蒸汽中的水分分离出去，而有些纯蒸汽发生器则使用挡板或旋风分离器除去纯蒸汽中的水分。这样引起了在分配管道内形成了几乎均匀的氧化铁锈、并在上面伴有氧化红锈。

- ✓ Units with baffles generated not only a dark ferrous film with ferric oxide rouge beneath, but also formed a secondary upper surface phenomenon of a soot-like rouge, which may be more easily wiped from surfaces. In general, this ferrous, soot-like deposit is considerably more pronounced than the ferric rouging and much more mobile.

有挡板的纯蒸汽发生器在挡板后面的设备表面上不仅产生了伴有氧化铁红锈的黑色氧化亚铁层，而且在这一层上面出现了象烟灰状的红锈，这层东西可能更容易从表面擦拭掉。通常来说，这种烟灰状的红锈沉积物比铁红锈更加明显且流动性更强。

红锈在系统中的生成

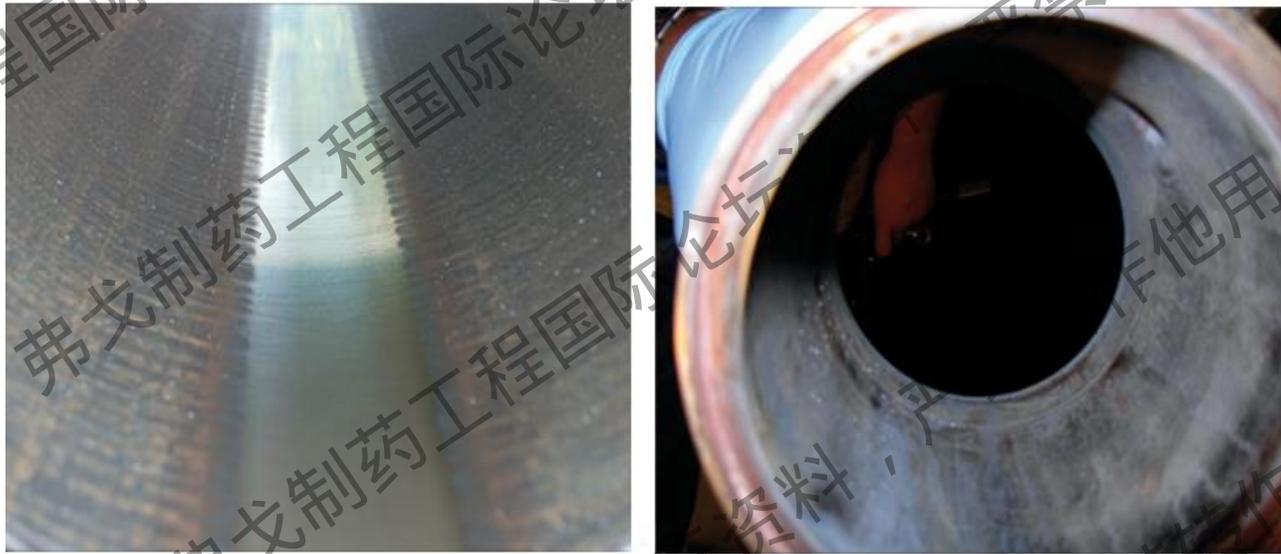
纯蒸汽发生器水分离装置



螺旋
分离式

红锈的观察、检测

肉眼观察、手摸

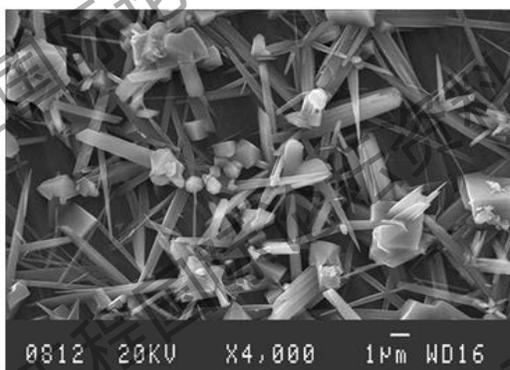
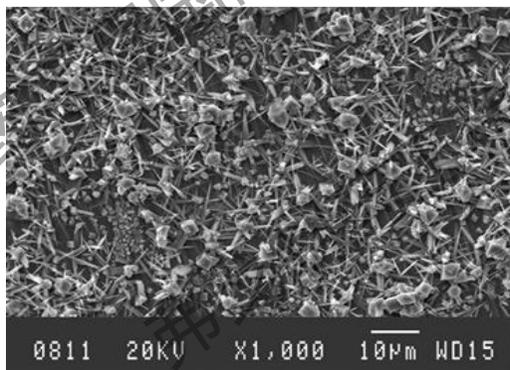


Figures show conditions of the CS tubing in the distribution system
纯蒸汽分配系统管道

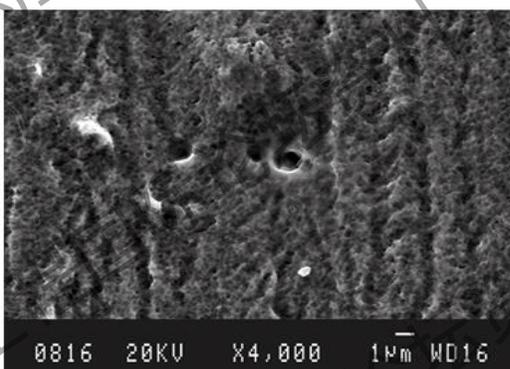
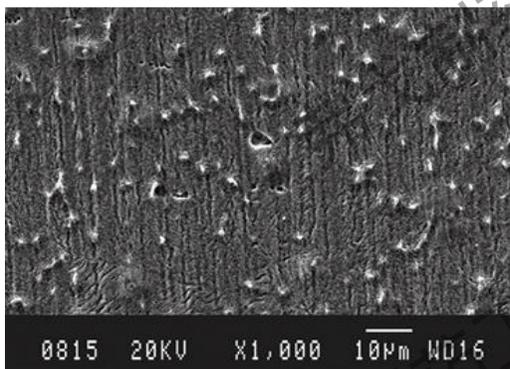
红锈的观察、检测

电镜扫描/SEM

通过电镜观察腐蚀产物和金属表面的微观结构



left: As-received surface (挂片试样) (1,000X).
right: As-received surface (挂片试样) (4,000X).

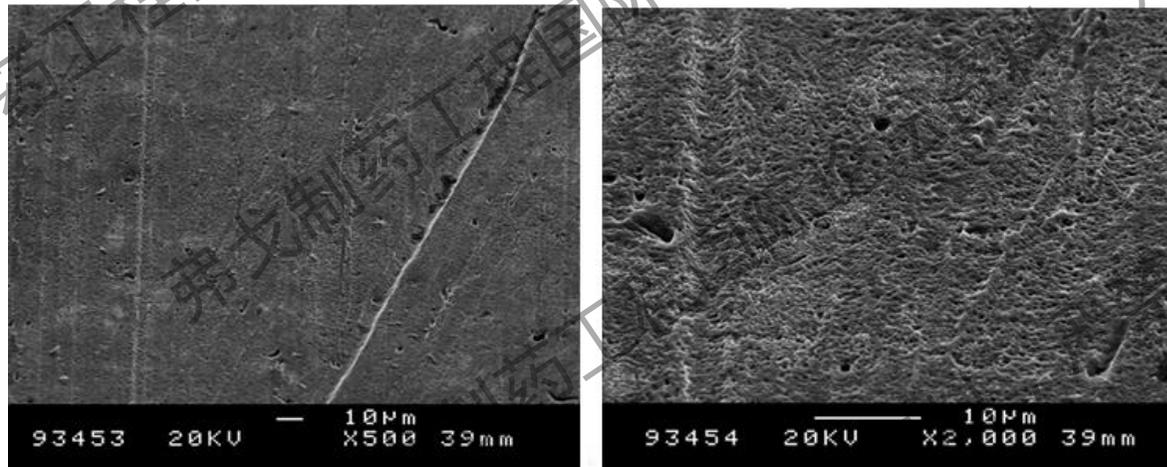


left: Derouged and passivated surface (1,000X).
right: Derouged and passivated surface (4,000X).

红锈的观察、检测

电镜扫描/SEM

通过电镜观察腐蚀产物和金属表面的微观结构



除锈干净
的表面没
有氧化铁
，由于腐
蚀在表面
有轻微的
点蚀和粗
糙

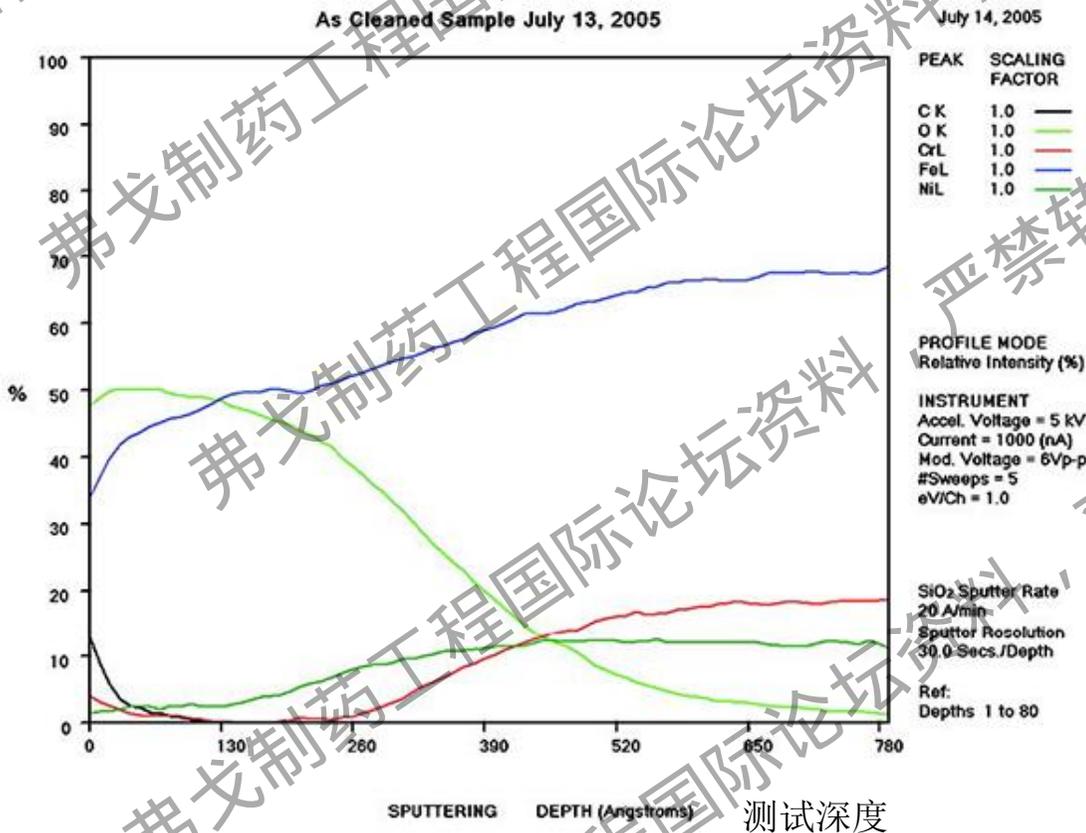
left: Derouged and passivated surface (500X).
right: Derouged and passivated surface (2,000X).

红锈的观察、检测

俄歇能谱测定/AES

测定不锈钢表面化学成分并预测其耐腐蚀性的一种分析方法。每次测量都提供了从最上面几个分子层（估计每层 10\AA ）到合金深度（ $200\text{-}1000\text{\AA}$ ）的信息。

挂片试样

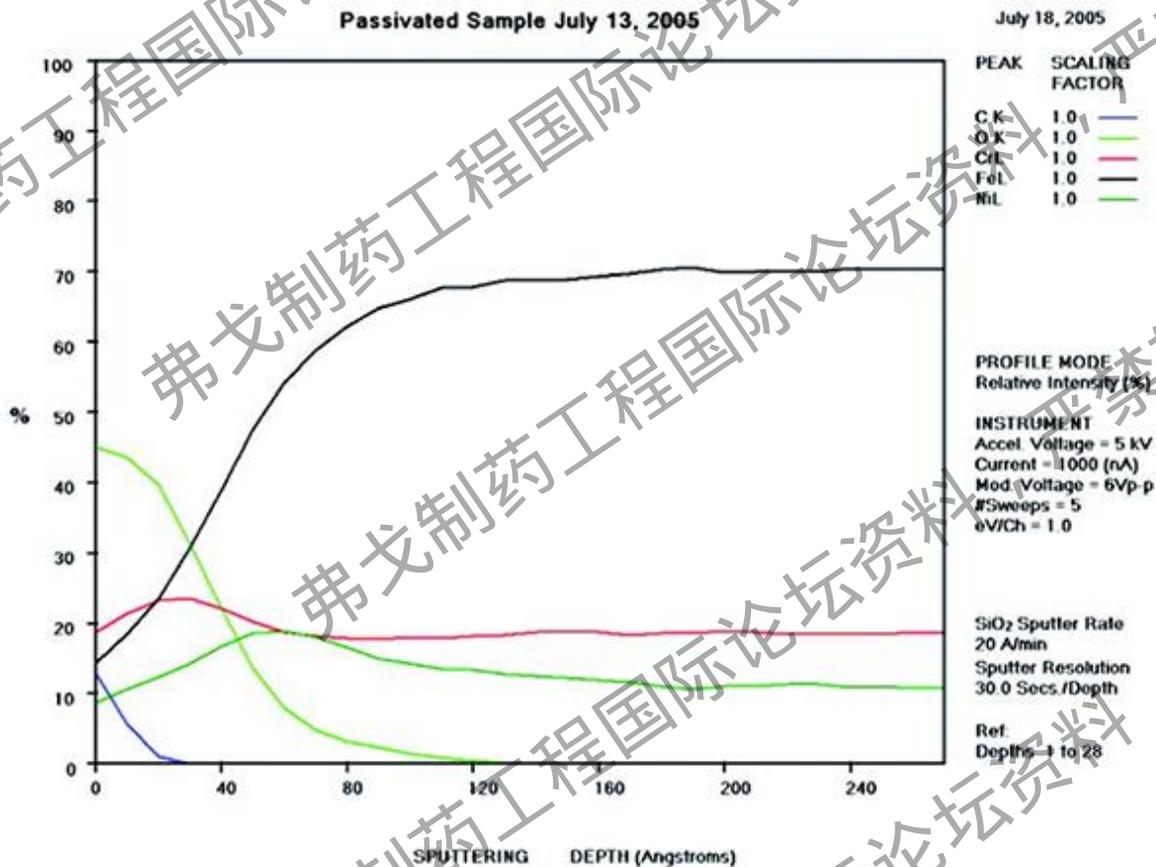


腐蚀表面：铬铁之比为0.15~0.2，氧的浓度上升到50%碳含量上升到12%。

红锈的观察、检测

俄歇能谱测定/AES

除锈试样



除去锈蚀后的表面：
钝化膜发生了变化，
在表面的前15埃中，
铬含量高于铁含量，
这就是钝化膜。铬铁
之比为1.2~1.25

红锈的观察、检测

X射线光电子能谱法/XPS、电子光谱化学分析/ESCA

分析一些红锈表面，比对铁 (Fe)、铬 (Cr)、硫 (S)、磷 (P)、钠 (Na)、钙 (Ca)、氮 (N) 以及氧 (O)、碳 (C) 元素的光谱浓度和氧化状态。

Table A: Elemental concentrations (元素浓度)			
Element (元素)	Case 1: Rouged (案例1: 红锈)	Case 3: Rouged (案例3: 红锈)	Case 3: Passivated (案例3: 钝化)
Carbon (碳)	46.0	64.2	37.1
Chromium (铬)	7.7	1.1	6.9
Iron (铁)	5.3	1.0	2.8
Nitrogen (氮)	<1.0	4.4	3.2
Oxygen (氧)	40.5	25.2	47.9
Phosphorous (磷)	1.1	<1.0	<1.0
Sodium (钠)	5.9	2.1	2.0

XPS数据对理解腐蚀过程中的表面变化没有很大帮助，因为它同时评估了红锈和基体金属。

红锈的观察、检测

可溶性金属和颗粒物的测定

CS systems can be monitored for metals in the condensate and steam flow, measuring the number and size of particles from 5 to $> 100 \mu\text{m}$.

纯蒸汽系统可以监测出冷凝水和流动蒸汽中的金属，测量出 $5\mu\text{m}$ 至大于 $100\mu\text{m}$ 颗粒的数量和尺寸大小。

Table B: CS Systems, particulate counts (表格B: 纯蒸汽系统, 颗粒统计)					
Size, μm	$> 5 \mu\text{m}$	$> 15 \mu\text{m}$	$> 25 \mu\text{m}$	$> 50 \mu\text{m}$	$> 100 \mu\text{m}$
Sample (样品)	Particle count per 100 milliliters condensate, 每100毫升凝结水颗粒数				
CSG 1	166	200	133	30	1
CSG 2	310	84	56	22	2
CSG 3	5330	6400	4660	166	18
CSD 1	200	45	21	34	1
CSD 2	404	81	26	4	0
CSD 3	2020	403	132	22	8

CSG: Clean steam generator, CSD: Clean steam distribution
(CSG: 纯蒸汽发生器, CSD: 纯蒸汽分配系统)

可见颗粒物污染

对可见颗粒100%检查：

USP第<1>章注射剂和植入式药品（肠胃外药物）产品质量检查指出：

- 应对所有肠胃外制剂的每个最终容器进行检查，以确保其内容物中是否存在可观察到的异物和颗粒物（以下称为可见颗粒）。
- 应参照可见范围内的颗粒以及可能从生产或灌装过程中产生的颗粒来进行检查过程的确认。
- 每个含有可见颗粒物迹象的容器都必须拒绝。
- 检查过程需经过设计和确认，确保每批肠胃外制剂不含可见颗粒，正如USP<790>注射剂可见颗粒中的定义。

红锈对最终产品的风险分析

- ✓ 红锈将对最终药品起着潜在、有害的影响。
- ✓ 在纯蒸汽系统的蒸汽分配管道中的温度比注射用水的分配系统的温度要高得多，所以其材料的腐蚀更快，对于红锈产生的流动粒子只能用金属或陶瓷过滤器过滤，但过滤器外壳和后面管道都为316L不锈钢，腐蚀仍然不可控。纯蒸汽系统中的红锈将比注射水系统产生的红锈对最终药品有更大的风险。
- ✓ 人眼能识别 $50\mu\text{m}$ 以上的粒子，但不能识别更小的粒子。
- ✓ 当注射用水机产出注射水以后就进入储罐，流速马上下降，金属粒子部分会沉淀到储罐中，然后由泵输送到用户，其流速仅在 $3\sim 4\text{m/s}$ 以下，泵后面管道中产生的红锈、颗粒的流动性将比 10m/s 左右流速的纯蒸汽中的红锈、颗粒的流动性要差。
- ✓ 注射用水循环系统的温度在 85°C 以下，只存在第一、第二类红锈，且在终端用户可以使用非金属过滤器过滤红锈、粒子。

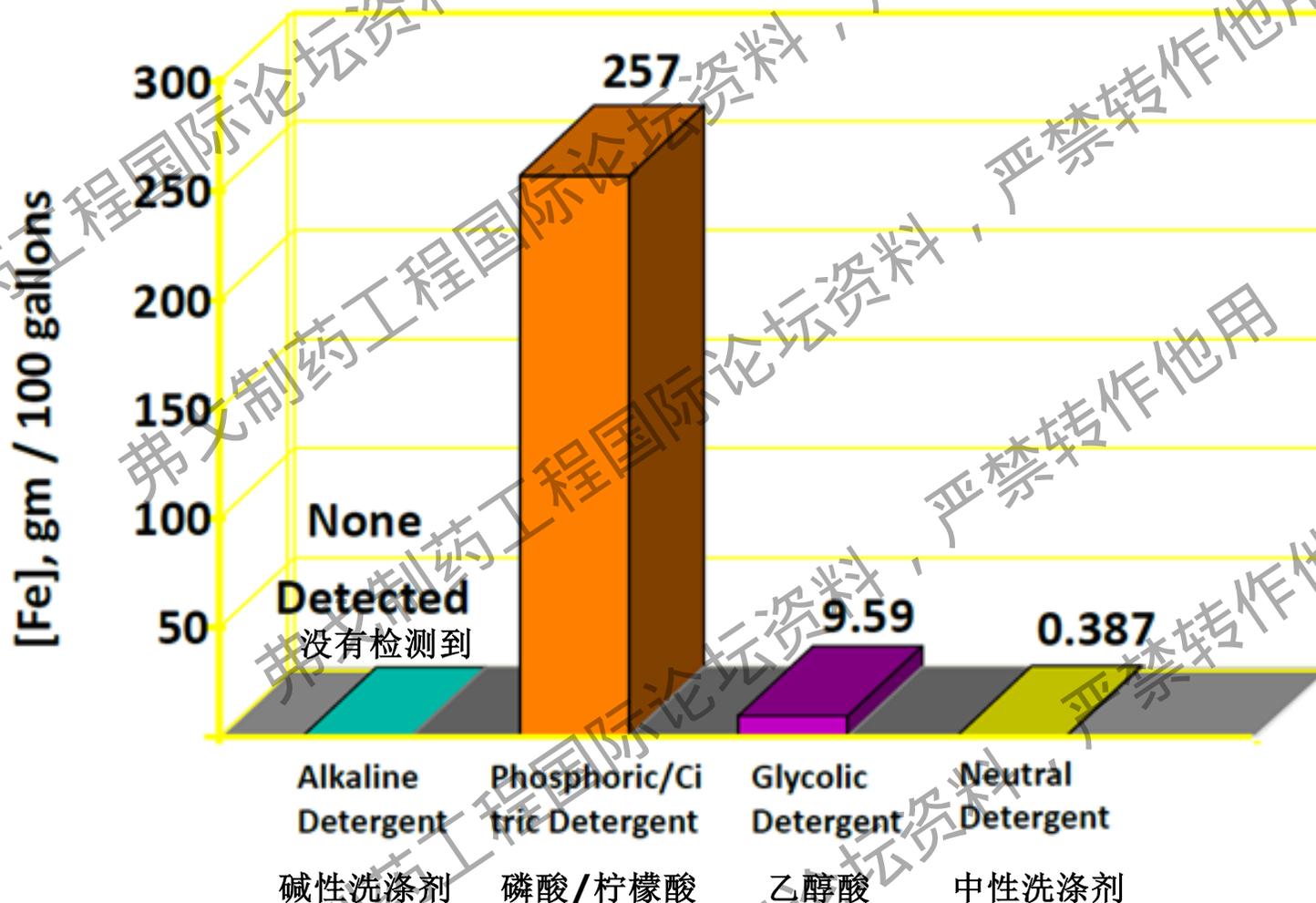
红锈、颗粒的管控

- ✓ 强化设备、管道系统的钝化工作，钝化表面的铬铁比要在1.2~2.5之间。钝化膜厚度在10~15埃。
- ✓ 由于纯蒸汽、注射水机的结构不同，产生的粒子数也不同。对不同机器和分配系统的粒子数的产生要各自进行确认，在粒子数上升到一个数值之前要对机器及系统进行化学清洗，清洗以后要对金属表面进行铬、铁元素的测定。以确保清洗的有效性。
- ✓ 不得使用挑战性破坏基础金属的工艺技术来清洗设备和管道，提倡使用有机酸加螯合剂的清洗剂。
- ✓ 参阅2019版 ISPE“ Water and Steam Systems” 指南10.6 Risk Analysis – Rouge and its Remediation
- ✓ 对设备上的视镜玻璃要定期更换。

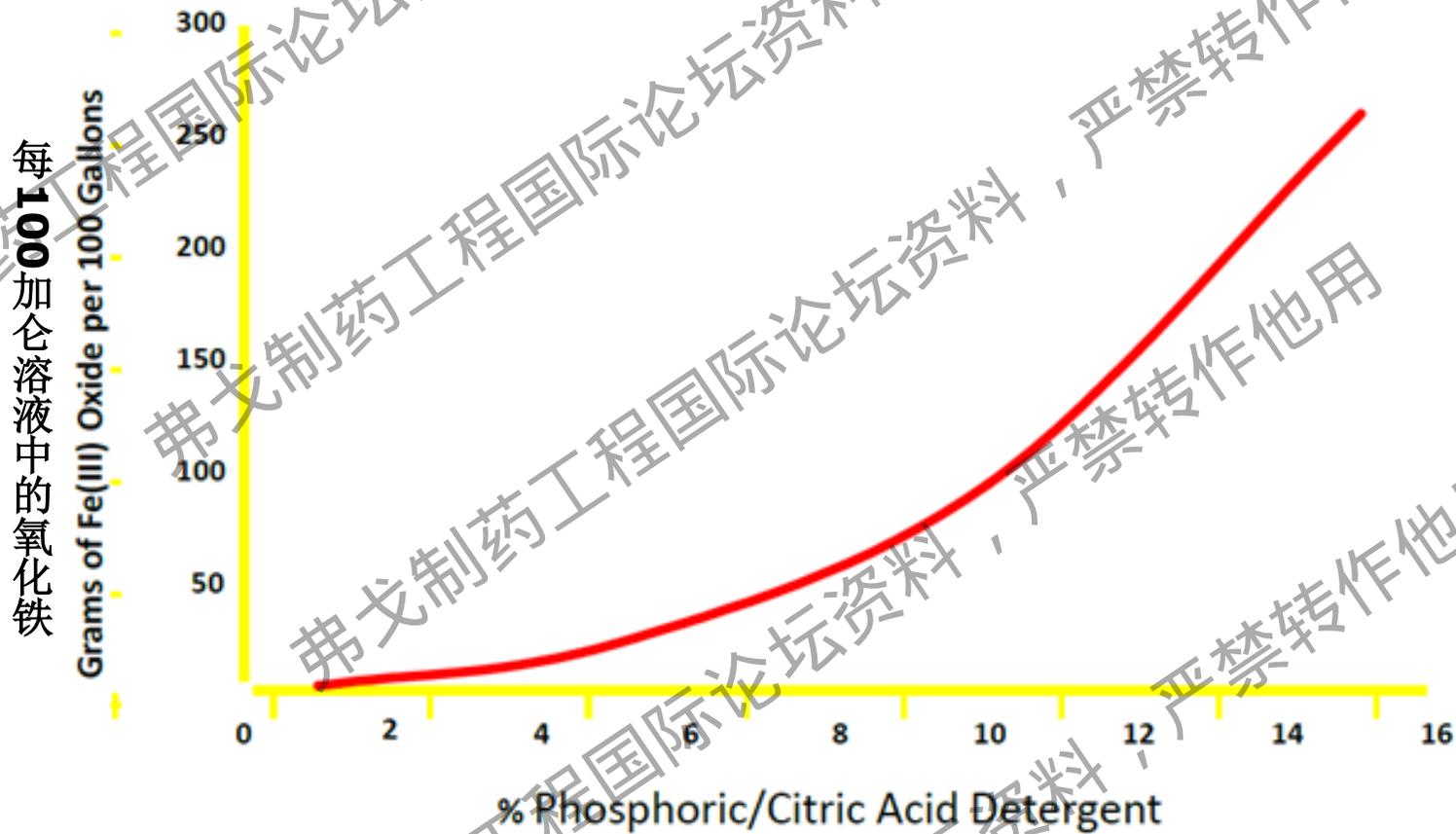
钝化工艺

钝化工艺	参考标准	钝化液浓度和钝化时间
硝酸	ASTM A380/A967	10-40%, 30-90min
磷酸	ASME BPE 2009	5-25%, 1-4 hrs
磷酸混合物	ASME BPE 2009	5-25%, 1-4 hrs
柠檬酸	ASTM A967	10%, 1-4 hrs
Chelant systems	ASTM A967	3-10%, 1-4 hrs

氧化铁在15%不同溶液中的溶解度



氧化铁在磷酸/柠檬酸中的溶解度



磷酸/柠檬酸的浓度

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

谢谢

2677489480@qq.com

13812290214 叶勋