

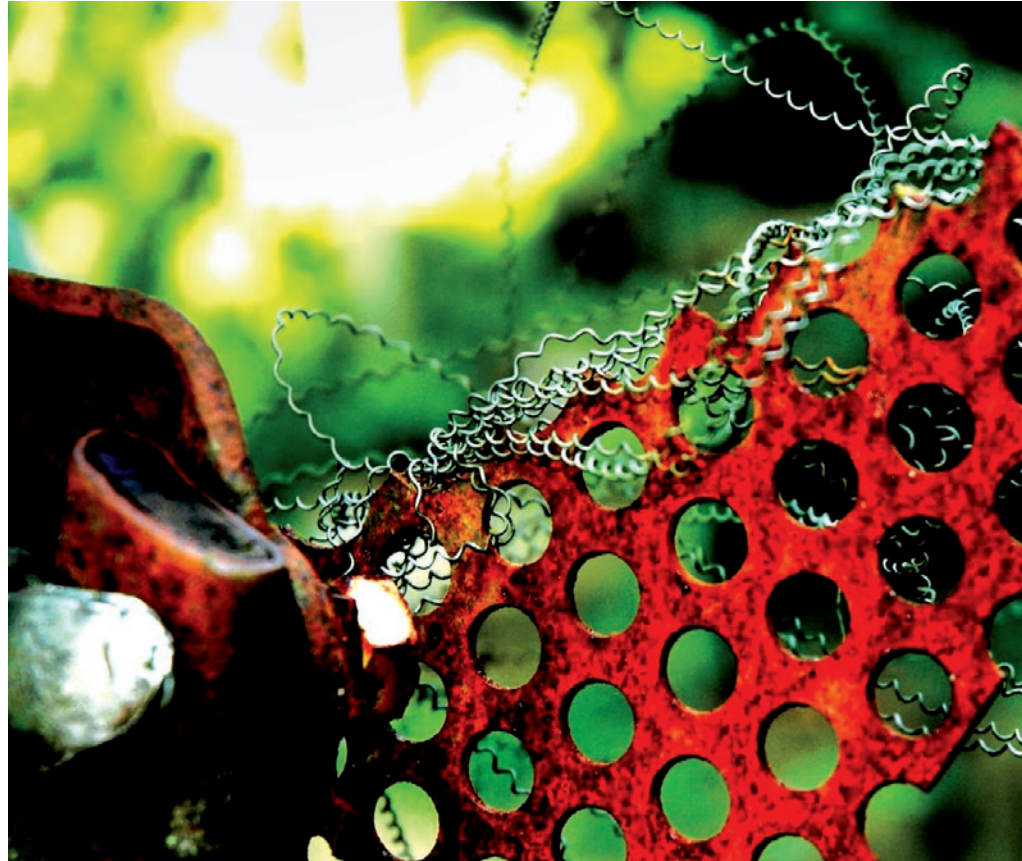
Anti-Rouging-Konzept für Pharmawasser und Pharmadampf

Vorbeugen statt Heilen

Surface films, typically red to brownish in colour, so called rouging, arising from the formation of iron oxide, in old and new hot water-systems, are detectable very often. Under GMP-aspects, particles based on heavy-metals, generate a risk and cannot be ignored. Reasons and the parameters influencing on this form of corrosion are well known. The System design does have an important influence. Inspectors want to see the Rouging – Aspect in the User Requirement Specification and the Risk Analysis. Periodic physical checks and chemical de-rouging has to be done.

Rote, braune und andersfarbige Ablagerungen aus Eisen-Verbindungen, in alten und neuen heißen Systemen, werden häufig gefunden. Das Risiko des Eintrages von Schwermetall-Partikeln in Arzneimittel, kann aus GMP-Sicht, unabhängig von ihrer Größe und ihrem analytischen Beitrag, nicht ignoriert werden. Die Ursachen und Einflußgrößen für diese Form der Korrosion sind genauestens bekannt. Das Anlagendesign hat großen Einfluss. Behördenvertreter fordern bei der Planung einer Neuanlage die entsprechende Berücksichtigung im Lastenheft, eine Risikoanalyse, regelmäßige Inspektionen und bei Befund ein chemisches De-Rouging [1].

Der GMP Leitfaden, die WHO Guideline Water of Pharmaceutical Use (Draft), die ISPE Baseline Water and Steam, die WHO Supplementary Training Modules on Good Manufacturing Practice verweisen auf das Thema. Rouging ist eine Form von Korrosion. Die beim Abwischen mit einem weißen Tuch gefundenen Partikel sind Eisenoxide, u.a. Hämatit und Magnetit. Selbst bei neuen WFI-Anlagen kann beim Weißtuchtest [2] bereits beim Durchfließen von wenigen Litern Destillat eine rote Verfärbung des Tuches auftreten. Die Beläge können bis in den Ansatzbehälter getragen werden. Sie führten kürzlich, ausgelöst durch einen Reinstdampferzeuger (s. Abb. 1), zum mehrwöchigen Stillstand einer Pharmaproduktion. Die Verunreinigung eines Produktes mit einem anderen Material, wäre sonst die Folge gewesen. Die Partikelgröße und die Belagdi-



cke von Rouging variiert zwischen $<0,1-10 \mu\text{m}$. Aus GMP-Gesichtspunkten und korrosionstechnischen Gründen besteht Handlungsbedarf.

Edelstahl Rostfrei – Rougefrei?

Die Edelstahllegierung 316 L (1.4404 und 1.4435) basiert auf Eisen. Durch die Anteile von Chrom, Nickel und Molybdän wird eine Passivschicht aufgebaut. Diese Passivschicht ist ca. 1–3 nm dick und schützt sehr gut vor Korrosion. Diese Schutzhaut wird ständig abgebaut (depassiviert) und aufgebaut (repassiviert). Aufgrund von Diffusion wandert Eisen in Richtung Passivschicht. Das Verhalten der Passivschicht kann durch zerstörungsfreie Messungen des Ruhepotentials überprüft werden. Eine Einschätzung des Verhaltens ist möglich [3]. Temperaturen unter 60–80 °C haben in der Regel keine Relevanz auf das Rougingverhalten. Temperaturen von 140–150 °C in Reinstdampferzeugern und 160–180 °C in Destillationsanlagen haben großen Einfluss, insbesondere in der Gasphase. Die Temperaturerhöhung führt zu einer Veränderung des chemischen Gleichgewichtes. In Potential-pH-Diagrammen (Pourbaix-Diagrammen) werden die Zusammenhänge dargestellt [4].

Korrosion entsteht durch die Zerstörung der Passivschicht. Lokale oder großflächige, typische Zerstörungen sind:

- Lochfraßkorrosion
- Spannungsrisskorrosion in Verbindung mit mechanischen Belastungen (Druck)
- Rouging
- Korrosion durch Fremdstroßbelegung

Korrosion in Reinstdampferzeugern und Destillationsanlagen sind keine Seltenheit.

Erfahrungen aus Sicht des Autors:

- Betreiber A: Spannungsrisskorrosion nach der fehlerhaften Einspeisung von Salzsäure ins Speisewasser eines Reinstdampferzeugers, nach vier Wochen entstand ein Totalschaden.
- Betreiber B: Reinstdampferzeuger, welcher jährlich nachgeschweißt wird.
- Betreiber C: Lochfraßkorrosion, insbesondere in der ersten Kolonne einer Destillationsanlage, nach einem Jahr Betriebszeit.



Abb. 1: Verunreinigung durch Rouging



- Betreiber C:
Spannungsrisskorrosion im Reinstdampferzeuger nach zwei Jahren Betriebszeit.
- Betreiber C:
6% Deltaferrit in Schweißnähten
- Betreiber D:
>9% Deltaferrit in Schweißnähten
Starkes Rouging in neuen Destillationsanlagen
- Betreiber E:
Lochfraßkorrosion an einem Vorwärmer. Hier wird die Verwendung von nicht geeignetem Isoliermaterial vermutet

Rouging und GMP

Den Behörden ist das Problem bekannt, jeder Betrieb ist aufgefordert eigene Strategien zu entwickeln. Konkrete Maßnahmenpläne sind zu erarbeiten. Auszüge vom Rouging Seminar am 21. Juni 2006 in Leimen [1]:

- Nach AMG gilt: Die Herstellung und Prüfung von Arzneimitteln muss nach dem Stand der Wissenschaft und Technik erfolgen
- EG-GMP-Leitfaden-Kapitel 3: Ausrüstung und Räume

Die Ausrüstung darf nicht zu einer Kreuzkontamination führen

- Folgerungen aus Kapitel 3 – Grundsätze
 - Im Rahmen der Anlagenqualifizierung sollte das Thema Rouging berücksichtigt werden
 - Wesentliche Elemente der Qualifizierung und des Betriebes im Zusammenhang mit Rouging sind: das Lastenheft/Pflichtenheft, die Risikoanalyse, die Wartung und Reinigung

- EG-GMP Leitfaden

3.36 Die Herstellungsausrüstung sollte so konstruiert sein, dass sie sich leicht und gründlich reinigen läßt

- Ist die Anlage so konstruiert, dass De-Rouging möglich ist?

3.37 Die zum Waschen und Reinigen verwendete Ausrüstung sollte so gewählt und eingesetzt werden, dass sie selbst keine Quelle der Verunreinigung darstellt

- Ist das Verfahren geeignet ?

- EG-GMP Leitfaden

3.38. Die Ausrüstung sollte so installiert sein, dass keine Gefahr eines Fehlers oder einer Verunreinigung besteht

- Welche Elemente der Ausrüstung (Wassersystem) beeinflussen die Rouging-Bildung?

- EG-GMP-Leitfaden Annex 1

35. Wasseraufbereitungs- und Verteilungsanlagen sollten so ausgelegt, konstruiert und gewartet werden, dass Wasser von geeigneter Qualität zuverlässig erzeugt wird

- EG-GMP Leitfaden

5.24. Arbeitsgänge und Verfahren sollten in regelmäßigen Abständen einer kritischen Revalidierung unterzogen werden, um sicherzustellen, dass sie weiterhin zu den gewünschten Ergebnissen führen

- Regelmäßige Revalidierung bzw. Requalifizierung
- Revalidierung/Requalifizierung als Maßnahme im Zusammenhang mit dem Rouging-Phänomen

- Vorstellungen eines Inspektors zur Revalidierung/Requalifizierung

- Die Zeitintervalle ergeben sich aus folgenden Zusammenhängen: Besondere Risiken wie z.B. Rouging

- WHO: Supplimentary Training Modules on Good Manufacturing Practice Kommentierung der WHO

- Rouging of WFI Systems. The high temperature of these storage and distribution systems seems to lead to a build up of a deposit known as rouge. Check to see if the manufacturer carries out a periodic physical check for this effect, and what steps are taken to remove the rouge. Sometimes repassivation is effective

- GMP Standards

ISPE Baseline Water and Steam [5]

- Rouge formation is controlled by passivation and by operating at lower temperature
- Evidence of the migration of rouging can be demonstrated by monitoring a system over a period of time
- In some cases, the rouging appears as quickly as a month or two after system start up.

- GMP – Standards

Collentro-Pharmaceutical Water [6]

- > Das Rouging-Phänomen scheint in hohem Maße anlagenspezifisch zu sein
- > Regelmäßige dokumentierte Inspektion der Anlage unter Beachtung des Rouging-Phänomens
- unter Umständen mindestens alle sechs Monate oder öfters
- je heißer das System, desto häufiger die Inspektion
- > Regelmäßige Repassivierung des Systems in Abhängigkeit von den Inspektionsergebnissen. (in der Regel alle 12–18 Monate)
- > Weitere Maßnahmen: Elektropolitur

- Erwartungen eines Inspektors

Risikoanalyse

> Wo liegt das Risiko ?

- Das Medium Wasser kann durch Eisenoxide und Schwermetalle (auch Partikel) verunreinigt sein
- Die Verunreinigungen könnten in das Produkt eingeschleust werden

Mehr oder weniger Rouging, wovon hängt das ab?

Temperatur

Der Dissoziationsgrad des Wassers wird durch Erhöhung der Temperatur vergrößert:

25 °C	pH 7,0
60 °C	pH 6,5
100 °C	pH 6,1
140 °C	pH 5,9
180 °C	pH 5,7

Als Technologie zur Herstellung von WFI werden heute fast ausschließlich Mehrstufen-Druckkolonnen-Destillationsanlagen eingesetzt. Thermokompressoranlagen kommen aufgrund der mechanischen Komponenten und dem hohen Ersatzteilbedarf nur selten zum Einsatz.

Um eine 8-Stufen Druckkolonnen-Destillation für Leistungen ab ca. 3.000 l/h zu betreiben, werden in der ersten Stufe häufig Temperaturen bis 180 °C gefahren. Dieses ermöglicht eine Temperaturdifferenz von 10 °C pro Stufe und somit einen effektiven Wärmeaustausch.

Das Speisewasser ist in aller Regel „gereinigtes Wasser“. Es wird mittels Umkehrosmose mit nachgeschalteter Elektrodeionisation er-

zeugt. Die Leitfähigkeiten betragen 0,05–1,0 µS/cm (25 °C). Die hohe Aggressivität des „ionenfreien“ Wassers „Hungry Water“ [7] wird nach dem Phasenwechsel Flüssig/Dampf durch die weitere Aufreinigung verstärkt.

Höhere Temperaturen beschleunigen die Diffusion von Eisen in Richtung Passivschicht, Wasser wirkt immer stärker als Säure. Das Rouging und die Gefahr anderer Korrosionserscheinungen nehmen in Abhängigkeit von der Temperatur zu. In Destillationsanlagen ist die erste Stufe, aufgrund der höchsten Temperatur, immer am stärksten betroffen.

CO₂

Spuren an CO₂ verursachen eine weitere pH-Wert Absenkung. Sie führen zu einer weiteren Depassivierung und erhöhen die Metalllöslichkeit. Das Medium wirkt gegenüber der Edelstahloberfläche zunehmend reduzierend. Auch Reinstdampfkondensat ist nahezu frei von Ionen, somit extrem aggressiv.

Verunreinigungen und Ferritgehalt

Eisenhaltige oder andere korrosionsfördernde Verunreinigungen müssen ausgeschlossen sein, sie sind lokale Schwachstellen. Voraussetzung ist der Einsatz der richtigen Werkstoffe, fachmännisch ausgeführte Schweißnähte und die gründliche Reinigung. Im Anlagenbau erfolgt die Reinigung der Teile im Beizbad. Im Rohrleitungsbau wird die Entfernung aller Verunreinigungen durch eine intensive Reinigung mit Natronlauge und heißer Zitronensäure sichergestellt. Die Passivierung mit Salpetersäure bietet die besten Voraussetzungen für eine stabile Passivschicht. Beim Schweißen wandert Eisen im Schmelzbad bei Temperaturen von 1.200 °C an die Oberfläche. Das richtige Ausgangsmaterial, die Auswahl des Schweißgases und die Temperaturführung des Schweißgerätes können hohe Delta-Ferrit-Werte verhindern. Schweißnähte mit Werten größer als 3–5 % Deltaferrit halten wir für nicht akzeptabel.

Werkstoffe und Oberflächen

Im Anlagenbau wird in aller Regel der Werkstoff 1.4404 verwendet, weil der höherwertige Werkstoff 1.4435 beim Schweißen eher zu Spannungsrissen neigt. Eine sorgfältige Arbeit und die Kontrolle direkt nach dem Schweißen lassen den Werkstoff 1.4435 genauso zu. Untersuchungen [8] zeigen bzgl. des Rougings bessere Ergebnisse mit dem Werkstoff 1.4539. Erfahrungen im Anlagenbau liegen noch nicht vor. Elektropolierte Oberflächen haben dickere und stabilere Chromoxidschichten, sie begünstigen die Nachdiffusion von Chrom, somit schützt die Passivschicht besser vor Korrosion.

Schweißvorbereitungen, Schweißen, Reinigen, Passivieren, gutes Handwerk

Nachfolgende Arbeitsgänge haben Einfluss auf die Qualität:

- Staub- und schmutzfreies Handling der Rohre, Bögen etc.
- Strenge Trennung von schwarzem Material (Eisenrohre etc) und dem Werkzeug
- Heften der Teile unter Formiergas
- Formiergasmischung (großer Einfluss auf Ferritgehalt)
- Restsauerstoffmessungen beim Formieren
- Thermische Schweißführung
- Beizen, Passivieren und Spülen der Fertigteile
- Reinigen und Passivieren von Ringleitungen
Geringste Verunreinigungen führen zur Korrosion!

Stickstoffüberlagerung

Diverse Literaturstellen [8,9] weisen darauf hin, dass bei der Stickstoff-Überlagerung von WFI-Speicherbehältern besonders schnell Rougebildung auftritt. Aufgrund der Abwesenheit von Sauerstoff, wird die Bildung der Passivschicht verhindert.

Speisewasser und Ozon im Speisewasser

Spuren von Eisen und Mangan oder kolloidales Eisen, auch wenn Leitfähigkeiten im Bereich von 0,1–0,05 µS/cm gemessen werden, oxidieren in Verbindung mit Ozon und können sich deshalb im Reinstdampferzeuger niederschlagen.

Naturumlauf-Verdampfer statt Fallfilm-Verdampfer

Auch nach mehreren Jahrzehnten Betriebszeit zeigen die Oberflächen von Naturumlauf-Verdampfer keine nennenswerten Ablagerungen. Die Wärmetauscherflächen stehen ständig unter dem Flüssigkeitsspiegel. Inhaltsstoffe im Spurenbereich sind gleichmäßig im Speisewasser verteilt. Fallfilm-Verdampfer stehen in der Stillstandzeit trocken. Spuren im Wasserfilm werden in die Oberfläche gebrannt. Rouging tritt insbesondere in der Gasphase, weniger in der Wasserphase auf. Im Fallfilm-Verdampfer ist ein stärkeres Rouging zu erwarten.

Demister

Demister werden bei manchen Herstellern zur Tröpfchenabscheidung eingesetzt. Seit Jahren kritisiert die FDA den Einsatz von Demistern. Spuren der Inhaltsstoffe des Wassertropfens bleiben im Demister zurück. Über Monate und Jahre reichern sich die Ionen (Chlorid) hier an und bilden ein Korrosionspotential (s. Abb. 1).

Anti-Rouging Konzept / Hitparade: Welcher Weg führt zum Ziel ?

Faktoren mit großem Einfluss:

- Temperatur
 - > Destillationsanlagen-Auslegung auf max. 135–145 °C statt 180 °C
 - > Reinstdampferzeuger-Auslegung auf max. 125–135 °C statt 150 °C

- Kohlendioxid-Spuren
 - > Thermische Entgasung vor der Einspeisung in Reinstdampfzeuger
 - > Thermische Entgasung vor der Einspeisung in die erste Kolonne der Destillationsanlage.
- Eine entsprechende Speisewasserqualität und CO₂-Fallen auf dem Speisewasserbehälter reichen nicht aus.
- Saubere Arbeit im Anlagen- und Rohrleitungsbau
 - Planung
 - >Speisewasser und Heizdampfversorgung

Faktoren mit Einfluss:

- Verzicht auf Stickstoff-Überlagerung
- Verzicht auf Demister
- Naturumlauf- statt Fallfilm-Verdampfer
- Speisewasseraufbereitung durch Umkehrosmose und Elektrodeionisationsanlagen mit hoher Rückhalterate auch für kolloidales Eisen und Mangan
- Delta-Ferrite-Werte < 5 %
- Edelstahlqualitäten des Weltmarktes im Jahre 2006, im Vergleich zum Edelstahl aus dem Ruhrgebiet in der Vergangenheit
 - Schrott/Kunststoff-Verunreinigungen
- Werkstoff 1.4539 statt 1.4404 oder 1.4435
- Verzicht auf Ozon im Speisewasser
- Rouge-Inspektionsrohr, auch für einen Labortest zum De-Rougen
- Rouge-Sensor [4] nach dem LPR-Verfahren (Linearer Polarisationswiderstand)

Re-Passivierung und De-Rouging

Im Rahmen der Requalifizierung oder in Abhängigkeit von den Inspektionsergebnissen hat eine Repassivierung oder ein De-Rouging zu erfolgen. Sehr hilfreich ist es, wenn bereits im Lastenheft für die notwendigen Anschlüsse z.B. am Reinstdampfzeuger gesorgt wurde. Die Gesamtkonstruktion soll das Fluten mit Säuren gestatten. Ein leichtes Ausspülen der Chemikalien ist durch tottraumarme Komponenten zu ermöglichen. Sämtliche Dichtungen sind danach auszutauschen. Die entsprechende Planung von Rohrleitungsnetzen erleichtert den Arbeitsschritt.

Die ausführenden Mitarbeiter sollten Erfahrungen in Verbindung mit den Anforderungen an die Dokumentation etc. in einer pharmazeutischen Produktion mitbringen. Mit Inspektionsrohren sollte im Labortest die Basis für die richtige Prozedur erarbeitet werden [10]. Typische Beizverfahren basieren auf HF und HNO₃ in Abhängigkeit vom Eisengehalt, der Konzentration, Temperaturen und der Zeit. Alternativ wird H₃PO₄, H₂SO₄ mit Chelatzusätzen und Inhibitoren bei 60°C eingesetzt.

Fazit

Anlagenbauer und pharmazeutische Betriebe können vor dem Thema „Rouging“ nicht die Augen verschließen. Weitere Formen von Korrosion sind keine Seltenheit und können zum Totalausfall führen. Konkrete Maßnahmenpläne und betriebsspezifische Strategien sind zu entwickeln.

Die Gründe für Rouging sind bekannt. Es sollte nicht überraschen, wenn ein Speisewasser mit CO₂ Anteilen bei 180°C in einer Destillationsanlage zu Rouging/Korrosion führt. Für Neuplanungen ist ein Lastenheft zu erstellen, welches ein Anti-Rouging-Konzept beinhaltet. Neben der Risikoanalyse gilt es, die Häufigkeit von aufwendigen De-Rouging Maßnahmen zu minimieren. Erfahrungen mit dem Werkstoff 1.4539 stehen noch aus. Rouging ist in hohem Maße anlagenspezifisch.

Literatur

- [1] Feuerhelm, K. Regierungspräsident Tübingen: Rouging Entstehung-Beseitigung-Vermeiden; 21. Juni 2006, Leimen Standpunkt der Behörde, Concept Seminar
- [2] Rudloff, W., PCS GmbH: Risikobetrachtung Rouging-Potential an der Destillationsanlage und Verteilung, März 2006
- [3] Löw: SGS Institut Fresenius, Taunusstein, Bereich Autmotiv, Telefongespräch im August 2006
- [4] Renner, M., Bayer Technology Services GmbH, Leverkusen: Vortrag beim Seminar der ISPE, SIG Pharmawasser und -dampf Thema „Rouging“ 20.–21. September 2006, Liestal, Schweiz
- [5] ISPE (International Society For Pharmaceutical Engineering) Baseline Pharmaceutical Engineering Guide Volume 4 Water and Steam Guide
- [6] Collentro, A.: Pharmaceutical Water
- [7] Meltzer, T.H.: Pharmaceutical Water Systems
- [8] Mathiesen T.: Using Exposure Tests to Examine Rouging of Stainless Steel; Pharmaceutical Engineering June/August 2002 Vol.21 No.4
- [9] Russell D. Kane: Materials Rouging, The Phenomenon and its Control in High-Purity Water Systems; Ultrapure Water January/February 2006
- [10] Vernier, M.: Qualifizierung-Validierung von Passivierungs- und Derougingoperationen, Firmeninformation der Fa. Ateco Services AG, CH-Rheinfelden



Hans-Hermann Letzner,
Letzner Pharmawasseraufbereitung

KONTAKT

Hans-Hermann Letzner

Letzner Pharmawasseraufbereitung GmbH,
Hückeswagen
Tel.: 02192/9217-30
Fax: 02192/83887
hans-hermann.letzner@letzner.de
www.letzner.de