

红锈产生的机理和表征

孙永劼，柳毅，鲍京旺

前言

在无菌制品的生产中，微生物污染的机理与控制措施已得到了制药界的广泛研究。对于制药洁净流体工艺系统而言，微生物污染与颗粒物污染均是药品生产过程中至关重要的风险控制点，红锈作为一种可能导致颗粒物污染的污染物，应进行特别关注。

背景

近期，FDA 发布了针对某些企业的设备清洁维护发布了 483 警告信，摘录如下：

案例一：你们公司没有根据产品的性质，对设备和容器具进行清洁、维护、消毒或灭菌：

调查员发现多处标示为易清洁的设备存在有色残留和（或）状态不佳；

例如，XX 设备上有白色残留物，在它的一个内部垫片上也有。调查员还发现该垫片上有缺口，可能导致工艺物料积累.....

你们的答复表明，你们对该残留物进行了取样分析，对化学和微生物污染物进行鉴定和量化分析，结果符合微生物特性。你们公司将该白色残留归因于“设备表面抛光”和“清洁后水滴干涸”。

案例二：你们公司在生产、工艺、包装等环节未能按照适当的规程进行设备维护。比如，用于药品纯化的不锈钢阀门和层析柱的产品接触表面未能进行适当的维护。你们从未对层析柱内表面进行过适当的维护以防止因**金属腐蚀对细胞培养产生极为不利的影响**。在你们的层析柱的内外表面均发现了可见的红锈.....

红锈的介绍

红锈，是在各行业中都很常见的金属腐蚀现象，每年都会给企业带来不小的经济损失。它是

一种附着在不锈钢表面的橙色、红色或黑色的腐蚀产物，以氧化铁、镍铬等金属化合物为主要成分。

红锈的类别

红锈一般被分为三类：

I类红锈是迁移型红锈，呈黄色或橘黄色，它的特点是易迁移易脱落，易去除但是也易反复，微观形貌呈颗粒状。

II类红锈，可以说是制药行业最常见的红锈，呈红或红棕色，紧密附着在不锈钢表面，破坏系统的光洁度，随着集聚程度有脱落的风险。在奥氏体晶粒和晶界上呈簇状生长。

III类红锈，是我们最不愿意看到的红锈，它带有磁性，极难去除也很难脱落，它像一张致密的网覆盖在整个不锈钢表面，一般只在纯蒸汽系统中出现。

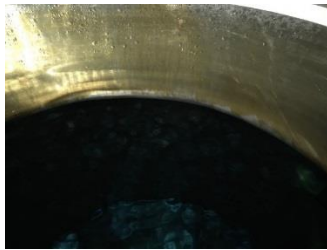


图 1 I类红锈

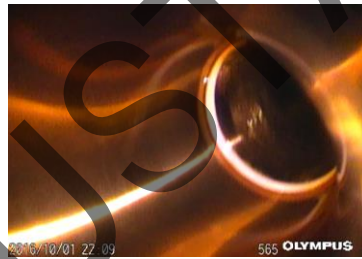


图 2 II类红锈



图 3 III类红锈

红锈危害

1. 红锈与法规符合性

中国 GMP 第一百零一条 应当按照操作规程对纯化水、注射用水管道进行清洗消毒，并有相关记录。发现制药用水微生物污染达到警戒限度、纠偏限度时应当按照操作规程处理。

美国 21 CFR (联邦法典) 第 I 章，第 211 部分，D 亚节-设备，211.65 (a) 节“设备的清洁和维护”中写到“设备和器具需要按照适宜的时间间隔定期清洁、维护和消毒，来避免能够改变药品的安全、鉴别、效力、质量或是纯度使其超出官方或其它已经建立的要求的故障或是污染。”

ICH Q3D 元素杂质指南于 2018 年 1 月开始实施，根据指南内容，制药商不应从辅料或原料药供应商那里获得的信息来完成所要求的风险评估。相反，应该依靠自己的内部检测计划或公开文献。如果需要对某元素杂质进行控制，指南就要求制定元素杂质专用方法。这时，将不会接受非金属性的重金属药典方法。

2. 产品危害

红锈与可见异物

注射剂中的可见异物按类别可分为可溶性和不可溶性两种。不可溶性可见异物包括玻璃屑、纤维、橡胶、涤纶、昆虫、红锈颗粒等等。根据可见异物的来源不同，其可能携带大量的微生物，给药品造成严重的污染。

红锈与不溶性微粒

不溶性微粒的来源很多，并类似于可见异物的来源。制造商需要提高生产环境的空气洁净度，还需要严格把控原辅料的质量，更要对不锈钢表面的脱落物及红锈进行及时处理。

3. 工艺危害

①电导率和 TOC 铁氧化物会以 0.1~10 μm 之间的粒径，以金属胶粒的形式在流体中扩散。铁氧化物会吸附正电离子，故而表现出带正电的特征。如果水中的铁氧化物胶颗粒过多的话，水中电导率会有一定的增加；同时，带电胶粒还会影响 TOC 指标。

②微生物 制药用水系统中的微生物主要是以生物膜的形式存在于系统的内表面，制药用水系统的表面光洁度与微生物污染风险息息相关。红锈的滋生会对不锈钢的表面光洁度带来很大的破坏，给微生物提供滋生的温床，从而导致生物膜形成，并引发微生物指标超标或内毒素超标。

注射用水红锈产生的机理和表征

本文以注射用水为例，对红锈产生的机理和表征进行说明。

注射用水系统中常见的红锈为II类红锈，下面就注射用水系统中红锈的产生机理进行阐述。

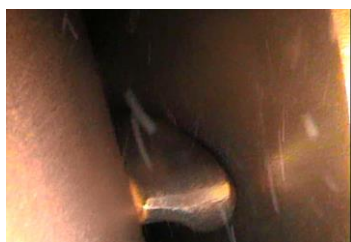


图 4 泵腔 1

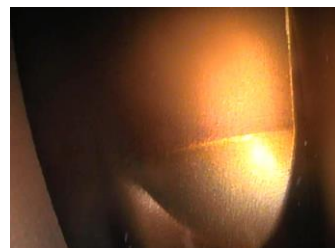


图 5 泵腔 2

以上两图为某注射用水系统循环泵泵腔内部照片，循环泵中流体温度高、流速快、压力分布不均匀且极易发生气蚀现象，以点腐蚀及高温腐蚀为主要机制而产生的红锈在系统运行初期即布满泵体内腔，并快速形成全面腐蚀。

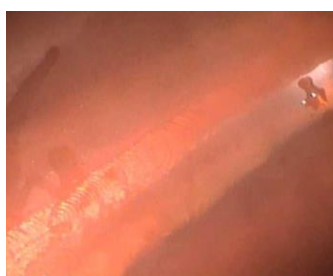


图 6 焊道及其热影响区

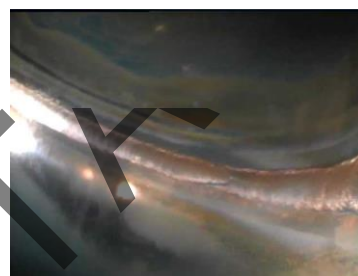


图 7 焊道及其热影响区

以上两图为某注射用水系统中管道焊缝内部照片。焊道在焊接成型过程中，其熔池及两侧热影响区部分材质经过熔化再结晶过程，由于结晶过程中不充分的自发热处理，其晶型由致密的奥氏体结构变为马氏体及其他非致密排列的疏松微观结构，因此焊道的抗腐蚀性能与奥氏体相比显著降低，一般管道内部的红锈均首先发源于焊道及其热影响区。



图 8 喷淋球外表面



图 9 喷淋球内表面

以上两图为某注射用水系统储罐喷淋球外表面以及球体内部表面照片。喷淋球内外表面被红

锈覆盖，喷淋球内外表、喷孔因压力分布不均匀产生明显的应力及高温腐蚀红锈。

总结

红锈不可避免，红锈的存在严重影响药品安全。制药系统中普遍的红锈现象应该得到重视，近年来，药监组织已开始针对各类制药产品中的可见异物要求相关药企进行管控，红锈现象也因此愈发受到行业的密切关注。

我们将推出红锈系列文章，介绍红锈危害、预防措施、去除方法等。

JUSTA