

# Sanitisierung von Pharmawasser-Ringleitungen

Einsparungspotentiale bei den Investitions- und den Betriebskosten von Ringsystemen für PW, HPW und WFI

**Friederike Schüller** • Caesar & Loretz GmbH, Hilden

**Hans-Hermann Letzner** • Letzner Pharmawasseraufbereitung GmbH, Hückeswagen

**Korrespondenz:** Hans-Hermann Letzner, Letzner Pharmawasseraufbereitung GmbH, Robert-Koch-Str. 1, 42499 Hückeswagen;  
**e-mail:** Hans-Hermann.Letzner@letzner.de

## Zusammenfassung

Unabhängig davon, ob PW, HPW, WFI, kalt oder heiße Lagerung, Steril-Clamp oder Tri-Clamp, T-Ventil oder normales Membranventil, mit oder ohne Ozon, wenn das Ringsystem „fachgerecht“ ausgeführt wurde, wird dieses über viele Jahre die produzierte Qualität nicht beeinflussen. Fehler in der Planung und der Ausführung werden noch zu oft gemacht.

Die Risiken durch externes Wartungspersonal sind nicht zu unterschätzen. Insbesondere mangelt es häufig an ausreichenden Hygieneschulungen und dem Verständnis für GMP. Die vielen Schnittstellen und die komplexe Materie, von der Mikrobiologie bis zur Korrosion (Rouging) erfordern Wissen, Erfahrung und größte Sorgfalt, auch in der Planung und Ausführung.

## Einleitung

Ringsysteme, ob kalt oder heiß, für gereinigtes Wasser (AP, PW), hochgereinigtes Wasser (HPW) oder Wasser für die Injektion (WFI), sind – bei fachmännischer Ausführung – einfach zu beherrschen.

Pharmawasser wird in der Regel in einem Tank gelagert und ständig in einem Ringleitungssystem umgewälzt. Das Ringsystem wird an allen Bedarfstellen vorbeigeführt und über manuelle oder automatische Zapfventile gelangt das Pharmawasser zum Verbraucher.

Zur Aufrechterhaltung der mikrobiologischen Qualität bedarf es Technologien, welche eine Vermehrung von Mikroorganismen unterbinden bzw. stark reduzieren.

Die Lagerung bei Temperaturen größer 60 bis 99 °C, der Einsatz von UV-Anlagen oder die ständige Ozonisierung sind mögliche Vorgehensweisen. Die Sterilisation mit Reinstdampf oder Druckheißwasser wird

nach der Neuinstallation, nach Wartungsarbeiten, dem Tausch von Dichtungen und Ventilmembranen, einem Pumpenwechsel, nach De-Rougingmaßnahmen oder dem Erreichen eines mikrobiologischen Warnlimites durchgeführt. Ansonsten erfolgen prophylaktische Sanitisierungen zum Beispiel 4 × pro Jahr. Kunststoffleitungen welche chemisch „sanitisiert“ werden sind Vergangenheit.

## Werkstoffe, Oberflächen, Verarbeitung

Rohrleitungen aus dem Werkstoff 316 L (1.4404 und 1.4435) werden standardmäßig für kaltes und heißes Pharmawasser eingesetzt.

PVDF-Rohrleitungen wurden vor 30 Jahren vorgestellt und konnten bis heute keinen nennenswerten Marktanteil im Pharmabereich erzielen. Die Material- und Montagekosten sind vergleichbar, jedoch zeigt dieser Werkstoff eine große Längenausdehnung beim Aufheizen. Ein un-

nötiger Materialmix überzeugt nicht, wenn die Aufbereitungsanlage, die Ringleitungspumpe, der Tank und der Wärmetaucher aus Edelstahl sind und die verbindenden Leitungen aus PVDF. Da mögliche Rougingerscheinungen in heißen Systemen von den Erzeugeranlagen und nicht von den Rohrleitungen rühren, hilft die Verwendung von PVDF für den Rohrleitungsbau hier nicht weiter. Bei der Oberflächenqualität wird für Edelstahloberflächen standardmäßig in den Lastenheften eine Rauigkeit von  $R_a \leq 0,8 \mu\text{m}$  gefordert. Dieser  $R_a$ -Wert kommt historisch aus der Milchindustrie, weil die kaltgewalzten Bleche, zum Beispiel bei der Verwendung im Behälterbau, preiswert sind und dieser Spezifikation entsprechen. Bessere  $R_a$ -Werte durch elektropolierte Oberflächen werden manchmal für heiße WFI-Systeme spezifiziert. Aufgrund der Temperaturen  $> 80^\circ\text{C}$  kann diese Anforderung keine Auswirkungen auf die mikrobiologische Wasserqualität haben.

Für die Qualität HPW, gelten die gleichen Spezifikationen wie für die Qualität WFI. HPW wird in der Regel kalt gelagert, doch auch hier ist der Ra-Wert von  $0,8\mu\text{m}$  Standard. Größere Ra-Werte im Schweißnahtbereich, soweit überhaupt messbar, werden akzeptiert. Hohe Anforderungen an den Delta-Ferritgehalt (Basler Norm) werden aufgrund der höheren Kosten immer seltener spezifiziert. Mit einem Delta-Ferrit Maximalwert von ca. 3 %, soll ein gutes Handwerk beim Schweißen sichergestellt werden.

### Ventile, Toträume, Verbindungstechnik, Gefälle

Hier sind Gewinde, tote Enden, Kugelhähne, Milchrohrverschraubungen etc. Geschichte. Die Entnahmeventile und alle anderen Absperrventile im Ring werden grundsätzlich als Membranventile ausgeführt. Als Zapfstellen werden z.B. die optisch ansprechenden T-Ventile, welche im Prinzip kein totes Ende haben, eingesetzt. Wird alternativ an ein möglichst kurzes T-Stück ein normales Membranventil (Abb. 1) angeschweißt, ergibt sich ein „totes“ Ende welches 1-3 mal dem Durchmesser des abgehenden Rohres entspricht. Einen Einfluss auf die Wasserqualität hat der Autor in den letzten 3 Jahrzehnten hier nicht beobachtet.

Die nicht vermeidbaren Verbindungen werden alternativ zu den traditionellen TC-Verbindungen immer öfters durch „Steril-Verbindungen“ gemäß der DIN 11864 ausgeführt.

Vorteilhaft ist dabei der metallische Anschlag, welcher unabhängig vom Anzugsmoment einen O-Ring dichten lässt. Dadurch wird auch der Schweißer gefordert eine bessere Maßgenauigkeit zu produzieren. So werden dann später bei durchzuführenden Wartungsarbeiten auch körperliche Kräfte geschont.

Für die Verlegung von Ringleitungen wird üblicherweise im Lastenheft die Anforderung von einem Prozent Gefälle aufgestellt. Dieses kann,

wird zum Beispiel im Bestand umgebaut, mitunter aus Platzmangel eine große Herausforderung sein. Für entstehende „Säcke“ wird jeweils eine Entleerungsmöglichkeit benötigt. Hier kann der jährliche Membranwechsel, aufgrund der Platzverhältnisse, eine weitere Herausforderung darstellen. Alternativ fragen wir uns immer wieder nach dem Sinn des Gefälles, wenn es sich um eine vollautomatische Heißwasser-Sanitisierung oder Druckheißwasser-Sanitisierung handelt. Anders sieht es bei einer Sterilisation mit Reinstdampf aus, welche die Entleerung des Gesamtsystems voraussetzt.

### Eine oder zwei Ringpumpen ?/ Hygiene- oder Wasserpumpen ?

Bei einer redundanten Ausführung werden u.a. hinter dem Tank zwei Hygienepumpen installiert, welche im Servicefall einzeln betrieben werden können. Ohne Unterbrechung der Pharmaproduktion kann der Pumpenwechsel mit nachfolgender Dampfsterilisation der neuen Pumpe erfolgen. Für einen 3-Schicht-Betrieb mit vielen Verbrauchern ist dies bestimmt eine sinnvolle Lösung.

Bei preiswerteren Varianten ist nur eine Pumpe installiert und eine Ersatzpumpe wird gelagert. Fällt die Pumpe aus, erfolgt nach dem Pumpentausch eine Aufheizung des gesamten Ringsystems.

Alternativ zu Hygienepumpen kommen auch „Wasserpumpen“ ohne spezielle Hygieneanforderungen zum Einsatz. Nach einer Risikobewertung sind diese selbst für HPW und WFI durchaus geeignet. Neben der geringeren Investition, arbeiten „Wasserpumpen“ mit einem deutlich

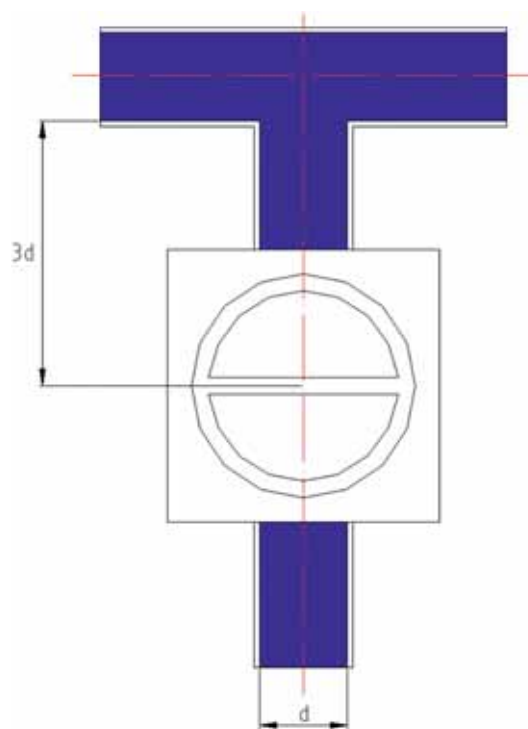


Abb. 1: Normales Membranventil; Länge der Stichleitung  $3d$  (Quelle alle: Letzner Pharmawasseraufbereitung GmbH).

höheren Wirkungsgrad. Im Speziellen werden die höheren Oberflächenrauigkeiten aufgrund der hohen Turbulenzen in der Pumpe oftmals akzeptiert.

### Sanitisierung mit Ozon

Bei Anlagen mit Ozonisierung wird Ozon elektrolytisch aus dem Pharmawasser produziert um tagsüber im Tank eine Ozonkonzentration von ca. 20 ppb zu gewährleisten. Nachts wird durch Ausschalten der UV-Anlage das Gesamtsystem mit Ozon in Kontakt gebracht. Neue Ringsysteme, welche mit einem Aufbereitungssystem nach dem Stand der Technik versorgt werden, benötigen aber selbst für höchste mikrobiologische Anforderungen ( $\leq 10$  KBE/100 ml), auch bei kaltem HPW, keine ständige oder sporadische Sanitisierungen mit Ozon. Neben dem Risiko für das pharmazeutische Produkt durch Ozon, entstehen weitere Fragestellung hinsichtlich der Bildung von Radikalen und Peroxiden. Die Messung der

Ozonkonzentration hinter der integrierten „Ozonvernichtung“, mittels UV-Behandlung, ist limitiert auf Konzentration  $> 5$  ppb. Beim Verzicht auf diese Technik ergeben sich Einsparungspotentiale bei den Kosten für die Ozonzelle, die Messtechnik, dem Stromverbrauch und der Wartung. Die elektrolytische Ozonisierung kann u.U. bei einem mehrschichtigen Produktionsbetrieb nicht eingesetzt werden, weil die UV-Strahler hier nicht abgeschaltet werden können und somit das Ozon nicht für die Sanitisierung der Ringleitung genutzt werden kann.

## UV-Behandlung

Der ausschließlich Einsatz von UV als keimreduzierende Methode hat sich seit ca. 2 Jahrzehnten ohne Ausnahme bewährt (1). UV-Lampen mit der richtigen Strahlungsintensität sind in einem Ringleitungssystem nach dem Stand der Technik eine sichere Methode, die mikrobiologische Qualität immer zu gewährleisten. Dieses gilt selbst in besonderen extremen Fällen:

- In einem Fall lagert ein Biotechnologie-Unternehmen  $80 \text{ m}^3$  Pharmawasser über ca. 3 Monate um entsprechende große Fermenter für Pflanzenzellkulturen nur  $4 \times$  pro Jahr zu befüllen.
- In einem anderen Fall wurde bei einem neuen System die PQ über ein Jahr lang als „worst case“ mit einem Wasserverbrauch von weniger als 1 % der geplanten Leistung mit Erfolg absolviert.

Zu beachten ist die kalibrierte Messung der UV-Intensivität mit genormten DVGW-Sensoren (Dachverband Gas Wasser). Die Effektivität wird durch eine möglichst turbulente Strömung im „Reaktor“ verbessert. Für Trinkwasser fordern die Normen eine 99,99 % Abtötung ( $\log 4$ ) bei einem Beaufschlagungstest. Abtötungsraten von bis zu  $\log 9$  sind aber durchaus realistisch.

## Sanitisierung 80 °C

Eine prophylaktische Aufheizung der Ringleitung, inklusive Behälter, erfolgt in der Regel  $4 \times$  pro Jahr. Es ist eine einfache, sichere und preiswerte Methode.

Mit einer entsprechenden Steuerung kann zum Beispiel dafür gesorgt werden, dass am Freitagnachmittag der Vorratsbehälter nicht mehr komplett aufgefüllt wird. In der Nacht zum Samstag wird mit einem Rohrbündelwärmetauscher das System aufgeheizt. Ist die Soll-Temperatur an der kältesten Stelle erreicht, wird diese für eine Stunde gehalten. Anschließend kann das System entleert und mit frischem Pharmawasser wieder aufgefüllt werden. Die Arbeit für den Betreiber besteht lediglich darin das Datum und die Uhrzeit für den Start der vollautomatischen Sanitisierung einzugeben.

## Druckheißwasser-Sterilisation 110–130 °C

Wie bei der 80 °C Sanitisierung kann auch hier der Ablauf vollautomatisch erfolgen, z.B. in der Nacht. Der Unterschied liegt darin, dass im System ein Druck aufgrund der Temperaturerhöhung größer 100 °C aufgebaut wird. Ist hier eine Temperatur von 100 °C erreicht, wird die Luft im Behälter durch den entstehenden Dampf verdrängt. Anschließend wird ein Automatikventil am Sterilluftfilter geschlossen. In Abhängigkeit von der Behälterausführung wird der Sterilisationseffekt über eine  $F_0$ -Wert Rechnung ermittelt. Bei einem Behälter, welcher für maximal 0,5 bar Überdruck konstruiert ist, können maximal 110 °C erreicht werden. Die Sterilisation dauert dann statt 20 Minuten bei 121 °C, ca. 200 Minuten. Ist der definierte F-Wert erreicht wird auf Kühlen umgeschaltet. Bei dieser Technik ist die korrekte hydraulische Auslegung des Zulaufes der Pumpe zu beachten, um Kavitation und damit die Gefahr eines Pumpenschadens zu verhindern.

## Sterilisation mit Reinstdampf

Die Ausführungsvariante mit einer vollautomatischen Reinstdampf-Sterilisation stellt eine große Investition dar, welche sich für ein typisches System mit maximal 500-1000 l Stundenleistung, wenigen hundert Metern Rohleitungsbau und vielleicht nur 10–20 Zapfstellen, kaum rechnen wird. Die manuelle Durchführung der Sterilisation ist mit einem erheblichen personellen Aufwand verbunden. Zunächst ist das Gesamtsystem zu entleeren. Dann sind u.U. die Kondensomaten an den Zapfstellen zu installieren und entsprechende Warnschilder aufzuhängen. Anschließend ist mit dem Reinstdampf die Luft zu eliminieren. Auch wird hier ein Reinstdampferzeuger benötigt, welcher zum Zeitpunkt der Sterilisation aktiv zur Verfügung stehen muss. Zu bedenken ist hierbei, dass der Reinstdampferzeuger mitunter von der zu sterilisierenden Ringleitung versorgt wird.

## Wärmeeintrag über Wärmetauscher

Die Aufheizung und Heißhaltung erfolgt über leckagesichere Rohrbündel-Wärmetauscher mit doppelter Bodenplatte. Konstruktiv ist damit eine Vermischung von Schwarzdampf und dem Pharmawasser ausgeschlossen. Bei kleinen Systemen oder wenn kein Dampferzeuger vorhanden ist, wird über einen „Tauchsieder“ elektrisch erhitzt.

## Isolierung

Die Notwendigkeit einer Isolierung des Behälters und des Ringleitungssystems ist im Einzelfall zu prüfen. Bei einem kalten System mit einem kleineren Behälter von bis zu 2000 l und einer Ringleitung von bis zu 100 m kann die Einsparung einer Isolierung sinnvoll sein, insofern kein Risiko der Kondenswasserbildung besteht.

Für ein WFI-System, welches in der Regel bei Temperaturen > 80°C gehalten wird, ist eine Isolierung zwingend notwendig. Die Kosten für eine Raumkühlung sind hier nicht zu unterschätzen.

### Reinigung, Passivierung

Nach Fertigstellung neu installierter oder umgebauter Ringsysteme ist eine intensive Reinigung mit Natronlauge und heißer Zitronensäure sinnvoll, um möglichst alle Verunreinigungen zu entfernen.

Ist Reinstdampf vorhanden, sollte er nach der chemischen Reinigung zu einer intensiven Bedämpfung verwendet werden. Eine weitere Spülung mit Pharmawasser bis zum Erreichen der spezifizierten Leitfähigkeiten und TOC-Werte folgt.

Nach einem Tausch aller Dichtungen und der Ventilmembranen und des Ausbaus des 0,2µm „Inbetriebnahmefilters“, sollten die Voraussetzungen für eine 3 malige Heißwasser-Sanitisierung oder Sterilisation gegeben sein. Jetzt kann mit den Vorbereitungen zur ersten PQ Phase und der Erstellung von SOPs, z.B. für die Probenahme, begonnen werden.

Die Passivierung, also das Bilden der schützenden Chromoxid-Schicht, erfolgt durch den Luft-Sauerstoff. Eine Passivierung mit Salpetersäure oder anderen Chemikalien verbessert das Ergebnis nicht.

Wurden bei der Herstellung von WFI abwischbare rote Beläge im Gesamtsystem verteilt, können diese ein Risiko für das Produkt darstellen. Hier sorgen neue, neutrale Derougingchemikalien wirkungsvoll für Abhilfe.

### Probenahme/ Probenahmetableau

Probenahmestellen sind üblicherweise hinter jedem Aufbereitungsschritt bzw. wichtigen Systemkomponenten gefordert. Zum Beispiel:

- nach Tank
- vor und nach UV

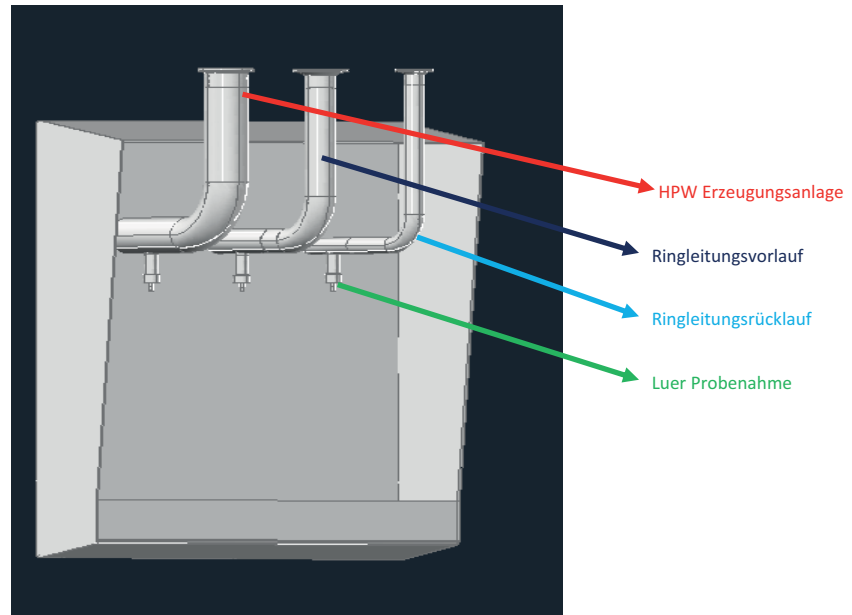


Abb. 2: Probenahmetableau mit Luer Probenahmentilen

- vor und nach Wärmetauscher
- Ringleitungsvorlauf
- Ringleitungsrücklauf

Probenahmestellen in mehreren Metern Höhe, an einer heißen Destillationsanlage oder in der Nähe von Messkabeln, vermeidet man durch die Planung von gut zugänglichen Probenahmetableaus (Abb. 2) mit Ablaufrinne und Abstellflächen. Die Durchführung der Probenahme wird sehr unterschiedlich gehandhabt. Hier werden z.B. Ventile vor dem Probenzug mit Reinstdampf sterilisiert oder mit kleinen Bunsenbrennern aus dem Haushaltsbereich erhitzt. Auch kommt eine Probenahme ohne Behandlung der Ventile zum

Einsatz. Dies alles ist übliche Praxis. Alternativ zum Membranventil bewähren sich für die Probenahme seit vielen Jahren sogenannte Luer-Ventile (Abb. 3). Neben der Möglichkeit sie abzuflammen sind sie preiswert, einfach in der Handhabung und wartungsfreundlich. Es handelt sich dabei nicht um ein Membranventil, sondern um ein Ventil bei dem im geschlossenen Zustand ein Teflonstopfen eine Bohrung verschließt.

### Messtechnik

Üblicherweise finden wir für die Steuerung und Überwachung folgende Komponenten:

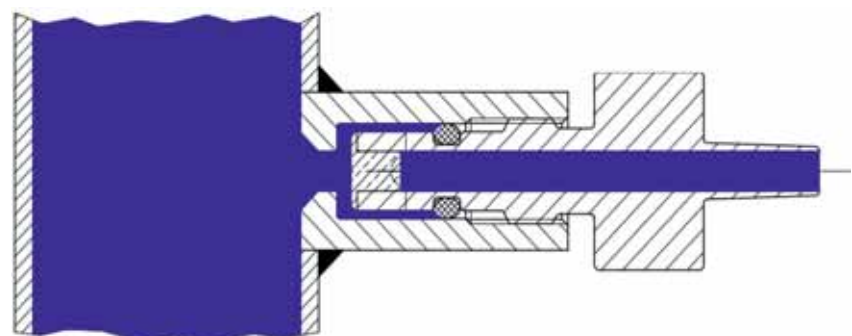


Abb. 3: Luer Probenahmentil (geöffneter Zustand).

- Füllstandssonde im Tank, meistens kapazitive Messung mit PTFE-Sonde
- Temperaturmessung am Behälterausgang
- Druckmessung hinter Ringleitungspumpe oder am Ende der Ringleitung
- UV Intensität bei PW Anlagen
- Temperaturmessung vor und hinter Wärmetauscher
- Leitfähigkeitsmessung am Ende der Ringleitung
- Volumenstrommessung oder Masendurchfluss oder Strömungsgeschwindigkeit am Ende der Ringleitung
- TOC Messung am Ende der Ringleitung

## Datendokumentation

Alle Parameter werden von der SPS Steuerung im zentralen Schaltschrank der Gesamtanlage überwacht und geregelt. Eine Prozess-Visualisierung zeigt auf einem Industrie-PC alle Funktionen und Daten an. Kurven werden generiert und alle Schalt- und Bedienungsfunktionen werden per Touch Screen ausgeführt. Die qualitätsrelevanten Messwerte werden gespeichert. Mittels einer Checksummenbildung wird der Nachweis erbracht, dass diese Daten nicht manipuliert wurden.

Wer, Wann, Was am System gemacht hat wird dokumentiert.

## Tyndallisieren

Ein sehr seltener Fall ist die Notwendigkeit der Tyndallisierung einer Pharmawasser-Ringleitung. Sollten sich Sporen im Wassersystem befinden, sorgt eine wiederholte Aufheizung 2- bis 4-malig auf 70–110°C, für eine Abtötung von ausgekeimten Sporen.

## Fachliteratur

- [1] Aktennotiz: Telefongespräch am 15.10.2012 mit Ulrich Träger, Geschäftsführer der Wilhelm Werner GmbH, Leverkusen;