

New innovative Derouging System

创新的铁丹红去除系统

Borer Chemie AG

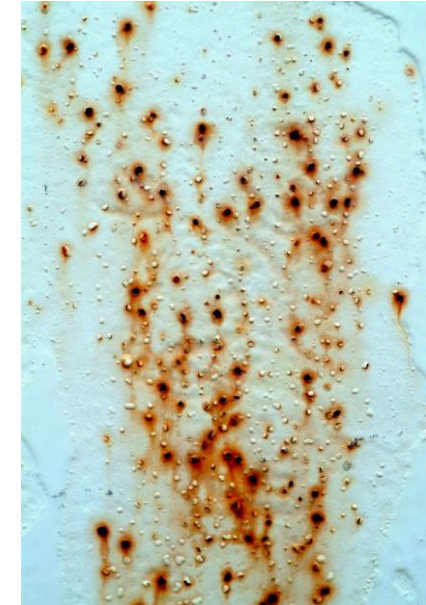
Life Sciences Section

童雪萍

主要内容:

1. 铁锈和铁丹红（红锈）
2. 什么是铁丹红？
3. 铁丹红会成为问题吗？
4. 去除铁丹红的方法
5. 瑞士波洱创新的deconex DEROUGE 系统
6. 产品对比和优势分析
7. 去除铁丹红后的残留检验

铁锈 rust

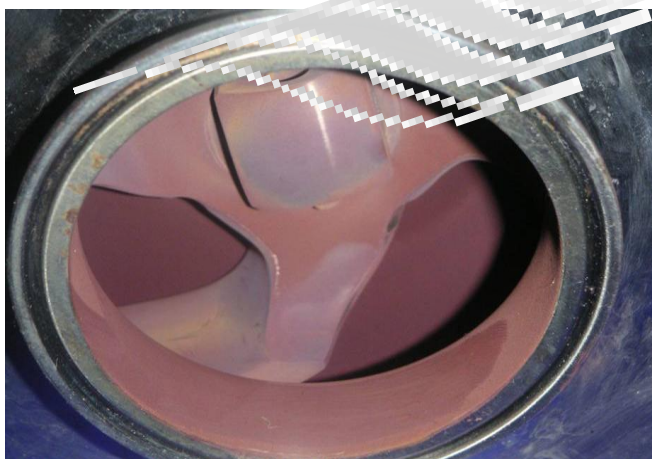
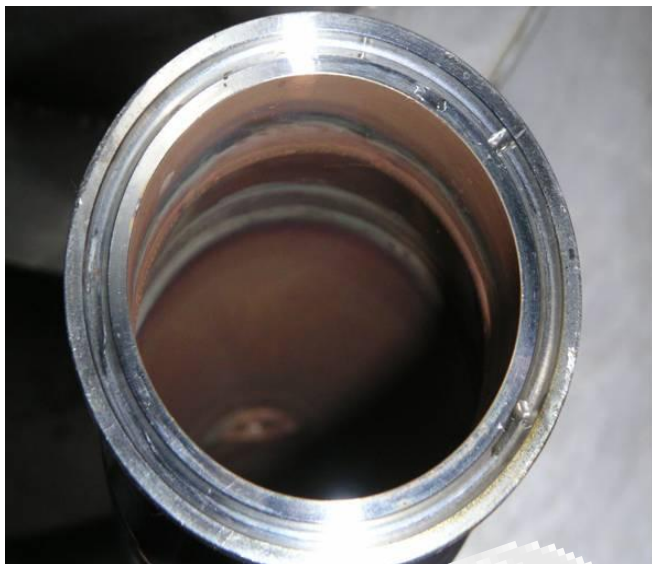


什么是“rouge”（丹红色）？

网络搜索“rouge” 远比 “derouging”有意思多了



铁丹红 rouge 沉积的外观：



... 铁丹红的外观 ...



铁丹红与铁锈

颜色：

铁丹红会呈现多种颜色：浅黄色、棕黄色、红棕色、蓝色、紫色、黑色、彩虹色、.....

铁锈通常：红色、黄褐色、黑色

厚度：

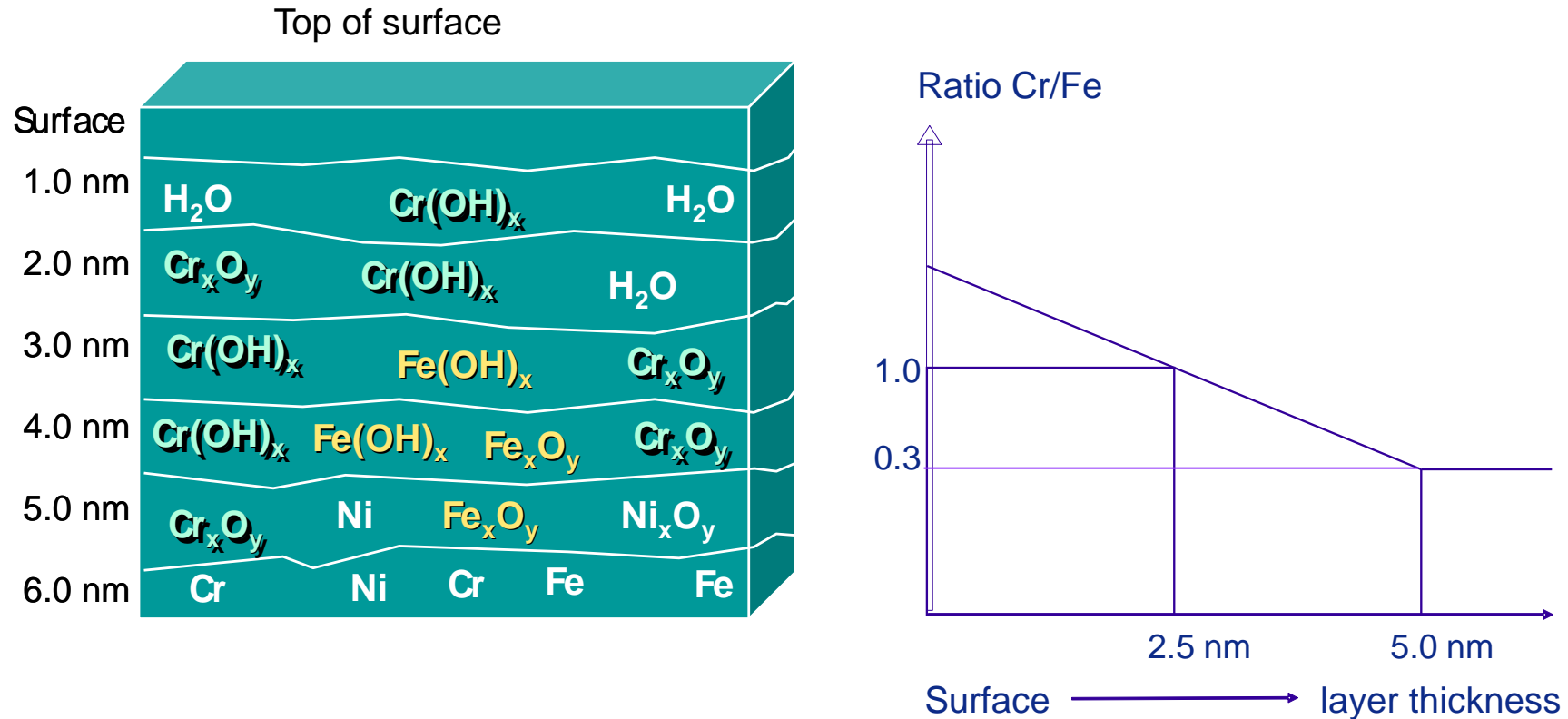
铁丹红比铁锈腐蚀层要薄得多。

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。表面比较光滑。

铁锈：表面大部分被氧化铁覆盖，局部腐蚀点可达材料深层。表面很粗糙。

表面被一层致密的铬的氧化物保护。

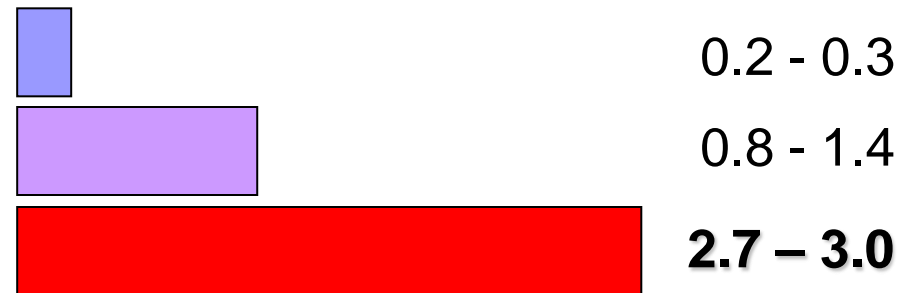


不锈钢表面状态评估的关键指标—— 铬铁比率

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)

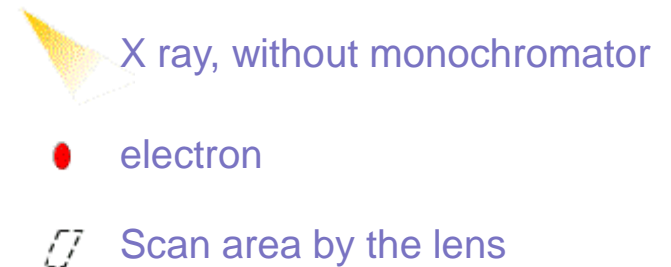
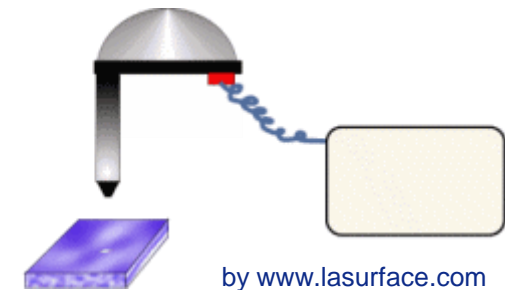
Ratio of Cr oxides / Fe oxides



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。



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）

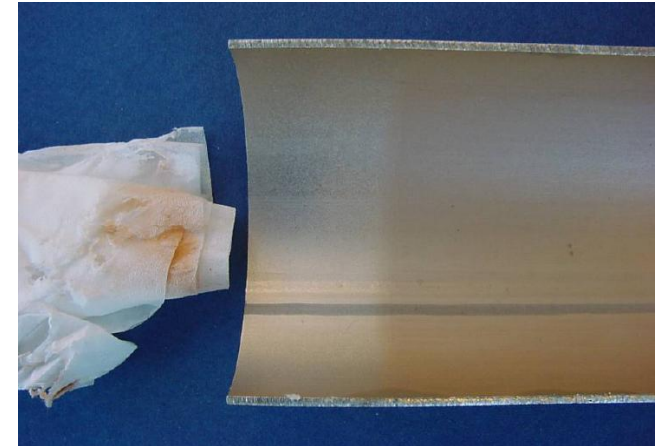
铁丹红产生过程...

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” !

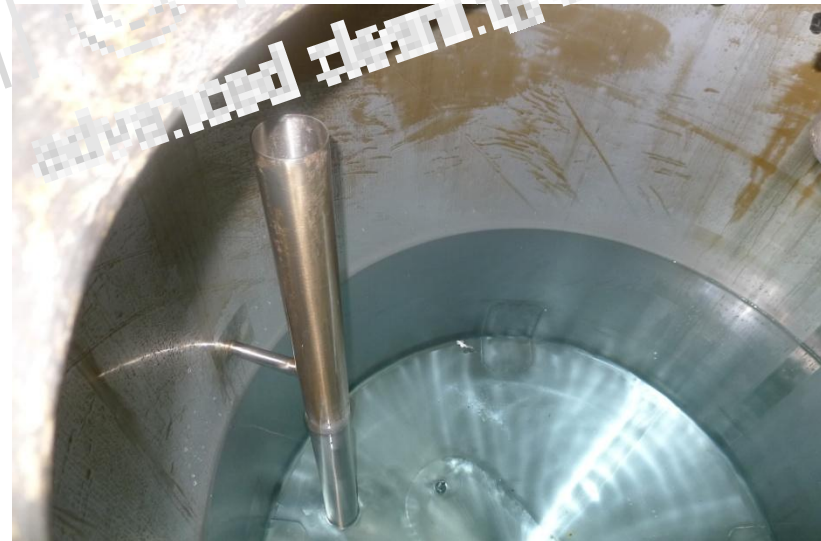
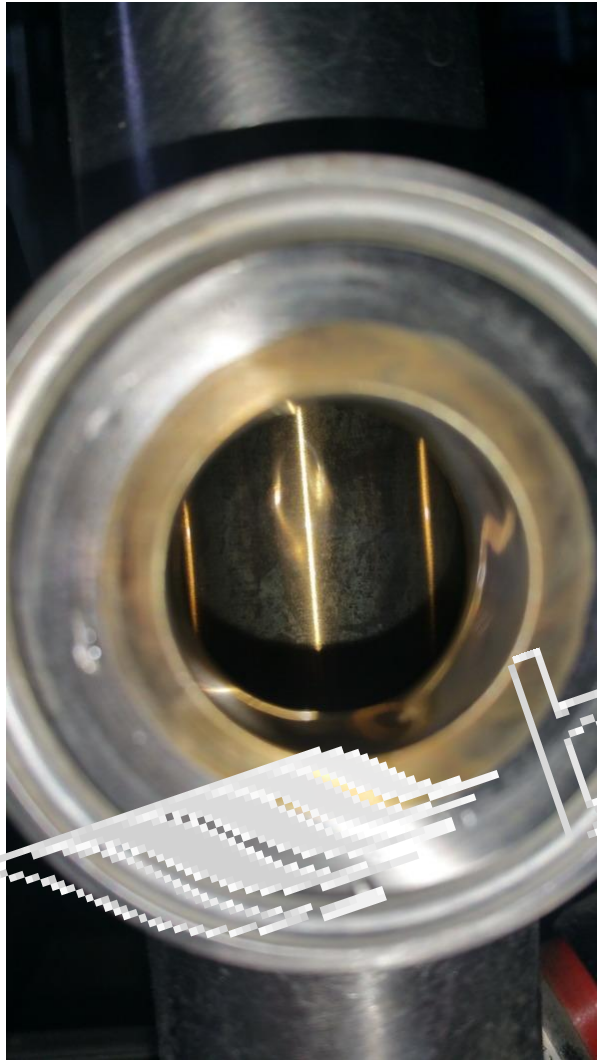


铁丹红沉积程度——I 级

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



borer
advanced cleaning solutions

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。

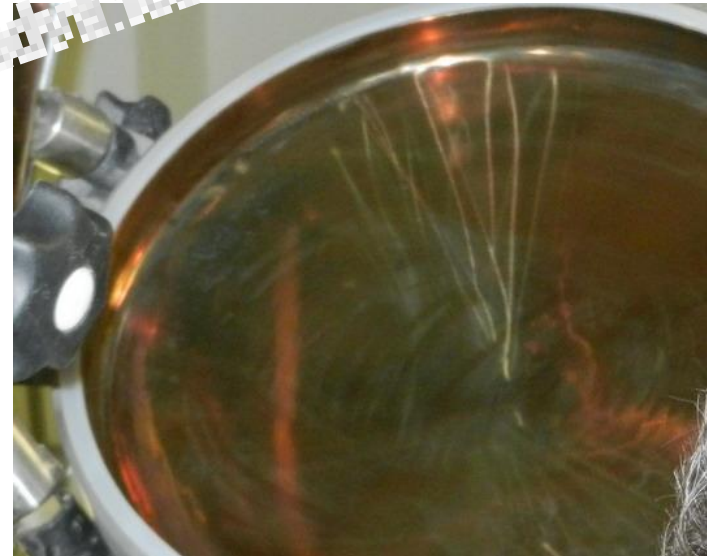
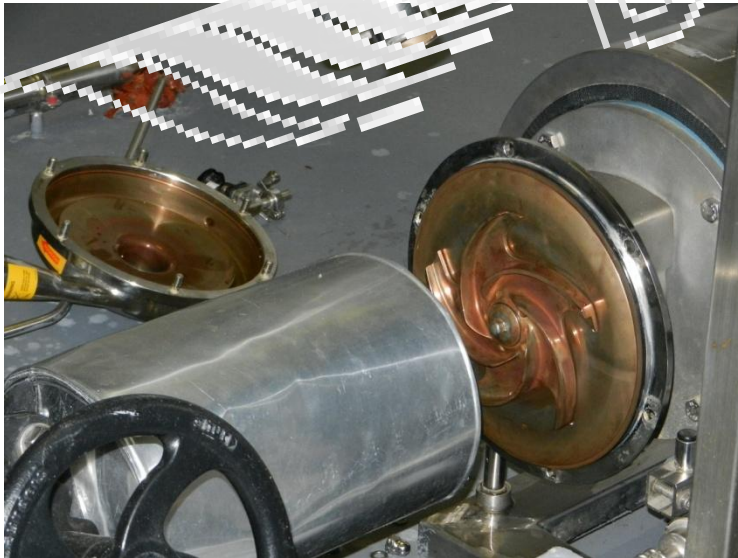
——局部由活跃的腐蚀作用造成（氧化铁和氧化亚铁是最主要成分的。）

——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

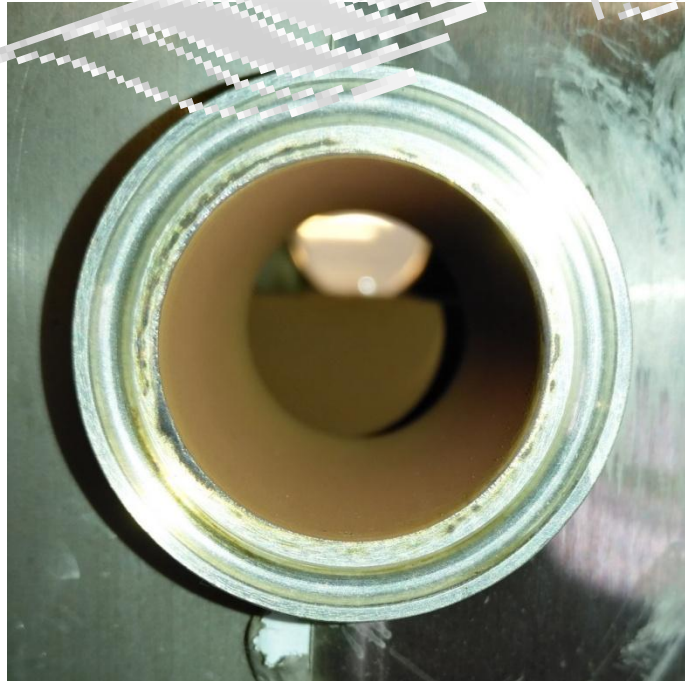
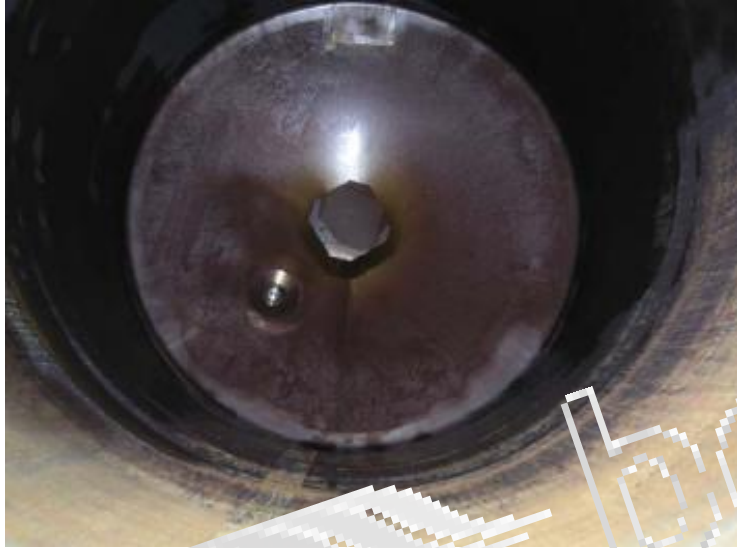


铁丹红沉积程度—— III 级

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 $0.01-5\mu\text{m}$ 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 $50\mu\text{m}$

不溶性微粒：粒径大于 $25\mu\text{m}$ ；粒径大于 $10\mu\text{m}$

用能谱仪分析成分显示:

65% to 75% Fe-oxides (FeO , Fe_2O_3 , Fe_3O_4)

10% to 15% Ni-oxides

15 % to 20% Cr-oxides

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氧化性消毒剂（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.....

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 (例如发酵罐 , 特别多见于生物技术行业)
- 在CIP在线清洗中长期用过NaOH的储液罐
- 高温高压灭菌器
- 冻干机

铁丹红沉积的风险所在（I）

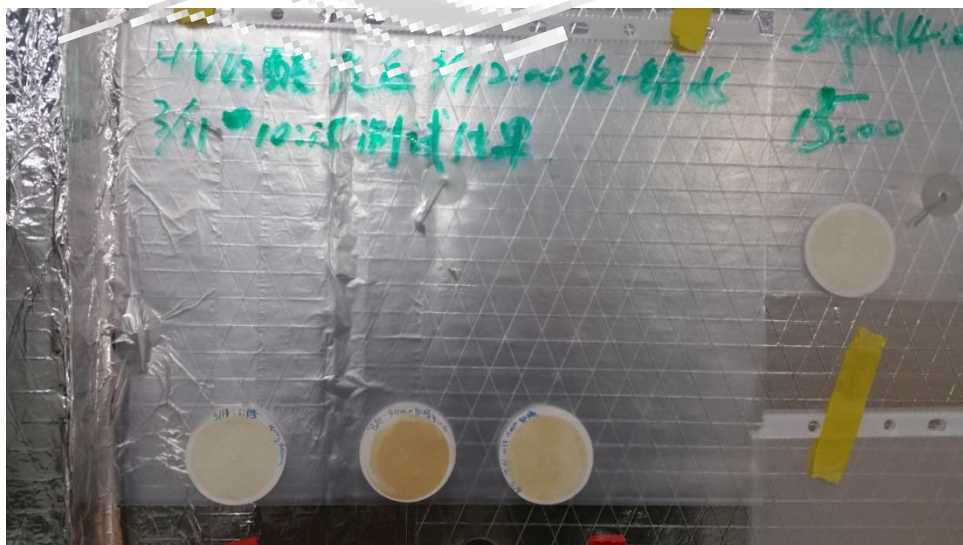
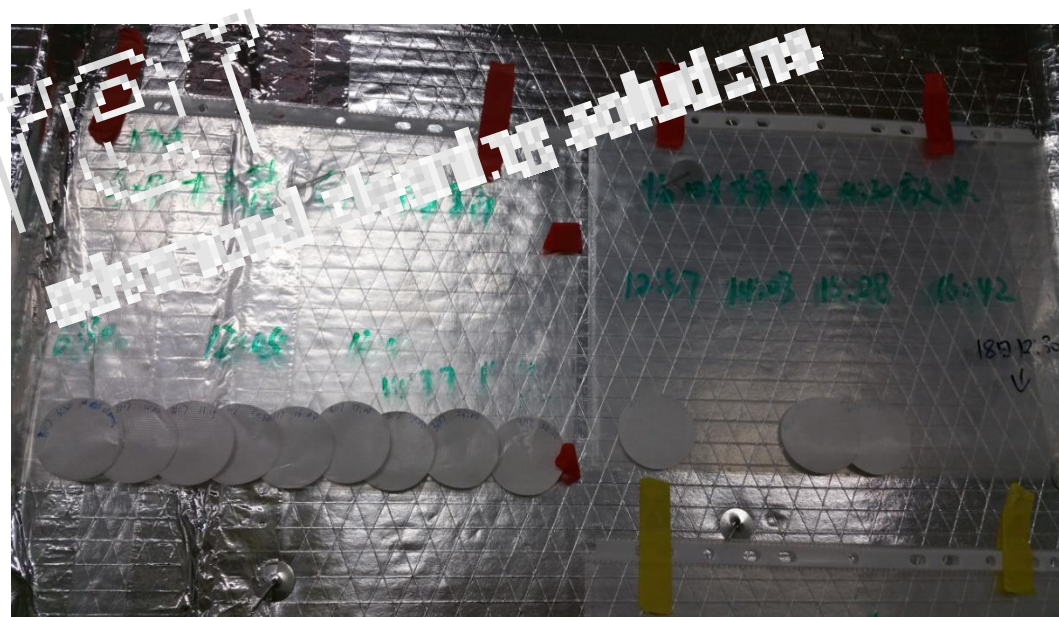
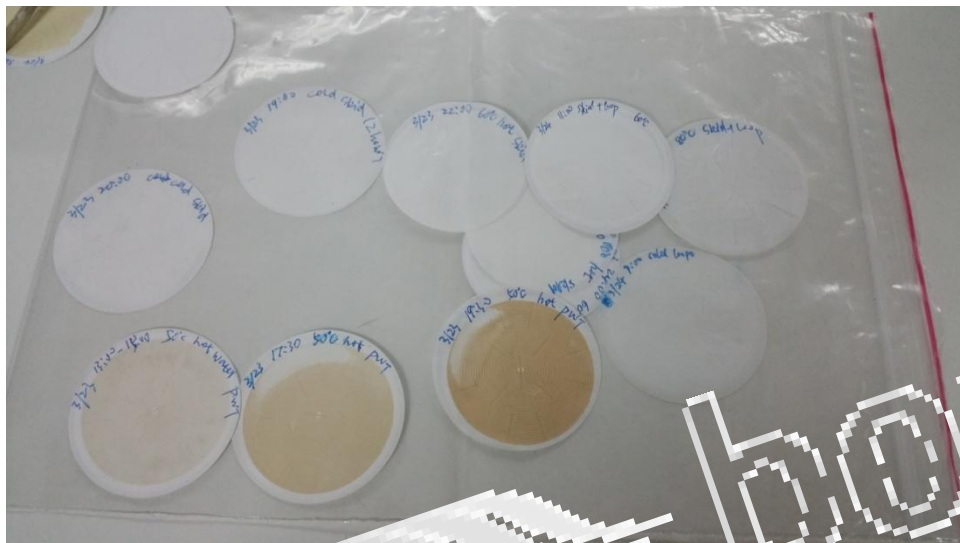
引入了颗粒物进入药物成品的风险。

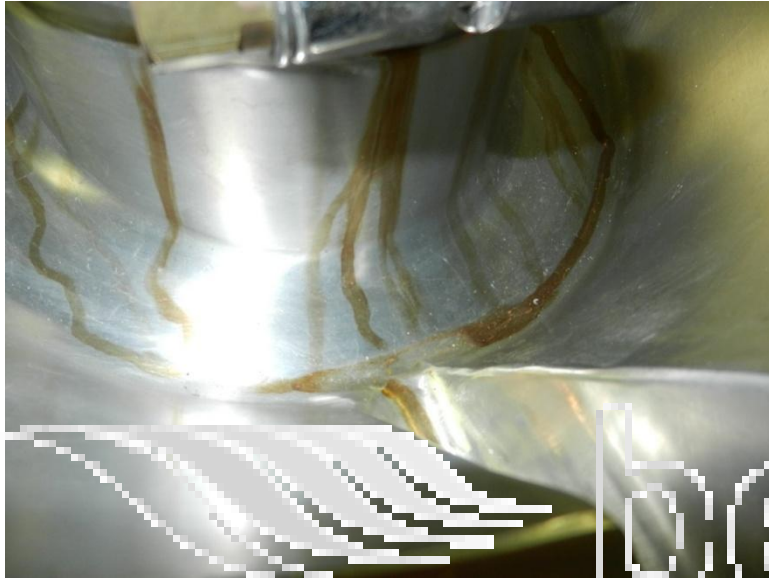
在制药工业中任何药品以外的颗粒污染物都是危险的，尤其是在注射用药物生产中。更多问题在于：

- 有可能释放导致过敏的颗粒（例如含Ni的氧化物颗粒）；

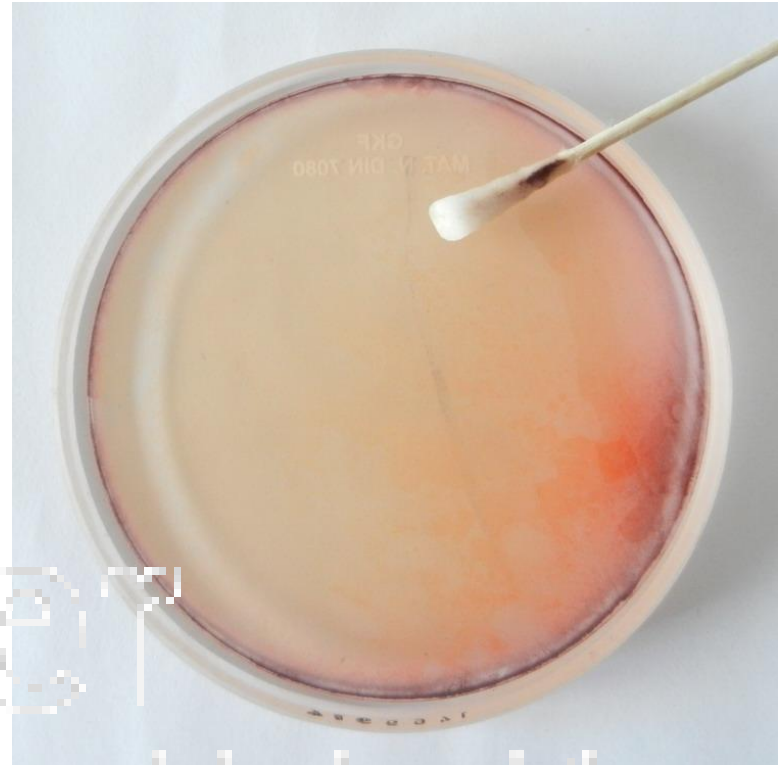


风险所在 (II) ——严重影响水质





WFI储罐溢流出的水



会迁移到其他材料上，例如玻璃

borer

advanced cleaning solutions

风险所在（II）——为什么不容易监测



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（III）——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！

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！**)

现有去除铁丹红方法：

现有方法主要是：**氧化法（酸性）**

- 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。

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（波洱产品的研发依据）

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：
deconex DEROUGE 系统
采用了全新的**还原法**。

我们使用还原剂和络合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

borer
advanced cleaning solutions

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需要至少需要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。



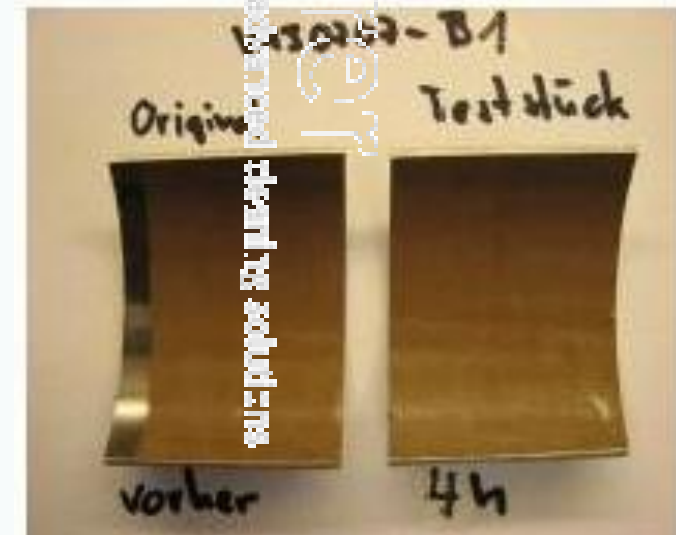
产品测试对比之一

波洱

deconex DEROUGE system



美国 某品牌 CIP ***



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

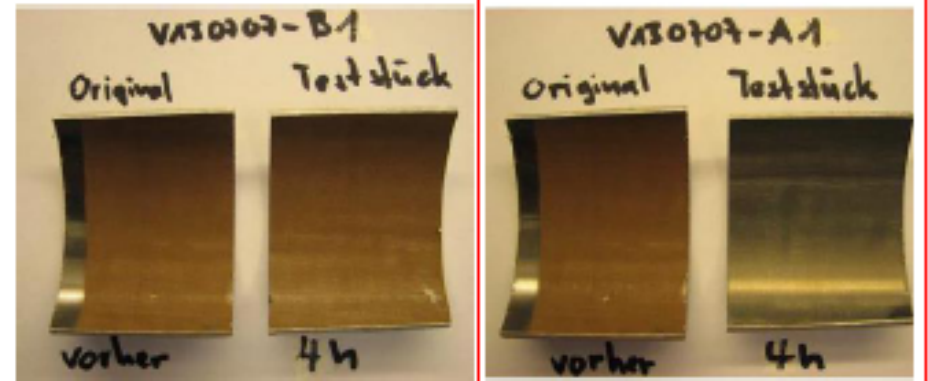
C组：
15%磷酸溶液+15%柠檬酸溶液
80℃，浸泡4小时



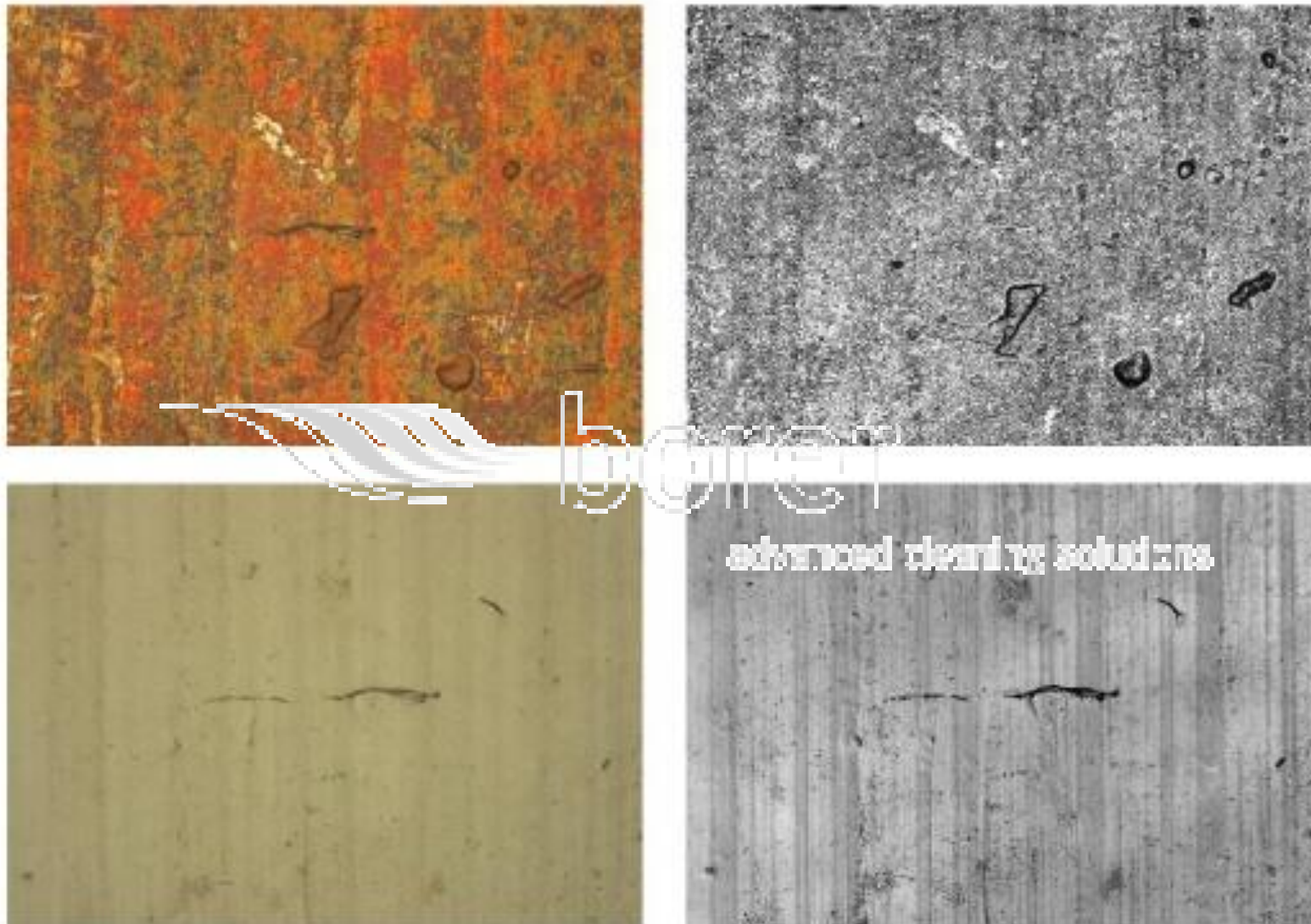
综合对比结果

	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



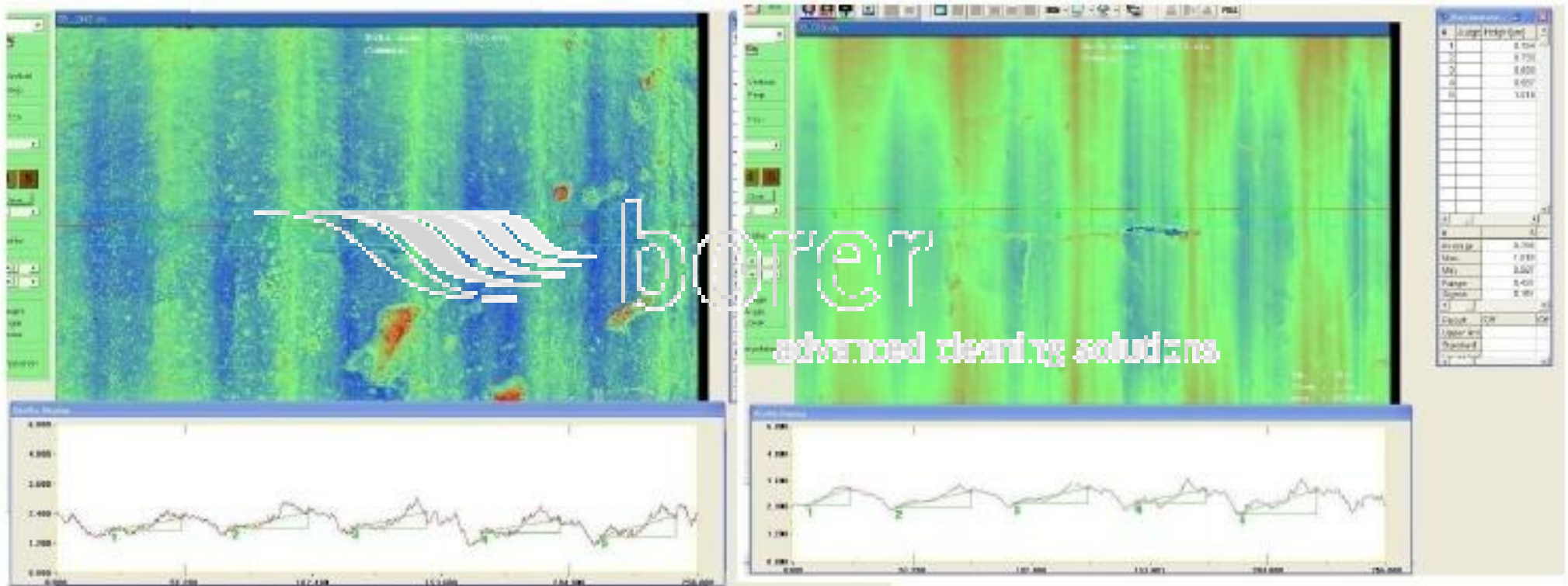
微观分析对比——显微拍摄



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

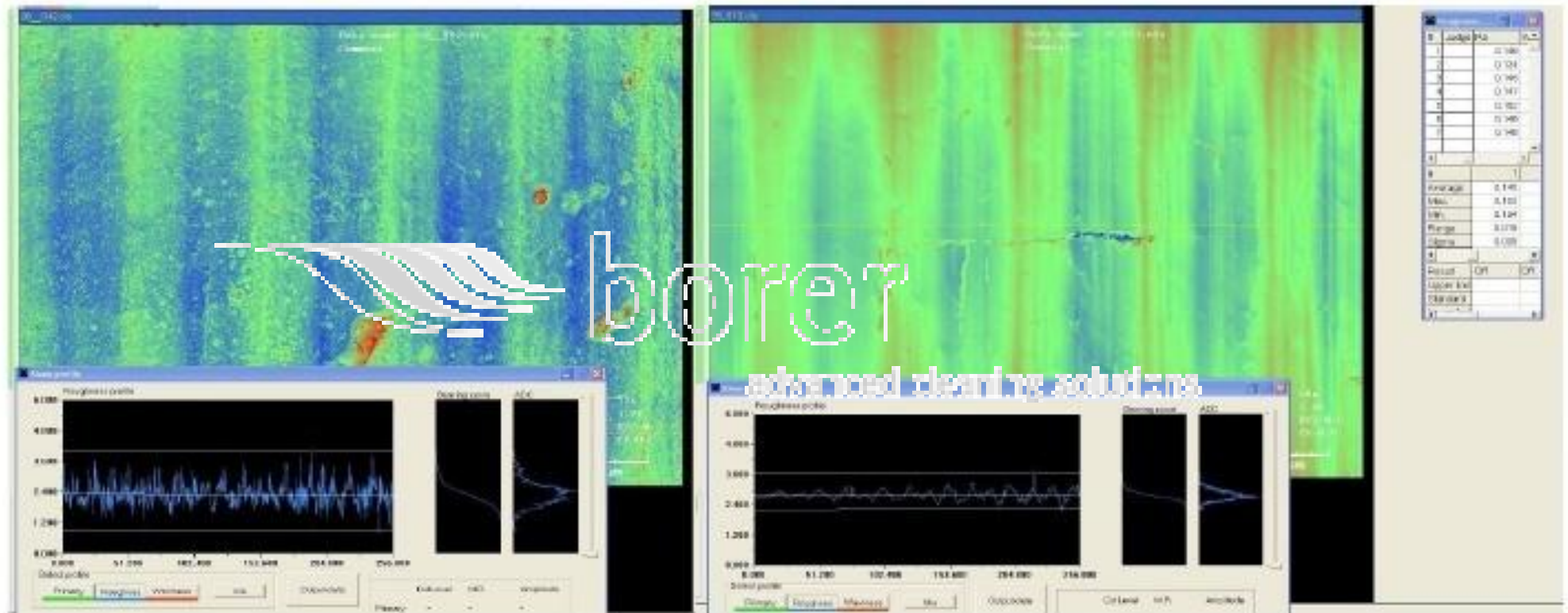
微观分析对比——元素谱图分析

Before/after pH-neutral derouging treatment



微观分析对比——表面粗糙度

Corrected for surface waviness error



去除铁丹红沉积后：

客户需要确定去除铁丹红沉积后没有化学残留！
经过工艺处理后设备应达到可验证的状态！

对于设备：

a) 分析方法：

实用性, 适用性, 应用, 支持

b) 设置可接受的限度：

明确水质 (满足药典), 给出通常的接受限度, 或者按照客户实际情况设定检测限度。

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？

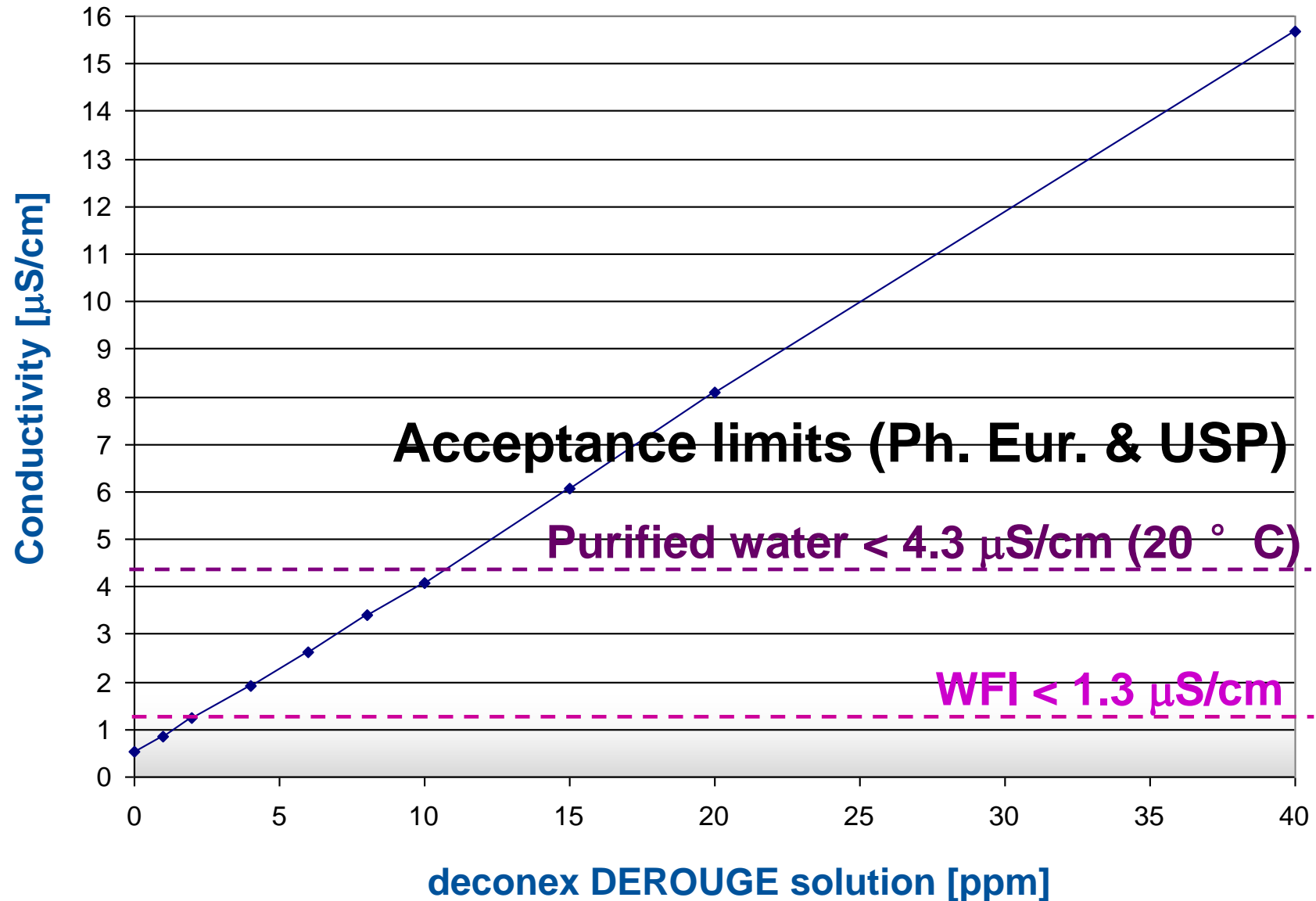
完成漂洗过程以后。

如何取样？

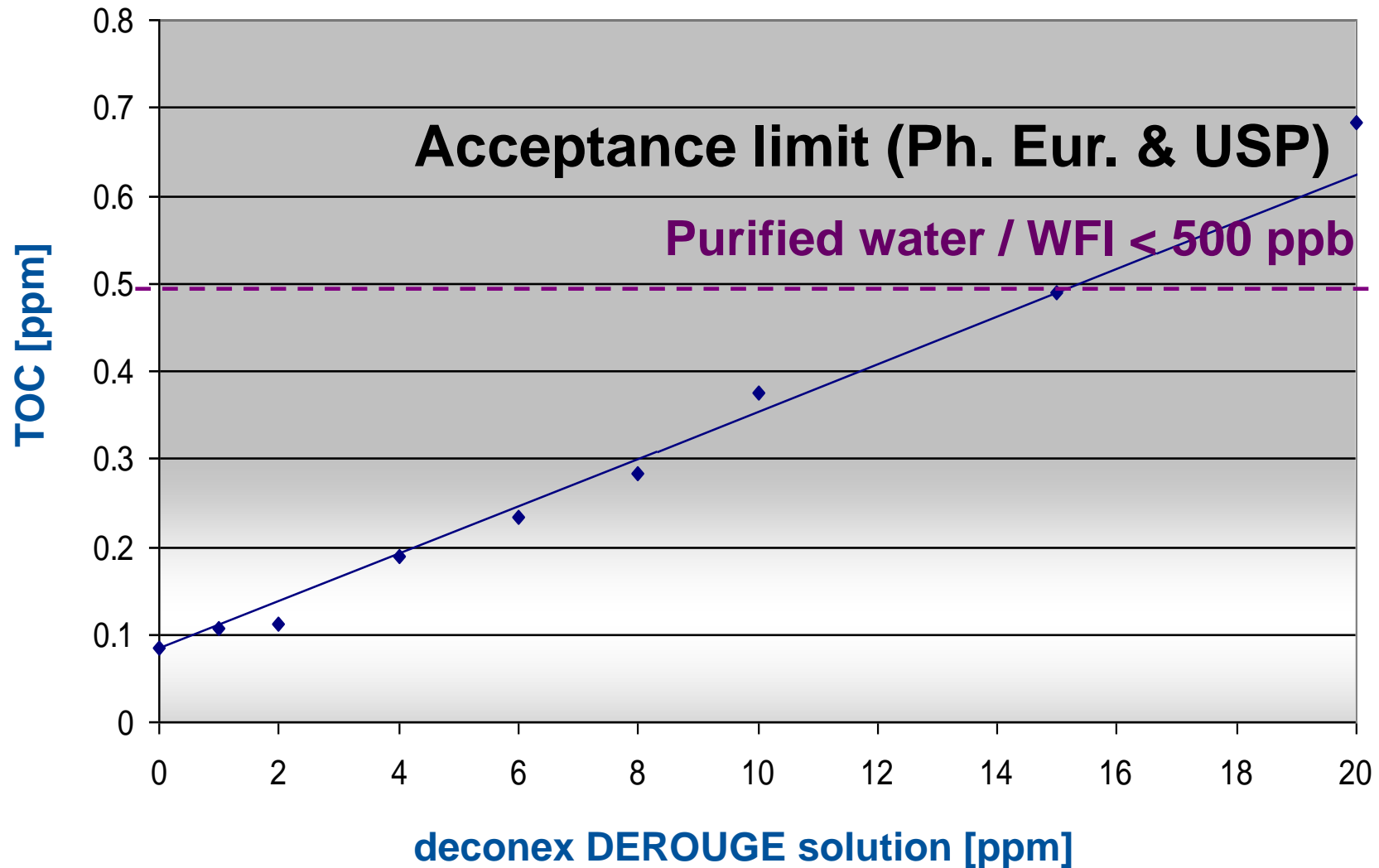
样品可以是：

- 最终漂洗水

20°C 时注射用水和纯化水的电导率



TOC 总有机碳



小结：去除铁丹红的关键

我们的主要目的在于：

- 定期做良好的维护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：

- 金属氧化物颗粒向其他生产设备转移，污染产品！
- 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！



一种去除铁丹红的创新方法

段文平先生
 新华医疗制药科技集团总经理
 兼山东新华制药装备有限公司
 董事长/总经理

“新华医疗致力为客户打造专业化、自动化、信息化、智能化的制药装备整体解决方案，为客户提供制药工艺、制药装备、制药工程全方位服务。” 22

ISSN 1674-5922



Vogel 弗戈工业传媒

行业观察 12

德国ACHEMA
 开启制药创新之旅

对话 28

GEA工程
 创造美好生活

生产现场 47

模块化自动化可移动
 GMP 洁净室

生产现场 > 过程技术与工艺

一种去除铁丹红的创新方法

在现今制药领域普遍使用的 316 和 316L 级别的不锈钢设备中，经常会出现材料由最初的银白光亮逐渐变为黄色、红色、褐色甚至金色、黑色等现象，这就是“铁丹红 (rouge)”现象。本文介绍了如何安全、中性、快速去除不锈钢设备的铁丹红沉积层。

文 / Dr. Lorenz Egli, Sherry Tong (童雪萍)

PROCESS-TIP
 更多信息请访问
pharm.vogel.com.cn
 反馈编码: A181270

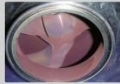
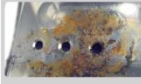
在现今制药领域普遍使用的 316 和 316L 级别的不锈钢设备中，经常会出现材料由最初的银白光亮逐渐变为黄色、红色、褐色甚至金色、黑色等现象，这就是“铁丹红 (rouge)”现象。这里之所以我们不称之为“锈 (rust)”，是因为铁丹红沉积层的形成机理，组成成分和结构特点都与锈有明显区别，表一是二者对比。

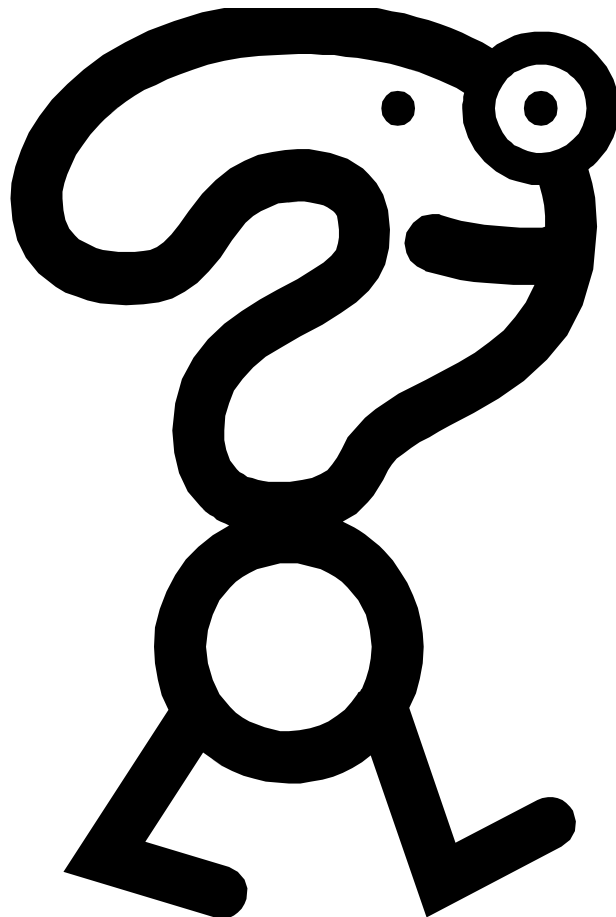
不锈钢表面状态是可以使用多种固相表面分析方法进行精确检测的，例如 X 射线电子能谱、扫描电子隧道显微镜、Auger 电子能谱、微化学分析电子能谱、反射光度法等。这些方法的共同特点是，均需在材料表面取微量样本，吸收进仪器再进行检测，即有损检测。因此这些方法均不适用于在用的制药设备，会对设备造成潜在的材料损伤风险。目前适用于现场判断铁丹红程度的方法仅限于目测，目视直接观察或使用内

窥镜进行管腔观察，通过颜色和可擦拭程度来判断铁丹红的级别，这一做法已经被行业接受为简单、定性判断铁丹红的方法之一。

铁丹红的形成和分级
 铁丹红现象不是一蹴而就的，而是随着时间和工作条件变化逐步累积形成的，因此我们可能在

表一 rouge 和 rust 的区别

对比项	铁丹红 Rouge	铁锈 Rust
外观颜色	呈现多种颜色，黄、橙、红、褐、蓝、紫、金、黑、彩虹色等	黄、褐、黑
形成机理	主要是钝化层破裂后形成的活性元素比氧化层，铁元素大量富集于表面，高温、低氧环境、氧化物颗粒、物料残留等是主要原因	主要是未钝化的表面在氧化条件和水的作下，直接生成铁的氧化物。
组成成分	氧化铁、氧化亚铁为主，少量氧化铬和氯化铁等	氧化铁的水合物为主，很少量其他金属氧化物
颗粒大小	颗粒小，直径在 0.01-50 μm 之间	比较大，一般为 10 μm 以上
表面粗糙度	变化幅度不是很大，触摸几乎没有颗粒感，擦拭时有细微颗粒脱落。	粗糙度严重变化，目测和触摸均可明显感知。
结构特点	呈现大面积均匀涂层分布，厚度很薄，大约在 2-5 μm 之间，在边缘、密封缺陷处可能出现厚层堆积，氧化颗粒基本呈圆形或椭圆形。	呈现点状、片状或块状，不均匀，比较厚，通常在 0.1mm 以上，颗粒大且形状不规则，基本呈圆形或椭圆形。
图片示例		



Thanks for your attention!

感谢各位关注！