

# Rein- und Reinstwassertechnologie für die Biochip-Produktion

**Planung und Ausführung eines qualifizierten Konzeptes zur Rein- und Reinstwasserproduktion für die GeneScan Europe AG, Freiburg**

Ulrich Träger, Klaus Tränkner

Seit Ihrer Gründung in 1998 hat sich die GeneScan Europe AG zu einem der leistungsstärksten Biotechnologie-Unternehmen nicht nur in Deutschland entwickelt. Der Kerngeschäftsbereich der GeneScan Europe AG liegt vor allem in der Auftragsanalytik, Auftragsforschung und Consulting im Bereich von Lebens- und Futtermitteln mit dem Schwerpunkt des Nachweises von transgenen Bestandteilen im Endprodukt oder Rohstoff. Weiterhin wird der Bereich der Biochip-Forschung, Herstellung und Vermarktung sukzessive ausgebaut, da die Anforderungen der Medizin für eine schnellere und umfassendere Diagnostik von z. B. Infektionskrankheiten rasant steigen.

Die kontinuierliche Geschäftsentwicklung verlangte bereits wenige Jahre nach Gründung ein wesentlich größeres Labor- und Bürogebäude am bereits etablierten Standort Freiburg zu projektieren. Die Gesamtfläche des neuen Labor/Bürogebäudes verteilt sich auf 10.000 m<sup>2</sup>, hiervon fallen 3.500 m<sup>2</sup> auf den Labor- und 700 m<sup>2</sup> auf den Technikbereich.

Als Partner zur Komplettplanung dieses komplexen Projekts entschied man sich für die RT Ingenieurgesellschaft für Versorgungstechnik mbH in Umkirch bei Freiburg, ein Team von qualifizierten Ingenieuren, die seit über 15 Jahren Planungs- und Bauleitungsaufgaben vornehmlich im Bereich der Laborplanung, Reinraumtechnik und Technische Gebäude-Ausrüstung durchführen.

Neben der normalen TGA-Planung enthielt der Auftrag zusätzlich die Planung der Labormöbel, die Reinraumtechnik und insbesondere die komplette Vorbereitung, das Controlling und die Erstellung der GMP-Guidelines.

Die applikationsbezogene Versorgung der unterschiedlichen Nutzer mit Rein- und Reinstwasser bildet den Schwerpunkt dieser Projektbeschreibung.



Abb. 1: Reverse Osmose-Anlage RO 4000

Neben der Gebäudeklimatisierung verlangte vor allem der Laborbereich mit einer Unteraufteilung in die Reinraumklassen 1.000 (ca. 400 m<sup>2</sup>) und 100.000 (ca. 1.000 m<sup>2</sup>) eine nutzungsspezifische Reinstwasserqualität. Der „Rohstoff“ Reinstwasser kann somit für die Prozesse der GeneScan AG hinsichtlich der spezifizierten Ansprüche an Qualität und Quantität weder extern produziert, noch am Ort der Verwendung ohne Qualitätsverluste gelagert werden.

Verteilt über den gesamten Laborbereich müssen 51 Zapfstellen bzw. Geräteanschlüsse mit einem maximalen Anschlusswert von 20 l/min Reinstwasser kontinuierlich versorgt werden; der projektierte Tagesbedarf liegt bei 3.000 l.

Besondere Anforderungen wurden auf der Seite des Anlagenbetreibers jedoch an die Qualität dieses Mediums gestellt. Obwohl die Positionierung dieses Unternehmens im medizinisch-pharmazeutischen Bereich eine Orientierung an den bekannten Phamakopeien wie Europharmon oder USP 24 (Tab. 1) vermuten lässt, werden für den Bereich der Analytik und Biochipproduktion wesentlich höhere Spezifikationen gefordert.

Um den Anforderungen an eine möglichst stillstandsfreie und kontinuierlich arbeitende Aufbereitung gerecht zu werden, wurde das Design der Anlage mit einer Produktionsleistung von 3.000 l/h fixiert; eine optionale, nachträgliche Erweiterung auf 4.000 l/h wurde in der Grundplanung berücksichtigt. Zur Sicherstellung der kurzzeitigen Spitzenentnahmen ergänzt ein Lagersystem mit 4.000 l die

Kapazität und die Ringleitung mit einer permanenten Zirkulation von 4.000 l/h das Gesamtkonzept.

## Die Aufbereitung zum Reinstwasser

### Reverse Osmose RO

Die Entsalzung des vorkonditionierten Trinkwassers erfolgt im ersten Schritt nach einer 3 µm Filtration über eine einstufige RO-Anlage mit einer Leistung von 3.000 l/h. Die Salzurückhaltung beträgt ca. 98 % so dass eine Leitfähigkeit von < 10 µS/cm (deutlich unter der Vorgabe < 30 µS/cm) der Dampferzeugung (Klimatisierung) erreicht wird. Die gute Keimretention der RO, theoretisch bis zu 100 %,



Abb. 2: Infrarotschweißtechnologie, Werksfoto Werner GmbH

bewirkt bereits in diesem Aufbereitungsschritt eine deutliche Absenkung der Eingangskemzahl im entsalzten Wasser (Abb. 1).

#### Lager- und Verteilsystem

Das produzierte VE-Wasser wird in einem restlos entleerbaren PP-Behälter mit Sterilfilter (4.000 l Nutzvolumen) zwischengelagert. Aus dem Lagertank wird das Wasser über drei vertikale, mehrstufige Kreiselpumpen den unterschiedlichen Nutzern im Gebäude zugeführt.

Die Versorgung des Dampferzeugers und der Kühltürme als mengenmäßigen Hauptverbraucher erfolgt jeweils über eine Stichleitung.

Die eigentliche Reinstwasseraufbereitung wird über eine frequenzgesteuerte Kreiselpumpe realisiert.

Um den Wärmeeintrag dieser Pumpe zu minimieren, wurde bewusst die frequenz- und damit drehzahlgesteuerte Variante eingesetzt, die den effektiven Bedarf an den 51 verschiedenen Entnahmestellen innerhalb von wenigen Millisekunden über einen Drucksensor erfassen und dementsprechend anpasst. Zu Zeiten der „Nichtentnahme“ aus dem Ringleitungssystem werden die Pumpen ihrer Kennlinie entsprechend auf eine Mindestförderleistung unter der Einhaltung einer zuvor definierten Strömungsgeschwindigkeit reduziert; zusätzlich sichert ein nachgeschalteter Wärmetauscher die prozessrelevante Reinstwassertemperatur.

#### Reinstwasseraufbereitung

Zur Aufbereitung großer Mengen Reinstwasser setzt die Werner GmbH Technologien ein, die denen der bekannten High-End Reinstwasseranlagen für das Labor entsprechen. Bedingt durch die deutlich erhöhten Durchflussraten werden die einzelnen Adsorber, Tauscher oder auch Organic Scavenger in Druckbehälter gefüllt; ein integriertes Verteilersystem und reinstwassergerechte Werkstoffe sichern die spezifizierte Qualität und verhindern jegliche Rekontaminationen.

Unmittelbar nach der Zirkulationspumpe sichert eine UV-Desinfektion mit einer Intensität von  $1.250 \text{ J/m}^2$  bei Vollast, bzw.  $2.500 \text{ J/m}^2$  bei Mindestdurchströmung die spezifizierte Keimzahl im Reinstwasser. Hervorzuheben ist in diesem Fall die qualitätsgerechte Leistungsanpassung dieser zusätzlichen Maßnahme, da in vielen vergleichbaren Installationen lediglich Systeme gemäß Trinkwasserrichtlinie mit  $400 \text{ J/m}^2$  zum Einsatz kommen.

Da die UV-Desinfektion lediglich die DNA zerstört und somit die Vermehrungsfähigkeit der Keime reduziert, wurde als weitere Qualitätssicherungsmaßnahme hinter den folgenden Polisherpatronen eine  $0,2 \mu\text{m}$  Filtration vorgesehen.

Die 2-straßige Polisherstation mit jeweils 2 Patronen à 40 l Inhalt ist in der ersten Stufe mit einem speziellen Mischbettharz in 1A Qualität befüllt. Dieses „Arbeitsmischbett“ sichert bereits eine Qualität von  $< 0,1 \mu\text{S/cm}$ . Im Vergleich zu den bekannten Mischbettharzen aus Patronen unterschiedlicher Hersteller wird

Tab. 1: Spezifikationen Reinstwasser

	Europarm	USP 24	Spezifikation GeneScan
Leitfähigkeit	≤ 4,3 µS/cm (20 °C)	≤ 1,3 µS/cm (25 °C)	≤ 0,06 µS/cm (25 °C)
TOC	≤ 500 ppb	≤ 500 ppb	≤ 500 ppb
Keimzahl	≤ 100 KBE / ml	≤ 100 KBE / ml	≤ 100 KBE / ml

dieses Harz jedoch sortenrein in getrennten Prozessen aufbereitet, so dass Verunreinigungen aus dem Leitungswasser etc. durch die vorgeschaltete Reverse Osmose zu 100% ausgeschlossen sind. Zur Qualitätsüberwachung ist eine temperaturkompensierte Leitfähigkeitsmessung installiert. Die zweite Patrone wird mit Reinstharz in semiconductor Qualität befüllt; dieses unter Reinraumbedingungen und mit Reinstchemikalien aufbereitete Mischbettharz sichert Anionen- und Metallkonzentrationen bis in den unteren ppt-Bereich. Bedingt durch das vorgeschaltete 1A-Mischbett erreicht der Reinstharz-Polisher Standzeiten von über 6 Monaten.

Als abschließende Aufbereitung erfolgt eine 2-straßige Mikrofiltration mit 0,2 µm. Vor dem Eintritt in das Ringleitungssystem sowie im Rücklauf erfolgt eine weitere Messung und Registrierung der Leitfähigkeit über ein GMP-gerechtes Messgerät (N.I.S.T.-kalibrierbar).

#### Ringleitungssystem

Das Ringleitungssystem mit einer Länge von ca. 600 m, aufgeteilt in 2 Ringe zzgl. 250 m Anschlussleitungen im Bypass wurde nahezu erstmalig in Deutschland mit dem Werkstoff PP-n (Polypropylen natur) im IR-Schweißverfahren (berührungslos, infrarot) ausgeführt. Dieser hochinerte Werkstoff zeichnet sich neben hervorragenden Leach Out Werten (Ionen/TOC) durch eine extrem glatte Oberfläche aus. Das gesamte Ringleitungssystem wurde durch das Planungsbüro RT

hydraulisch optimiert, stündlich erfolgt ein 20-facher Wechsel im Ring, d.h. das Wasser passiert alle 5 min sowohl die UV-Entkeimung als auch Polisher und Membranfilter (Abb. 2).

Neben der erforderlichen Mindestströmungsgeschwindigkeit wurde das gesamte Design des Verteilungssystems bereits im Planungsstadium den hohen Anforderungen gerecht konzipiert. Alle 51 Entnahmestellen werden konsequent als traumaarmes (< 3d) T-Membranventil ausgeführt (Abb. 3).

#### Qualitätssicherung

Alle Planungs- und Ausführungsphasen des Projektes wurden auf die Qualifizierung nach GMP abgestimmt. So sind Qualität und Quantität sowie die Verfahrenstechnik im FVMP Facility-Validierungs-Master-Plan eindeutig definiert. Die Design-, Installation-, Operational sowie die Performance Qualifikation dokumentieren für alle Projektphasen diese definierten Qualitäten. Die RT Ingenieurgesellschaft erstellte dafür die notwendigen Vorgabepläne und Protokolle. Sie überwachte die gesamte Durchführung und zeichnete Verantwortung für die Erstellung und Ratifizierung



Abb. 3: Entnahmestelle Labor

der Qualifizierungsberichte in Übereinstimmung mit dem Qualitätsmanagement der Firma GeneScan AG Europe.

Nichts wurde dem Zufall überlassen, Mastervalidierung sichert hohe Qualität und trotzdem just in time und kostenbewusst bei der Investition und im Betrieb.

#### Dipl.-Ing. Ulrich Träger

Wilhelm Werner GmbH Reinstwassertechnik  
Maybachstraße 29  
51381 Leverkusen  
info@werner-gmbh.com

#### Dipl.-Ing. Klaus Tränkner

RT Ingenieurgesellschaft für Versorgungstechnik mbH  
In der Breite 87  
79224 Umkirch  
traenkner@rt-planung.de