

Weißes Gold

Highly Purified Water für die Herstellung von hochreinen Salzen

Salz in der Pharmaindustrie ist ein sehr bedeutender Wirkstoff, welcher zwingend nach den einschlägigen GMP-Richtlinien aufbereitet und hergestellt werden muss. Für Unternehmen, die für den weltweiten Markt produzieren, ist es daher zwingend notwendig, auch bei der Erzeugung, Lagerung und Verteilung von Highly Purified Water GMP-gerechte Systeme einzusetzen.

DIPL.-ING. ULRICH TRÄGER

Die Chemische Fabrik Lehrte Dr. Andreas Kossel (CFL) ist einer der führenden Anbieter von chemisch hochreinen Salzen für die Pharmaindustrie und liefert ausgewählte Roh- und Hilfsstoffe für Pharmazie und Lebensmittelindustrie. Bereits 1888 wurde das Unternehmen von den Apothekern Leonhardt & Martini in Lehrte gegründet und existierte fast ein ganzes Jahrhundert im Privatbesitz, bis letztendlich Merck das Unternehmen zum 1. Januar 2000 übernahm. Bei der Herstellung von hochreinen Salzen entschied man sich, zur Sicherstellung der höchsten Qualitätskriterien Highly Purified Water (gem. Pharm EUR) als Medium für alle Prozess- und Reinigungsschritte zu definieren. Nach ausführlicher Bilanzierung wurde eine Erzeugungsanlage mit einer Leistung von 2000 l/h sowie ein Lager- und Verteilsystem mit 20 000 l Lagerkapazität sowie 20 000 l/h max. Entnahmelistung definiert.

Sicherheit im gesamten Prozess

Das eingespeiste Trinkwasser wird zunächst über eine Vorfiltration und eine serielle, qualitätsgesteuerte Doppelenthärtungsanlage konditioniert. Das filtrierte Trinkwasser fließt in diesem Fall über beide Austauschersäulen der Enthärtungsanlage, die einzeln qualitätsüberwacht re-



HPW-Aufbereitungsanlage mit einem Lagertank von 20 m³.

Fotos: Werner

generiert werden. Durch diese Verfahrenstechnik reduziert sich ein ggf. mikrobiologisches Wachstum in der sonst üblicherweise nicht durchflossenen Austauschersäule einer konventionellen Pendelanlage.

Das enthärtete Trinkwasser wird nun über ein DIP (Disinfection in Place)-Reject System UV+ der Umkehrosiose zugeführt. Das System ermöglicht über einen Vorlagebehälter in restlos entleerbarer Ausführung eine dialoggesteuerte Desinfektion der folgenden Umkehrosiose und CEDI (Continuous Electrochemical De-Ionsation). Weiterhin kann das Konzentrat der CEDI über diese Einheit zu 100 Prozent recycelt werden, so dass im Produktionsbetrieb gegenüber vergleichbaren Anlagen mindestens zehn Prozent Prozesswasser eingespart werden.

Zur Verhinderung einer Stillstandsverkeimung wird die Umkehrosiose perma-

nent, d.h. 8800 h jährlich in Abhängigkeit der Lagertankfüllmenge, betrieben. Sobald keine Anforderung aus dem Lagerbehälter ansteht, wird die Leistung der Hochdruckpumpe der Umkehrosiose auf etwa 20 Prozent reduziert. Es erfolgt eine permanente Rezirkulation aller Stoffströme über das DIP-Reject-System; lediglich nach längeren Rezirkulationsphasen über mehrere Stunden wird eine geringe Menge Konzentrat verworfen, um einen unerwünschten Temperaturanstieg im Aufbereitungssystem zu verhindern. Eine der Umkehrosiose vorgelagerte UV-Desinfektion sichert im Produktionsbetrieb mit einer Bestrahlungsintensität von 1250 J/m² bereits vor der Aufbereitung nahezu keimfreies Wasser; durch die reduzierte Durchflussmenge im Rezirkulationsbetrieb steigt die Intensität in dieser Phase bis auf 3000 J/m² an, so dass die folgende Aufbereitung aus Umkehrosio-

se und CEDI lediglich prophylaktisch alle zwölf Monate einer chemischen Desinfektion unterzogen wird.

Konzept für die Lagerung und Verteilung

Vor Eintritt in den Lagerbehälter erfolgt ein letzter Aufbereitungsschritt über eine Ultrafiltration. Diese, als Hohlfasermodule ausgebildete Einheit lässt im Vergleich zur zweiten Stufe der Umkehrosmose, die richtungsweisend in der Europäischen Pharmakopeia empfohlen wird, einen Integritätstest zu, da es sich um ein 100 Prozent dichtungsfreies System handelt. Obwohl die Ultrafiltration wie auch die CEDI in den Rezirkulationsmodus der Aufbereitung integriert sind, erfolgt in diesem letzten Aufbereitungsschritt zur langfristigen Sicherstellung der mikrobiologischen Qualität zyklisch eine thermische Sanitierung über ein Heißlager- und Verteilungssystem. Die Schwierigkeit bei der Planung und Ausführung des Lager- und Verteilungssystems lag darin, dass das Wasser über mehrere hundert Meter über das Betriebsgelände geführt werden musste – dies bei kontinuierlich hohen Temperaturen und den aggressiven Umgebungsbedingungen durch den in der Produktion anfallenden Salzstaub. Bereits in der Vergangenheit wurden hier für diverse Medienleitungen hervorragende Erfahrungen mit dem modernen Werkstoff PVDF für das Rohrleitungssystem gesammelt, da alle bisher eingesetzten Edelmetalle schon nach kurzer Zeit deutliche Korrosionsspuren aufzeigten.

Die Hauptringleitung wird über zwei redundant verschaltete Aseptec-Pumpen gespeist, zur Reduzierung von Toträumen wird die jeweils in Reserve befindliche Pumpe mit einem Mindeststrom HPW durchströmt. Da eine der automatisierten Zapfstellen in einem anderen Gebäude liegt, erfolgt deren Anbindung über einen geringer dimensionierten permanent durchströmten Subloop.

Zapfstellenmanagement und Automatisierung

Um einerseits die maximale Entnahmemenge im Ringleitungssystem nicht zu überschreiten, vor allem aber um die einzelnen Zapfstellen den unterschiedlichen Kostengruppen zuordnen zu können, wurde bereits im ersten Planungsstadium ein entsprechendes Zapfstellenmanagement implementiert. Jede der installierten, automatisierten Entnahmestellen wurde mit einer präzisen Mengenerfassung und Überwachung in Verbindung mit einem pneumatischen Membranventil (T-Ventil tottraumfrei < 3d) realisiert, die am Point of Use (POU) eine litergenaue Vorwahl der abzufüllenden Menge HPW sicherstellt



Bereits im ersten Planungsstadium wurde ein Zapfstellenmanagementsystem implementiert.

und gleichzeitig über die zentrale SPS eine kostenstellenbezogene Protokollierung der HPW-Mengen erlaubt. Die zentrale Steuerung der Anlage erfolgt über eine Simatic S7-300 mit graphischem Touch Panel zur Prozessvisualisierung und Darstellung aller relevanten Betriebsparameter. Zusätzlich erfolgt eine Archivierung der qualitätsrelevanten Parameter über einen 21 CFR Part 11 konformen Bildschirmschreiber. Die Archivierung und Auswertung der kostenstellenbezogenen HPW-Mengen übernimmt ein übergeordnetes Prozessleitsystem parallel zu den ebenfalls erfassten Trink- und Weichwassermassen.

Sorgfältige Planung zahlt sich aus

Sowohl die Aufbereitung als auch die Lagerung und Verteilung wurden über Werner einer strukturierten Qualifizierung unterzogen. Nach genehmigter DQ erfolgte der Bau der Anlage im Herstellerwerk. Nach genehmigtem FAT als Vorstufe

der IQ erfolgte die Montage der Anlage vor Ort mit Abarbeitung der IQ- und OQ-Prüflisten. Nach der Inbetriebnahme und abgeschlossener Operation Qualification (OQ) erfolgte der Übergang zur Performance Qualification (PQ) unterteilt in die Phasen I und II. Hierbei stellt die Phase I einen halbjährlichen Probetrieb mit regelmäßiger Beprobung aller Zapfstellen (POU) dar. In der Phase II wurde der Beprobungsrhythmus aufgrund der guten Ergebnisse in Phase I gesenkt. Bereits nach der ersten Hälfte der Phase II konnte parallel mit der Validierung des Systems begonnen werden, da die Wasseranalysen durchweg positive Ergebnisse zeigten, die weit unter den Grenzwerten Pharm. Eur. für HPW lagen. Das HPW-System ist nach einer erfolgreichen, verkürzten PQ-Phase in den Produktionsbetrieb übergegangen. Die unternehmenseigene Qualitätskontrolle führt ein konsequentes Routinemonitoring durch und bestätigt, dass die Grenzen der festgeschriebenen HPW-Qualität übertroffen werden. ■

werner

Wilhelm Werner GmbH
REINSTWASSERTECHNIK
Maybachstrasse 29
D-51381 Leverkusen

Telefon: (0 21 71) 76 75-0
Fax: (0 21 71) 76 75-10
E-Mail: info@werner-gmbh.com
www: Werner-GmbH.com