

制药不锈钢设备铁丹红的创新去除方法和维护

Borer Chemie AG

Life Sciences Section
Sherry Tong

内容提纲：

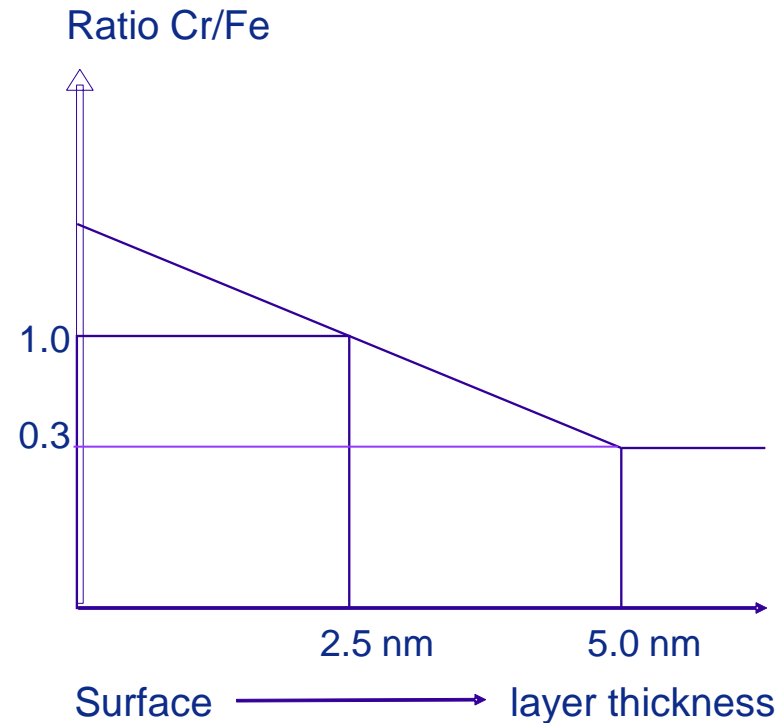
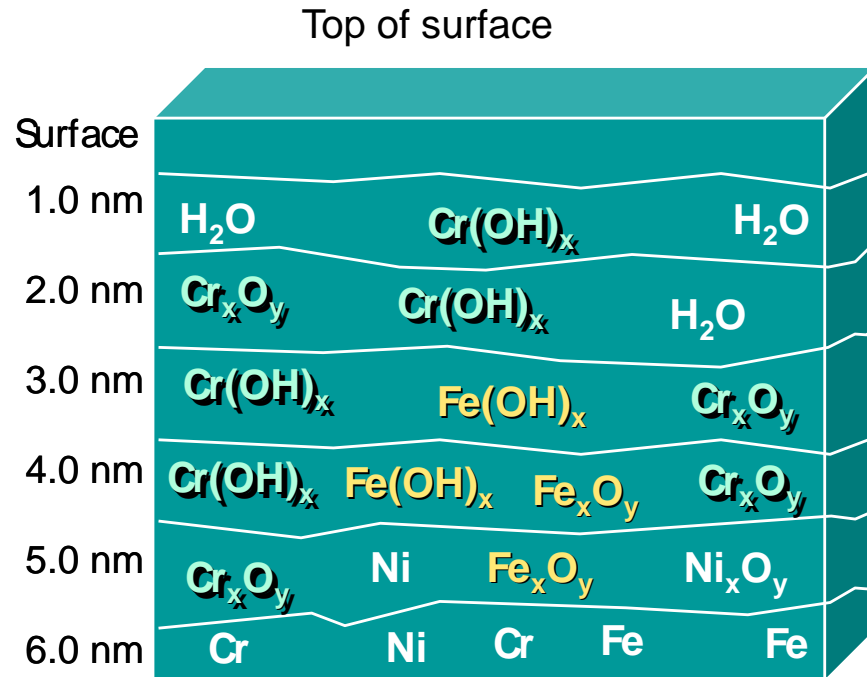
1. 不锈钢材料的基本知识
2. 清洗对制药设备的基本要求
3. 铁锈和铁丹红
4. 新设备安装后的初始净化方法
5. 在用设备去除铁丹红和再钝化
6. 工程中的重要注意事项

不锈钢材料的基本知识

- 1、普通钢+其他金属元素（铬、镍、钼、钛、铌等） \approx 不锈钢
- 2、不锈钢中通常碳元素含量很低（小于0.1%），铬元素含量达到一定值时（大于12%）与镍元素共同作用才能真正防腐蚀。
- 3、杂质元素：碳、硫等含量过高会使不锈钢耐腐蚀性大大降低。

常温不锈钢表面状态

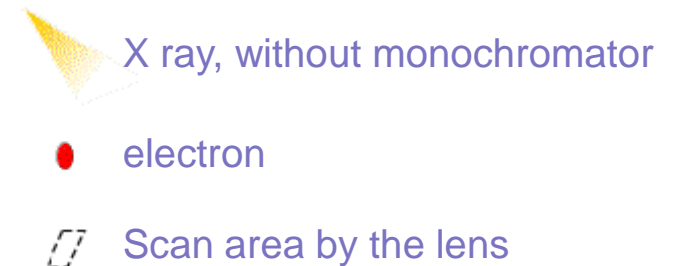
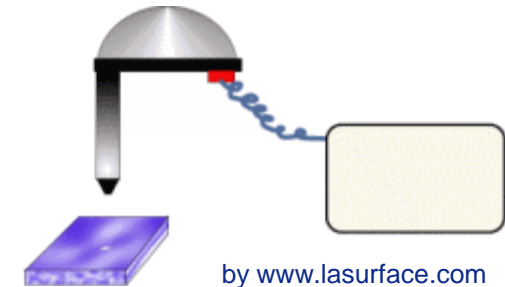
表面被一层致密的铬的氧化物保护。



XPS X射线电子频谱

可以测定表面化学构成中的铁、铬元素及其氧化物、氢氧化物含量。

- 1、是针对均一性较好平面的理想方法。
- 2、可以测量7nm以内的深度。
- 3、使量化成为可能。
- 4、在实验室中需要合格的检测员和检测设备才能完成测试。



不锈钢材料的标号和级别

目前中国习惯沿用美国钢铁学会标准和命名原则：
(波洱公司文件中大多采用德国标准。)

奥氏体不锈钢中的 300.系列是用途最广的系列之一。例如：

304——最普通、应用最广泛的工业不锈钢材料；

316——在304基础上添加钼元素，大幅提高了抗腐蚀能力，广泛应用于食品、制药和医疗器械制造中。

316L——在316基础上进一步降低碳元素含量（从0.08%降至0.03%或更低），耐腐蚀周期更长。

904L——“超级奥氏体不锈钢”。更高的铬元素含量（超过24%），更低的碳元素含量（小于0.01%）。极佳的耐腐蚀能力，活化—钝化转换能力。

不同国家标号参照表

| 德国标号 | 美国标号 | 中国标号 (新) |
|-------------------|-------|-----------------|
| 1.4401 | 316 | 06Cr17Ni12Mo2 |
| 1.4404 (1.4435) | 316L | 022Cr17Ni12Mo2 |
| 1.4301 | 304 | 06Cr19Ni10 |
| 1.4571 | 316Ti | 06Cr17Ni12Mo2Ti |

通常情况下，不锈钢的标号越高（数字越大），其各方面的综合性能会越高。标号接近的材料可能会因元素的微量差异而在不同特性上表现优异性。

清洗对制药设备的基本要求

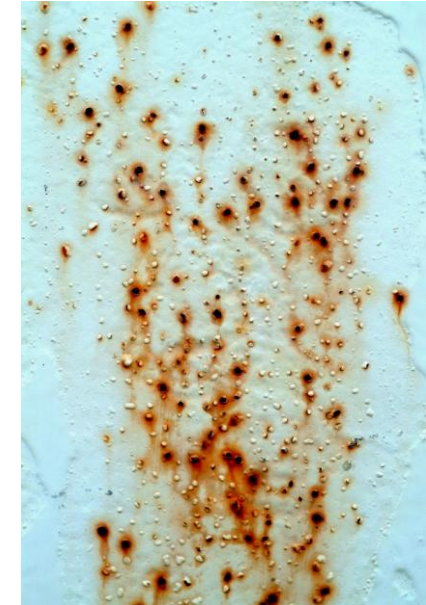
清洗时对设备的基本要求

与清洗相关的关键要求：

- (1) 光洁平整；无盲区死角。管路设计有坡度，循环顺畅。
- (2) 无菌药物生产设备粗糙度Ra值应在 $0.4\mu\text{m}$ 以下；非无菌设备可以放宽至 $0.8\mu\text{m}$ 以下。
- (3) 有喷淋的设备需根据罐体体积和直径选择合适的喷淋球种类、直径、旋转方式等参数；需做喷淋覆盖率测试（最好在FAT阶段实施）。
- (4) 管路内流速能达到湍流。

铁锈和铁丹红

铁锈 rust

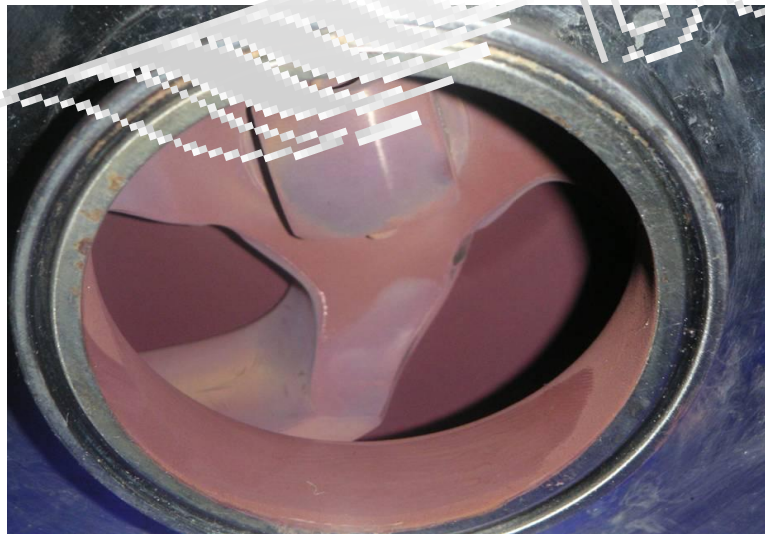
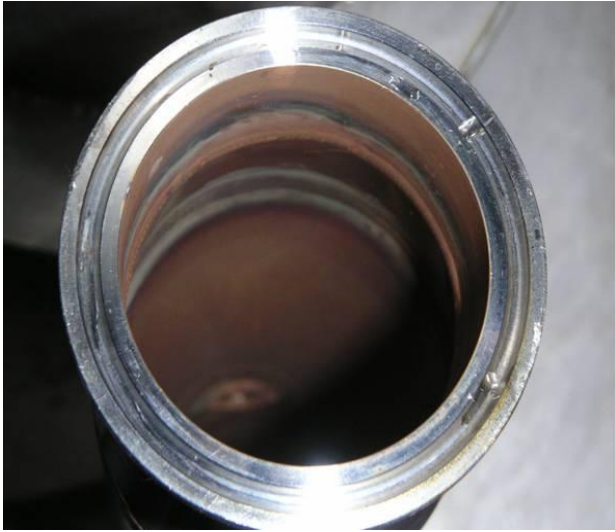


什么是“rouge”（胭脂，丹红色）？

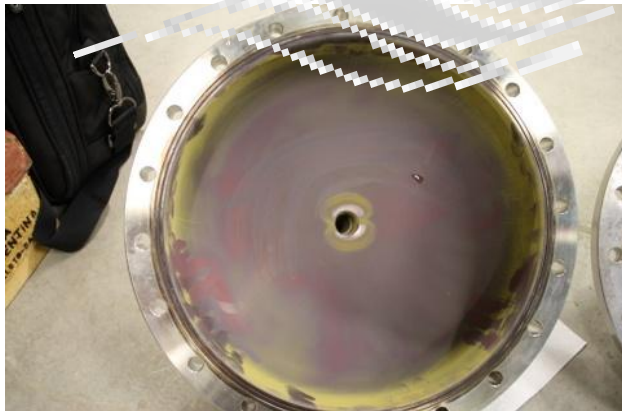
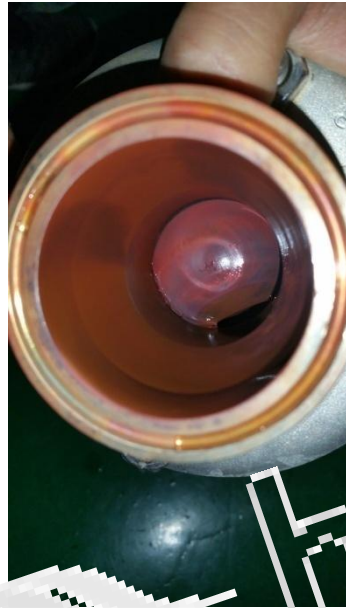
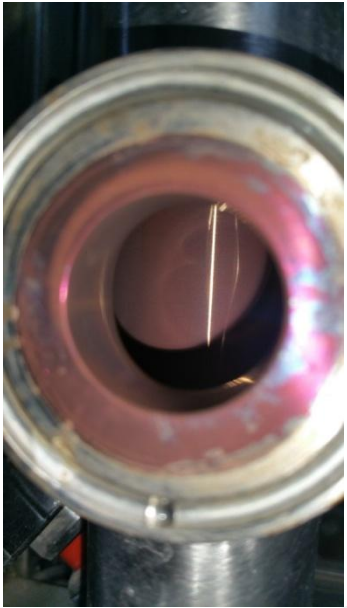
网络搜索“rouge”会很有意思



铁丹红 Rouge



... 铁丹红的外观 ...



铁丹红与铁锈的区别

颜色：

铁丹红会呈现多种颜色：彩虹色、蓝色、紫色、红棕色、棕黄色、浅黄色.....

铁锈通常：红色、黄褐色、黑色

厚度：

铁丹红比铁锈腐蚀层要薄得多。

化学状态：

铁丹红：表面铬含量降低，层下金属同时铬元素含量降低。

铁锈：表面大部分被氧化铁的水合物覆盖，局部腐蚀点可达材料深层。

ASME 中的相关rouge分析方法



液相（水样）分析法：

超痕量无机物分析法——
ICP-MS 等离子质谱；
SEM 扫描电子显微镜；
EDX 能量弥散X射线探测器

标准颗粒物分析法——
光阻法（光散射法；激光分散法）

有机物杂质分析——
傅立叶红外光谱（分析有机物）

固相（表面）分析法：

目测和显微法（偏光显微镜或扫描
电子隧道显微镜）

Auger电子能谱

微斑化学分析电子光谱

X射线电子频谱

反射光度法

以上全部为有损检测！

电化学阻抗能谱分析（正在研究中的
新方法，可以通过无损方式实时
反映金属表面的腐蚀状态和趋势）

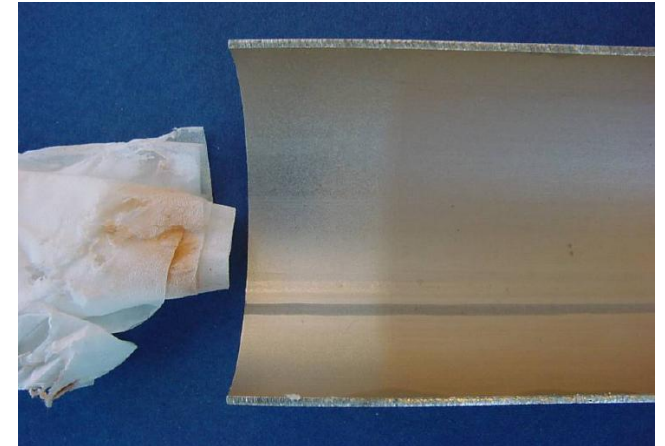
铁丹红产生过程...

铁丹红现象开始产生于部分钝化膜脱落的分散部位。

一开始, 我们可以看到表面区域失去原有光泽 ;

然后, 能看到红色或浅棕色的斑点出现 ;

随着时间累积, 整个表面都受到影响而变色 ;
有时我们甚至会看到 “彩虹色” !

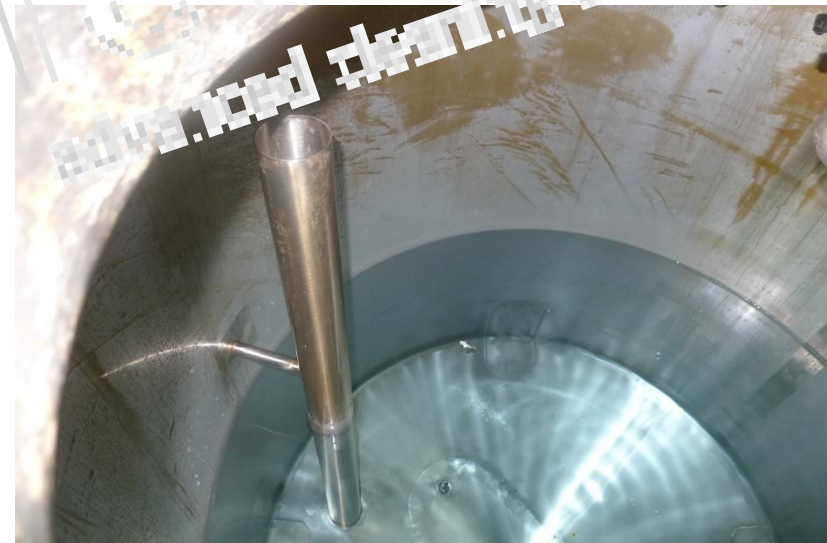
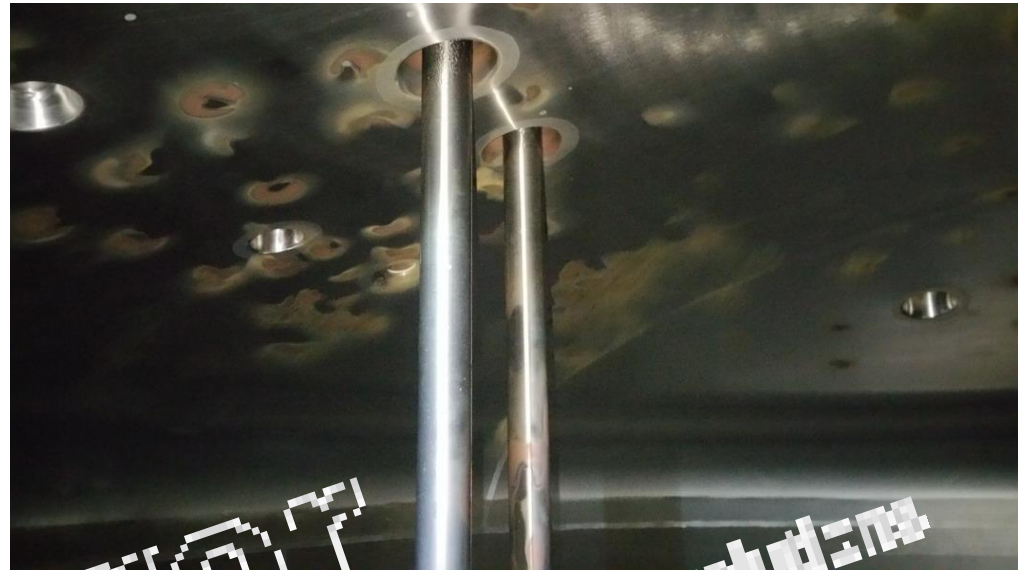


铁丹红沉积程度——I 级

第一级 ——可以擦拭下来，容易从表面脱落 – 主要由不同的金属氧化物和氢氧化物构成（氧化铁和氧化亚铁是最主要成分的。）沉积层通常呈现浅黄色、橙色或橙红色，最初只是极细小微粒，逐渐会扩大成斑点并向整个材料表面蔓延。

这些沉积的小颗粒容易从表面去除，并且不会明显改变不锈钢表面的构成和粗糙度。

示例



铁丹红沉积程度——II 级

第二级——部分可擦去，是在未经钝化或钝化层不均匀不致密的表面直接氧化生成。

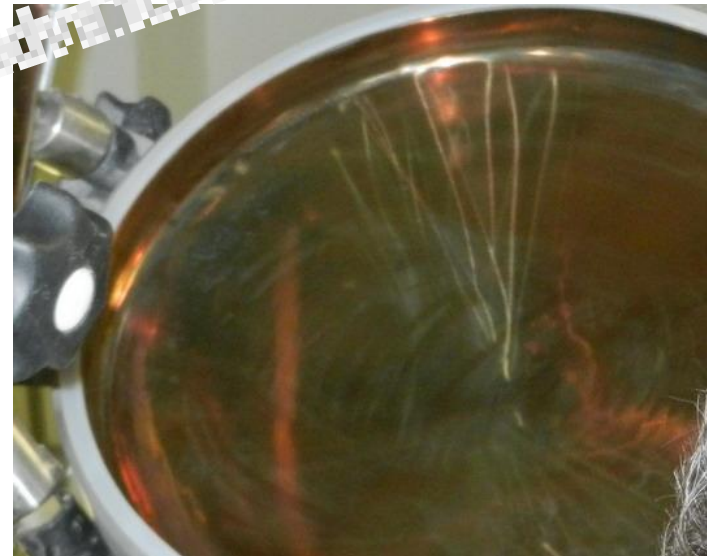
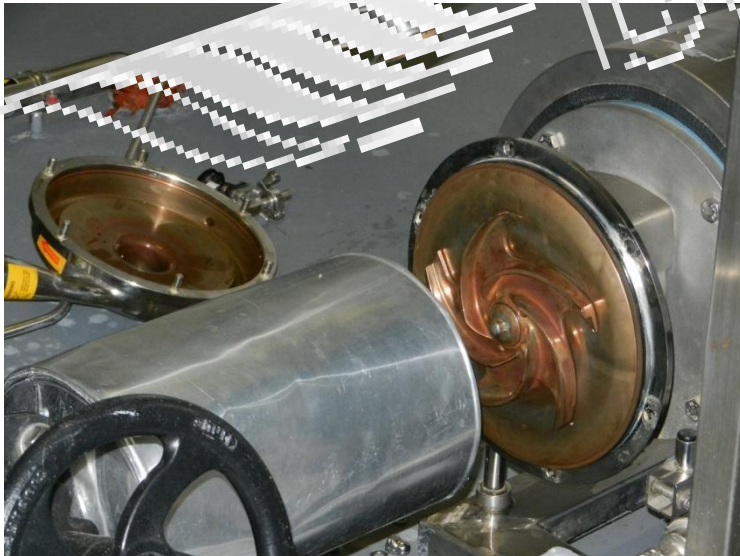
——局部由活跃的腐蚀作用造成（氧化铁和氧化亚铁是最主要成分的。）

——会呈现出多种颜色（橙色，红色，蓝色，紫色，灰色，黑色……）。

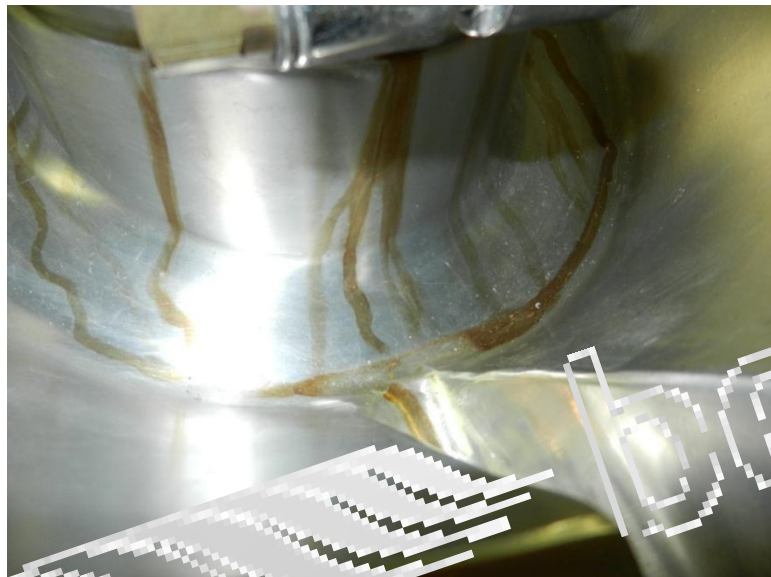
——绝大多数来源于使用氯化物（或卤化物）对不锈钢表面造成的腐蚀。

就整体表面而言，这种情况经常出现在经过机械打磨的表面或者是金属材料与流经产品的共同作用破坏了钝化层。此时不锈钢表面粗糙度可能发生明显增大。

示例



示 例



严重影响生产水质



会迁移到其他材料上，例如玻璃

铁丹红沉积程度—— III 级

第三级—— 几乎不可擦去的黑色氧化产物，由高温氧化作用生成——表面氧化发生于高温条件下，例如高温纯净蒸汽。随着沉积层厚度增加，颜色也会逐渐呈现金色，蓝色，直至厚重的黑色。这时的表面氧化层变成了相对稳定的一层物质，而不再是分散的微粒。

这种沉积是由四氧化三铁为主要成分的稳定沉积层，可能产生磁性改变。（四氧化三铁是由氧化铁和氧化亚铁复合而成的复杂氧化物，稳定性较高。）

示例



示例



铁丹红的成分：

显微分析表明：

铁丹红颗粒呈现圆形或椭圆形，大小约在0.01-5 μ m之间。
(完全有可能通过终端过滤器，进入药物成品中！)

国内GMP规定：

可见异物：粒径大于50 μ m

不溶性微粒：粒径大于25 μ m；粒径大于10 μ m

用能谱仪分析成分显示:

65% to 75% Fe-oxides (FeO, Fe₂O₃, Fe₃O₄)

10% to 15% Ni-oxides

15 % to 20% Cr-oxides

哪里会出现铁丹红沉积?

- 注射用水 (WFI) 系统和管路
- 纯化水 (PW) 系统和管路
- 洁净蒸汽发生器和管路
- 各种罐体 (例如配液罐、发酵罐、纯化罐.....)
- CIP站清洗中用过碱液 (NaOH) 的储罐和管路
- 高温高压灭菌器或水浴式灭菌舱
- 冻干机

铁丹红沉积的风险所在（I）

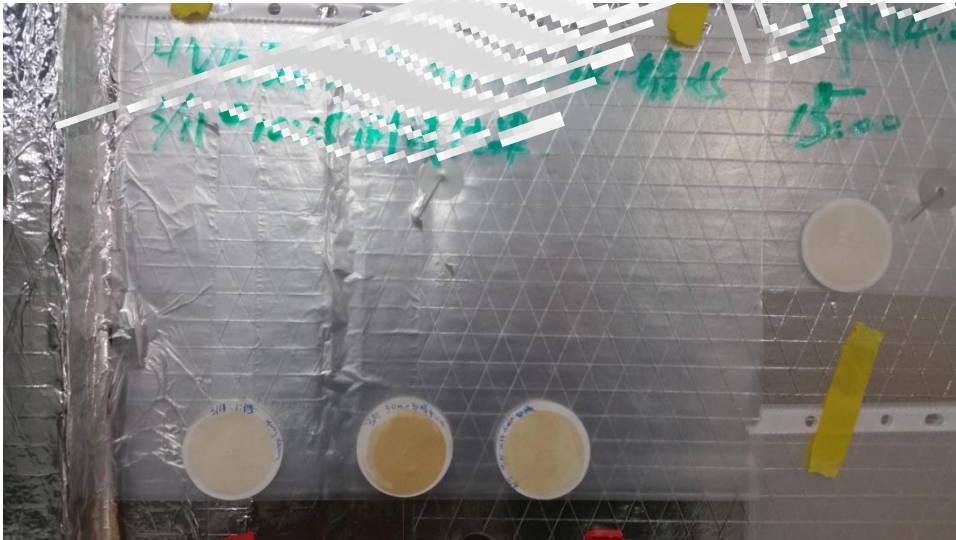
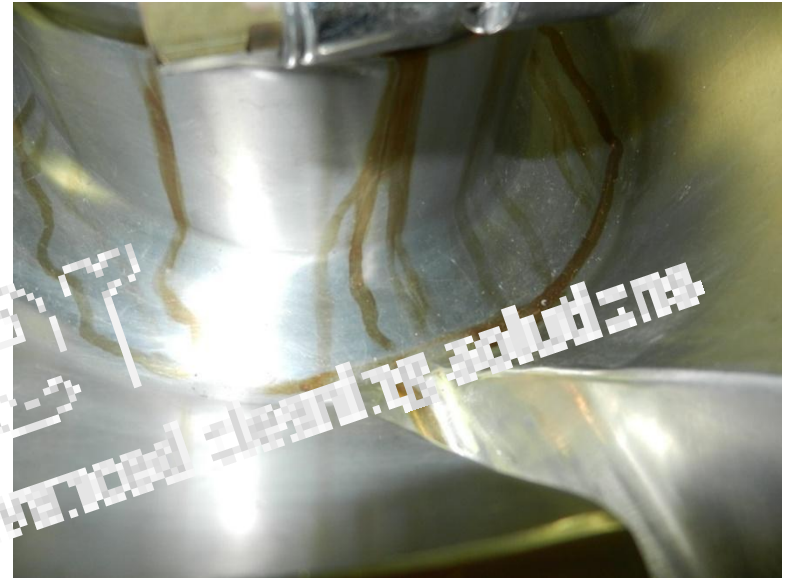
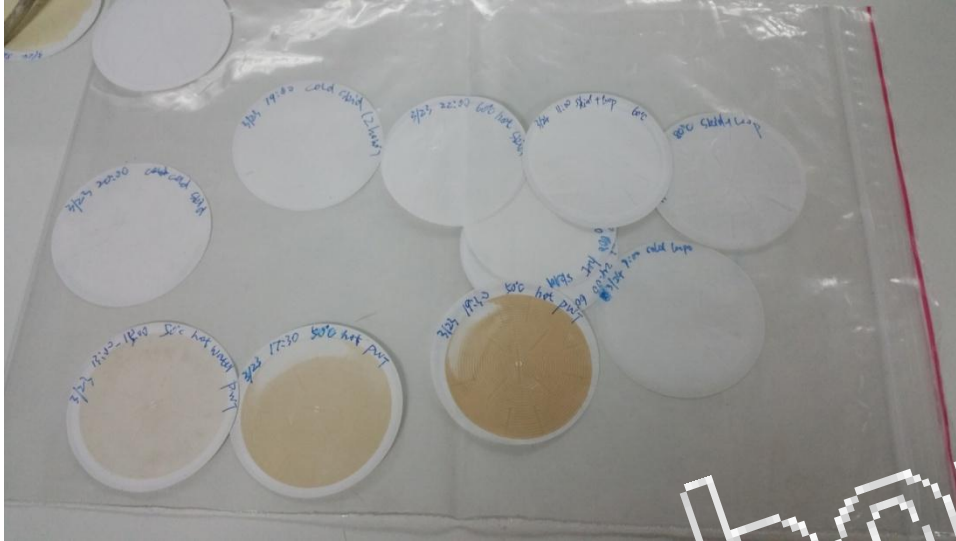
引入了颗粒物进入药物成品的风险。

在制药工业中任何药品以外的颗粒污染物都是危险的，尤其是在注射用药物生产中。更多问题在于：

- 有可能释放导致过敏的颗粒（例如含Ni的氧化物颗粒）；



风险所在 (II) ——严重影响水质



WFI储罐溢流出的水

风险所在（III）——为什么不容易监测



borer

advanced cleaning solutions

电导率正常？

因为rouge中均为金属氧化物颗粒，可溶性很低，电离出的离子极少，不易引起电导率波动。

相反，被氧化物包敷的探头会变得不敏感，使得不能真正监测系统水质波动。



TOC正常？

因为单纯rouge为无机物，有机物含量极低，不会引起TOC明显波动。

相反，如果rouge中混杂有生物膜，则易引起TOC明显上升！



风险所在 (IV) ——设备风险

表面目视改变即为改变！

设备原有抛光表面被颗粒物覆盖，造成粗糙度变大，极易造成物料残留。

日积月累的微量残留将会为清洁带来极大困难！从而产生质量风险！

颗粒物可以被捕获吗？

rouge颗粒物直径通常很小，最小只有 $0.01\mu\text{m}$ ，足以逃过膜过滤系统 ($\geq 0.1\mu\text{m}$)。

微量金属颗粒物有引起生物制剂理化性质改变的风险！

影响铁丹红形成的因素

- 1、不锈钢的级别：标号越低，抗腐蚀能力越低。不同级别不锈钢或其它金属材料经过焊接结合后极易产生腐蚀风险。
- 2、表面处理工艺：机械抛光表面比电化学抛光表面更容易被腐蚀。
- 3、接触温度： $> 50\text{ }^{\circ}\text{C}$
- 4、接触酸碱盐，特别是**单一酸性、碱性溶液和氯含量较高的水或消毒剂（次氯酸钠溶液、臭氧.....）**。
- 5、氧气含量，二氧化碳含量，惰性气体含量.....

如何防止铁丹红形成？

- 1、降低运行温度至 80℃以下（**WFI和PS有困难！**）
- 2、控制环境气体含量（水系统中的储罐）（**微生物风险！**）
- 3、选择最佳的清洗过程（工艺生产设备）（**容易更改！**）
- 4、把去除铁丹红和钝化处理作为常规基础工作（**容易做到！**）

我们的主要目的在于：

- **定期**做**良好**的钝化使得材料表面保持较好的状态。
- 越早处理铁丹红沉积越容易。

否则，如下风险将会显现：

- 含铁、铬、镍的化合物颗粒向其他生产设备和终产品转移！
- 材料表面变得粗糙不堪！
- 铁丹红沉积时间过长，变得厚重而致密，造成很难被除去！

新设备安装后的初始净化方法

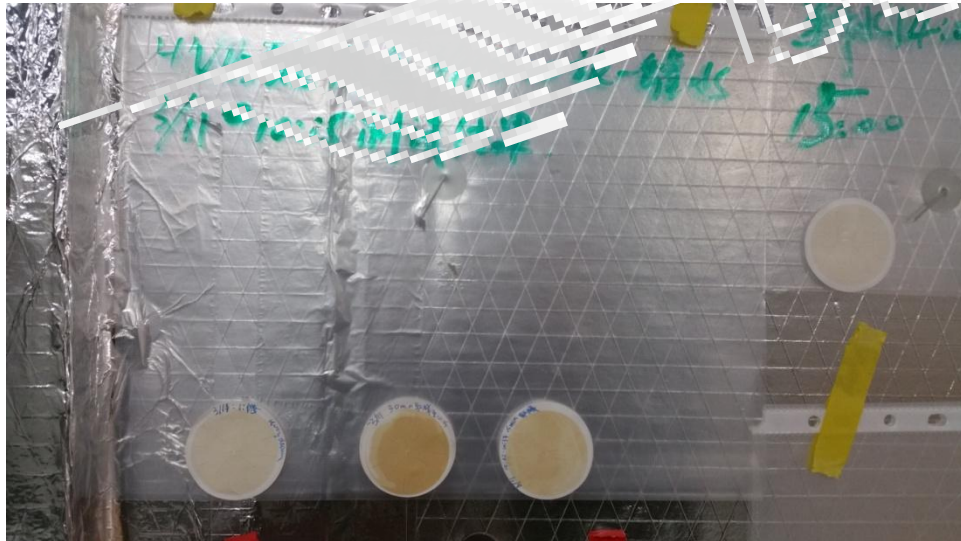
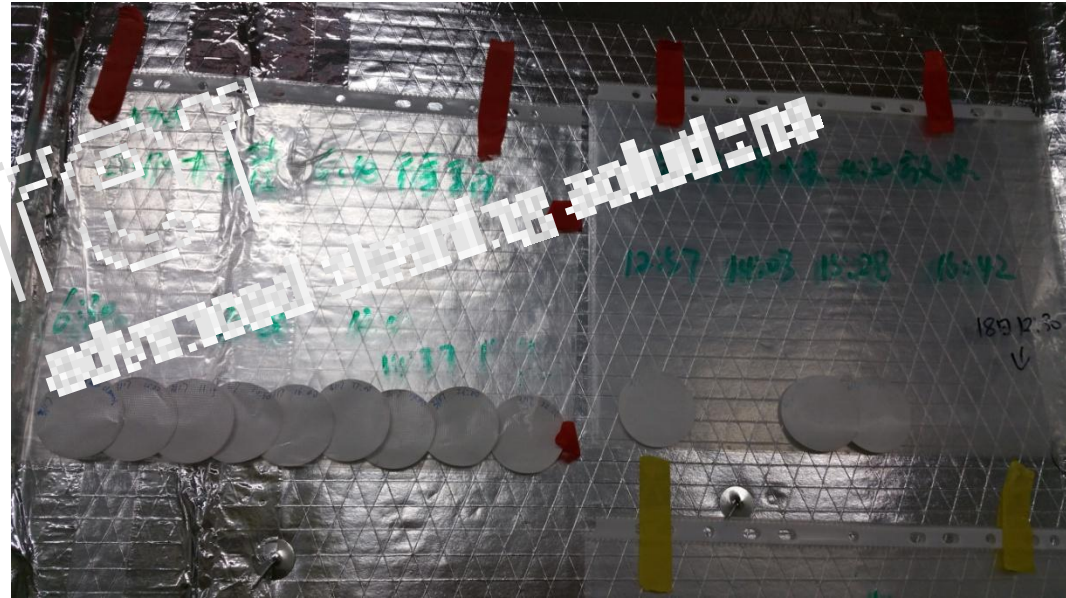
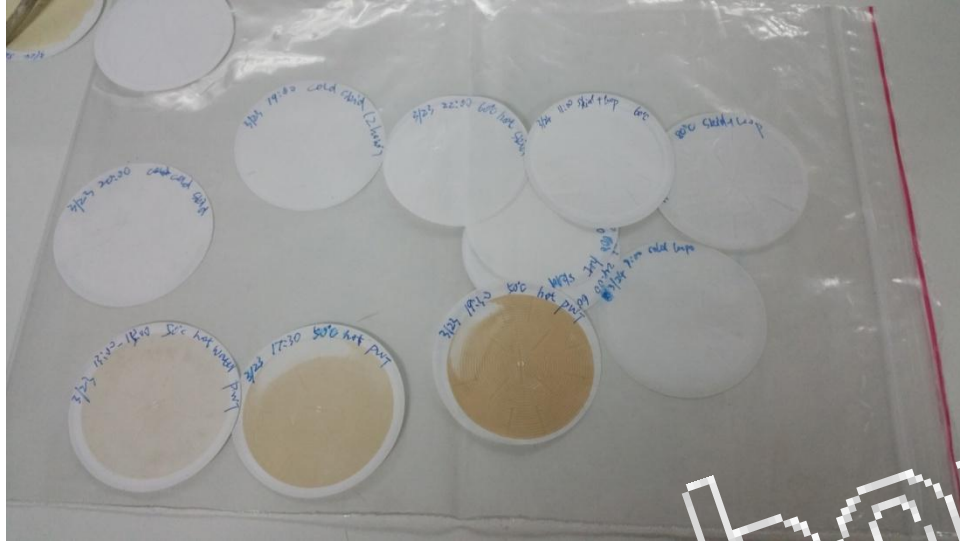
初始清洗钝化的目的在于：

- 去除制造过程中的各类油脂、探伤液、切削液等有机物。
- 建立最初的**致密、稳定、有一定厚度**的钝化层。

不良方法的风险将会是：

- 油脂有机物去除不彻底，造成钝化膜无法致密稳定；
- 超高的酸性残留极易导致铁丹红在极短时间内生成；
- 焊缝等敏感部位更容易成为铁丹红生成的“沃土”。

典型案例分析——新纯化水系统



现有酸洗钝化方法：

碱洗脱脂除油+酸性钝化

- 1、仅使用单纯氢氧化钠，试剂级别不予考虑；
- 2、磷酸、柠檬酸、硝酸或者它们的混合物是钝化常用的；
- 3、碱洗和钝化均不添加任何辅助保护成分；
- 4、各步骤浓度控制不够准确、温度波动较大、接触时间控制不严格，极易导致材料过度腐蚀；
- 5、残留无法精确分析。

Borer deconex 除油+钝化方法：



碱洗除油+酸性钝化

- 1、专业级别的高级清洗剂，原料级别和配制用水均优质稳定；
- 2、添加有高效环保的络合剂和防腐蚀剂；
- 3、有全面的产品文件和确切的残留分析报告；
- 4、提供完整的操作SOP，参数明确可控，材料兼容性很好；
- 5、钝化效果出色，钝化层具有极高的铬铁比率。

表面处理方式

- 表面未经钝化
- 传统方法
- **波洱的创新系统**
(同样适合焊缝部分)

Comparison of the ratio of Cr / Fe



- 表面未经钝化
- 传统方法
- **波洱的创新系统**
(同样适合焊缝部分)

Ratio of Cr oxides / Fe oxides



Borer deconex 方法数据分析：

常规酸洗（硝酸）后表面铬铁比：

| Concentration [at %] Sampling location | Cr / Fe | Cr ox. / Fe ox. |
|--|---------|-----------------|
| Surface condition: brushed without passivation | 0.3 | 0.3 |
| Surface condition: brushed HNO ₃ passivation | 0.8 | 1.0 |
| Surface condition: brushed Electropolishing | 0.8 | 1.0 |
| Surface condition: electropolished HNO ₃ passivation | 1.2 | 1.9 |

Borer deconex 方法数据分析：



波洱方法钝化后表面铬铁比：

Substrates stainless steel 1.4404

| Finish of surface | electropolished | | ground | | handpolished | |
|------------------------------------|-----------------|---------------|--------|---------------|--------------|---------------|
| concentration [at %] sample | Cr/Fe | Cr ox./Fe ox. | Cr/Fe | Cr ox./Fe ox. | Cr/Fe | Cr ox./Fe ox. |
| process 1 original process | 2.2 | 4.3 | 6.0 | 7.4 | 3.7 | 5.3 |
| process 2 shorter contact times | 1.8 | 2.8 | 7.0 | 7.0 | 2.5 | 3.3 |
| reference value | 1.1 | 1.6 | 0.4 | 0.4 | 0.3 | 0.3 |

| | 1.4301 X5CrNi1810 brushed surfaces | | 1.4034 X46Cr13 brushed surfaces | | 1.4021 X20Cr13 brushed surfaces | |
|------------------------------------|--|-----------------|---------------------------------------|-----------------|---------------------------------------|-----------------|
| concentration [at %] sample | Cr / Fe | Cr ox. / Fe ox. | Cr / Fe | Cr ox. / Fe ox. | Cr / Fe | Cr ox. / Fe ox. |
| process 1 original process | 2.0 | 3.8 | 2.2 | 3.0 | 1.6 | 2.4 |
| process 2 shorter contact times | 1.7 | 2.8 | 3.0 | 3.6 | 2.0 | 2.5 |
| reference | 0.3 | 0.3 | 0.2 | 0.2 | 0.1 | 0.1 |

Recommended process parameters

| steel | concentration, product | temperature | time | designation |
|-----------------------------------|--|-------------|--------------------|-------------|
| steel qualities 1.4301; 1.4404 | 2 % deconex CIP power-x 2 % deconex CIP protect | 85 °C | 20 min. 60 min. | process 1 |
| steel qualities 1.4021; 1.4034 | 2 % deconex CIP power-x 2 % deconex CIP protect | 85 °C | 10 min. 30 min. | process 2 |

在用设备去除铁丹红和再钝化

现有去除铁丹红方法：

现有方法主要是：**酸性法**

- 1、尽可能提高氧化物沉积层的水溶性；
- 2、氧化性来源于强酸溶液；HF（氢氟酸）可以用来提高硝酸和磷酸的氧化性。
- 3、高浓度的磷酸、柠檬酸、硝酸或者它们的混合物是经常使用的。
- 4、用于去除铁丹红的复合配方产品中，通常含有螯合剂用来螯合游离的铁离子，但是在强酸碱条件下某些螯合剂效果会受到抑制。

ASME-BPE建议去除方法

去除试剂：

磷酸

柠檬酸（需加入其它有机酸作为增强剂）

磷酸混合酸（与柠檬酸或硝酸混合）

盐类还原剂

浓度建议：根据不同程度从5%—40%，

温度建议：40-80℃，温度高更有利于试剂发挥效果

接触时间：根据不同程度从2小时—48小时不等。

波洱化工的创新系统

波洱化工创新的，已获得专利的：
deconex DEROUGE 系统
采用了全新的**还原法**。

我们使用还原剂将溶液中的三价铁氧化物还原络合成更易溶于水的二价铁络合物。

**deconex®
DEROUGE /
DEROUGE P**

Derouging system at neutral pH value

Rapidly and effectively removes rouge deposits from stainless steel water systems and process vessels



Application

The deconex DEROUGE system rapidly and effectively removes rouge from the surfaces of AISI 316L, AISI 316 TI and AISI 904L stainless steel. The new process works in neutral pH conditions and therefore meets the ever more stringent requirements for plant maintenance and environmental protection.

The deconex DEROUGE system is a controlled process and is therefore suitable for derouging production equipment in the following manufacturing sectors:

- Pharmaceuticals
- Biotechnology
- Cosmetics
- Purified water production for medical uses

The deconex DEROUGE system is especially suited to the derouging of:

- Water for injection (WFI) systems (loops and storage tanks)
- Clean steam systems
- Process vessels (e.g. in vaccine production)
- Autoclaves

Properties

As the natural passivated layer on stainless steel surfaces ages it can form a rust-red deposit known as rouging. Rouging is generally considered to be unacceptable because there is the risk that particles of the deposit will detach and enter circulation.

Rouge deposits also make it difficult to control the process parameters of systems where a specified surface state must be maintained.

Your solution for removing rouge: the deconex DEROUGE system (patent applied for) is an innovative, neutral pH derouging method which achieves excellent and rapid results.

The system consists of deconex DEROUGE liquid and deconex DEROUGE P powder. These two components are mixed shortly before use.

The advantages of using the deconex DEROUGE systems are:

| Advantages | Benefits to you |
|----------------------------------|---|
| Short process times | Shorter downtimes, longer duty cycles for production equipment |
| Neutral pH process | Solutions and rinsing water do not require neutralising. Waste disposal is simple and cost-effective. |
| Safer to use | High concentrations of aggressive acids are not required. |
| Simple in-process control | Monitoring of derouging solution effectiveness does not require expensive analytical equipment. |
| Rapid results | Short derouging cycle times. Improved efficiency. |
| Tried-and-tested process | Safer to use thanks to our process descriptions. This permits easy documenting of derouging operations. |
| Highly effective | The lower concentrations required mean that it is more cost-effective to use. |
| Excellent material compatibility | Longer life cycles for process plant and equipment. |
| Does not contain halogenides | No chemical attack of surfaces. |
| Validated analytical methods | Allows a residue-free process. A well established analytical procedure enables rapid transfer of the derouging process. |

DEROUGE P

Complexing agent and corrosion inhibitor
Reducing agent

Iron < 0.5 %
Depends on type and characteristics

1,4421, 1,4404, 1,4426, 1,4571, 1,4539
UDF, EPO, silicone, PEEK

pH value
Density
Appearance
pH value
Appearance

1

Neutralization

A neutralization is not necessary. Process and rinsing water can be disposed of without the need for further treatment. Dispose of process and rinsing water in accordance with your local waste water regulations.

Residue analysis/cleaning validation

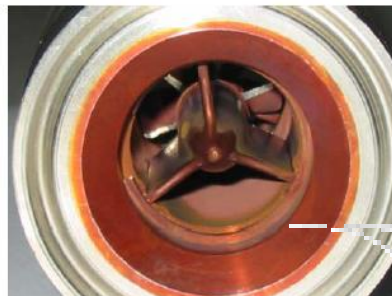
Analysis methods for testing for the presence of process chemical residues are available.

2

deconex DEROUGE 的优势

真正创新的系统！

- pH值中性条件下工作，提高安全性！
- 杰出的材料兼容性。
- 去除工艺后无需中和，从而避免产生大量废水。
- 处理过程非常迅速（只需短短0.5-4小时！）
(酸性氧化法处理工艺通常至少需要16小时以上！)
- 无需使用强烈的酸性溶液
- 没有酸性过度腐蚀
- 过程容易监测



Before Derouging



After 1 hour Derouging



After 4 hours Derouging

创新系统主要用于：

- 可使用浸泡法的工艺设备 (小型系统, 管道.....)
- 喷淋系统 (大型储罐, 压力容器, 高压灭菌器.....)

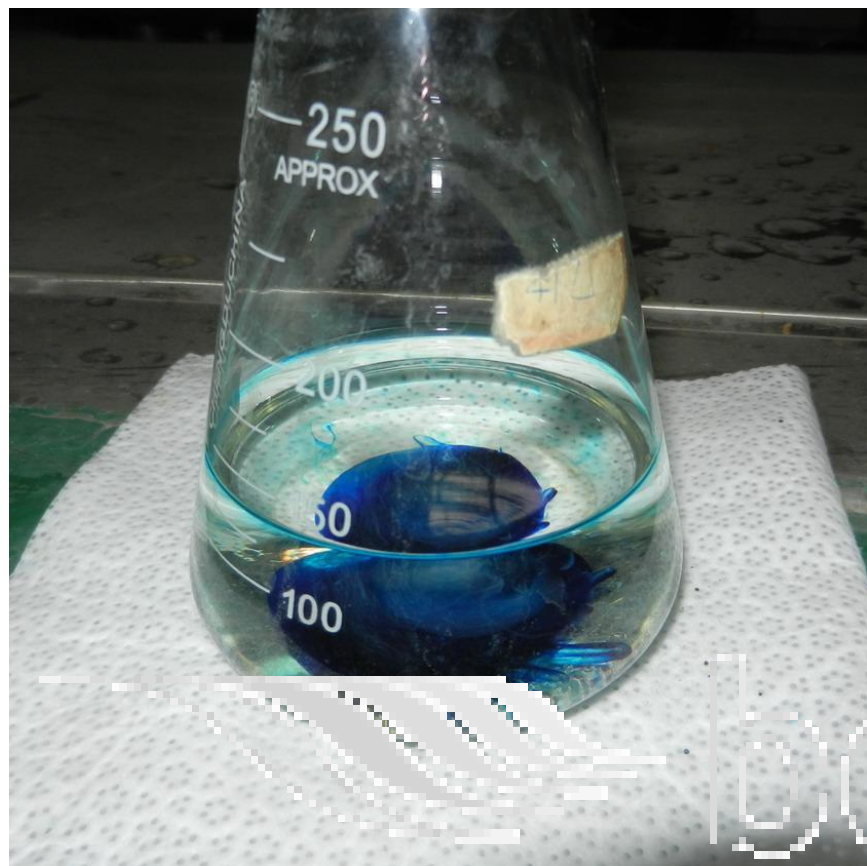
- 1、理想的工作温度 $\geq 70^{\circ}\text{C}$ (不超过 100°C)
- 2、处理过程中的氧气含量 $< 5\%$ (0.5-2%)
- 3、处理过程中每30分钟检测工作液活性
- 4、原则上去除铁丹沉积后需要使用deconex CIP protect 来重新做钝化处理, 确保生成新的致密钝化层。



Treatment with new deconex DEROUGE system. Before and after 1 hour.

过程控制关键——活性监测

开始循环后每30分钟取样检测溶液活性。



 borer

advanced cleaning solutions

过程控制

氧气含量检测——必要条件

铁离子含量检测——可选操作



产品测试对比之一

波洱

deconex DEROUGE system



美国 某品牌 CIP 2**



产品测试对比之二

A组：未处理

B组：
deconex DEROUGE system
标准浓度，80℃，浸泡1小时

C组：
15%磷酸溶液+15%柠檬酸溶液
80℃，浸泡4小时



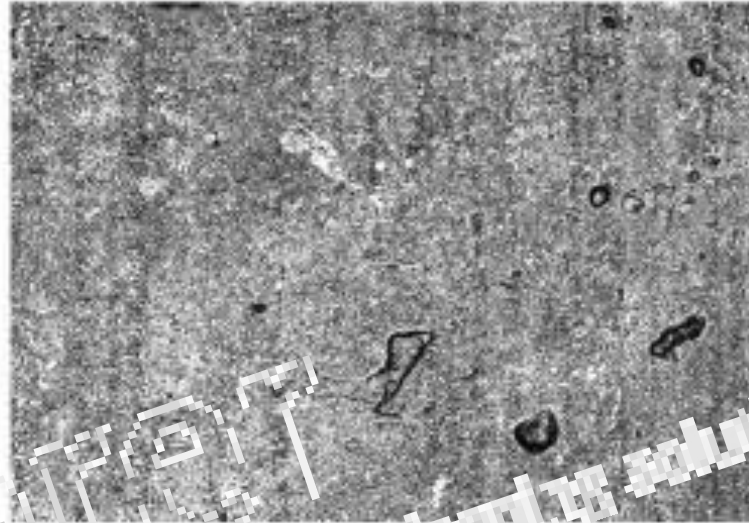
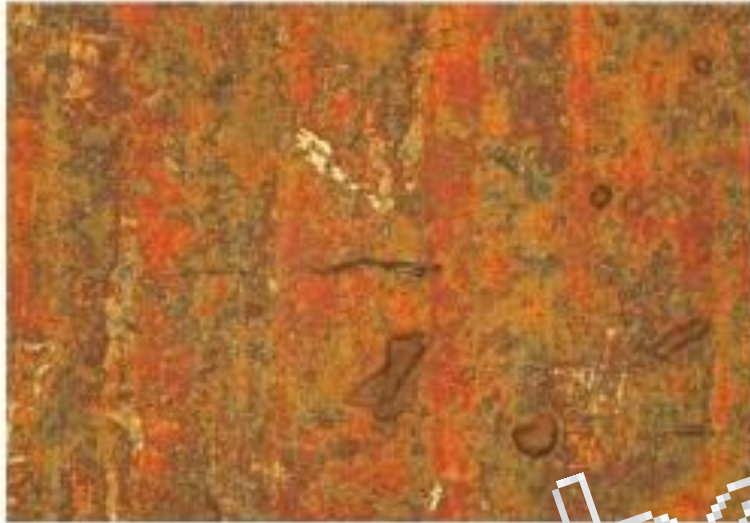
综合对比结果

| | Strong acid | Soft acid | pH-neutral |
|-----------------------------|------------------|-----------|-------------------|
| Efficacy | - | - | ++ |
| Health, Safety, Environment | -- | - | + |
| Time | - | - | ++ |
| Complexity of Operation | +/- | +/- | +/- |
| Cost | | | |
| Material compatibility | +/- | + | ++ |
| Application example | 30 %, 70 °C, 4 h | | 1.3 %, 70 °C, 4 h |

Before and After
Derouging on a piece of piping



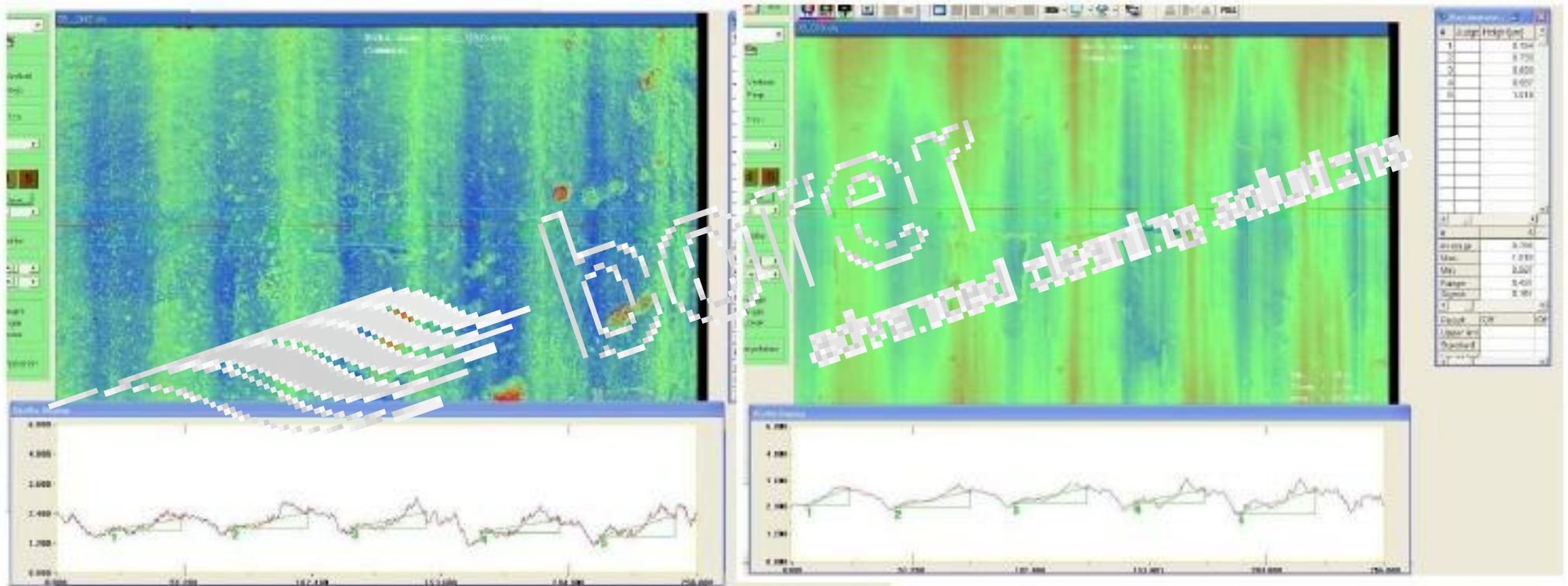
微观分析对比——显微拍摄



Sample image (256 μm \times 256 μm) before (left) and after (right) derouging; right: confocal image

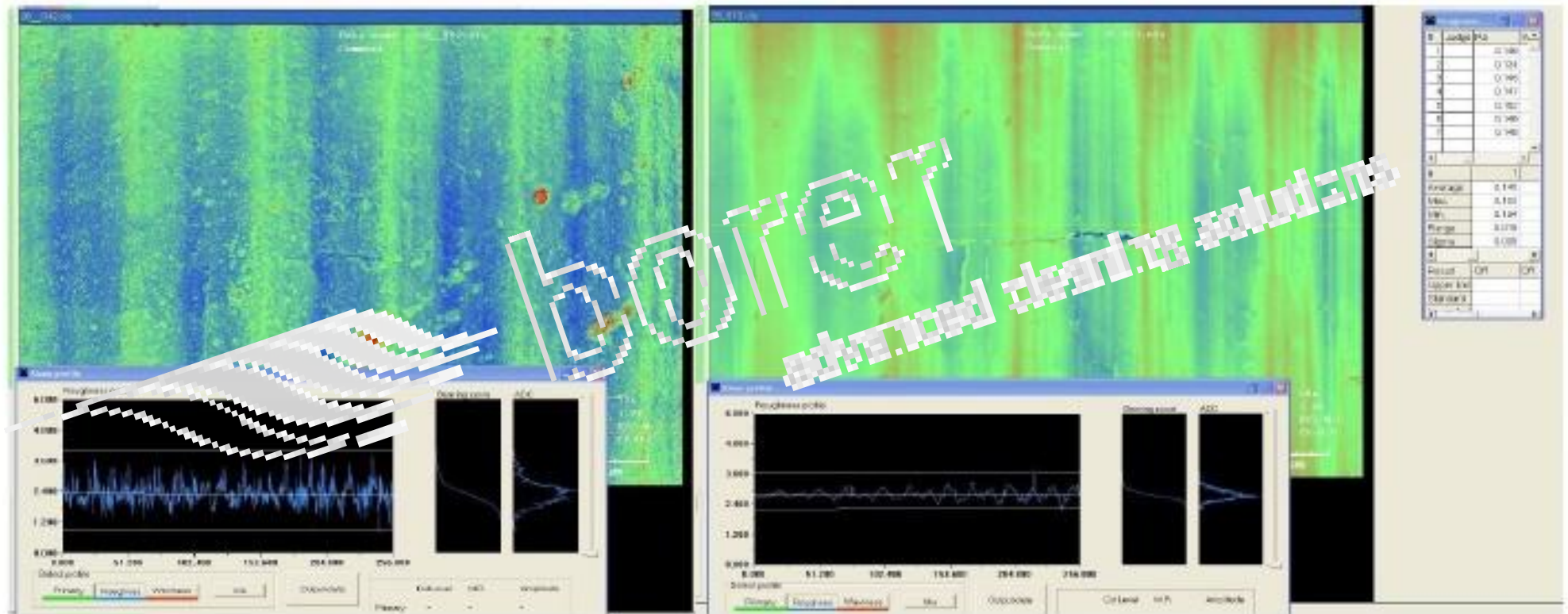
微观分析对比——元素谱图分析

Before/after pH-neutral derouging treatment



微观分析对比——表面粗糙度

Corrected for surface waviness error



文件提供：

- 所有去除铁丹红工艺和钝化工艺的产品都有详细说明文件；
- 提供特定且经过验证的方法，证明去除铁丹红和钝化后无残留；
- 浸泡工艺和喷淋工艺的标准操作流程；
- 过程控制监测：氧气含量检测、溶液活性检测和铁离子检测说明；
- 可用于验证的全面执行方案。

产品规格

deconex DEROUGE 系统提供两种
易用型套装，分别可以配置250升或1000升
即用溶液。



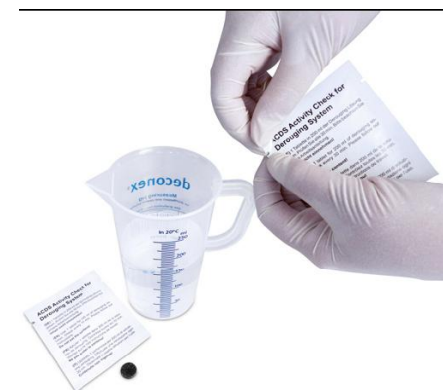
deconex DEROUGE 系统套装包含三种产品：

- deconex DEROUGE （需与P预先混合后使用）
- deconex DEROUGE P （粉末，激活剂）
- deconex DEROUGE Z （最后一个步骤的助漂剂）



同时提供简单易用的ACDS活性检测药片。

便携式氧气含量检测仪
便携式铁离子检测仪



残留分析方法：

常规方法：

- pH值
- Conductivity 电导率
- TOC 总有机碳

特异性方法：

- HPLC（高效液相色谱）
- IC（离子色谱）

适用的分析方法：

简单测试pH值是不推荐的方法：

- deconex DEROUGE 系统是在pH中性条件在工作；
- pH值在我们的实验室分析数据中是不可信任的结果。

电导率：

- 容易检测, 准确性较高；
- 需要与其他参数共同评价（例如TOC）；
- 评价准则需与纯化水（PW）和注射用水（WFI）数值一致。

总有机碳（TOC）：

- 优异而准确地评价信息；
- TOC的检测是大部分实验室可以做到的；
- 评价准则需与纯化水（PW）和注射用水（WFI）数值一致。

什么时间取样？

完成漂洗过程以后。

如何取样？

样品可以是：

- 最终漂洗水

文件提供：

- 所有去除铁丹红工艺和钝化工艺的产品都有详细说明文件；
- 提供特定且经过验证的方法，证明去除铁丹红和钝化后无残留；
- 浸泡工艺和喷淋工艺的标准操作流程；
- 过程控制监测：氧气含量检测、溶液活性检测和铁离子检测说明。
- 现场操作记录表或验证方案模板。

工程中的重要注意事项

工程中的重要注意事项：

- 酸洗后的所有中和步骤必须在系统外进行！

钝化液刚处理后的表面，钝化层不够稳定，需要一定时间的自然放置，此时务必不能让表面接触活跃的盐类物质！

- 注意磷酸盐的环保排放；（水体富营养化问题）
- 注意柠檬酸盐的潜在高环保风险；（超高COD值）

柠檬酸有更高的COD值，同等浓度的柠檬酸是磷酸COD值的50倍以上！

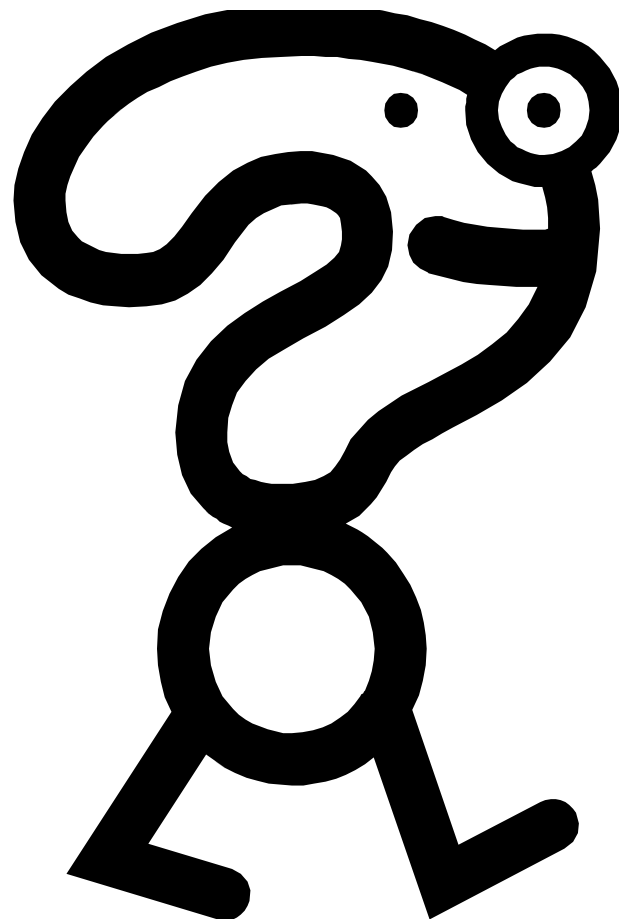
工程中的重要注意事项：

- 注意生物膜去除率；

生物膜包裹着rouge沉积层，会造成试剂无法完全发挥效力

- 碱性比酸性更易生物降解。

酸性废液更难降解，国内污水处理中对酸性废液的要求更严格一些



Thanks for your attention!

感谢各位关注！