

Integration von neuen Reinmedien-Versorgungssystemen bei laufendem Betrieb

Neubau einer HPW-Erzeugung, Lagerung und Verteilung sowie eines Reinstdampf-erzeugers mit Verteilnetz ohne Unterbrechung der pharmazeutischen Produktion

Dr. Joachim Meyer • Richter Pharma AG, Wels (Österreich)

Hans-Hermann Letzner • LETZNER Pharmawasseraufbereitung GmbH, Hückeswagen

Markus Multhaus • Senior Consultant Pharmaingenieurwesen, Berlin

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

Zusammenfassung

Die Versorgungssysteme für gereinigtes Wasser (GW) und Reinstdampf (RD) bei Richter Pharma AG in Wels wurden bei laufendem Betrieb erneuert. Dieser Beitrag erläutert die Phasen und die technischen Besonderheiten bei diesem Projekt.

Einleitung

Die Richter Pharma AG ist ein Hersteller für Human- und Veterinärarzneimittel mit einem Werk in Wels / Oberösterreich. Das Unternehmen betreibt eine Lohnproduktion von wässrigen Injektionslösungen (sterile Liquida in Flaschen von 1-500 ml). Weiterhin werden an dem Standort feste Formen (Pulver und Tabletten) und halbfeste Formen (Salben und Gelee) hergestellt. Aufgrund der steigenden Kundenanforderungen und der guten Auftragslage wurde die Erneuerung der zwei älteren Reinstmedienanlagen gestartet. Die neuen Systeme wurden konzeptionell von Chemengineering geplant. Ab dem Basic Engineering übernahm die M+W Group die Planung und Bauüberwachung sowie die Unterstützung bei der Leistungsqualifizierung. Der Anlagenbauer Fa. LETZNER Pharmawasseraufbereitung GmbH erhielt den Auftrag für die Anlagenausführung und Qualifizierung.

Das Projekt zeichnete sich durch eine partnerschaftliche und zielorientierte Planung und Abwicklung aus. Der Terminplan und das Budget konnten eingehalten werden. Der Beitrag erläutert Details zu diesem Projekt.

Historie und Anforderungen

Die alte VE-Wasseraufbereitung (VE-Wasser: vollentsalztes Wasser) basierte auf einer chemikalienregenerierten Ionenaustauscheranlage. Der alte Reindampferzeuger war als einfacher Dampfumformer ausgeführt. Beide Systeme entsprachen nicht mehr dem Stand der Technik und erfüllten bezüglich der Betriebssicherheit und Anlagenführung nicht mehr die Anforderungen der Produktion.

Eine moderne, umweltfreundliche Pharmawassererzeugung mit neuem Lager- und Verteilsystem wurde gemeinsam mit einer neuen Reinst-

dampfherzeugung installiert. Um die laufende pharmazeutische Produktion nur bedingt zu beeinträchtigen und einen störungsfreien Umschluss zu ermöglichen, waren eine genaue Ablaufplanung sowie eine hohe Flexibilität bei allen beteiligten Projektpartnern gefordert.

Zur Erzeugung von gereinigtem Wasser wurde bei dem Lohnhersteller Richter Pharma AG vor dem Umbau eine GW-Anlage mit Kationen- und Anionentauscher als Aufbereitung betrieben. Nach dem Lagertank wurde am Beginn des Verteilsystems eine UV-Bestrahlung und ein Mischbettionentauscher eingesetzt.

Als Anforderungen für die neuen Reinmedien-Anlagen wurde vom Lohnhersteller schon früh folgendes festgelegt:

- Erzeugungs-, Lager- und Verteilsystem nach dem Stand der Technik
- sanitisierbare Ausführung der neuen Pharmawasseraufbereitung.

Projektstart

Begonnen wurde das Projekt „Erneuerung GW/RD-Anlage“ mit der Beauftragung eines Fachplaners für ein Konzept. Die Konzeptphase wurde abgeschlossen mit einem soliden Budget und einem realistischen Zeitplan, ebenso wurden diverse Budget-Angebote eingeholt.

Unsicher waren am Ende der Konzeptphase jedoch noch einige Fachfragen:

- Werkstoffe und Oberflächen (1.4435 oder 1.4404 oder 1.4571, E-Politur, delta-Ferrit-Limit)
- Größe und Standorte der Anlagen
- Planung und Abwicklung des Umschlusses mit minimaler Störung der laufenden Produktion
- Art der Sanitisierung für das Pharmawassersystem (Heiß oder Ozon)
- Qualität Pharmawasser: Aqua Purificata (AP) / Purified Water (PW) oder Highly Purified Water (HPW). Den verantwortlichen Personen in der Technik und Herstellleitung des Lohnherstellers war bewusst, dass eine Klärung dieser offenen Punkte in der Entwurfsplanung – vor Beginn der finalen Ausschreibungs- und Realisierungsphase – erfolgen muss.

Ein Engineering-Dienstleister mit dem erforderlichen Detailwissen zur Bewertung dieser Punkte wurde ausgewählt. Die offenen Punkte wurden intensiv diskutiert, Varianten geprüft und schließlich Entscheidungen getroffen.

System-Entscheidungen

Auf die Anforderung E-Politur wurde mit folgender Argumentation verzichtet:

- keine nachweisbare Verbesserung der Produktqualität
- Bauteile sind preislich günstiger und haben kürzere Lieferzeiten ohne E-Politur
- kritische Bereiche im Verteilsystem, speziell die Schweißnähte, lassen sich innerhalb eines sinnvollen Projektablaufes technisch nicht e-polieren ausführen.

Als Werkstoffgüte wurde SS 316L zugelassen, sodass sowohl Edelstähle 1.4435 oder 1.4404 eingesetzt werden konnten. Dieses ermöglichte dem Anlagenbauer eine höhere Flexibilität.

Für die Aufstellung der Anlagen wurde eine Lösung entwickelt, die man im Schach als Rochade bezeichnen würde. Da – zumindest bis Abschluss der PQ-Phase 2 – der Parallelbetrieb der alten und neuen Anlagen notwendig war, musste aber auch zusätzlicher Platz gefunden werden.

Ein der bestehenden Reinmedienzentrale im Keller benachbarter Lagerraum wurde ausgeräumt und entkernt. Nach der Demontage der alten VE-Anlage wurde ein neuer Durchbruch geschaffen, der den neuen Raum mit der alten Reinmedienzentrale verband. Der neue Reinstampferzeuger konnte durch seine kompakte Bauart provisorisch vor den alten gestellt werden.

Für die Sanitisierung des Lager- und Verteilsystems entschied man sich schließlich für die Heiß-Wasser-Methode. Wesentlich für diese Entscheidung waren die relativ hohen Kosten für den jährlichen Ersatz der Hochleistungs-UV-Lampen und des Zellherzes der Ozonerzeuger sowie die Kalibrierung der Ozonmessung.

Bezüglich HPW wurde eine pragmatische Entscheidung getroffen. Ausgeschrieben wurde technisch eine Anlage, bei der der Anlagenbauer die HPW-Güte garantiert. In der User Requirement Specification (URS) wurden jedoch die Grenzwerte gemäß Aqua Purificata (AP) / Purified Water (PW) als relevant für die Erstqualifizierung und die Inbetriebnahme festgelegt. Mit dieser Entscheidung kann der Lohnhersteller zu einem späteren Zeitpunkt, wenn die PQ-Daten vorliegen und die Güte HPW sicher gegeben ist, den bisherigen Einsatz von Water for Injection (WFI) für den Final Rinse schrittweise reduzieren und durch HPW ersetzen. Da der Final Rinse der Gläser für Injektionslösungen der größte WFI-Verbraucher ist, sind dadurch

künftig – nach Absprache mit den Kunden und Anpassung der Zulassungsdokumentation – Einsparungen bei den Betriebskosten möglich.

Die getroffenen Entscheidungen wurden in einem Lastenheft beschrieben. Als Teil des Lastenheftes wurden die Verbrauchsliste finalisiert, ebenso der Aufstellplan, das Rohrleitungs- und Instrumentierungsschema, ein Rohrtrassenplan und der Terminplan.

Ausschreibung und Vergabe

Mit diesen Unterlagen wurden ausgewählte, im Pharmabereich etablierte Anlagenbauer zur Angebotslegung eingeladen.

Dabei konnte sich schließlich die Firma LETZNER Pharmawasseraufbereitung GmbH bei der Auftragsvergabe durchsetzen. Ein wesentliches Entscheidungskriterium war, dass dieser Anlagenbauer – am längsten von allen angefragten Anbietern – beide Systeme (Pharmaumkehrosomoseanlagen und Reinstampferzeuger) an einem Standort fertigt.

Nach der Fertigstellung der Designdokumente wurde das Umbauvorhaben bei der österreichischen Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit vorgestellt. Hierbei ging es vor allem um die Genehmigung und Bestätigung der getroffenen Risikobewertung für die laufende Produktion und den Umschlussablauf von den alten auf die neuen Anlagen.

Anforderungen an die Mikrobiologie

Die chemischen Anforderungen an die produzierte Wasserqualität sind mit den heutigen Technologien relativ leicht einzuhalten. Zudem steht das Trinkwasser beim Lohnhersteller in Wels mit einer stetigen Güte mit geringer Leitfähigkeit sowie einer geringen Härte zur Verfügung.

Nach der Vorbehandlungsstufe mittels Ionentauscher-Enthärtungsanlage können mitunter erhöhte

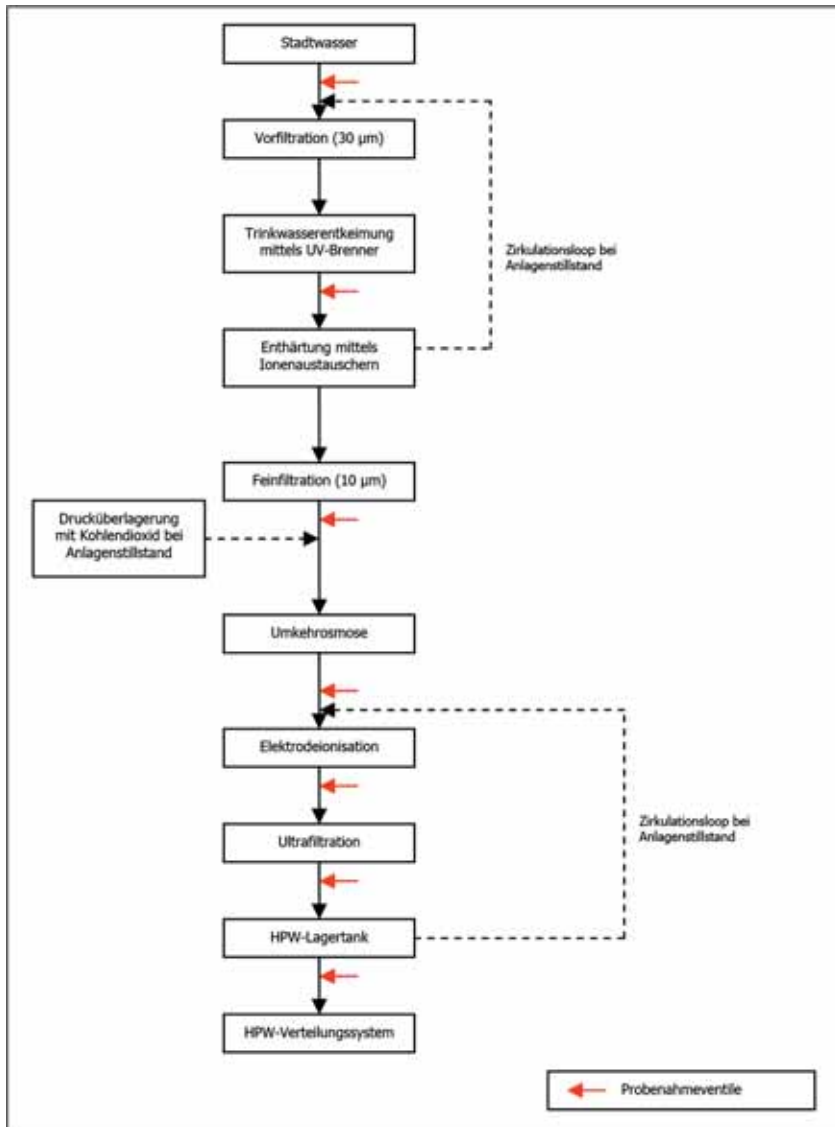


Abb. 1: HPW-Anlage (Quelle alle Abbildungen und Tabellen: LETZNER Pharmawasseraufbereitung GmbH).

Keimzahlen auftreten. Bei steigenden Wassertemperaturen und längeren Stillstandszeiten im Sommer werden innerhalb der Anlage unter Umständen auch Leitkeime, wie *Pseudomonas aeruginosa*, gefunden.

In einer GMP-gerecht ausgeführten Wasseraufbereitung werden die Anforderungen der TrinkwV erfüllt. Ein weiteres Ziel ist die Einhaltung der WHO-Anforderungen [1] hinter der Ionentauscher-Enthärtung mit 100 KBE/ml. Der Warnwert liegt hier bei 300 KBE/ml, der Aktionswert bei 500 KBE/ml.

Für die Herstellung des Prozesswassers hat sich der Lohnhersteller frühzeitig für ein Konzept entschieden, welches statt der Anforderung < 100 KBE/ml für gereinigtes Wasser (AP/PW) die Anforderung < 10 KBE/100 ml für hochgereinigtes Wasser (HPW) erfüllt, also rein rechnerisch um den Faktor 1000 besser ist. Die Investitionskosten von PW- oder HPW-Anlagen sind hierbei jedoch nahezu identisch.

HPW-Erzeugung – Gesamtübersicht und Vorbehandlung

Als Aufbereitungstechnologien kommen die Standardverfahren Enthärtung, Umkehrosiose, Elektrodeionisation und Ultrafiltration zum Einsatz (Abb. 1).

Die Möglichkeiten der Enthärtung (vor der Umkehrosiose) per Ionenaustausch über zwei Enthärterssäulen oder mittels Zusatz eines Härtestabilisators wurden intensiv diskutiert. Die Entscheidung fiel auf die klassische Variante der Enthärtung, die jedoch den Nachteil des höheren Platzbedarfes mit sich brachte.

Eine Designunsicherheit gab es bei dem System im Bereich der Entfernung von Kohlendioxid aus dem Trinkwasser. CO₂ verursacht durch die Reaktion zu Carbonationen im Wasser eine Leitfähigkeit.

Der Wert des freien CO₂ im Speisewasser ist bei der Planung von Aufbereitungssystemen stets mit einer Unsicherheit behaftet. Weil dieser

Nur für den privaten oder firmeninternen Gebrauch / For private or internal corporate use only

Tabelle 1

WHO-Anforderungen [1].

KBE/ml	Richtwert	Alarmwert	Aktionswert
Trinkwasser	200	300	500
nach Enthärtung	100	300	500
Speisewasser Umkehrosiose	20	200	500
Umkehrosiose Permeat	10	50	100
Zapfstelle	1	10	100

Parameter für die Trinkwasserqualität nur eine untergeordnete Bedeutung hat, wird es häufig nicht in den Analysen angegeben. Die Bestimmung des Wertes per eigener Probenahme ist mit Risiken behaftet, da sich der Wert in der Probe durch Ausgasen beim Transport auch leicht ändern kann.

Das Kohlendioxid wird in der Enthärtung und der Umkehrosmose nicht abgeschieden. Die Abscheidung von CO₂ in der Elektrodeionisation ist mit größeren Auslegungsunsicherheiten behaftet. Stand der Technik ist ab ca. 15 mg/l freiem CO₂ im Trinkwasser der Einsatz einer Membranentgasung. Eingebaut wird diese zur Abscheidung des CO₂ nach der Umkehrosmose.

Orientierende Messungen hatten ergeben, dass der Wert des freien Kohlendioxids im Trinkwasser beim Lohnhersteller in Wels unter 10 mg/l liegt. Der Einbau einer Membranentgasung „nur so zur Sicherheit“ ist mit zusätzlichen Betriebskosten für Druckluft und bei der Beprobung verbunden. Partnerschaftlich wurde deshalb vereinbart, dass der Anlagenbauer auf eigenes Risiko keine Membranentgasung einbaut – und nur ein Passstück vorsieht. Auch diese Entscheidung erwies sich als positiv für alle Seiten, da die Anlage Pharmawasser mit 0,1 – 0,2 µS/cm (20°C) produziert und die Membranentgasung somit definitiv nicht benötigt wird.

Im Rahmen der Erstellung des Lastenheftes wurde entschieden, auf einen Zwischenbehälter zwischen Vorbehandlung und Umkehrosmose zu verzichten. Ein solcher Behälter hätte mehrere Nachteile gehabt:

- mikrobiologisches Risiko
- zusätzliche Komponenten: Behälter, Niveausteu-
erung, Pumpe, BelüftungsfILTER
- Reduzierung des kostenlos vom Wasserwerk gelie-
fert Wasserdruckes.

Dabei lagen die folgenden technischen Details vor:

- Vorbehandlung mittels Edelstahl-Enthärtungsanlage,
aufheizbar auf 90°C
- pharmagerechte Ausführung: Werkstoff 316L; Ra
< 0,8 µm
- konsequente Einhaltung der 3D-Regel für Toträume
- Zirkulation der Enthärtung über eine UV-Behandlung
während der Phasen, in denen der Tank voll ist (Be-
reitschaftsphasen)
- Einzelventilsteuerung am Enthärter statt Zentral-
steuerventil.

HPW-Erzeugung – Umkehrosmose – Elektrodeionisation – Ultrafiltration

Die Kombination von Umkehrosmose und Elektrodeionisation (EDI) wird für die Herstellung von PW seit etwa zwei Jahrzehnten standardmäßig eingesetzt. Die Wasserqualität HPW wird mit einer nachgeschalteten Ultrafiltration gesichert. Hinter der Umkehrosmose wird in der Elektrodeionisation das Wasser über ein Ionentauscherharz geleitet. Im Gegensatz zur Umkehr-



Alles unter Kontrolle.

Kryogene Lösungen zur Temperatur- und Emissionskontrolle.

Mit tiefkalten Verfahren können sowohl die Temperaturen als auch die Emissionen von chemischen oder biochemischen Prozessen genau und effizient geregelt werden. Ob Sie einen Reaktionsverlauf durch exakte Temperatureinstellung optimieren, flüchtige organische Bestandteile (VOCs) durch effiziente Abgasreinigung wiedergewinnen oder Umweltauflagen erfüllen möchten, unsere innovativen Technologien helfen Ihnen dabei, alles unter Kontrolle zu halten. Zusätzlich bietet sich der Vorteil, den flüssigen Stickstoff anschließend als gasförmigen Stickstoff weiterzuverwenden, z. B. zur Inertisierung.

Vorteile:

- Verbesserte Prozesseffizienz und Kostenoptimierung
- Erfüllung von Umweltauflagen
- Sehr hohe Genauigkeit und Flexibilität
- Rückgewinnung flüchtiger organischer Bestandteile (VOCs)
- Weiterverwendung von gasförmigem Stickstoff

Produkte:

- CUMULUS® Reaktorkühlung (Standard)
- CUMULUS® CD Heiz- und Kühlsystem
- CIRRUS® Abgasreinigung (Standard)
- CIRRUS® CD Abgasreinigung (modular)

Linde – ideas become solutions.

Linde AG

Gases Division

Linde Gas Deutschland

Seitnerstraße 70, 82049 Pullach

Telefon 01803.85000-0*

Telefax 01803.85000-1*

www.linde-gas.de





Abb. 2: Vorbehandlung rechts, Membransystem (Umkehrosmose-Anlage) links.



Abb. 3: Seitenansicht des Membransystems (Umkehrosmose-Anlage).

osmose gibt es im EDI keine echte Barriere, der Speisewasserkanal ist der Produktwasserkanal. Zur Herstellung der Qualität HPW setzte der Anlagenbauer deshalb grundsätzlich eine Ultrafiltration als echte Barriere für Mikroorganismen und Endotoxine ein. Die Ausschlussgrenze des eingesetzten Hohlfasermembranmoduls betrug 6000 Dalton.

Kritisch ist für alle Membran- und Ionenaustauscher-Anlagen ein Stillstand ohne Durchfluss. In solchen Phasen bilden sich „flockige“ Biofilme auf den Oberflächen aus, die später bei der Wiederaufnahme der Produktion zu einem unkontrollierbaren Keimzahlanstieg führen können. Stand der Technik zur Vermeidung von Anlagenstillständen ist eine etwas kleinere Auslegung der Erzeuger bei etwas größer dimensioniertem Tank. Weiterhin werden die Anlagen mit Rezirkulationssystemen (mit Kühler) oder einem zyklischen Verwurf von Wasser ausgerüstet. Der Anlagenbauer bietet für dieses Problem eine besondere Lösung an: das „Kohlensäure-Patent“. Dabei wird das Wasser in der Umkehrosmose während der Phasen mit vollem Tank (ohne Abnahme) durch die Dosierung von Kohlendioxid aus einer CO₂-Druckgasflasche karbonisiert. In den ca. 5000 h/Jahr, in denen der Tank voll ist und keine Entnahme erfolgt (Wochenenden, nachts, Weihnachten,

Ferien, etc.), wird mit dem CO₂-System Wasser und Energie gespart. Zudem wird das Membransystem – ähnlich dem Trinkwasser in einer Sprudelflasche – vor einer Verkeimung geschützt.

Technische Details dazu waren:

- aufheizbar auf 85 °C
- pharmagerechte Ausführung; Werkstoff 316L; Ra < 0,8 µm; 3D-Konzept
- Kohlensäureüberlagerung der Umkehrosmoseanlage während der Bereitschaftsphasen, in denen der Tank voll ist
- Elektrodeionisation und HPW-Stufe (Ultrafiltration) im Bypass-Betrieb während der Phasen, in denen der Tank voll ist.

Sanitisierung des HPW-Systems

Die Karbonisierung der Umkehrosmosemodule nach längerem Anlagenstillstand zur Reduktion des Verkeimungsrisikos wurde bereits vorstehend beschrieben.

Die Ausführung der Anlage im Werkstoff Edelstahl ermöglicht die Behandlung mit Heißwasser. Der Ablauf ist vollautomatisch. Die Sanierungsparameter werden vorprogrammiert (Uhrzeiten, Start, Verwurf, Aufheizrampe, Haltezeit, Abkühlrampe, Spülung) und die tatsächlichen Werte mit Sensoren an den „Cold-Spots“ überwacht und

mit einem elektronischen Datenschieber dokumentiert. Als Startwert wurde aufgrund der Erfahrungen des Lohnherstellers, des Anlagenbauers und des Planers eine Aufheizung prophylaktisch vier Mal pro Jahr beschlossen.

Bei der Festlegung der Sanierungs-Start-Häufigkeit kann es leicht zu Fehlern kommen. Gerne wird der „Viel hilft viel“-Ansatz genommen. Dieses kann jedoch zu einer starken Erhöhung der Betriebskosten und sogar zu einer verringerten technischen Betriebssicherheit führen.

Die Hersteller der EDI-Module geben eine pro-rata Funktionsgarantie nur für ca. 150 Sanierungszyklen. Die in den Modulen verbauten Funktionskunststoffe haben nur eine begrenzte thermische Haltbarkeit. Wie alle Kunststoffe altern sie bei hohen Temperaturen sehr stark. Zudem muss zur Schonung dieser Bauteile eine langsame Rampe von max. 2 °C/min sowohl beim Aufheizen als auch beim Abkühlen gefahren werden, wodurch der Gesamtvorgang mindestens 4 Stunden dauert.

Zusätzliche außerplanmäßige Sanierungen können nach Auffälligkeiten sinnvoll sein (z.B. Keime an einer Zapfstelle) oder nach einer Wartung, wenn die Anlage zum Tausch von Ersatzteilen, Dichtungen oder Membranen der Membranventile geöffnet wurde.

Da die Aufheizung am Wochenende in der Nacht geschehen soll, zu dieser Zeit aber der Schwarzdampf-erzeuger abgeschaltet ist, wurde jeweils ein elektrisch betriebener Wärmetauscher in die Erzeugung und in die Ringleitung (zur Sanitisierung des Lager- und Verteilsystems) integriert.

Verteilsystem GW / Umbau im Bestand

Die Rohrleitungen für RD und HPW wurden – wo immer möglich – orbital geschweißt. Als Werkstoff wurde Edelstahl 316L (1.4404 und 1.4435) mit einem maximalen Ra-Wert von $0,8\mu\text{m}$ verwendet. Die Anforderungen an die Schweißnahtgüte wurden gemäss den ASME-BPE-Anforderungen definiert, durch erfahrene Monteure sicher eingehalten und mit dem Endoskop nachvollziehbar dokumentiert.

Der laufende Produktionsbetrieb sollte durch die Installation der Neuanlagen möglichst nicht beeinträchtigt werden. Dazu mussten die Altanlagen so lange in Betrieb bleiben, bis bei den Neuanlagen die beiden ersten Phasen der Leistungsqualifizierung (Performance Qualification Phase 1 und 2) abgeschlossen waren. Erzeugungs-, Lagerungs- und Verteilsystem mussten neben bzw. für die Rohrleitungen teilweise parallel zum Bestand gebaut werden. Bei den fix angeschlossenen Abnahmestellen wurden Passstücke vorbereitet, sodass beim Umschluss kurze Rohrstücke in die korrekte Position gedreht werden mussten. In den Reinräumen war es von Vorteil, dass die Ringleitung für das HPW und die Stichleitung für den Reinstdampf vom darunterliegenden Keller an die Ab-

nahmestellen herangeführt werden konnten und somit Bohrungen vom Keller in das Erdgeschoss ausreichten. Der Eingriff in den Reinräumen fiel dadurch minimal aus, vorbereitete Passstücke konnten von oben durch die Kernbohrungen eingefädelt und direkt mit Rosetten und Silikon verschlossen werden. Die zwei Orbitalerschweißnähte zum Anschluss an den Ring wurden dann im Technik-

bereich im Untergeschoss angefertigt, sodass die Schweißausrüstung nicht in die Reinräume eingebracht werden musste.

Die Anbindung über die Reinraumdecke wäre nur mit einer längeren Aufhebung des Reinraumstatus möglich gewesen. Durch die Erschließung aus dem Untergeschoss blieb dem Lohnhersteller ein Eingriff in die Reinraumdecken erspart.



**Sie suchen einen Partner, der Ihre Ziele versteht.
Sie fordern effizientere Produktionsanlagen.
Wir sind Ihre Lösung für die Automatisierung.**

**→ WE ARE THE ENGINEERS
OF PRODUCTIVITY.**

Steigern Sie die Produktivität und Zuverlässigkeit Ihrer Produktionsanlagen. Wie? Ganz einfach: Indem Sie uns bereits früh in das Engineering eines Projektes einbinden. Im gemeinsamen Gespräch entstehen Automatisierungslösungen, die die Sicherheit Ihrer Anlagen erhöhen und Ihre Gesamtbetriebskosten (TCO) senken. Über den gesamten Produktionsprozess hinweg – von der Wirkstoffherstellung bis hin zu Abfüllung und Verpackung.

www.festo.com/biotech

Werksabnahme, Einbringung und Aufstellung der neuen Anlagen

Termingerecht konnte beim Lieferanten der Werksabnahmetest (FAT) durchgeführt werden. Auch hier erwies es sich erneut als ein Vorteil, dass beide Anlagen vom selben Hersteller gefertigt und gemeinsam geprüft werden konnten. Das Werk des Anlagenbauers in Hückeswagen ist mit einem gut eingerichteten Testbereich ausgestattet, sodass dort alle wesentlichen Funktionen der HPW-Anlagen und des RD-Erzeugers geprüft werden konnten.

Anspruchsvoll war die Einbringung der Erzeugungsanlagen und des Lagertanks. Der Lagertank wurde im Durchmesser auf eine maximale einbringbare Größe dimensioniert. Damit man den großen Tank durch die Engstellen bekommt, wurden die Füße demontierbar gebaut. Der Reinstdampfzueger musste zur Einbringung aufgrund der Bauhöhe etwas demontiert werden.

Die HPW-Erzeugungsanlage und der Lagertank wurden in dem vorbereiteten Raum aufgestellt. Der neue RD-Erzeuger wurde provisorisch vor den bestehenden RD-Erzeuger gestellt. Das RD-Verteilssystem wurde mit einem Passstück versehen. Nach der Demontage des alten RD-Erzeugers und Umstellung des Neuen auf diesen Platz wurde dieses Passstück entfernt. Dabei war es vorteilhaft, dass sich der RD-Erzeuger und das Verteilnetz im Betrieb selbst sterilisieren. Dadurch sind der Probenumfang und die Dauer der Beprobung sowie das Risiko von Grenzwertverletzungen bei der PQ eines RD-Verteilssystems erheblich geringer als bei dem HPW-System.

HPW-Lagerbehälter und Ringleitungspumpe

Bei der Planung des Lager- und Verteilssystems sollte man einen großen Behälter wählen. In der Praxis hat sich folgende Faustformel bewährt:



Abb. 4: Behälter und Rahmengestell mit Ringleitungskomponenten.

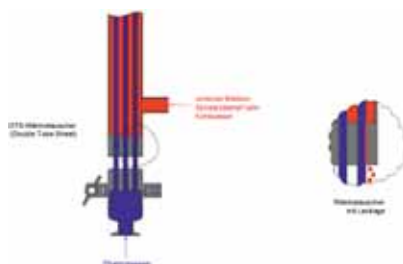


Abb. 5: Rohrbündelwärmetauscher mit doppelter Platte.

Tankgröße = 75 % des maximalen Tagesverbrauches. Diese Auslegung hat folgende Vorteile:

- optimales Puffern vom Spitzenwasserbedarf in der pharmazeutischen Produktion
- Vermeiden von An- und Abfahrzyklen der HPW-Erzeugung, dadurch reduzierte Betriebskosten
- Wartungsarbeiten am Erzeuger können bei laufender Produktion erfolgen (an einem Tag mit wenig Wasserverbrauch)
- reduzierte Investitionskosten durch die kleinere Erzeugungsanlage
- ein größerer Behälter zum Beispiel mit 3000 l Volumen kostet nur unwesentlich mehr als ein Behälter mit 2000 l Volumen
- größere Behälter stellen kein größeres mikrobiologisches Risiko dar.

Die Lagerung erfolgt in einem Edelstahlbehälter (Abb. 4) aus dem Werkstoff 316L (1.4404), welcher bis zu einem Überdruck von 0,49 bar zugelassen ist.

Um den Einfluss von CO₂ aus der Luft auf die Leitfähigkeit des Wassers zu unterbinden, wurde eine CO₂-Falle installiert, welche das Kohlendioxid

aus der Luft mittels Kalkhydrat bindet. Eine mehrstufige, frequenzgesteuerte Kreiselpumpe mit einem hohen Wirkungsgrad fördert das Wasser durch die Ringleitung. Die Drehzahlregelung der Pumpe ermöglicht es, in Zeiten mit wenig Abnahme den Druck abzusenken (z.B. in der Nacht) und somit Energie einzusparen.

Sanitisierung von Lagertank und Ringleitung

Im Ringvorlauf wurde eine UV-Behandlung installiert. Diese sorgt mit einer Bestrahlung bei 254 nm und einer Intensität von 300 J/m² dafür, dass eventuell im Wasser schwebende Keime abgetötet werden. Die Überwachung der Strahlungsintensität erfolgt mit einem DVGW-Sensor. Der Deutsche Verein des Gas- und Wasserfaches e.V. (DVGW) hat die Notwendigkeit der Überwachung der UV-Strahler bereits bei deren Markteinführung in den 1980-er Jahren erkannt und die Anforderungen bzgl. Kalibrierung der Dosisüberwachung definiert. Diese Überwachung der UV-Strahler ist notwendig, weil alle UV-Lampen an Leistung verlieren, je nach Strahlertyp zwischen 15 und 50 % binnen 8000 Betriebsstunden. Hinzu kommt das Problem, dass sich alte und neue UV-Lampen optisch nicht immer unterscheiden lassen. Somit muss durch eine echte Messung nachgewiesen werden, dass tatsächlich spezifikationskonforme neue UV-Lampen installiert sind.

Die Aufheizung der Ringleitung erfolgt – wie bereits obenstehend beschrieben – mit einem elektrischen Heizer. Die Kühlung erfolgt mit einem DTS-Rohrbündelwärmetauscher (Abb. 5). Dabei steht DTS für „double tube sheet“ und bezeichnet eine Konstruktion mit einer doppelten Rohrendplatte. Diese Konstruktion vermeidet das Risiko einer Vermischung von Kühlwasser mit Pharmawasser an der technisch für Leckagen anfälligen Verbindung der Rohre mit der Endplatte. Die FDA

hat diesen Wärmetauschertyp bereits im Jahr 1979 für Anwendungen empfohlen [2]. Diese Empfehlung hat sich durchgesetzt für viele GMP-Anwendungen, bei denen auf der unreinen Seite ein höherer Druck herrscht als auf der reinen Seite.

Die äußere Rohrplatte wird mit dem Rohr verschweißt. Die innere Rohrplatte wird mittels Pressverformung der Rohre durch einen Dorn abgedichtet. Unreines Medium kann daher bei einer Leckage an den Ver-



Abb. 6: RD-Erzeuger.

bindungsstellen immer nur aus dem Wärmetauscher herausgelangen, jedoch nicht in die reine Seite eindringen.

Die Fertigung von DTS-Wärmetauschern erfordert viel Erfahrung, besonders die Pressverbindung kann bei mangelhafter Verarbeitung oder bei falschem Zusammenbau von Anlagen undicht werden.

Häufig kommt es über diesen Wärmetauschertyp zu Diskussionen mit Technikern. Gerne wird die doppelte Rohrplatte mit Plattenwärmetauscher übersetzt – was jedoch sinnentstellend ist, da es Plattenwärmetauscher im „Sanitary Design“ nicht gibt.

Reinstdampfherzeugung

Im Rahmen der Planung sowie bei der Auswahl des Lieferanten war es dem Betreiber aus folgenden Grün-

den wichtig, die HPW-Anlage und den RD-Erzeuger (Abb. 6) möglichst vom gleichen Hersteller zu erhalten:

- Vermeidung von Schnittstellen: ein Lieferant, ein Projektleiter, ein Service-Ingenieur
- vereinfachte Ersatzteilkhaltung, z. B. für die Messtechnik
- einheitliche Qualifizierungsdokumentation, Bedienungsanleitung etc.
- eine Datendokumentation mittels Siemens WinCC.

Zur Energieversorgung liefert ein Schwarzdampfherzeuger mit ca. 8 bar Druck den notwendigen Dampf. Das „vollentsalzte“ Wasser, hier HPW, wird mit einem DTS-Wärmetauscher verdampft. Der RD-Erzeuger ist somit ein Dampfumformer, aus Schwarzdampf wird Reinstdampf erzeugt. Eingesetzt wurde die Bauform des „Naturumlaufverdampfers“.

Vor der eigentlichen Verdampfung erfolgt eine thermische Entgasung des Speisewassers. Der Lohnhersteller nutzt den Reinstdampf hauptsächlich in einem Autoklaven und muss deshalb die Vorgaben der DIN EN 285 bezüglich nichtkondensierbaren Gasen einhalten. Diese nichtkondensierbaren Gase – wie Sauerstoff und Stickstoff – könnten sonst die Kondensation von Dampf in Hohlräumen oder Poren behindern und im Extremfall zu unzureichend erhitzten Stellen im zu sterilisierenden Gut führen.

In der Vergangenheit hatten einige Anlagenbauer für diese Aufgabe auch die bereits vorgestellte Membranentgasung angeboten. Dieses Design tritt nun seltener auf, weil die thermische Entgasung im Vergleich zur Membranentgasung die folgenden Vorteile bietet:

- das Speisewasser des Reinstdampfherzeugers muss ohnehin auf mindestens 125 °C aufgeheizt werden, bei dieser Temperatur lassen sich die nichtkondensierbaren Gase sehr schnell und effizient aus dem Wasser abscheiden
- keine weiteren Komponenten / Technologien (Membranentgasungsmodul / Vakuumpumpe)

- minimaler Wartungsaufwand, geringe Betriebskosten.

Aufgrund der sehr hohen Speisewasserqualität (HPW) konnte zur Energieeinsparung die „Abschlamm-Menge“ von den sonst üblichen 5 bis 10 % auf 1 bis 2 % zu reduziert werden.

Nach der Tröpfchenabscheidung wird zur Überwachung der Reinstdampfqualität ein Teil des Dampfes kondensiert und als Flüssigkeit über eine Leitfähigkeitsmesszelle geleitet. Dieses RD-Kondensat hat alle Anforderungen für WFI zu erfüllen.

Verteilung des Reinstdampfes

Die Anforderungen des Reinstdampfnetzes entsprechen denen des HPW-Netzes, allerdings wurden als Zapfventile keine Membranventile, sondern Spezialkugelhähne für Reinstdampf installiert.

Die Batch-Produktion beim Lohnhersteller führt zu langen Phasen, in denen kein Reinstdampf benötigt wird. In diesen Zeiten wird der Reinstdampfherzeuger komplett abgeschaltet. Für den Betreiber ist die Abschaltung des Reinstdampfsystems immer mit Risiken verbunden:

Beim Abkühlen des Systems entsteht Unterdruck. Dieser Unterdruck ist gefährlich, weil nun alle Dichtungen „falschherum“ belastet werden – üblicherweise geben die Dichtungen an den Kondensatableitern zuerst nach, sodass unreine Luft bzw. unreine Flüssigkeit aus dem Kondensatnetz in das Reinstdampfnetz gesaugt wird. Um diesen bekannten Fehler sicher auszuschließen, wurde die Reinstdampfverteilung mit einer automatischen Überlagerung mit steriler Druckluft gebaut. Diese stellt sicher, dass sich kein Unterdruck im System bilden kann.

Steuerung und Datendokumentation

Das HPW-System wird über einen Schaltschrank mit einer speicherprogrammierbaren Steuerung (SPS) be-

trieben. Der RD-Erzeuger verfügt über eine weitere SPS.

Wesentliche Kosten entstehen bei heutigen Reinmediensystemen aber durch die Anlagenvisualisierung und die Datenerfassung. Beide Aufgaben erfordern eine relativ aufwändige Hardware und umfangreiche Tests bei der Software, um die Anforderung des GAMP 5 sowie bzgl. der elektronischen Datenerfassung einzuhalten.

Aus Kostengründen, aber auch zur Vereinfachung der Bedienung und der Datenverwaltung wurde entschieden, nur eine Datenerfassung und Visualisierung für beide Anlagen gemeinsam zu bauen.

Diese wurde mit einem Industrie-PC mit großem Bildschirm in den Schaltschrank der HPW-Anlage integriert. Die SPS des RD-Erzeugers wurde über Ethernet angebunden. Gleichzeitig ist der RD-Erzeuger aber auch in der Lage, bei Ausfall der Steuerung der HPW-Anlage autonom weiterzuarbeiten. Allerdings würden in diesem Betriebszustand die Datenerfassung und die Visualisierung fehlen. Dieser Mangel kann jedoch über eine Notfallprozedur mit händischer Kontrolle und Übertragung der Daten auf Papier zumindest zeitweise mit vertretbarem Aufwand behoben werden. Durch eine Offline-Überwachung von Druck- und Leitwert für den Reinstdampf könnte in einem solchen Fall trotzdem ein GMP-konformer Notbetrieb des RD-Erzeugers sichergestellt werden.

Die Anlagenvisualisierung und elektronische Datenerfassung mit dem Industrie-PC entspricht allen Anforderungen der FDA sowie der US-Gesetzgebung zur sicheren und beweisfesten Erfassung und Speicherung von elektronischen Daten gem. dem Gesetz 21 CFR Part 11. Beim Audit Trail wird dokumentiert, wann / welche Änderungen am System vorgenommen wurden. Ein Spezialprogramm zeigt, dass keine Daten verändert wurden, die Bildung einer Prüfsumme verhindert dabei die Manipulation der archivierten Daten.

Alle Messwerte wie Temperaturen, Drücke, Leitfähigkeiten, Durchflüsse, Füllstände, Strömungsgeschwindigkeiten, TOC-Werte, UV-Intensität, Ausbeuten, Betriebszustände und Alarmlmeldungen werden dokumentiert und archiviert.

Dieses Design hat sich im Zuge der Projektabwicklung als hilfreich erwiesen:

- der Aufwand für die Computer-systemvalidierung konnte nahezu halbiert werden
- die Anbindung an die Ferndiagnose der Anlage sowie an die bauseitigen Visualisierungs- und Alarmsysteme hat sich vereinfacht
- die Schulung und Bedienung beider Anlagen über einen Bildschirm erleichtert die Inbetriebnahme und Einarbeitung.

In diesem Kontext bleibt aus der Sicht des Lohnherstellers zu hoffen, dass der betriebstechnisch heikle Notbetrieb des RD-Erzeugers – wie obenstehend beschrieben – nie benötigt wird. Da der RD-Erzeuger mit HPW gespeist wird, ist ein solcher Notbetrieb ohnehin nur eine begrenzte Option. Denkbar ist z.B. noch eine Situation in 20 Jahren, in der man die HPW-Anlage stilllegen, den RD-Erzeuger aber weiter betreiben möchte. In diesem Fall ist es aber möglich, die Steuerung der HPW-Anlage so umzusetzen, dass sie nur noch für den dann alten RD-Erzeuger genutzt wird.

Generell ist der Innovationszyklus in dem Bereich der PCs jedoch so schnell, dass eine sichere Planung und Systeminstallation für 20 Jahre im Voraus schwer möglich ist. Man muss diese Technik als ein „lebendes System“ begreifen, wie jeder Nutzer bereits leidvoll erfahren hat, der von Siemens zum Umstieg von der S5 auf eine S7 gezwungen wurde oder von Microsoft zum Wechsel von Windows XP auf einen der „nicht ganz so ausgereiften“ Nachfolger.

TOC-Online-Messung

Das vorhandene hochwertige Messgerät zur Überwachung des TOC-

Wertes wurde in die neue Anlage, die neue Steuerung und die neue Datendokumentation integriert. Bei dem Gerät handelt es sich nicht um einen so genannten TOC-Sensor, sondern um ein Messgerät, welches gemäß Arzneibuch den TIC (= anorganischer Kohlenstoff wie CO₂) vom TOC unterscheiden kann. Dadurch können die Messwerte entsprechend als behördenrelevante Daten verwendet werden. Außerdem überwacht das Gerät neben dem TOC-Wert der HPW-Ringleitung auch den TOC-Wert der vorhandenen WFI-Versorgung. Der Test unterschiedlicher Beprobungspunkte wird durch Umschaltung über Automatikventile realisiert, sodass kaltes HPW oder heißes WFI dem Messgerät zufließt. Da das Gerät die CO₂-Konzentration in einem separaten Messkreis misst, ist es im Vergleich zu einfachen TOC-Sensoren unempfindlich gegenüber Temperaturschwankungen.

Wartung / Fernwartung

Alle zwölf Monate erfolgt eine Wartung für die Erzeugeranlagen und für das Verteilnetz. Zum Wartungsumfang gehören u. a. die Kalibrierungen aller qualitätsrelevanten Messwertaufnehmer sowie die Kalibrierung und der Systemeignungstest des TOC-Gerätes. Bei erhöhten Druckverlusten oder nach Störungen in der Trinkwasserversorgung kann eine Reinigung der Umkehrosiose und der Elektrodeionisation mit Zitronensäure und Natronlauge erfolgen. Da der Lohnhersteller aber – wie viele Standorte in West-Österreich – von seinem öffentlichen Versorger ein technisch sehr gutes Trinkwasser erhält (stabile Qualität, geringe Leitfähigkeit, wenig TOC), werden die Umkehrosiose und Elektrodeionisation mit großer Wahrscheinlichkeit ihre Mindeststandzeit von fünf Jahren erreichen.

Zudem wurde ein Fernwartungsmodul in die Anlage eingebaut, wodurch bei kleineren Problemen und Fragen eine schnelle und einfache

Beratung und Behebung durch Fachkräfte möglich ist, ohne dass dadurch Reisekosten anfallen. Die Fernwartung ermöglicht eine fundierte Analyse – und im Idealfall die Behebung von Störungen. Falls zusätzlich Eingriffe vor Ort notwendig sind, können diese von den Technikern des Lohnherstellers vor Ort gem. Hinweisen per Telefon erfolgen. Zudem können die Service-Techniker ihren Einsatz – inkl. evtl. notwendiger Bereitstellung von besonderen Ersatzteilen – planen bevor sie sich auf die Reise begeben.

Qualifizierung

Die Installations- und Funktionsprüfung der Anlagen des Lohnherstellers in Wels konnte sehr zügig im Anschluss an die Inbetriebnahme durchgeführt werden, da alle wesentlichen Funktionen bereits beim FAT vorgetestet worden waren. Anschließend wurden die Anlagen der Leistungsqualifizierung (Performance Qualification, PQ) unterzogen. Anfänglich stellten sich im HPW kleinere Probenahmefehler ein. Die Beprobung von kaltem HPW unter nahezu sterilen Bedingungen ist für die Probenahme stets eine besondere Herausforderung. Bei 80°C heißem WFI sind die Risiken geringer, da es nur wenige Luftkeime gibt, die in derart heißem Wasser bei der Probenahme in die Probe gelangen und dort auch noch überleben können. Bei der Beprobung des Reinstampfes an den Entnahmestellen mittels Probenahmekühler wurden im Rahmen der PQ abweichende Messwerte bei Leitfähigkeit und TOC festgestellt, was analysiert werden musste. Ursache war schließlich ein ungeeigneter Verbindungsschlauch zwischen Entnahmestelle und Probenahmekühler – ein unscheinbares Teil, dem das Projektteam im Vorfeld nicht ausreichend Aufmerksamkeit gewidmet hatte.

Die Leistungsqualifizierung Phase 1 und 2 von jeweils zwei Wochen intensiver Beprobung der Entnahme-

stellen und technischer Probenahmestellen wurde absolviert und anschließend bis zum Eintreffen sämtlicher Analyseergebnisse die Phase 3 begonnen (verminderte Probenahme).

Nach Auswertung aller Ergebnisse wurden zwar Abweichungen festgestellt, diese konnten jedoch durch Einzelmaßnahmen behoben werden (z.B. Behandlung von Probenahmestellen, Nachschulung des Probenahmepersonals). Nach Erstellung des Abschlussberichtes für die PQ-Phase 1 und 2 wurden beide Anlagen für den Produktionsbetrieb freigegeben.

Außerbetriebsetzung der Altanlagen

Nun mussten die Altanlagen außer Betrieb genommen bzw. abgebaut werden und die Passstücke für die fixen Entnahmestellen richtig positioniert / gedreht werden. Der RD-Erzeuger wurde an seine endgültige Position verschoben und die provisorischen Passstücke entfernt.

Fazit

Insgesamt war das Projekt betreffend des Terminplanes ambitioniert. Der Zeitrahmen von der Bestellung der Anlagen bis zur Freigabe für den Produktionsbetrieb nach PQ 1 und 2 von acht Monaten war dementsprechend kurz. Dank der Professionalität aller Projektpartner konnte dieser Terminplan ohne Abweichungen eingehalten werden. Die Autoren möchten daher allen Beteiligten für die gelungene Zusammenarbeit danken.

Fachliteratur

- [1] WHO working document QAS/02.047.2003, Suggested bacterial limits in WPU treatment systems.
- [2] <http://www.fda.gov/iceci/inspections/inspectionguides/inspectiontechnicalguides>, Heat Exchangers to Avoid Contamination, Date: 7/31/79 Number: 34.



EXPLOSIONSSCHUTZ FÜR WIRBELSCHICHTANLAGEN & CO.

4. – 5. Februar 2015, Binzen

Vortragssprache: Deutsch



FLUIDIZED BED PROCESSING

10. – 12. März 2015, Binzen

Vortragssprache: Englisch



GRANULATION AND TABLETTING

21. – 23. April 2015, Binzen

Vortragssprache: Englisch



FUNCTIONAL FILM COATING

19. – 21. Mai 2015, Weimar

Vortragssprache: Englisch



FLUIDIZED BED: MAINTENANCE & TROUBLESHOOTING

7. – 9. Juli 2015, Binzen

Vortragssprache: Englisch