

# Auf höchstem Niveau

## Qualitative und quantitative Anpassung eines Systems zur Reinstwasser-Erzeugung



Daniel Behlau, Ulrich Träger

**Zur Ergänzung der Wirkstoffproduktion der Girindus AG im Werk Künsebeck wurde im Jahre 2005 eine bestehende Wasseraufbereitungsanlage für Purified Water sowie das bestehende Lager- und Verteilsystem umgebaut bzw. erweitert und nach den gültigen Regelwerken angepasst.**

**Autoren:** Dipl.-Ing. D. Behlau, Girindus AG, Halle- Künsebeck, Dipl.-Ing. U. Träger, Wilhelm Werner GmbH, Leverkusen

Als Technologie-Unternehmen bietet Girindus der innovativen Pharma- und Kosmetik-Industrie ein ausgefeiltes und überzeugendes Leistungsspektrum, das alle Phasen der Wirkstoffentwicklung - von der Entdeckung bis zur Markteinführung - abdeckt. Dazu gehören die Kernkompetenzen Verfahrensentwicklung, Scale-up und die Herstellung von Wirkstoffen nach cGMP. Das Scale-up und Produktionscenter für die biotechnologische und chemische Entwicklung und Herstellung befindet sich in Künsebeck. Hier werden innovative Wirkstoffe für die klinischen Phasen I, II und III sowie für die kommerzielle Vermarktung hergestellt.

Da die bereits im Jahre 2000 installierte Reinstwasseranlage zur zentralen Versorgung eines Laborgebäudes größer als der tatsächliche Bedarf ausgelegt worden war, lag der Entschluss nahe, einen Teil der hier eingesetzten Komponenten in das neue PW-System für die Produktion einzugliedern. Das bestehende Lager und Verteil-

system im Laborgebäude (heißsanitisierbar mit etwa 600 l Lagerkapazität und einer 240 m Ringleitung) blieben hierbei unangetastet und werden nun durch eine auf den realen Verbrauch abgestimmte Reverse Osmose Anlage mit einer Leistung von 20 l/h versorgt.

Die Installation der neuen PW-Aufbereitungsanlage sowie des Lager- und Verteilsystems wurde in zwei grundsätzliche Phasen aufgeteilt. Da die Verlegung der neuen Ringleitung über fünf Etagen des Produktionsgebäudes aus Gründen des EEx-Schutzes sowie einer evtl. Behinderung der Produktionsprozesse nur zu produktionsfreien Zeiten durchgeführt werden konnte, wurde dieser Abschnitt komplett über das hauseigene Engineering der Girindus AG abgewickelt.

### Erfahrungen nutzen

Zur Sicherstellung der mikrobiologischen Qualität im Lager- und Verteilsystem wurde durch die positiven Erfahrungen mit dem Laborsystem auch für dieses neue Projekt eine periodische Heißsanitisierung bei  $T > 80\text{ °C}$  von Lagertank und Ringleitung vorgesehen. Während der normalen Produktionsphasen sorgt eine UV-Desinfektion mit einer Bestrahlungsintensität von  $1250\text{ J/m}^2$  im Vorlauf der Ringleitung für ein entsprechend niedriges Keimzahlniveau. Zusätzlich erfolgt ebenfalls im Vorlauf eine Temperierung des PW auf  $T < 20\text{ °C}$  über einen entsprechend dimensionierten DTS-Rohrbündel-Wärmeaustauscher.

Bedingt durch die extremen Temperaturunterschiede (Normalbetrieb  $< 20\text{ °C}$ , Sanitisierung  $> 80\text{ °C}$ ) wurde das gesamte Ringleitungssystem in Edelstahl (1.4404/1.4435) ausgeführt, eine zusätzliche Isolierung von Lagertank und Ringleitung verhindert unnötige Energieverluste während der Sanitisierung und reduziert selbstverständlich auch den Wärmeeintrag während der Sommermonate.

Die gesamte Länge der Ringleitung beträgt ca. 600 m und teilt sich in den Vor- und Rücklauf (DN 65) sowie fünf Subloops (DN 25) in den jeweiligen Produktionsebenen mit insgesamt 19 Entnahmestellen.

Die Nettoausgangsleistung der eigentlichen PW-Aufbereitung wurde nach vorheriger Mengenbilanzierung der Verbraucher auf 150 l/h festgelegt, sodass ein Großteil der wesentlichen Aufbereitungsmodule aus der ursprünglichen Laboranlage weiterhin genutzt werden konnte.

Aufgrund der globalen Ausrichtung der Produktion musste selbstverständlich berücksichtigt werden, dass das Purified Water allen Anforderungen der maßgeblichen Pharmakopöen (Ph. Eur und USP 27) standhalten konnte. Ein GMP-gerechtes Design der Anlage, das den Ansprüchen des Inspection Guide der FDA genügt, wurde dabei selbstverständlich vorausgesetzt.

## Anlagenkonzept

Hinsichtlich der in Pharmakopöen spezifizierten Grenzwerte (Leitfähigkeit, Keimzahl, TOC) fiel die Entscheidung auf ein System, basierend auf Reverse Osmose (RO) und Elektrodeionisierung (EDI), analog der bereits in 2000 realisierten Laborversorgung. Der synergetische Effekt aus der Kombination von RO und EDI sichert als einziges System zuverlässig die Anforderungen der US-Pharmacopoeia.

Die langfristige Sicherstellung der spezifizierten Grenzwerte vor allem aus mikrobiologischer Sicht erfolgt durch das Rezirkulationssystem in Kombination mit einem dialoggestützten Sanitisierungsprogramm zur vollautomatischen, chemischen und thermischen Desinfektion von RO und EDI.

Die Aufbereitung, Lagerung und Verteilung gliedert sich im Einzelnen in folgende Komponenten:

- Vorfilter, 90 µm rückspülbar
- Systemtrenner
- Wasserzähler
- qualitätsgesteuerte Doppelenthärtungsanlage
- Aktivkohlefilter zur Adsorption von freiem Chlor
- Feinfilter (3 µm absolut)
- Membranentgasung zur Reduktion des freien CO<sub>2</sub>
- Rezirkulationsbehälter
- Reverse Osmose 160 l/h
- CEDI-System 150 l/h, Leitfähigkeitsmessung gem. USP 645
- Lagerbehälter 4000 l, Werkstoff 316L mit N<sub>2</sub>-Überlagerung
- Tankbeheizung 3 × 25 kW zur thermischen Sanitisierung
- Aseptec Kreiselpumpe 18000 l/h mit externem FU
- UV-Desinfektion 254 nm, 17000 l/h bei 1250 J/m<sup>2</sup>
- DTS-Rohrbündelwärmetauscher zur Kühlung auf < 20 °C
- Ringleitungssystem ca. 600 m mit 19 Zapfstellen über fünf Ebenen der Wirkstoffproduktion
- Durchflussüberwachung, Ringrücklauf zur Sicherstellung einer turbulenten Strömung
- Leitfähigkeits- und Temperaturüberwachung im Ringrücklauf USP 645
- Zentrale S7-300 mit Busanbindung an das Leitsystem zur Datenarchivierung

Verfahrenstechnisch erfolgt die Aufbereitung des PW analog der bereits installierten Laborversorgung über die o. a. Aufbereitungsschritte. Durch eine Umstellung der Trinkwasserversorgung stellte sich jedoch heraus, dass der Anteil des freien CO<sub>2</sub> um über 150 % auf ca. 38 ppm angestiegen war, sodass ein weiterer Aufbereitungsschritt zur Reduzierung auf < 10 ppm erforderlich wurde. Hier entschied man sich schnell für das moderne Verfahren der Membranentgasung, da im Vergleich zur alternativen Dosierung von Natronlauge dem Trinkwasser keine zusätzlichen Stoffe zugesetzt werden.

Die Membranentgasung arbeitet im Strippluftverfahren über einen Contactor, der ein Hohlfaserbündel (PP Hohlfasermembran, ca. 1,4 m<sup>2</sup> aktive Oberfläche) enthält. Das zu entgasende Wasser fließt durch den Contactor, die Strippluft im Gegenstrom durch das hydrophobe Hohlfaserbündel. Durch das entstehende Partialdruckgefälle diffundiert das Gas aus dem Wasser in den Strippluftstrom und wird abgeführt. Die Membranentgasung wird nur während der eigentlichen Produktion mit 0,01 µm filterter Druckluft beaufschlagt, die Reduktion des freien Kohlendioxids liegt bei > 70 %.

## Kontinuierlicher Betrieb

Während die Anlage im Produktionsbetrieb den Lagerbehälter mit 150 l/h PW befüllt, werden bei befülltem Lagerbehälter ohne Bedarfsanforderung an die Aufbereitung alle Massenströme in das Rezirkulationssystem zurückgeführt, sodass ein kontinuierlicher Betrieb der Aufbereitung ganzjährig mit der entsprechend hohen mikrobiologischen Sicherheit gewährleistet ist. Das PW aus dem letzten Aufbereitungsschritt der CEDI zirkuliert in diesem Fall über ein unmittelbar am Tank angeordnetes T-Ventil, sodass auch diese Leitung permanent durchströmt wird.

Die Steuerung der gesamten Wasseraufbereitungsanlage sowie des Lager- und Verteilsystems erfolgt über eine zentrale SPS (Simatic S7 314). Mithilfe eines grafischen Touchpanels im Schaltschrank der PW-Anlage können alle Aufbereitungsprozesse durch farbige Fließbilder visualisiert und Prozessparameter entsprechend zugeordnet und abgerufen werden. Die Archivierung der qualitätsrelevanten Parameter erfolgt über ein zentrales Prozessleitsystem mit Busanbindung.

Alle Komponenten des PW-Systems bis hin zur Automatisierung über die Simatic S7-300 wurden entsprechend den baulichen Gegebenheiten auf zwei Edelstahlrahmen vormontiert, wodurch die Installationszeit auf ein Minimum begrenzt werden konnte. Werkstoffauswahl und Hygienedesign erfüllen allerhöchste Ansprüche; elektropolierte Druckrohre und eine pro-



Lagerbehälter mit Qualitätsweiche



Grafisches Touchpanel

duktseitige Verrohrung in PVDF-HP, verarbeitet im WNF-Schweißverfahren (Ra < 0,25 µm), setzten einen neuen Standard in der Oberflächenbeschaffenheit.

## Fazit

Nach Inbetriebnahme und abgeschlossener Operation Qualification (OQ) erfolgte der Übergang zur Performance Qualification (PQ) unterteilt in die Phasen I, II und III. Hierbei stellen die Phasen I und II einen jeweils zwei- bis vierwöchigen Probebetrieb mit täglicher Beprobung aller Zapfstellen (Point of Use) dar. Die 44- bis 48-wöchige Phase III umfasst ein systematisches reduziertes tägliches Beprobungsregime der Probenahmestellen. Die während der Phasen I und II durchgeführten mikrobiologischen Wasseranalysen zeigten durchgehend Ergebnisse, die weit unter den Grenzwerten der USP 27 und Pharm. Eur. lagen. Die Spezifikationen der USP 27 und Pharm. Eur. hinsichtlich TOC und Leitfähigkeit wurden bei weitem mit dem Anlagenkonzept übertroffen. ■

[www.werner-gmbh.com](http://www.werner-gmbh.com)  
[www.girindus.com](http://www.girindus.com)