

Anforderungsprofil für WFI Pumpen

Rainer Pfeffer, PHILIPP HILGE GmbH & Co. KG, Bodenheim

1. Die Medien

Wasser ist nicht nur der Stoff, aus dem alles Leben auf unserem Planeten entstanden ist.

Wasser bedeckt auch zu _ unsere Erdoberfläche und ist das wichtigste Element für Mensch, Tier und Natur.

Das in der Natur vorkommende Wasser ist je nach Herkunft mehr oder weniger stark verkeimt und auch unser Trinkwasser bedarf eines Aufbereitungsprozesses, um es als Ausgangsstoff für pharmazeutische Lösungen, Puffer, Detergenzien, als Lösungsmittel in der Biotechnologie und im Bereich der Medizintechnik - wie für die Dialyse, Parenteralia und Infusionslösungen - einzusetzen.

Dieses sogenannte Reinstwasser nach DAB 10 (aqua ad injectabilia) oder Wasser für Injektionszwecke WFI (Water for Injection) wird aus Trinkwasser oder gereinigtem Wasser hergestellt. Es muß pyrogenfrei sein und steril mit einer Grenzkeimzahl von <10 KBE/ml.

Ausgehend von der klassischen Destillation, gibt es heute mehrere Verfahrensschritte, um letztlich Reinstwasser entsprechender Qualität zu erhalten.

Eine große Rolle für die Sicherstellung der Qualität einer Pharmaanlage und speziell von Reinstwasseranlagen für WFI spielt die Auswahl der Werkstoffe, die Leitungsführung und Regeltechnik, die Sterilisations- und CIP-Fähigkeit der verwendeten Bauteile wie Rohrleitungen, Armaturen und Pumpen sowie die Konstruktionsmerkmale der Anlagenteile.

2. Das Anforderungsprofil

Pumpen für den Einsatz in Reinstwasseranlagen (WFI), Anlagen der pharmazeutischen Industrie, der Biotechnologie und der sterilen Verfahrenstechnik, sind global anderen Gesetzmäßigkeiten und höheren Sicherheitsmaßstäben unterworfen.

Sie müssen trotz einfacher Bedienung ein Höchstmaß an biologischer Sicherheit bieten und dürfen durch ungünstige Hydraulik keine negativen Einflüsse auf empfindliche Produkte ausüben.

Im europäischen Bereich wurden mit dem Entwurf der "DIN EN 12462 Biotechnik", Leistungskriterien für Pumpen, die ersten konkreten Definitionen hinsichtlich der Reinigungs- und Sterilisationsfähigkeit, der Leckdichtheit, der Werkstoffe und deren Oberflächen sowie konstruktive Details in Bezug auf die CIP-/SIP-Fähigkeit von Pumpen aufgestellt.

Konkret wird hier auf die Oberflächenrauigkeit des in der Pumpe verwendeten Edelstahles eingegangen und die elektrochemische Endbehandlung als optimale Voraussetzung für eine glatte und partikelarme Oberfläche herausgestellt.

Konstruktive Details, wie das Verhältnis von Länge zur Breite bei Spalten, werden mit $\leq 1,5$ definiert und das Verhältnis von Länge zum Durchmesser bei Toträumen mit ≤ 2 angegeben.

Auch wird in diesem Normenentwurf auf anzuwendende Tests hingewiesen, die die Reinigbarkeit von Anlagenteilen für die sterile Verfahrenstechnik zertifizieren, wobei diese bisher weitgehend mit der von der EHEDG geschaffenen Testmethode konform gehen.

Einen weiteren Nachweis, daß die Grundregeln der hygienegerechten Konstruktion beachtet worden sind und eine Reinigbarkeit der Komponenten sichergestellt ist, hat die Fachabteilung „Sterile Verfahrenstechnik im VDMA“ mit dem Lehrstuhl für Maschinen und Apparatekunde der TU München/Freising Weihenstephan entwickelt.

Dieses Prüfsystem mit der Bezeichnung „QHD“ - Qualified Hygienic Design - gliedert sich in zwei Prüfstufen.

Stufe 1 beinhaltet den theoretischen Nachweis der hygienegerechten Konstruktion und die Stufe 2 wird mit einem vom Lehrstuhl entwickelten Standardtest verifiziert.

Diese Testmethode beruht auf dem sogenannten ATP-Test, wobei die Biolumineszenz als Indikator für die Verunreinigung von Oberflächen dient.

3. **Das Sterildesign**

Kriterien für die Reinigbarkeit von Pumpen sind in erster Linie die reinigungsfreundliche Konstruktion, die spaltfreie Ausführung aller Innenteile und die Totraumfreiheit unter Beachtung des Verhältnisses von Länge zum Durchmesser, das zwischen 1 und 2 liegen sollte.

Dies gilt u.a. für den Dichtungsraum der Gleitringdichtung und die Anordnung, Anbringung und Dimensionierung der Restentleerung mittels eines Membranventils.

Ebenso in die Kriterien für die Reinigbarkeit mit eingebunden ist die Oberflächentopographie der verwendeten Materialien im Hinblick auf die physikalischen Eigenschaften und möglichen Lebensräume für Keime.



Bild 1: Gemü-Entleerungsventil

Die Edelstahlkreiselpumpen der Euro-HYGIA[®]-, Contra- und HYGIANA HT - Baureihen erfüllen diese Anforderungen hinsichtlich der Reinigbarkeit (CIP), Sterilisierbarkeit (SIP) und Konstruktion in vollem Umfang.

Dies gilt ebenso für die verwendeten Materialien und deren Oberflächenbeschaffenheit, die für den Bereich der Pharma- und Biotechnik nach DIN EN 12462 zum europäischen Standard werden.

Die CIP-fähige und sterilisierbare Wellenabdichtung ist frei im Produktraum angeordnet und weist eine nach hygienic design angeordnete O-Ring-Abdichtung zum Gehäusedeckel und Laufrad auf.

Diese sterile Dichtungsstruktur ist sowohl in einfach wirkender als auch doppelt wirkender Tandem-Anordnung lieferbar.

Die Gehäuseabdichtung ist nach den Kriterien der Steriltechnik spaltfrei eingesetzt.

Alle Dichtungsteile und verwendeten Werkstoffe sind FDA konform.

Die Edelstahlkreiselpumpen der Euro-HYGIA®-Baureihe, im Leistungsbereich bis zu 200 m³/h und Förderhöhe bis zu 70 m und der Contra Baureihe, im Leistungsbereich bis zu 165 m³/h und Förderhöhe bis zu 55 m wurden auch nach den Vorschriften der European Hygienic Equipment Design Group (EHEDG) auf ihre Reinigungsfähigkeit geprüft und anerkannt.

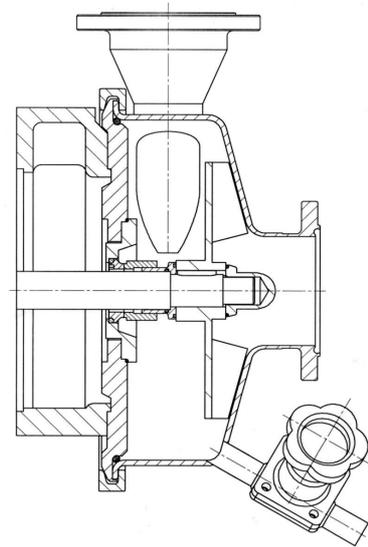


Bild 2: Schnittdarstellung der Euro-HYGIA® im Steriltandem

Diese Untersuchung hat das international anerkannte niederländische Forschungsinstitut TNO in Zeist durchgeführt, wobei das Prüfergebnis nicht nur bestätigte, daß die Pumpen rückstandsfrei im CIP-Bereich zu reinigen sind, sondern im Gegensatz zum Referenzrohr keine Restverunreinigung mehr nachzuweisen war, eine absolute Gewährleistung für die Sicherheit einer sterilen Prozeßführung.

Daneben ist das Haus HILGE auch berechtigt, das QHD-Zeichen der Fachabteilung für Sterile Verfahrenstechnik im VDMA zu führen. Dieses QHD-Zeichen können die Unternehmen führen, die die Grundlagen einer hygienegerechten Konstruktion umsetzen und nach den Richtlinien der QHD-Qualifizierung über entsprechend autorisierte und ausgebildete Mitarbeiter verfügen.

4. Die neue Baureihe Contra

Neben der Euro-HYGIA® Baureihe wurde von HILGE nach den Kriterien des Qualified Hygienic Design (QHD) die neue innovative ein- und mehrstufige Pumpenbaureihe „Contra“ entwickelt.

Diese neue Pumpenbaureihe wird entsprechend der Unternehmensphilosophie nur mit qualitativ hochwertigen Cr-Ni-Mo-Werkstoffen der low Carbon Qualität 1.4404 bzw. 1.4435 (316L) ausgeführt. Neben tiefgezogenem Material für die Umlenkstufen finden für die Laufräder, Druckstufen und Saugdeckel Schmiedewerkstoffe gleicher Qualität Verwendung.

Die Laufräder und Leitschaufeln der Umlenkstufen sind offen ausgeführt.

Die Abdichtung der Gehäuse und Laufräder erfolgt bei den mehrstufigen Pumpen unter anderem durch einen O-Ring gemäß den Kriterien des Hygienic Design, spaltfrei mit definierter Anpressung und metallischem Anschlag.

Dies garantiert eine absolute Reinigungsfähigkeit und Sterilisation bei CIP-/SIP-Prozessen und damit Sicherheit für den Anwender und Betreiber einer Anlage mit steriler Prozeßführung.

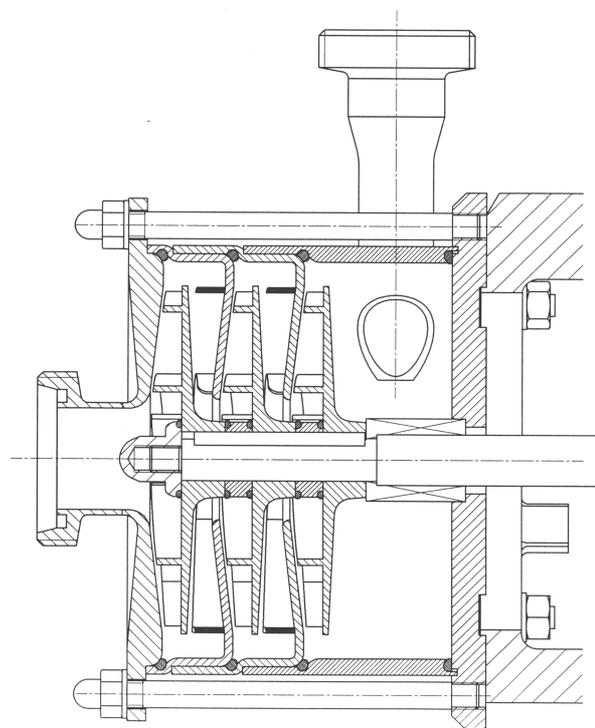


Bild 3: Schnittdarstellung der Contra (3-stufig)

Dem hohen Qualitätsstandard entsprechend, sind die geschmiedeten Laufräder in ihrer Kontur gefräst, was neben optimalem Wirkungsgrad einen sehr guten NPSH-Wert und eine hohe Laufruhe mit sich bringt.

Die gesamte Konstruktion, einschließlich der innen liegenden sterilen GLRD (die Pumpe ist auch mit einer doppelt wirkenden Dichtungsanordnung lieferbar), richtet sich ausschließlich nach den Kriterien der Qualified Hygienic Design (QHD, GMP, FDA) und ist auch nach diesen Kriterien zertifiziert.

Aufgrund dieser Tatsache und durch die Verwendung von absolut poren- und lunkerfreien Werkstoffen aus Cr-Ni-Mo-Stahl (316L) ist die Pumpe hervorragend für den Einsatz in der pharmazeutischen Industrie, der Medizintechnik sowie in Prozeßanlagen der Biotechnologie geeignet.

Spezielle Einsatzgebiete ergeben sich im Bereich der Reinstwasserförderung (WFI) sowie in Anlagen zur Herstellung von Parenteralien und Infusionslösungen.

Die Bauformen

Neben der klassischen Block-Ausführung mit verlängerter Edelstahlwelle, sowie der Ausführung der Pumpe in Prozeßbauweise auf Grundplatte mit Lagerblock, ist von großem Interesse, die Integration der neuen Contra mit dem Adapta[®]-Block von HILGE.

Dieser Adapta[®]-Block verbindet ohne Steckwelle mittels einer elastischen kurz-bauenden Serienkupplung alle IEC-Normmotore oder auch Nema-Motore für den US-Markt. Damit ist eine einfache Wartung gegeben, da der Motor ohne Zerlegung der Pumpe entfernt werden kann.

Folgekosten werden minimiert, dadurch dass das Nassteil in der Anlage belassen werden kann (Validierung).

Ein weiteres Kriterium im Bereich von aseptischen Prozessen ist die völlige Entleerbarkeit von Pumpen.



Weitgehend wird diese Entleerbarkeit von Pumpen mittels eines Membranventils an der untersten Stelle des Gehäuses vorgenommen.

Bild 4:
Die Blockausführung der
Baureihe Contra

Da diese Möglichkeit bei mehrstufigen Pumpen keine einwandfreie technische Lösung darstellt, wird die Contra, für diese Applikation in vertikaler Aufstellung angeboten.

Die vertikale Aufstellung garantiert eine absolute Restentleerung über den Saugstutzen.

Um ein restloses Abfließen der Flüssigkeit aus der Pumpe zu garantieren, wurden alle produktberührten Bauteile mit entsprechenden Radien und Schrägen versehen, einschließlich des Druckstutzen, der exzentrisch ausgeführt ist.

Die vertikale Aufstellung hat zusätzlich noch platzsparenden Charakter innerhalb einer Anlage, wobei die Adapta[®]-Bauform zusätzlich den Vorteil bietet, daß bei einer Demontage oder Montage des Motors die komplette Pumpe in der Anlage verbleiben kann.

Ein Vorteil, nicht nur bei aseptischen Prozessen, bei denen allerdings zusätzliche Sterilisationszyklen und Validierungen, die sich beim Öffnen oder Ausbau der Pumpe aus der Anlage ergeben können, entfallen.



Bild 5:
Die Baureihe Contra in der vertikalen Adapta[®] Ausführung

5. Die Materialien

Neben dem Anforderungsprofil der Konstruktion nach hygienischen Kriterien, spielt gerade im Bereich der pharmazeutischen Industrie die Auswahl der Materialien für die Qualität und Sicherheit bei der Prozeßführung eine entscheidende Rolle.

So werden für die Sterilpumpen der Euro-HYGIA[®], HYGIANA HT und Contra Baureihe ausschließlich rostfreie Cr-Ni-Mo-Edelstähle in der low carbon Walzstahl Qualität 316L eingesetzt.

Die produktberührten Oberflächen werden nach dem Fertigungsprozeß mechanisch geschliffen, poliert und entsprechend dem Oberflächenstandard der definierten Sterilklassen elektrochemisch endbehandelt.

Gerade das Verfahren des Elektropolierens ist für die sterile Verfahrenstechnik von ausschlaggebender Bedeutung, da eine nur mechanisch polierte Oberfläche mit ihren scharfen Spitzen und Tälern förmlich dazu geschaffen ist, kontaminierende Substanzen zu verbergen.

Daneben wird durch die scharfen Spitzen die aufgebaute und für die Korrosionsbeständigkeit verantwortliche Passivschicht negativ beeinflußt und u.U. auch unterbrochen, was die Werkstoffbeständigkeit gegenüber dem hochreinen Wasser negativ beeinträchtigen kann.

Beim Elektropolieren werden diese Spitzen eingeebnet und abgetragen, so daß eine wesentlich glattere korrosionsbeständigere und auch partikelarme Oberfläche entsteht.

Die Sterilpumpen der Euro-HYGIA[®], HYGIANA HT und Contra Baureihe sind in folgenden Oberflächen/Sterilstandards und Werkstoffen lieferbar, wobei die Oberflächenrauigkeit in Anlehnung an ISO 468, sowie DIN EN 12462, für die Biotechnik definiert wurde.



Bild 6: Laufblad im 3A3-Sterilstandard

6. **Ausführungs- und Sterilstandard**

- **3A1 - Hygienestandard**

Oberflächenrauigkeit $R_a \leq 3,2 \mu\text{m}$

Cr-Ni-Mo-Stahl und Schmiedestahl 1.4404 / 1.4435 (316L), elektropoliert

Option: Werkstoff 1.4404 / 1.4435, Ferritgehalt $\leq 3 \%$

- **3A2 - Sterilstandard**

Oberflächenrauigkeit $R_a \leq 0,8 \mu\text{m}$

Cr-Ni-Mo-Stahl und Schmiedestahl 1.4404 / 1.4435 (316L), elektropoliert

Optionen: Ferritgehalt $\leq 3 \%$

Werkstoff 1.4435 nach Baseler Norm mit Ferritgehalt $\leq 1\%$

Materialzeugnis nach 3.1B DIN EN 10204

- **3A3 - Sterilstandard**

Oberflächenrauigkeit $R_a \leq 0,4 \mu\text{m}$

Cr-Ni-Mo Stahl und Schmiedestahl 1.4404 / 1.4435 (316L), elektropoliert

Optionen: Ferritgehalt $\leq 3 \%$

Werkstoff 1.4435 nach Baseler Norm mit Ferritgehalt $\leq 1\%$

Materialzeugnis nach 3.1B DIN EN 10204

7. Ferritgehalt/Rouge

Die Korrosionsbeständigkeit der glatten Materialoberfläche und der Einfluß des Ferritgehaltes spielen bedingt durch die hohe Aggressivität des bei der Pharmaproduktion eingesetzten hochreinen Wassers eine entscheidende Rolle.

So werden in Reinstwasseranlagen Färbungen beobachtet, die von grün über gelb und rot reichen und durch die Analyse als Eisenoxid (Rost) identifiziert werden.

Diese Verfärbungen und auch z.T. Ablagerungen werden unter dem Begriff „Rouge“ zusammengefaßt.

Einige Untersuchungen weisen klar auf den möglichen Einfluß des δ -Ferritanteils hin, der oberhalb von 1% Ferrit in jedem Fall eine schlechtere Korrosionsbeständigkeit erwarten läßt.

Obwohl Cr-Ni-Mo-Stahl-Werkstoffe nach dem s.g. Schaeffler Diagramm deutlich im Austenitgebiet liegen, kommt es insbesondere bei Cr-Ni-Mo-Stahlguß zu ferritischen Partien, die auf feinen eisenreichen und chromarmen Phasen beruhen.

Das Auftreten dieses δ -Ferritanteiles liegt an dem Ablauf der Erstarrung der Edelstahl-Schmelze, bei der sich neben dem primär auftretenden austenistischen Gefüge noch ferritische Anteile ergeben.

Dieser ferritische Anteil führt dann bei hochreinem Wasser wie WFI, das nur gelöstes CO_2 enthält - wobei alle anderen Analysewerte unterhalb der Nachweisgrenze liegen - zu Rostansatz.

Dieser kolloidale „Rost“ (ferritisches Oxid) kann die Qualität des hochreinen Wassers derart herabsetzen, daß es unter die USI-Qualitätsnormen sinkt und für die Pharmazie und Biotechnologie unbrauchbar wird.

Dieses Phänomen, „Rouge“ überzieht bei WFI-Anlagen z.B. ganze Partien von Behältern, Pumpen- oder Anlagenteile, die nach bisherigen wissenschaftlichen Erkenntnissen (u.a. auch in den USA) Ferritanteile von über 5 % aufweisen und nicht der Qualität eines „low carbon“ Walzstahles von 316L mit definiertem Ferritgehalt entsprechen.

Hier ist es heute durchaus möglich, durch die Anwendung entsprechender Schweiß- und Bearbeitungsverfahren z.B. Pumpen in Werkstoffen wie 1.4435 mit einem

Ferritgehalt von $\leq 1\%$ zu liefern und auch den standardisierten Werkstoff AISI 316L (1.4404) im Ferritgehalt nach dem Verarbeitungsprozeß bei entsprechender Vorauswahl weit unter 5% zu halten.

Natürlich spielt beim Auftreten von „Rouge“ neben der Auswahl des richtigen Werkstoffes auch die Bearbeitung der Materialien und deren Nachbehandlung sowie die Endreinigung (Passivierung) der Anlage vor Inbetriebnahme eine wichtige Rolle.

Die Bekämpfung von „Rouge“ durch die permanente Passivierung ganzer Anlagenteile (heute ein durchaus üblicher Prozeß bei vielen Firmen der pharmazeutischen Industrie) ist zwar auch wirksam, stellt allerdings eine sehr teure Lösung dar.

Hier wird sich nur auf die Bekämpfung der Folgen, z.T. unsachgemäßer Anlagen- und Materialausführung, beschränkt und nicht an den beschriebenen Ursachen angesetzt.

Ein Umdenken scheint hier dringend angeraten.

8. Die Dichtungen

Die statischen und dynamischen Dichtungen sind neben der Anforderung ihres hygienischen Einbaues und Ausführung auch im Hinblick auf die Beständigkeit, die CIP- und SIP-Fähigkeit, und auf das Anforderungsprofil einer FDA-Konformität auszuwählen:

- Statische Dichtungen:
EPDM mit FDA-Konformität.
Optionen: PTFE, FEPS und Kalrez
- Dynamische Dichtung:
Einfachwirkende, zertifizierte Sterilgleitringdichtung
Option: doppeltwirkende Dichtungsanordnung mit interner oder externer Spülwasseranordnung
Werkstoffpaarungen: Siliciumcarbid/Siliciumcarbid, FDA konform

9. Die Anschlüsse

Die Pumpen sind so konzipiert, daß alle handelsüblichen Sterilanschlüsse nach DIN oder ISO und kundeneigene Varianten integriert werden können.

Standardmäßig sind folgende Anschlüsse vorgesehen:

- Sterilgewinde nach DIN 11864-1
- Sterilflansche nach DIN 11864-2
- Clampverbindung nach DIN oder ISO
- Tri Clover Tri Clamp

10. Die Dokumentation

Ein wichtiger Part für die Validierung und FDA-Zulassung einer Pharmaanlage ist die Dokumentation.

HILGE liefert für die Sterilpumpen der Euro-HYGIA[®]- und HYGIANA HT -Baureihe als zertifizierter Betrieb nach DIN ISO 9001 für die angegebenen Standards als Option:

- Werkszeugnis/Abnahmeprotokoll nach 2.2 DIN EN 10204
- Materialzeugnis nach 3.1 B DIN EN 10204
- FDA-Konformitätsbescheinigung der Dichtungsmaterialien und verwendeten Werkstoffe
- Meßprotokoll Oberflächenrauigkeit
- Meßprotokoll Ferritgehalt
- EHEDG-Prüfzertifikat
- QHD-Zertifizierung

11. Die Pumpe als integraler Regelbaustein im Prozeß der WFI-Anlage:

Die VE- oder WFI-Wasseranlage stellt durch prozeßbedingte Gegebenheiten unterschiedliche Anforderungen an die Pumpe.

So gilt es, bei der Pumpenauslegung die maximale Abnahmemenge plus Mindestströmung im Rücklauf zu berücksichtigen. Die daraus resultierende Fördermenge bildet die Grundlage für die Errechnung des Leistungsbedarfes der Pumpe.

Über weite Strecken arbeitet die konventionelle Kreiselpumpe dabei überdimensioniert. Dies trifft speziell für die Fälle „Anforderung von Teilmengen“ oder „ausschließliche Umwälzung“ wie beispielsweise Wochenendbetrieb zu.

Durch diesen hydraulischen Teillastbetrieb wird ein größerer Anteil der zur Verfügung stehenden Energie in Form von Wärme an das Produkt abgegeben.

Teils wird über Kühler diese Energieform wieder entnommen – jedoch ist diese Lösung verfahrenstechnisch paradox und wirtschaftlich nicht sinnvoll.

Viel eleganter ist die Möglichkeit, den unnötigen Wärmeeintrag zu verhindern. Über Nutzung von Frequenzumrichter zwischen Pumpe und Versorgungsnetz kann die Drehzahl und somit die Leistung der Pumpe stufenlos angepaßt werden.

Über druck- oder mengenabhängige Regelkreise wird jeder Bedarfsfall mit entsprechender Pumpenleistung versorgt. WFI-Loops mit wenig Bedarfsunterschieden können teils über Festfrequenzen (ohne Istwertaufnehmer) gelöst werden. Hierzu werden Drehzahlen empirisch ermittelt, im Speicher des Umrichters abgelegt und anschließend digital angewählt.

Durch Einsatz von Frequenzumrichter sind **Haltehöhe H** und **Fördermenge Q** einer Pumpe frei definierbar. Durch Überfahren der netzüblichen Frequenz wird der Wirkungsgrad der Pumpe bei kleinen Abnahmemengen deutlich verbessert.

Der Kostenvorteil durch Einsatz kleinerer Pumpen überwiegt die Mehrkosten eines Frequenzumrichters.

Jüngste Entwicklungen auf dem Leistungselektroniksektor ermöglichen die Verschmelzung der Bauteile Frequenzumrichter und Elektromotor.

Bei gleichen Anschaffungskosten für Frequenzumrichter, sind integrierte Varianten aufgrund des geringeren Anschlußaufwandes und Platzbedarfes (kein Schaltschrank notwendig) vorzuziehen.



Bild 7: Contra vertikal mit integriertem Frequenzumrichter

Die Verlagerung von Intelligenz aus dem Schaltschrank ins Feld wird mit dem Kapitel "Dezentrale Peripherie" beschrieben. Feldbussysteme verbinden einzelne Teilnehmer und erlauben Zugriff auf Funktionen und Daten von einer Leitebene aus.

Die Pumpe mit integriertem Frequenzumrichter ist für dezentralen Einsatz vorbereitet und wird im WFI-Loop zum transparenten Stellglied.

Sie bestimmt einen komfortablen und wirtschaftlichen Prozeßablauf.