

# Produktion und Verteilung von Pharmawasser in einer Sterilfabrik

Kay Lorenzen, Andreas Köpps und Kai Uwe Gockel

hameln pharmaceuticals gmbh, Hameln

## ■ ZUSAMMENFASSUNG

In dem nachfolgenden Beitrag wird darüber berichtet, wie hameln pharma, Auftragshersteller parenteraler Lösungen und Suspensionen, die komplette Wassererzeugung und -verteilung in der neuen Sterilfabrik gelöst hat.

Dabei war die Wasserversorgung der Betriebsteile mit Wasser für Injektionszwecke (WFI) und Highly purified water (HPW) einer der elementaren Bausteine der neuen Produktionsstätte, da Reinstwasser in einem Betrieb, der sich auf die Herstellung von Parenteralia spezialisiert hat, der wichtigste Rohstoff ist.

Neben der Darstellung der Erzeugung und Verteilung wird ein Ausblick auf die Qualifizierung der Systeme gegeben.

## ■ ABSTRACT

### Production and Distribution of Water for Pharmaceutical Use in a Sterile Facility

The following article will describe how hameln pharma, contract manufacturer of parenteral solutions and suspensions, has structured the complete water production and distribution in its new sterile facility.

The supply in the new building with Water for injections (WFI) and Highly purified water (HPW) was one of the most crucial questions when building the new sterile facility as ultrapure water is the most important raw material in a company specialised in the production of parenterals.

Besides the questions of production and distribution, a perspective concerning the qualification of the systems is given.

## 1. Einleitung

### ■ Pharma-Wasser – wichtige Ressource für einen Parenteraliabetrieb

hameln pharma hat in seinem Neubau, der 2008 in Betrieb genommen wurde, folgende Konzeption für das Pharmawasser erstellt (Abb. 1):

Da seit 2002 im Europäischen Arzneibuch eine neue Wasserqualität – Highly Purified Water (HPW) – existiert, welche die gleichen Qualitäts-

anforderungen wie Wasser für Injektionszwecke (WFI) aufweist, jedoch nicht auf die Herstellung mittels Destillation beschränkt ist, dafür aber preiswerter mit Hilfe der Membrantechnologie hergestellt werden kann, hat hameln pharma entschieden, für Prozesse, bei denen nur eine indirekte Berührung mit dem Produkt besteht, HPW zu verwenden. Demnach darf HPW für das Reinigen von Equipment und das Spülen von (End-)Behältnissen eingesetzt wer-

den, wenn anschließend ein Entpyrogenisierungsschritt folgt. Auf diese Weise kann Wasser für Injektionszwecke eingespart werden, dessen Herstellung mit hohen Energiekosten verbunden ist [1].

Aus einem Teil des HPW wird WFI mit Hilfe des Destillationsverfahrens erzeugt. Dies ist auf Grund der Gesetzgebung im europäischen Raum immer noch erforderlich. Mit diesem WFI werden die Ansätze hergestellt und Final-Rinse-Operationen im Bereich der Reinigung durchgeführt.

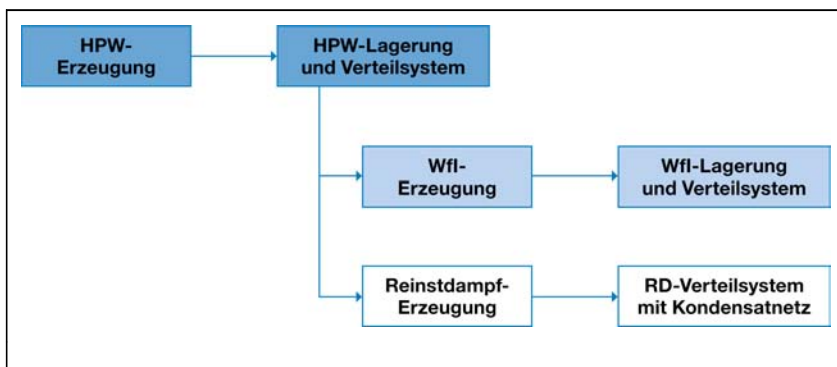
Um diese Anforderungen zu erfüllen, hat sich die hameln pharmaceuticals gmbh dazu entschlossen, in eine neue HPW-Aufbereitungsanlage der Firma Letzner GmbH, eine Destille der Firma PharmaTec GmbH Dresden (jetzt Bosch GmbH) und in die weitere Infrastruktur wie zwei getrennte, isolierte 15 000-l-Tanks sowie die nötigen Edelstahlreinleitungssysteme zu investieren.

## 2. Wasseraufbereitungsanlagen bei hameln pharma

### ■ 2.1 HPW-Anlage

Abb. 2 zeigt die neue HPW-Anlage, die bei hameln pharma seit April 2007 erfolgreich im Einsatz ist. Diese Anlage entspricht einer bestehenden Anlage, ebenfalls der Firma Letzner, die 2005 in Betrieb gegangen ist. Beide Anlagen produzieren aus Trinkwasser jeweils 5 000 l HPW pro Stunde. Der Unterschied besteht in der Fortentwicklung der Kohlendioxid-Entgasungsverfahren: Die Bestands-

■ **Abbildung 1**



Schema der Wassererzeugung bei hameln pharma.

■ **Abbildung 2**



HPW-Anlage der Firma Letzner GmbH.

anlage wird mit einer Natronlauge-dosierstation betrieben, die neue Anlage schon mit einem Membran-entgasungsmodul, das ohne zusätzliche Chemikalien und Wartungskosten auskommt.

Die Pharmawasseraufbereitung beginnt mit dem Stadtwasser. Dieses wird zunächst filtriert und somit vom größten Schmutz befreit (Vorfilter 30 µm). Anschließend durchläuft es einen UV-Brenner zur Keimreduzierung (Quecksilberniederdrucklampe, Wellenlänge ~ 254 nm) und gelangt schließlich in die Enthärtungsanlage.

Folgende Aufbereitungsstufen sind in der Anlage integriert, um aus Stadtwasser HPW aufzubereiten:

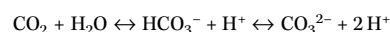
### 2.1.1 Enthärtung

Die Enthärtung mittels Ionenaustauschern ist die erste Aufbereitungsstufe, in die das Stadtwasser eingeleitet wird. Sie ist vom Stadtwassernetz durch einen Grobvorfilter und einen Rohrtrenner getrennt. Dieser dient zur Vermeidung von Rückleitungen in das Stadtwassernetz. Bei den Ionenaustauschern handelt es sich um reine Kationenaustauscher, die in erster Linie dazu dienen, die Calcium- und Magnesiumionen aus dem Wasser gegen Natriumionen auszutauschen, um so die Härte des Wassers zu reduzieren. Die Anionen des Speisewassers werden nicht entfernt.

### 2.1.2 Natronlauge-Dosierung

Dem enthärteten Wasser wird zur Entfernung des Kohlendioxids 30%ige Natronlauge zugesetzt. Der pH-Wert wird dadurch auf = 8,5 angehoben, wodurch sich das Kalk-Kohlensäure-Gleichgewicht (s. unten) nach rechts verschiebt. Das gelöste Kohlendioxid geht somit in Carbonat über. Dieses kann die Membranen der nachfolgenden Umkehrosmose nicht passieren und wird mit dem Konzentratstrom abgeführt [3, 4].

Kalk-Kohlensäure-Gleichgewicht:



### 2.1.3 Membranentgasung

In der neuen Anlage ist die Natronlauge-Dosierung durch ein Membran-entgasungsmodul (Hohlfasermembran) ersetzt, in dem im Gegenstrom von reiner Druckluft der Gehalt an ausblasbaren Gasen (hauptsächlich Kohlendioxid) und damit die Leitfähigkeit vor der Umkehrosmose reduziert wird. Dieses Modul ist in Flussrichtung zwischen der Umkehrosmose (Stufe 1) und der Elektrodenionisation installiert.

### 2.1.4 Umkehrosmose

Bei diesem Prozess wird das Prinzip der Osmose umgekehrt: Wasser wird mit Druck, der größer als der osmotische Druck sein muss, durch eine Membran gepumpt. Das Wasser wird hier also vom Ort höherer Salzkonzentration zum Ort geringerer Konzentration (Permeat) gedrückt.

Zurück bleibt das Konzentrat, das die Bestandteile des Wassers in konzentrierter Form enthält. Dieses könnte direkt verworfen werden, dadurch würden aber immense Mengen an Abwasser entstehen. Das wiederum verursacht eine geringe Ausbeute und hohe Abwasserkosten – ein Punkt, der bei der Planung einer Wasseraufbereitungsanlage ebenfalls zu bedenken ist. Daher wird das Konzentrat der Konzentrataufbereitung zugeführt. Dies ist eine weitere Umkehrosmose (Stufe 2), durch die eine noch stärkere Konzentrierung stattfindet. Das Konzentrat dieser Kon-

zentrataufbereitung ist nun Abwasser, aber das Permeat, welches eine relativ gute Qualität hat, wird dem Stadtwasser wieder zugesetzt und gelangt so ressourcensparend erneut auf die erste Stufe der Umkehrosmose.

Hier hat hameln pharma eine weitere Einsparmöglichkeit gefunden: Das gesammelte Abwasser aus der HPW-Anlage wird als sogenanntes „Recyclingwasser“ einem zusätzlichen Tank zugeführt, aus dessen Reservoir z. B. die Vakuumpumpen der Autoklaven gekühlt werden können.

### 2.1.5 Drucküberlagerung mit Kohlendioxid

Wenn sich die Wasseranlage nicht in Produktion befindet (Bereitschaftsphase), wird die Umkehrosmosemembran mit HPW aus der Ringleitung gespült und anschließend mit Kohlendioxid überlagert. Das Kohlendioxid verursacht einen Abfall des pH-Wertes, wodurch Härteablagerungen auf den Membranen wieder aufgelöst werden können. Ein positiver Nebeneffekt ist, dass aufgrund des niedrigen pH-Wertes ungünstige Bedingungen für Mikroorganismen geschaffen werden [5].

### 2.1.6 Elektrodeionisation

Durch eine Kombination von Elektrodialyse, Membrantechnologie und Entionisierung mit Ionenaustauscherharzen stellt das EDI-Modul Reinstwasser (Diluat) bis zu  $18,2 \text{ M}\Omega^{-1} \text{ cm}^{-1}$  ( $0,0549 \mu\text{S}/\text{cm}$ ) her [4, 6].

Das eingespeiste Wasser (Feed) wird über Ionenaustauscherharze (Mischbett) geleitet. Dort tauschen die Anionenaustauscher ihre Hydroxidionen ( $\text{OH}^-$ ) gegen die Anionen des Zulaufwassers und die Kationenaustauscher ihre Wasserstoffionen ( $\text{H}^+$ ) gegen die Kationen des Zulaufwassers aus [4, 6].

Die Abtrennung der Ionen erfolgt dann mit Hilfe von zwei Sorten ionenselektiver Membranen. Sie bestehen aus den gleichen Materialien wie die Ionenaustauscherharze. Die eine Membran ist nur für Kationen, die andere nur für Anionen passierbar.

Keine der Membranen ist für Wasser permeabel. Durch das an den Elektroden angelegte Gleichspannungsfeld (5–10 Volt/Zelle) wandern die Kationen und Anionen über die Oberflächen der Harzperlen entsprechend ihrer Ladung in Richtung Anode (Anionen) bzw. Kathode (Kationen) und passieren dabei die jeweils für sie durchlässigen Membranen. Durch ein alternierendes Übereinanderschichten von anionen- bzw. kationenpermeablen Ionenaustauschermembranen werden parallele Fließkanäle gebildet, die abwechselnd Wasser mit hoher Ionenkonzentration (Konzentrat) und niedriger Ionenkonzentration (Diluat) führen. Durch die Bündelung dieser Kanäle kann ein Diluat- und ein Konzentratstrom abgeführt werden [2].

### 2.1.7 Ultrafiltration

Zur Herstellung der geforderten HPW-Qualität wird das vom EDI-System produzierte Aqua Purificata in zwei parallel geschalteten Hohlfaser-Ultrafiltrationsmodulen nachbehandelt. Diese enthalten keine Mem-

branen mit definierter Porengröße, sondern sie wirken als Molekularsieb und sind in der Lage, sowohl Bakterien als auch Endotoxine vollständig abzuscheiden. Auf diese Weise wird sichergestellt, dass stets pyrogenfreies Reinstwasser (HPW) erzeugt wird [4, 7]. Kleinere Moleküle wie Wasser und ionische Verunreinigungen können die Membran passieren. Da Salze also nicht zurückgehalten werden können, bleibt hier der Leitwert nahezu unverändert [2].

### 2.2 WFI-Destille

Aus den oben erläuterten rechtlichen Gründen wird ein Teil des erzeugten HPWs destilliert, um WFI nach pharmakopöalem Verfahren zu erzeugen. Hierzu dient eine neue PharmaTec (Bosch-)Naturumlauf-Mehrstufigendestille, Typ 1500-S5V, mit einer maximalen Leistung von  $3 \text{ m}^3/\text{h}$  bei  $92^\circ\text{C}$  Austrittstemperatur (Abb. 3). Es sind 5 Kolonnen verbaut, die mit HPW mit 2,5 bar Druck gespeist werden. Die Anlage benötigt weiterhin knapp  $600 \text{ kg/h}$  Heizdampf von maximal 7,5 bar. Ebenso werden  $14\,000 \text{ l}$  Kühlwasser pro

■ Abbildung 3

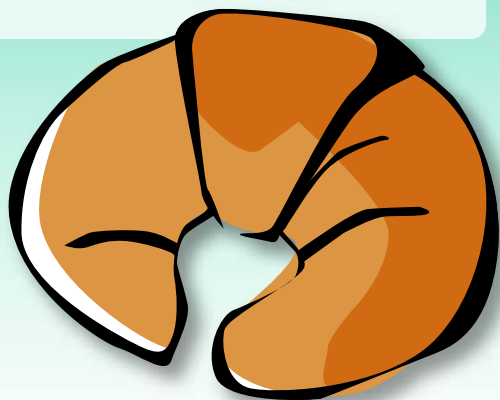


WFI-Destille der Firma PharmaTec GmbH Dresden.



ecv

# Willkommen an der pharminD® Snackbar!



## TechnoPharm 2010

27.-29. April 2010

Messe Nürnberg

Halle 1/1-340

ECV · Editio Cantor Verlag

Reihe – Der Pharmazeutische Betrieb

ecv

## Die Tablette



Der *Standard* seit über 4 Jahrzehnten für  
Entwicklung, Herstellung und Qualitätssicherung

In 11 Kapiteln bietet diese Monographie in der grundlegend und umfassend überarbeiteten Ausgabe alles Wissenswerte zu dem Themenkomplex Tablette.

Einen Schwerpunkt bildet die Darstellung der technischen Möglichkeiten bei der Tablettenherstellung. Betrachtet werden dabei betriebliche, personelle und räumliche Anforderungen sowie die wichtigsten Maschinen auf dem Markt.

Neben der Tablettenherstellung werden auch die diversen Prüfmöglichkeiten während und nach der Produktion vorgestellt, verbunden mit Hinweisen auf die international unterschiedlichen Anforderungen. Weiterhin werden die Themen Komplikationen bei der Produktion, Überziehen von Tabletten, Bedrucken, Konfektionieren, Abfüllen, Verpacken, Lagern sowie die Tablettenfabrik behandelt.

Die Monographie enthält zahlreiche Abbildungen, Schemazeichnungen, graphische Darstellungen und Tabellen sowie reichhaltige Nachweise einschlägiger Literatur.

ISBN 978-3-87193-407-0

- € 168,00
- 3., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage 2010
- 17 x 24 cm, etwa 650 Seiten, gebunden

Neuaufgabe in  
Vorbereitung

### Zielgruppen

- Pharmaunternehmen
- Auftragshersteller
- Forschungs- / Prüflabors
- Hersteller von Maschinen für die Tablettenfertigung
- Universitäten und Fachhochschulen
- Behörden / Überwachungsämter

### Bestellung:

Tel. +49 (0)7525-940 135, Fax: +49 (0)7525-940 147, eMail: [vertrieb@ecv.de](mailto:vertrieb@ecv.de)  
Onlineshop, Leseproben und Inhaltsverzeichnisse – [www.ecv.de](http://www.ecv.de)

ECV · Editio Cantor Verlag



Edelstahl  
Apparate  
Behälter\*

Innovation made in Heldrungen

\* Druck- und Lagerbehälter für die  
Pharma-, Getränke-, Lebensmittel-  
und chemische Industrie

Wir bieten Ihnen die  
maßgeschneiderte Lösung!

Messeinformation | TechnoPharm 2010  
Sie finden uns in Halle 1 Stand 201.  
Wir freuen uns auf Ihren Besuch!



**A & B | Apparate- &  
Behältertechnik  
Heldrungen GmbH**

Straße der RTS | D-06577 Heldrungen

Telefon +49 (0) 3 46 73 / 95 40 | E-Mail [info@behaeltertec.de](mailto:info@behaeltertec.de)  
Telefax +49 (0) 3 46 73 / 95 42 50 | Internet [www.behaeltertec.de](http://www.behaeltertec.de)

■ **Abbildung 4**



*WFI-Tank der Firma Wiedenbauer Apparatebau, 15 000 Liter Fassungsvermögen.*

Stunde für die Kondensation verwendet. Die Destille fördert das heiß erzeugte WFI in einen separaten Lagertank von ebenfalls 15 000 Litern Kapazität (Abb. 4). Das WFI wird bei  $> 80^\circ\text{C}$  heiß gelagert und verteilt.

### ■ 2.3 Kapazität der Anlagen

Die Wasserbilanzen haben gezeigt, dass der Bedarf an Reinstwasser bei hameln pharma durchschnittlich  $3\text{ m}^3/\text{h}$  beträgt. Daneben gibt es einzelne Spitzenbedarfe, die die Abnahme kurzzeitig auf bis zu  $10\text{ m}^3/\text{h}$  ansteigen lassen. Aus kostentechnischen und vor allem mikrobiologischen Gesichtspunkten macht es dabei keinen Sinn, bei der HPW-Erzeugung die Kapazität der Reinstwassererzeugung auf den Spitzenbedarf auszulegen und somit eine Anlage zu betreiben, die möglicherweise überdimensioniert und daher nur ungenügend ausgelastet ist. Die Anlage soll vielmehr auf einem Level von bis zu  $5\text{ m}^3/\text{h}$  kontinuierlich produzieren. Größere Abnahmemengen werden durch einen Lagertank, der bis zu 15 000 Liter fasst, ermöglicht.

Die WFI-Destille kann maximal  $3\text{ m}^3\text{ WFI}/\text{h}$  aus dem eingespeisten HPW produzieren. Daraus wird ersichtlich, dass im Extremfall noch  $2\text{ m}^3/\text{h}$  HPW für die Reinstdampferzeugung, Spülanwendungen etc. zur Verfügung stehen. Die Pufferung übernimmt jeweils der mit 15 000 Li-

tern ausreichend dimensionierte Lagertank. Da Flexibilität insbesondere bei einem Auftragshersteller im Vordergrund steht, bietet die HPW-Kompaktanlage jederzeit die Möglichkeit zur schnellen Erweiterung der Produktionskapazität – vom Austausch einzelner Komponenten bis hin zum Anschluss einer weiteren Anlage, die bereits in der Vorplanung ist [8].

### ■ 2.4 Verteilung des Wassers im neuen Gebäude

Die Verteilung des HPW (kalt) und des WFI (heiß) erfolgt in getrennten Ringleitungssystemen (Loops), die wieder in den jeweiligen 15 000-Liter-Tank über Sprühkugeln zurückgespeist werden. Die Förderung des Wassers übernehmen jeweils zwei redundante, pharmagerechte Pumpen, die maximal  $26\text{ m}^3/\text{h}$  fördern. Der maximal erzeugbare Druck beträgt 6 bar. Im Rücklauf des Loops sind die Überwachungssensoren (Druck, Temperatur, Leitfähigkeit, Fließgeschwindigkeit und TOC-Messung) integriert. Die Rückkühlung bzw. Rückerwärmung erfolgt vor dem Rücklauf durch DTS-Wärmetauscher. Diese werden von der in der HPW-Anlage integrierten Leitzentrale gesteuert.

In den Vorlauf des HPW-Verteilungssystems ist eine UV-Entkeimungsanlage zur Erhöhung der Sicherheit bezüglich Keimfreiheit geschaltet.

Als wichtige Maßnahme wurden im HPW-Ringsystem ein zusätzlicher Subloop „heiß“ und im WFI-Ringsystem zwei Subloops „kalt“ integriert. Diese Subloops können getrennt von dem Temperaturniveau des Hauptloops kalt oder heiß gefahren werden. Das WFI für die Arzneimittelansätze wird kalt benötigt und beim HPW wird heißes Wasser für Vorspülungen bei Reinigungsverfahren gebraucht.

Die Ringleitungen werden aus der Reinmedienzentrale im Keller des Gebäudes über die technische Zwischendecke (Mezzaninebene über der Produktionsebene) in die einzelnen Produktionsräume geführt, um am Ende nach der letzten Entnahmestelle im Loop in der Reinmedienzentrale wieder in den Tank zu münden.

Die einzelnen Medienarten im Raum wurden, je nach dem Verwendungszweck, in der Planung den Loops zugeordnet. In den meisten Räumen stehen beide Wasserqualitäten parallel zur Verfügung. Der jeweilige Loop ist so nah wie möglich an die Entnahmestellen herangeführt, damit die Schweißverbindungen der 3-D-Regel entsprechen können und keine ungünstigen Toträume entstehen. Die Entnahmestellen sind standardmäßig als manuelle Ventile (Gemü-Pharmastandard) ausgeführt oder als Automatikventile den Produktionsmaschinen zugeordnet (Autoklaven, CIP-/SIP-Reinigungsanlagen, Außenreinigungsmaschine).

Die Daten der Erzeugeranlagen und die der Sensoren in der Verteilung laufen auf dem Steuerrechner der HPW-Anlage auf und werden dort gespeichert. Die Transparenz der Messdaten wird zusätzlich erhöht, indem alle ermittelten qualitätsrelevanten Daten auf das zentrale GMP-System der Firma Neuberger mit dem Programm ProGrafNT<sup>™</sup> übertragen und auf jedem angeschlossenen Intranet-PC im Hause verfolgt und ausgedruckt werden können. Mögliche Störungen können in Folge dessen sofort gemeldet und zeitnah behoben werden.



### Pharmaanlagen

- Pharmawasser
- Wärmeaustauscher
- Reinstdampferzeuger
- Lager- und Ansatzbehälter
- Destillationsanlagen
- Verrohrung

Glückauf-Straße 6 · 38690 Vienenburg · Tel. 05324-59 16 · Fax-57 17 · dewa@dewa-anlagen.de · www.dewa-anlagen.de

Reihe – Der Pharmazeutische Betrieb

## Der Pharma-Werker

Basiswissen und GMP-Schulung für Mitarbeiter in Pharmabetrieben

Für die Aus- und Weiterbildung von Mitarbeitern in den Herstellungsbetrieben der Pharmaindustrie ist dieses stark an der täglichen Praxis orientierte Arbeitsbuch von großem Nutzen. Vor allem neue Mitarbeiter in der Fertigung und Hochschulabsolventen sind angesprochen.

In fünf Hauptkapiteln wird in gut verständlicher Form Basiswissen vermittelt über:

- Allgemeine Grundlagen
- Arzneimittelherstellung
- Arzneimittelverpackung
- GMP-Schulung
- Industrie und Mensch

Kontrollfragen erleichtern und sichern die eigenständige Erarbeitung des Stoffes.

Die nunmehr 7. Auflage ist gründlich überarbeitet und hinsichtlich Regularien aktualisiert worden. Ausführliche Fachwörter- und Stichwortverzeichnisse runden das bewährte Handbuch ab.



ecv

ISBN 978-3-87193-375-2  
• € 44,00  
• 7. überarbeitete Auflage 2009  
• 11,5 x 23,5 cm, 216 Seiten, gebunden, 107 Abb., 7 Schemata, 2 Tabellen

Neuaufgabe

#### Zielgruppen

- Pharmazeutische Industrie
- Kosmetik-Industrie
- Zulieferindustrie
- Packmittel-Hersteller
- Mediziner in Praxis und Klinik
- Hochschulen
- Betriebliche Ausbildung

#### Bestellung:

Tel. +49 (0)7525-940 135, Fax: +49 (0)7525-940 147, eMail: [vertrieb@ecv.de](mailto:vertrieb@ecv.de), Onlineshop, Leseproben und Inhaltsverzeichnisse – [www.ecv.de](http://www.ecv.de)

ECV · Editio Cantor Verlag

Reihe – Der Pharmazeutische Betrieb

## Qualitätsmanagement und Validierung

Die wesentlichen Komponenten, Zusammenhänge und Synergien auf einen Blick

Bei der Entwicklung und Herstellung von Arzneimitteln kommt dem pharmazeutischen Qualitätsmanagement (QM) für die Einhaltung aktueller GMP-Regeln und für die Sicherstellung validierter Prozesse eine besondere Bedeutung zu.

#### Die vier Hauptkapitel bieten:

- eine Einführung in die Begriffswelt
- eine Darstellung der Zusammenhänge und Besonderheiten des pharmazeutischen QMs
- eine Übersicht der wesentlichen formalen und inhaltlichen Aspekte bei der Durchführung von Qualifizierungs- und Validierungsmaßnahmen und der dabei zu berücksichtigenden begleitenden Anforderungen

• die Veranschaulichung der Umsetzung von Qualifizierungs- und Validierungsvorhaben in die Praxis anhand von Beispieldokumenten (Arbeitsanweisungen, Checklisten, Schemata, Plan- und Berichtsvorlagen)

Das Werk berücksichtigt u.a. die Änderungen bei einschlägigen Regelwerken, die DIN ISO 9000: 2000-Normenreihe, die Risikobewertung bei GMP-relevanten Fragestellungen, den Validierungsmasterplan (Musterdokument) und die GMP in der Biotechnologie.



Neuaufgabe in Vorbereitung, voraussichtlicher Erscheinungstermin Herbst 2010

ISBN 978-3-87193-365-3  
• € 85,00  
• 3. überarbeitete Auflage 2010  
• 17 x 24 cm, etwa 230 Seiten, gebunden

#### Zielgruppen

- Chemische, pharmazeutische und kosmetische Industrie
- Auftragshersteller
- Behörden / Überwachungsämter
- Universitäten und Fachhochschulen

#### Bestellung:

Tel. +49 (0)7525-940 135, Fax: +49 (0)7525-940 147, eMail: [vertrieb@ecv.de](mailto:vertrieb@ecv.de)  
Onlineshop, Leseproben und Inhaltsverzeichnisse – [www.ecv.de](http://www.ecv.de)

ECV · Editio Cantor Verlag



## ■ 2.5 Qualifizierung der Anlagen

Um die Eignung der Wasseranlagen zur Produktion von HPW und WFI sicherzustellen, müssen sie mit Hilfe von dokumentierten Tests in der Design Qualification (DQ), Installation Qualification (IQ), Operation Qualification (OQ) und Performance Qualification (PQ) sowie im Factory Acceptance Test (FAT) und im Site Acceptance Test (SAT) eine Reihe von Prüfungen bestehen. Dabei wurden bei hameln pharma die Anlagen für sich und zusätzlich diese im Zusammenspiel mit den Verteilungssystemen betrachtet und überprüft.

Insgesamt war der Aufwand gewaltig: Zu den Wassersystemen wurden ca. 25 Ordner Qualifizierungsunterlagen angelegt. Zusätzliche Ordner von der Herstellerdokumentation sind nicht mit berücksichtigt und fielen mindestens genauso umfangreich aus.

Der wichtigste Teil der Qualifizierungsarbeit, neben den Abnahmeprüfungen während der Installation, war die analytische Überprüfung der Parameter, gemäß den Pharmakopöen für WFI bzw. HPW. hameln pharma hat die Wasserqualität für europäische und amerikanische Anforderungen definiert und in den Validierungsphasen überprüft. Dabei ist die Qualitätsanforderung für HPW, außer der möglichen Herstellung auf kaltem Wege, keine andere als die von WFI.

Die größte Herausforderung in dieser Qualifizierung war die Einhaltung der Keimzahlen im kalten HPW-System. Alle chemischen Parameter und Endotoxinwerte beider Systeme waren seit Start des Betriebes ohne Befund.

Der mikrobiologische Grenzwert für HPW ist 10 KBE/100 ml Probenvolumen. In den Qualifizierungsphasen 1 und 2 wurden für jeweils 14 Tage an jeder Entnahmestelle arbeitstäglich Proben gezogen. Da der HPW-Loop 56 und der WFI-Loop 53

zu beprobende Entnahmestellen hat, war der Arbeitsaufwand für die Laborbereiche enorm und konnte nur durch die zeitlich verschobene Qualifizierung der beiden Wasserqualitäten bewältigt werden [9, 10].

Die sich anschließende Qualifizierungsphase 3 beträgt ein gesamtes Jahr nach Start der Qualifizierung, um auch saisonale Einflüsse berücksichtigen zu können. Die Beprobung wurde nach erfolgter Risikobetrachtung der einzelnen Entnahmestellen auf ein vertretbares Maß reduziert und wird nach Ende der Qualifizierung in das Standardprogramm überführt. Aber auch hier werden alle kritischen Entnahmestellen mindestens im 14-tägigen Rhythmus rollierend überprüft.

## 3. Zusammenfassung und Ausblick

Die Ringleitungssysteme zur Verteilung von WFI und HPW in der gesamten neuen Sterilfabrik sorgen zuverlässig für spezifikationskonformes Wasser. Die Qualifizierung beider Wasserqualitäten ist für den Laborbereich des Unternehmens mit erheblichem Aufwand verbunden. Für die weitere, fortlaufende Beprobung ist daher ein Standardprogramm entworfen worden.

Auf Grund der geplanten weiteren Ausstattung des Neubaus mit neuen Abfülllinien wird aktuell die Erweiterung der HPW-Erzeugungskapazität erforderlich. Dazu ist geplant, an dem vorhandenen Lagertank eine zusätzliche, baugleiche HPW-Anlage (zusätzliche 5 m<sup>3</sup> Erzeugungskapazität pro Stunde) zu betreiben. Der Platz für diese Anlage ist in den Räumen bereits eingeplant.

Aus Qualifizierungssicht ist jede Änderung an den Anlagen mit einem Change-Control-Verfahren und unter Umständen den nötigen umfangreichen Requalifizierungsmaßnahmen verbunden, die die sichere Wasserqualität für die Versorgung

der Fabrik sicherstellen. So wird auch der Zeitraum der Qualifizierungsaktivitäten in der 3. Phase, die insgesamt ein Jahr umfasst, entsprechend verlängert werden.

## ■ Literatur

- [1] Vagt M, hameln pharmaceuticals gmbh. *Projekt Wasserversorgung. Technischer Report*. Hameln: 28. 11. 2003.
- [2] Gronwald M. *GMP-Berater (EL2). Abschnitt 5.B Erzeugung von Pharmawasser*. Schopfheim: Maas & Peither GMP Verlag; 2001.
- [3] Bartz DB, Ingenieurbüro Bartz (TGA – Verfahrenstechnik – Wasserchemie – Reinraumtechnik – Umweltschutz – VDI). *Gutachterliche Stellungnahme zur Anwendung von Patent Letzner GmbH „Kohlensäurecarbonisierung“ bei Erzeugung von Gereinigtem Wasser für die Pharmaindustrie*. Pulheim: 30. 11. 1998.
- [4] Köppts A, Busacker S, hameln pharmaceuticals gmbh. *Anlage zur Erzeugung, Lagerung und Verteilung von HPW Highly Purified Water. Pflichtenheft*. Hameln: 09. 09. 2004.
- [5] Schrankler S, Platt DB. *Reverse osmosis – Pretreatment and cleaning of RO systems with carbon dioxide for the pharmaceutical and the food industry*. In: *Ultrapure water*. Oktober 1998, S. 42–47.
- [6] Lemke K, Letzner GmbH Pharmawasseraufbereitung GmbH. *Bedienungsanleitung Leihanlage 1079*. Hückeswagen, September 2003.
- [7] Letzner GmbH Pharmawasseraufbereitung GmbH (Hrsg.). *Anlage zur Erzeugung, Lagerung und Verteilung von Highly Purified Water (HPW)*. Hückeswagen: 2004.
- [8] Vagt M, hameln pharmaceuticals gmbh. *Wasser: Rohstoff Nummer Eins*. In: *Destille*. Hameln: März 2004.
- [9] Lorenzen K, hameln pharmaceuticals gmbh. *Leistungsqualifizierung HPW – Anlage für den Neubau*. Validierungsanweisung IVA00776 Hameln 04. 12. 2009.
- [10] Lorenzen K, hameln pharmaceuticals gmbh. *PQ-Anweisung WFI-Erzeugung und -verteilung*. Validierungsanweisung IVA00842 Hameln 11. 06. 2009.

## Korrespondenz:

Dipl. Ing. Kai Uwe Gockel,  
hameln pharmaceuticals GmbH,  
Langes Feld 13,  
31789 Hameln (Germany),  
e-mail: k.gockel@hameln-pharma.com

**NEUE AUSGABE  
ERHÄLTlich SOMMER 2010**

# **Europäisches Arzneibuch**

## **7. Ausgabe**

**Bestellen sie jetzt im Internet  
die 7. Ausgabe und profitieren  
sie von einem Vorzugspreis.**



**HAUPTBAND 7.0**

**INFORMATIONEN,  
PREISE UND BEDINGUNGEN**

[www.edqm.eu/store](http://www.edqm.eu/store)

Bestellungen werden auch  
per Fax (+33 3 88 41 27 71),  
per Email an [orders@edqm.eu](mailto:orders@edqm.eu)  
oder per Briefpost angenommen.

**HELPDESK**

[www.edqm.eu/hd](http://www.edqm.eu/hd)

**Für mehr  
Informationen:  
[www.edqm.eu](http://www.edqm.eu)**