
洁净流体工艺系统红锈预防

洁净流体工艺系统是红锈滋生的重要场所,红锈的生成可能是由于在系统生命周期各个阶段的某些不良因素导致,因此红锈的预防策略也应贯穿系统的整个生命周期。故而,分析如何预防红锈滋生,需从设计阶段、施工阶段、运行阶段进行分析。

1. 设计阶段的预防

① 设计计算:

GMP 要求,水系统的运行能力不应超过其设计能力。计算主要包括:制水设备的产能、储罐容积、车间各使用点的使用时间、峰值流量和压力、管网长度和直径、泵流量和扬程、换热器能力计算等。

② 设计的运行温度:

中国 GMP 和欧盟 GMP 建议“注射用水可采用 70°C 以上保温循环”,对于纯化水系统而言,一般建议在正常运行时采用稍低温度(如 18-20°C)来抑制微生物的快速滋生。对于 70°C 以上保温循环的注射用水系统而言,虽然其微生物污染风险非常低,但是对于红锈而言,却是高生成风险。注射用水系统在设计时,其运行设计温度通常定于 80-85°C,有时甚至高度 90°C,在满足 GMP 和当地法规要求的前提下,降低其运行设计温度有利于延缓红锈的生成速率。

③ 抛光等级:

为了降低不锈钢表面粗糙度,通常需要对不锈钢表面进行抛光处理。抛光可以填充不锈钢表面毛孔、划痕以及其它表面缺陷,从而提高其疲劳阻力、腐蚀阻力。其中电解抛光能有效降低表明粗糙度,除去机械抛光引起的表明凹凸不平,同时能去除

表面游离的铁离子，提高表面的铬铁比，增加富铬钝化层，进而延缓红锈产生速率和降低风险。ISPE 推荐制药用水系统抛光度 Ra 不高于 $0.76\mu\text{m}$ 。ASME BPE 推荐制药用水系统的管道抛光度 Ra 小于 $0.6\mu\text{m}$ ，同时建议注射用水系统采用电解抛光处理。对于配液罐体建议内表面采用电解抛光处理，抛光度 Ra 小于 $0.4\mu\text{m}$ 。

④ pH 设定：

中国药典 2010 版对注射用水的 pH 要求为 5-7，pH 越小说明水溶液中 $[\text{H}^+]$ 浓度越大。当 PH 值小 7 后，随着水中 $[\text{H}^+]$ 浓度越大，将加大不锈钢表面的均匀腐蚀、电化学腐蚀、缝隙腐蚀、点腐蚀等反应速率，破坏不锈钢表面的钝化层，水中的氧气就会与金属中释放出来的 Fe 元素缓慢地发生化学反应并形成疏松的氧化铁，即红锈。因此，pH 值应当严格控制。

⑤ 防止微生物污染措施：

无论是制药用水系统还是配液系统，如果发生微生物污染，则需重行运行杀菌或消毒程序。而杀菌或消毒状态下又会促进系统内红锈的生成，因此制药用水系统和配制系统在运行、操作过程中，应当防止微生物污染，减少整个系统杀菌或消毒周期，进而延缓系统内红锈的生成。

⑥ 设备选型：

水系统的设备选型应当符合工艺要求，同时应当质量可靠，防止对系统内产生颗粒污染和微生物污染。

2. 施工阶段的预防

① 材料的选择：

流体工艺系统管道部件的首选制造材料应为 316L 不锈钢 (UNS S31603), 这种材料通常含有大约 65%到 75%的铁 (Fe)。316L 不锈钢材料可以基本满足所有的相关权威制造规格和标准。

② 材料的安装:

与系统材料的材质问题风险相比, 系统的安装质量对于系统红锈产生的风险更大。在管道安装过程中, 为了控制好工程质量, 以便提供符合要求的合格产品, 其首要的关键任务是要提供优质、安全、可靠的管道焊接接头, 对其焊接质量实施合理有效的全过程管理控制。

为了得到合格的焊接产品, 安装供应商应在对洁净管道实施焊接作业前做大量的准备工作, 以满足焊接作业的各种需要。在焊接作业准备阶段需按照相应的洁净管道和管件焊接标准程序相关规定选用具备相应资格证书的焊接操作员, 并根据制药流体工艺系统洁净管道施工的特点分别从焊接工艺、焊接设备、焊接材料及施工环境等多方面进行准备, 并对其准备情况进行有效控制。

③ 酸洗钝化:

制药流体工艺系统洁净管道的安装工作结束后, 应及时对系统进行酸洗钝化。虽然在安装前不锈钢部件可能比较洁净且具有完整的钝化层, 但是焊接会在焊缝和焊接的热影响区破坏掉钝化膜, 导致红锈现象过早出现。在焊接处和焊接热影响区的元素, 包括铬、铁和氧的分布情况会在金属熔化和钝化层再次形成的过程中发生变化, 这样铁的浓度就会升高, 铬的浓度则会降低。因此通过正确有效的酸洗钝化, 可使系统恢复或增强自然形成的富铬化学惰性表面, 即钝化膜。

3. 运行阶段的预防

① 控制循环水温：

考虑 GMP 对于注射用水的微生物抑制的建议，工程上推荐注射用水高温储存、高温循环分配系统的温度介于 75°C-85°C 为宜；该温度范围对微生物滋生与红锈滋生都能起到良好的控制作用。同时，温度过高也容易导致泵体发生气蚀并导致点腐蚀的发生，从而在泵腔内部产生大量的红锈并蔓延至全系统中。

② 控制产水水温

蒸馏水机的产水温度应当设置在合理的范畴，超过 100°C 的注射用水可能处于过热状态，其微观状态类似于高压的纯蒸汽系统，它会解离出 H^+ （即质子），质子呈流体状态，电化学腐蚀效应非常严重，其体积甚小且可以轻易穿透致密的钝化膜，对不锈钢钝化膜构成破坏。当注射用水的水质符合企业内控范围时，注射用水出水温度应尽可能的降低，以避免制备出温度过高的注射用水进行储存与分配系统，对储存与分配系统的换热器造成较大的冷却压力和红锈风险，同时也会导致企业的能耗增加。

③ 纯蒸汽温度与流速

纯蒸汽系统因温度高、流动性快等特征，在所有流体工艺系统中往往红锈现象最为严重。

纯蒸汽灭菌时，温度达到 121°C 以上即可，流速以 15-25m/s 居多，考虑到输送过程中的热损失，纯蒸汽发生器制备的纯蒸汽可能会适当的提高一些温度，但过高的温度与过快的流速会导致红锈的严重滋生，纯蒸汽分配管网一旦红锈爆发，会很容易污染下游设备（如配液罐、湿热灭菌柜等），系统在线灭菌后的颗粒物污染风险

非常严重。因此，企业需结合实际需求，合理控制纯蒸汽的运行温度与流速，并制定相应的除红锈维护保养机制。

④ 运行参数控制

a. 消毒与灭菌周期

常用的水系统消毒与灭菌方式有化学消毒、紫外线消毒、巴氏消毒、臭氧消毒、流通蒸汽消毒、过热水灭菌与纯蒸汽灭菌等。

部分采用热消毒/灭菌的企业为了绝对的安全，提高系统消毒与灭菌频次，结果水系统所处环境（温度和压力）的突变性导致系统承受交变载荷过载，钝化层腐蚀疲劳加剧，从而导致钝化层的物理强度，微观紧密性恶化，钝化层易受外界机械作用和化学作用的破坏，最后的结果是红锈快速滋生。

对于热消毒/热灭菌的系统，消毒/灭菌频率过高，也非常容易导致系统交变荷载过载，频繁的温差变化不利于钝化膜的稳定。

b. 停机处理

如果企业生产任务不紧张，考虑节能而不得不停产的话，可以采取如下措施来避免红锈的滋生和危害：在停产之前，应当对系统内部的生物膜、有机膜和红锈进行去除处理，并对不锈钢的表面进行修复，以保证在停产时间内，这三项风险源不再滋生；将水排尽之后，需要使用干燥的压缩空气对系统进行吹扫，使系统尽可能的保持干燥。吹扫之后，查看每一个用点、泵腔、罐底等其他局部最低点是否已经无水滴的残留；第一次吹扫结束后，过 24 小时之后，再使用压缩空气进行一次吹扫，并经过 24 小时再次进行确认；直到基本完全干燥位置；在停产结束，并在正式使用之前，应当再次对系统进行生物膜、有机膜和红锈进行去除处理，防止停产期间滋生的这些风险源对水质和产品质量造成风险；

为了尽可能的降低纯蒸汽用点红锈的滋生速度，建议的措施如下：使用之前操作要规范：先排掉冷凝水，以降低环境的腐蚀性程度；如果用点不常用，则应在纯蒸汽分配系统的标准操作规程中，明确注明定期对用点的冷凝水进行排放处理；制定纯蒸汽分配系统例行维护检查制度，重点检查疏水器的疏水能力

c. 罐体液位控制

罐体液位没过喷淋器将导致严重的红锈发生，因此，罐体液位不易过高，不可淹没喷淋球，导致喷淋球失效。建议措施：定期查看液位计的校验状态；高液位一般控制在 80%，即会关闭补水阀，并声光报警；

⑤ 过程分析技术

近年来，过程分析技术（Process Analytical Technology，简称 PAT）在医药化工行业越来越受到重视，包括美国 FDA 在内的官方机构正在积极推动应用 PAT 技术，力图实现 QbD（质量源于设计）理念，FDA 认为：“产品质量是通过设计赋予的，而不是通过最终产品检测出来的”。PAT 已经成为规范生产过程最优化的有效工具，确保规模生产的产品质量，在提高效率的同时减少质量降低的风险。

过程分析技术在制药用水系统中已经有了较为广泛的应用，例如，制药用水分配系统上一般都会安装温度传感器、压力传感器、流量传感器、臭氧传感器、电导率传感器和 TOC 传感器用于监测水质和运行状况。而近年来，微生物在线监测仪和在线锈蚀检测仪也实现了研发突破并被应用于现代化工业生产，在线锈蚀检测仪所提供的实时锈蚀速率和锈蚀累积量等参数，为除锈和钝化频率提供了有效的科学依据和实时评估。



扫描二维码，快速关注，咨询更多详情，请拨打 400-8121-586 联系我们！