

Modernisierung der Reinmedierversorgung

Teil 2¹⁾

Kai Wiechmann • Advance Pharma GmbH, Berlin²⁾

Marcus Schreitter • Bausch + Lomb, Dr. Gerhard Mann chem.-pharm. Fabrik GmbH, Berlin

Korrespondenz: Marcus Schreitter, Leiter Elektrotechnik, Bausch + Lomb, Dr. Gerhard Mann chem.-pharm. Fabrik GmbH, Brunsbütteler Damm 165–173, 13581 Berlin; **e-mail:** marcus.schreitter@bausch.com

5.2 PW-System

Nach Fertigstellung des WFI-Systems wurde am Ende desselben Jahres begonnen, ebenfalls in 2 Schritten ein neues PW-System aufzubauen, das die in Tab. 4 ausgeführten Eigenschaften besitzt.

Aufgrund der guten Betriebserfahrungen mit Ozonisierung (niedrige Keimzahlen trotz Designdefiziten bei Lager- und Verteilsystem) sollte auch für die Neuanlage diese Technik eingesetzt werden. Speziell die permanente Ozonisierung der Lagertanks erschien im Dauerbetrieb vorteilhaft. Musste jedoch in der Altanlage die gesamte Verteilung mit Ozon sanitisiert werden (z.B. nach einem Wechsel der Ventilmembranen im Ring), so kostete dies viel Zeit. Für das Erreichen der Zielkonzentration und die anschließende „Haltephase“ wurden beim alten PW-System mind. 48 h benötigt. Die thermische Sanitisierung bei 80 °C bot hier die Alternative eines schnellen und effektiven Sanisierungsverfahrens für die Ringe. Schnelles Aufheizen, kurze Haltezeit und aktives Abkühlen ermöglichen bei der Neuanlage Sanisierungszeiten von unter 10 h.

Letztlich führte dies zu der Entscheidung, die Vorteile beider Sanisierungsverfahren im Konzept der Neuanlage zu vereinigen: Kaltlage-

rung mit permanenter Ozonisierung der Tanks und optionale Ozonisierung der Ringe durch Abschaltung der UV-Anlagen im Vorlauf sowie schnelle Heißsanitisierung mittels Kombiwärmetauscher (Heizen und Kühlen). Es muss allerdings auch erwähnt werden, dass die Ozonerzeugung in Verbindung mit der notwendigen Messtechnik relativ komplex und kostspielig ist.

Ein Vergleich von altem und neuem PW-System mit vereinfachter schematischer Darstellung kann Abb. 6 entnommen werden. Die im ersten Teil dieses Beitrags beim WFI gemachten Anmerkungen zu den Unterschieden bei der Ausführung der Entnahmestellen gelten ebenso für das PW-System.

Um die vom PW-System abgekoppelten „Non-GMP-Verbraucher“ weiter zu versorgen, wurde mit einer der alten RO-Anlagen eine neue Versorgung für VE-Wasser in einer anderen Technikzentrale aufgebaut. Die wichtigsten Merkmale der Neuanlagen sind noch einmal in Tab. 5 zusammengefasst.

6. Theoretische Planung vs. praktische Umsetzung

Bei der Umsetzung des Projekts galt es eine Reihe von Herausforderungen und zum Teil unerwarteter Schwierigkeiten zu meistern.

Allen voran sind hier der enge Zeitplan bzw. das kleine Zeitfenster für die kritischen Umbauphasen sowie der Umschluss auf die neuen WFI-Loops

und neuen PW-Loops zu nennen. Mit der Verlängerung des Wartungs-Shutdowns für diese Projektschritte wurde für den Produktionsstandort beinahe die Schmerzgrenze erreicht. Wie bereits im ersten Teil dieses Beitrags beschrieben, führte die richtige Entscheidung zur weiteren Splittung der Projektphasen zu einer Verlängerung der Gesamtprojektdauer und der Kosten.

Die Durchführung der Umbauten parallel zu einer Vielzahl von Wartungsaktivitäten mit diversen Abhängigkeiten am gesamten Standort führte auch zu einer starken Belastung der eigenen Mitarbeiter, wodurch sich einige Pannen ergaben, die aber keinen größeren Einfluss auf die Wartungen oder auf den Projektablauf hatten.

Als schwierig und zeitintensiv stellten sich die Arbeiten in der halbgeschossigen, stark belegten Technikenebene eines Produktionsgebäudes dar, zumal hier die abgehängte Decke bauartbedingt nur sehr eingeschränkt begehbar war. Dies erhöhte den Aufwand für die Rohrleitungsinstallation, speziell auch die Schweißarbeiten. Da die alten Rohrleitungen während des laufenden Betriebes nicht zurückgebaut werden konnten, mussten die neuen Hauptleitungen parallel installiert werden. Aufgrund der starken Belegung der Technikenebenen mit Medien- und Lüftungsleitungen war z.T. eine neue Trassierung erforderlich, die zu längeren Leitungen und damit zu höheren Kosten führte.

¹⁾ Teil 1 des Beitrags ist erschienen in TechnoPharm 8, Nr. 1, 22–28 (2018).

²⁾ Seit August 2016 ist Kai Wiechmann als Technischer Leiter der Advance Pharma in Berlin tätig.

Tabelle 4

Installiertes PW-System.	
PW-Erzeugung Enthärtung	<ul style="list-style-type: none"> • Pharmagerechtes Enthärtungssystem mit Edelstahlbehältern für Kationenaustauscher und Einzelventilsteuerung • Heißwasser(HW)-sanitisierbar bei 80 °C. Fabrikat Letzner • Resthärteüberwachung • Regeneriersalzvorrat für 72 h • UV-Anlage zur Reduktion des Keimgehalts im Speisewasser (TW). Fabrikat Letzner, Typ UV-K15-3
RO/EDI	<ul style="list-style-type: none"> • Leistung der RO 3 000 l/h, vorbereitet für die einfache Erweiterung auf eine Leistung von 4 000 l/h durch Einbau eines weiteren RO-Moduls. Fabrikat Letzner • CO₂-Überlagerung im Standby zur Vermeidung von Stillstandsverkeimung • Membranentgasung nach RO (Strippgas Druckluft). Fabrikat Membrana, Typ 4" x28-G504 • Leistung der EDI-Zelle bis 4 000 l/h • RO/EDI HW-sanitisierbar bei 80 °C. Fabrikat Pure Water Technologies, Typ EDI IP-LXM30HI3
Lagerung	<ul style="list-style-type: none"> • 2 Tanks mit einem Nutzvolumen von 7,5 m³, 50 mm Isoliermantel zur Reduzierung von Wärmeverlusten. Fabrikat A&B Apparate und Behälterbau Heldringen • Werkstoff 1.4404, < Ra 0,8µm • Rücklauf mit Sprayball zur Vermeidung von Cold Spots im Bereich des oberen Behälterbodens (HW-Sanitisation) • CO₂-Absorber am Belüftungsfiter zur Vermeidung von Leitfähigkeitsanstieg durch CO₂
Verteilung Pumpen	<ul style="list-style-type: none"> • Doppelpumpenstationen mit frequenzgeregelten vertikalen Kreiselpumpen. Fabrikat KPA, Typ KM23/5KC • Ansteuerung der Pumpen über Volumenstrom • Vibrationsüberwachung zur Früherkennung von Pumpenschäden
Wärmetauscher	<ul style="list-style-type: none"> • DTS-Wärmetauscher zur Temperaturhaltung im System (Kühlung, < 25 °C im Rücklauf), HW-Sanitisation (80 °C) • Bei Wechsel des Heiz-/Kühlmediums Entleerung mittels Druckluft zur Vermeidung gegenseitiger Verunreinigungen der Medien
Loops	<ul style="list-style-type: none"> • Orbital durchgeschweißt unter max. möglicher Vermeidung lösbarer Verbindung • Werkstoff 1.4404, < Ra 0,8µm • POU's mit tottraumarmen T-Ventilkörpern. Fabrikat Gemü, Typ 687 und 673
Labor-Loop	<ul style="list-style-type: none"> • Nutzung der alten Ringleitung im Bereich der Labore als Subloop (Loop 3) • Einspeisung in separaten Lagertank mit einem Nutzvolumen von 2 m³ (Reichweite für den Laborbetrieb 2–3 Tage), 50 mm Isoliermantel zur Reduzierung von Wärmeverlusten. Fabrikat A&B Apparate und Behälterbau Heldringen • Doppelpumpenstationen mit frequenzgeregelten vertikalen Kreiselpumpen (eine Pumpe in kalter Reserve, Umschluss mittels Rohrbögen notwendig). Fabrikat KPA • Ausrüstung für HW-Sanitisation (Elektroheizer) bei 80 °C und Ozonisierung • Steuerung ausgeführt wie Hauptanlage (s. u.)
Ozonisierung	<ul style="list-style-type: none"> • Elektrochemische Ozonerzeugung aus PW-Bypassstrom mit direkter Einleitung in die Tanks (Lanze unterhalb des Wasserspiegels). Fabrikat Ozonia, Typ Membrel MkIV • Permanente Ozonisierung des gelagerten PWs und Abbau mittels UV im Vorlauf (Fabrikat Letzner, Typ UV-L 15-3) sowie Ozonisierung der Tanks und der Ringe im Sanitierungsmodus • Online Ozon-Überwachung (vor UV, nach UV, Rücklauf)
Automatisierung	<ul style="list-style-type: none"> • Betrieb einschl. HW-Sanitisation vollautomatisch • SPS-S7-Steuerung und PC-basiertes Touch-Panel zur kompletten Prozessvisualisierung mittels WinCC flexible • Steuerung entspricht den Anforderung nach Annex 11 EU-GMP-Leitfaden bzw. CFR 21 Part 11 (Zugriffsschutz, Audit Trail, Datenspeicherung) • Bei Bedarf zusätzliche Probenahmventile, um eine repräsentative Probenahme an jedem POU zu gewährleisten • Überwachung des minimalen Volumenstroms im Rücklauf (Strömungsgeschwindigkeit im Ring soll immer > 1 m/s sein) • Online-Überwachung von Leitfähigkeit und TOC im Rücklauf • Ein TOC-Messgerät mit sequenzieller Umschaltung zur Messung in Loop1/Loop2. Fabrikat Letzner, Typ LetzTOC-LE02A
Vernetzung	<ul style="list-style-type: none"> • Mit Aufbau des neuen PW-Systems wurden die Steuerungen der WFI- und PW-Anlage über Ethernet verbunden und erlauben den gegenseitigen Zugriff auf die Visualisierung und Hauptfunktionen der Anlagen

Zur Verwendung mit freundlicher Genehmigung des Verlages / For use with permission of the publisher

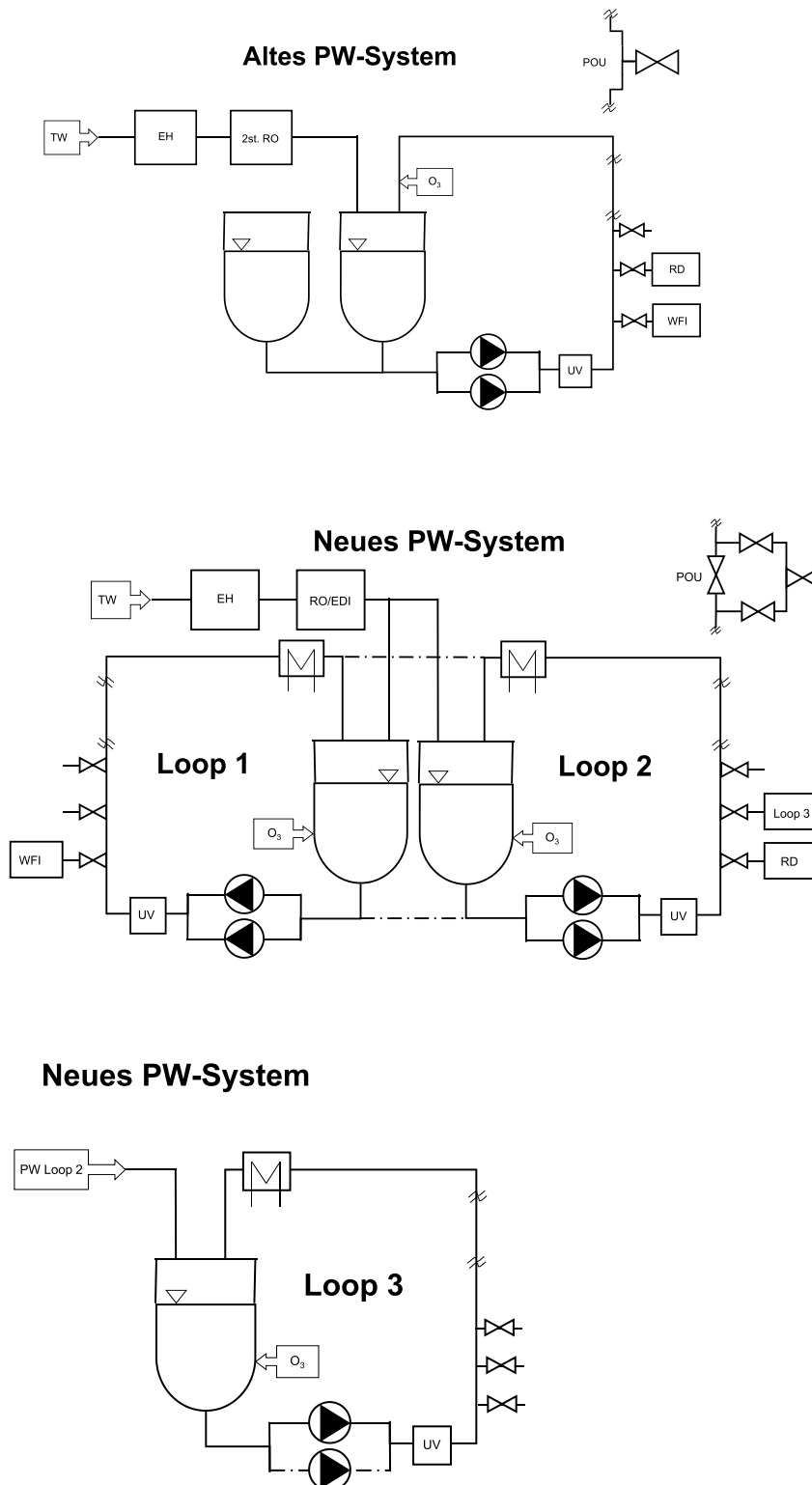


Abbildung 6: Schematischer Vergleich von altem und neuem PW-System.

Beim Aufbau der WFI-Erzeugung wurde der Aufwand für das Heranführen der Versorgungsmedien unterschätzt, speziell des Heizdampfes. Probleme mit Lieferzeiten und

schwierige Rohrleitungsführung führten letztlich zu Verzögerungen und einer verspäteten Inbetriebnahme der WFI-Erzeugung. Da die Altanlage zu diesem Zeitpunkt noch

parallel weiterbetrieben werden konnte, hatte dies keinen Einfluss auf den Gesamtterminplan.

Als schwierig erwies sich außerdem die Einbringung der auf maximal installierbares Volumen ausgelegten Tanks (je 7,5 m³) in die Reinmedienzentrale. Nachdem die Aufstellung der beiden WFI-Tanks erfolgt war, blieb wenig Rangierfläche für die Einbringung der beiden PW-Tanks übrig. Der ursprüngliche Plan, die Tanks über eine Öffnung im Dach einzubringen, wurde aufgrund vorhandener Träger und einer Vielzahl von Medien- und Lüftungsleitungen verworfen. So mussten alle Tanks durch eine Außentür liegend eingebracht und in der Reinmedienzentrale aufgerichtet werden. Letztlich gelang dies nur mithilfe eines Transportunternehmens, das über spezielle Gabelstapler und Hebegeräte verfügte. Nach Aufstellung aller Anlagenteile und Abschluss aller Rohrleitungsinstallationen war in der zunächst groß erschienenen Reinmedienzentrale buchstäblich auch der letzte Quadratmeter belegt. Mehr Platz wäre in Hinblick auf Wartungsarbeiten vorteilhaft, stand aber aufgrund der vorhandenen Räumlichkeiten nicht zur Verfügung.

7. Qualifizierung

Im Projekt wurden alle typischen Qualifizierungsschritte durchlaufen. Für alle 3 Medien wurden die geplanten Qualifizierungsaktivitäten zunächst in einem Validierungsmasterplan beschrieben. Für die weiteren Schritte wurden dann entsprechend individuelle Dokumente bzw. Prüfpläne erstellt: Risikoanalyse (RA) als Failure Mode Effect Analysis (FMEA), Design Qualifizierung (DQ), IQ, OQ und PQ. Die Verwendung „eingekaufter“ Qualifizierungsdokumente von Lieferantenseite (RA, IQ und OQ) war von Anfang an vorgesehen, um den Aufwand für die eigenen Mitarbeiter zu reduzieren. Eine bereits etablierte Dokumentenstruktur, die die effiziente Einbindung von Fremd-dokumentation in Form von Anhän-

Tabelle 5					
Übersicht der Neuanlagen.					
	Versorgungsbereich	Nutzung	Erzeugung	Lagerung	Verteilung
PW:	Produktion Labore	Reinigung Analytik	Einstufige RO/EDI 3000/h Membrantantgasung (Liquicell) Serielle Enthärtung Heiß sanitisierbar 80°C Speisewasser: TW enthärtet	2 x Tank 7500l Subloop Tank 2000l Kaltlagerung mit Ozonisierung Heiß sanitisierbar 80°C	2 Ringe (kalt) 1 Labor-Subloop (kalt) Je 2 x Zirkulationspumpe Ozonisierung UV (O ₃ -Abbau) Heiß sanitisierbar 80°C
WFI:	Ansatz Abfüllung	Ansatz Reinigung/ Final Rinse	5-stufige Destille 1000/h (Schwarzdampf beheizt) Speisewasser: PW	2 x Tank 7500l Heißlagerung (85°C) (dampfbeheizt, WT) HDW-Sanitisierung	2 Ringe (heiß, 85°C) (dampfbeheizt, WT) 1 kalter Subloop WFI (Kühlung über WT) Je 2 x Zirkulationspumpe HDW-Sanitisierung
RD:	Ansatz Abfüllung	SIP Autoklaven	Reindampferzeuger (Schwarzdampf beheizt) Speisewasser: PW		8 Stränge

gen ermöglicht, erwies sich als vorteilhaft. Lediglich die festgestellten Lücken in der Lieferantendokumentation mussten in den eigenen Rahmendokumenten ergänzt werden. Ebenso wurde aus Effizienzgründen bei der Durchführung von IQ und OQ konsequent auf die Ergebnisse der Factory Acceptance Tests (FATs) zurückgegriffen, soweit deren Testergebnisse zum Zeitpunkt der Qualifizierung noch als valide erachtet werden konnten. Hierfür wurden die FAT-Prüfpläne bereits im Vorfeld entsprechend angelegt.

Neben der Erstellung der Prüfpläne wurde auch für deren Ausführung auf den Anlagelieferanten zurückgegriffen. IQ und OQ wurden von einem Team aus Ingenieuren des Lieferanten und eigenen Validierungsingenieuren durchgeführt.

Für die PQ wurde ein dreiphasiger Ansatz mit Untersuchung der spezifikationsrelevanten chemisch-physikalischen und mikrobiologischen Parameter gewählt:

- Phase 1: intensive Beprobung aller Entnahmestellen in kurzer Frequenz. Am Ende der Phase 1 steht die Freigabe zu Nutzung in der Produktion.
- Phase 2: intensive Beprobung aller Entnahmestellen in kurzer Frequenz
- Phase 3: Beprobung über einen langen Zeitraum hinweg mit deutlich reduzierter Probenahmefrequenz. Leitfähigkeit und TOC werden nur noch über Online-Messgeräte erfasst.

Beim Austausch der Verteilsysteme für WFI und PW wurde die Shutdown-Länge im Wesentlichen durch die hierfür notwendigen Aktivitäten bestimmt. Um den daraus resultierenden Produktionsstillstand so weit wie möglich zu reduzieren, verständigte man sich darauf, die PQ 1 so kurz wie möglich zu halten (2 Wochen). Da in beiden Fällen schon über viele Monate Daten und Betriebserfahrungen zu den Erzeugeranlagen vorlagen, erschien das aus dieser Vorge-

hensweise resultierende Risiko akzeptabel.

8. Erfolgsfaktoren

8.1 Projektteam

Der Erfolg von Projekten wird neben einer guten Planung auch maßgeblich durch die beteiligten Personen bestimmt. Obwohl die einzelnen Projektphasen separat ausgeschrieben wurden, etablierte sich ein fester Kreis von Akteuren seitens der beteiligten Firmen (Bausch + Lomb, Letzner Pharmawasseraufbereitung, Weber Industrieller Rohrleitungsbau & Anlagenbau, Dohm Pharmaceutical Engineering), den eine vertrauensvolle und lösungsorientierte Zusammenarbeit auszeichnete.

Die Firma Letzner konnte sich im Wettbewerb mit anderen renommierten Pharmawasserspezialisten durchsetzen und gewann den Auftrag für das neue WFI-System und die neue Reindampfverteilung. Bei der zweiten Ausschreibung zum neuen PW-System erhielt Letzner

dann ebenfalls den Zuschlag, nicht zuletzt wegen einer überzeugenden Gesamtleistung in der ersten Projektphase. Zunächst als Subunternehmer für Letzner, später als eigenständiger Rohrleitungsbauer kam die Firma Weber ins Projekt und überzeugte durch Kompetenz und Qualität. Hierdurch bestand seitens des Auftraggebers großes Interesse, die Zusammenarbeit über den gesamten Projektverlauf hinweg fortzusetzen. Die Unterstützung der Firma Dohm dagegen sicherte er sich für wichtige Projektphasen, da er bereits bei der Zusammenarbeit in früheren Qualifizierungsprojekten gute Erfahrungen gesammelt hatte.

Wesentliche Aufgaben waren im Projekt wie folgt verteilt:

- Bausch + Lomb: Projektleitung, Gesamtterminplanung, Conceptual Design, Qualifizierung (speziell PQ-Probezug und Analytik)
- Letzner: Anlagenbau, Basic & Detail Engineering, Dokumentation, Qualifizierung (Erstellung der Prüfpläne und Durchführung)
- Weber: Rohrleitungsbau inkl. QS, Dokumentation
- Dohm: Erstellung URSSs, Qualifizierung (Erstellung der Prüfpläne und Durchführung), Unterstützung Projektentwicklung

Aufgrund der personellen Kontinuität über die gesamte Projektlaufzeit hinweg waren bei den beteiligten Firmen bald gute Kenntnisse der örtlichen Besonderheiten vorhanden (z. B. verbauten, halbhohe Technikenebene) und konnten in die detaillierte Ablaufplanung einbezogen werden. Letztlich gelang es, einzelne Projektphasen im-

mer schneller und effizienter abzuschließen. In der letzten Phase (Umschluss auf die neuen PW-Loops) war es sogar möglich, diesen trotz ambitionierter Planung noch vor dem eigentlichen Plantermin abzuschließen, was dem hohen Engagement aller Projektbeteiligten zu verdanken war.

8.2 Design Review

Da WFI der wesentliche Bestandteil der hergestellten Produkte ist, wurde das WFI-System als besonders kritisch eingestuft. Die Wasserqualität sollte USP-Anforderungen erfüllen, und so wurde konsequenterweise auch das Design in Hinblick auf dessen Übereinstimmung mit den Anforderungen der US Food and Drug Administration (FDA), die sog. FDA Compliance, auf den Prüfstand gestellt. Mithilfe US-amerikanischer Kollegen der Abteilung Global Engineering wurde vor Ausführung ein detailliertes Design Review durchgeführt. Hieraus ergaben sich zwar keine grundsätzlichen funktionalen oder konstruktiven Änderungen, jedoch wurde eine Reihe von Anpassungen vorgenommen. Diese sollten nach Erfahrung der US-Kollegen zu einer besseren Akzeptanz des Anlagendesigns bei FDA-Inspektionen führen. Hierzu gehörte etwa der vollständige Verzicht der Rückführung von heruntergekühltem WFI aus dem Subloop in den Hauptring.

9. Fazit

Obwohl die letzte PQ-Phase für das PW-System noch läuft, kann gut 5 Jahre nach dem Projektstart und

einer Gesamtinvestition von über 2,5 Mio. Euro eine erste Bilanz gezogen werden.

Durch die weitreichende Vorinstallation parallel zur Produktion und die Ausnutzung der jährlichen Wartungs-Shutdowns für Eingriffe in laufende Systeme und Umschlüsse konnten die unumgänglichen Versorgungsunterbrechungen auf ein Minimum reduziert werden.

Der Aufbau der neuen Mediensysteme in 2 Schritten ermöglichte die Inbetriebnahme der neuen Erzeugeranlagen ohne erheblichen Zeitdruck. Parallel zu den laufenden Bestandsanlagen konnten diese qualifiziert und nach Abschluss der ersten PQ-Phase für die Nutzung in der Produktion freigegeben werden.

Durch den vorgeschalteten fast einjährigen Betrieb der neuen Erzeugeranlagen konnte das Risiko für den zweiten Schritt (den Umschluss auf die neuen Verteilsysteme) erheblich reduziert werden.

Die bewusste Entscheidung für die beschriebene Staffelung des Projekts führte einerseits zu einer Verlängerung der Projektlaufzeit um 2 Jahre, brachte andererseits aber Ruhe und Sicherheit in den Projektablauf, so dass die Versorgung des Produktionsstandorts mit den wichtigen Reinmedien zu keinem Zeitpunkt gefährdet war.

Literatur

- [1] EMA: Note For Guidance On Quality Of Water For Pharmaceutical Use, 2002

Zur Verwendung mit freundlicher Genehmigung des Verlages / *For use with permission of the publisher*