



# Reinstwasser auf Knopfdruck

**Technikumsanlage zur Produktion von GMP-gerechtem Pharmawasser**

*Ulrich Träger*

*Für freigaberelevante Freisetzungsversuche der pharmazeutischen Produkte wurden bei einem Spezialpharmazeutika-Unternehmen höhere Reinstwassermengen in höchster Qualität und in exakten Mengen benötigt. Ein bestehendes Labor-Reinstwassersystem konnte diese Anforderungen nicht mehr erfüllen.*

**W**arner Chilcott Deutschland GmbH gehört seit dem 01. Oktober 2013 zur Firma Actavis plc. mit Sitz in Irland. Actavis plc. ist ein führendes global operierendes Spezialpharmazeutika-Unternehmen, das sich auf die Entwicklung, Herstellung und Vermarktung von Generika, Markenprodukten und Biosimilars in den Therapiegebieten Frauengesundheit, Urologie, Gastroenterologie und Dermatologie konzentriert. Das Werk Weiterstadt bei Darmstadt ist eine pharmazeutische Produktionsstätte für feste Darreichungsformen.

Es sollten insgesamt 14 Freisetzungsgeräte mit der entsprechenden Reinstwasserqualität bzw. angesetzten Puffern mit pH 6 bzw. pH 6,4 versorgt werden. Um das Handling im Labor zu vereinfachen, musste in die zu liefernde Reinstwasser-Technikumsanlage eine bereits vorhandene Fasswaage zur Vorlage der Ansätze integriert werden. Um die spezifizierten Anforderungen hin-

sichtlich Qualität und Quantität zu erfüllen, erstellte das Projektteam der Warner Chilcott Deutschland GmbH ein umfangreiches Lastenheft (URS = User Requirements Specification) für die Wasseranlage.

Gemäß des Lastenheftes sollte es sich um eine technisch aufwändige Anlage mit einer relativ geringen Produktionsleistung (5–20 l/min) handeln, die im Wesentlichen aber den Anforderungen einer GMP-gerechten Pharmawasseranlage entspricht.

Die Werner GmbH erhielt den Auftrag für die Realisierung dieses Projektes. Als Zeitraum wurden zwei Monate inklusive der aufwändigen Validierungsspezifikation von Warner Chilcott angesetzt. Die endgültig gefertigte Reinstwasseranlage wurde mit mehreren Aufbereitungsschritten und Technologien analog dem Engineering des Prozesswasser-Anlagenbaus als Mini-Package-Unit konstruiert.

## Aufbereitung im Einzelnen

Bedingt durch die hohe Gesamthärte im Trinkwasser und die notwendigen folgenden Verfahrensschritte erfolgt als erstes eine Konditionierung des Trinkwassers über eine Einzelenthärtungsanlage mit täglicher Zwangsregeneration. Wie im Prozess-

standard arbeitet diese kleine Enthärtungsanlage mit einem regenerierbaren Kationenaustauscher, der Calcium- und Magnesiumionen durch das nahezu unbegrenzt lösbare Natrium ersetzt.

Der zweite, wesentliche Aufbereitungsschritt ist die VE-Anlage RoDI 20: Enthärtetes Speisewasser wird mit einem hohen Druck (> 10 bar) durch die semipermeable Membran der Reverse Osmose (Ro) gepresst und dabei in einen Konzentrat- und Permeatstrom (Produktwasser) aufgeteilt. Dabei werden von der Ro-Membran bereits mehr 99 % der gelösten Ionen zurückgehalten. Dies gilt insbesondere für Partikel, Mikroorganismen und Pyrogene, nicht jedoch Gase. Das aufbereitete Wasser hat an dieser Stelle eine Leitfähigkeit von < 8 µS/cm.

Die Elektrodeionisierung (Edi) ist der weitere Aufbereitungsschritt zur gewünschten Produktwasserqualität, da die Edi neben einer sehr niedrigen Leitfähigkeit (< 0,1 µS/cm) geringe Toc-Werte (< 30–50 ppb) liefert und damit das erzeugte Reinwasser nach diesem Aufbereitungsschritt in vielen Fällen den Monografien der Arzneibücher entspricht (Purified Water EP, USP). Die Elektrodeionisierung kombiniert die synergetischen Effekte von Membrantechnik und Ionentauschern mit einer permanenten Regeneration

**Autor:** Dipl.-Ing. Ulrich Träger, Geschäftsführung und Gesellschafter Wilhelm Werner GmbH Reinstwassertechnik, Leverkusen



Herzstück der Anlage: die Elektrodeionisierung

und daraus resultierender gleichbleibender Produktqualität. Vor allem durch die extremen pH-Gradienten (Kationentauscher ca. pH 2, Anionentauscher ca. pH 12) wird ein unerwünschtes mikrobiologisches Wachstum wirkungsvoll verhindert.

### Spitzenzeiten abpuffern

Um kurzzeitige Spitzenentnahmen für eine spezielle Spülung zu ermöglichen, wurde die Anlage mit einem GMP-gerechten Lagerbehälter von 200 l Nutzvolumen kombiniert. Der Lagerbehälter ist zur einfachen Reinigung mit einem Konusboden zur Restlosentleerung ausgestattet, die Niveauüberwachung erfolgt über einen Drucksensor mit einer genauen Anzeige am Grafikpanel der zentralen SPS. Zur Sicherstellung der erzeugten Produktwasserqualität verfügt der Tank über einen Spray-Ball zur Abreinigung aller Oberflächen sowie eine Sterilbelüftung (0,20 µm, PTFE) mit vorgeschaltetem CO<sub>2</sub>-Adsorber.

Die Produktionsleistung der Anlage wurde im Lastenheft mit einer Entnahmehleistung an der Dosiereinheit von 5 l/min spezifiziert. Dennoch musste die über einen Frequenzumformer angesteuerte mehrstufige Kreiselpumpe sowie die folgende UV-Desin-

fektion/Oxidation (1200 J/m<sup>2</sup>) auf die deutlich höhere Durchflußmenge von >20 l/min ausgelegt werden. Nur damit ist die vorgegebene Druckspülung des Media Preparation System (Sotax MPS) parallel zur Reinstwasserentnahme mit 5 l/min möglich.

### Gesicherte Qualität

Die Qualitätsanforderungen des Reinstwassers sind gemäß USP 34 und EP 7.2 bereits mit der Kombinationstechnologie Enthärtung-Ro-Edi plus UV-Desinfektion/Oxidation bei Weitem erfüllt. Für die nahezu um den Faktor 100 höhere Ionenfreiheit der ASTM Type I bzw. Iso 3696 Type I erfordert es notwendige, zusätzliche Verfahrensschritte zur Aufbereitung von Reinstwasser über das Polishingssystem der Reinstwasseranlage SA 13-2. Dieses System besteht aus zwei seriell verschalteten, hochreinen Mischbettauschern in Semiconductor-grade-Qualität. Mit entsprechend inerten Systemwerkstoffen (PVDF, PP oder PE natur) können nach diesem Schritt nachweisbar Einzelkonzentrationen von <5 ppt je Element erreicht werden. Um die hohe Reinheit des Wassers zu jeder Zeit an der Entnahme- bzw. Dosierabgabe zu gewährleisten, wird das Polishingssystem in permanentem Umlauf betrieben; die Anlagenverrohrung erfolgte durchgängig im WNF-Schweißverfahren mit Progefnatural (PPn).

Um vor allem über das Wochenende (ohne Reinstwasserentnahme) eine nicht erwünschte Erwärmung zu verhindern, ist im Rücklauf der Reinstwasseringleitung ein kompaktes Kühlaggregat installiert, sodass die Reinstwassertemperatur im gesamten System stets unter 20 °C liegt.

Zur Partikel- und Pyrogenretention sind dem Polishingssystem ein 0,2 µm Partikelfilter sowie eine Ultrafiltration zur Entpyrogenisierung auf <0,25 EU/ml nachgeschaltet, unmittelbar nach dem Dosierventil an der schwenkbaren Entnahme ist eine weitere 0,2 µm Membranfiltration installiert.

Die komplette Anlagensteuerung sowie die Reinstwasser-Dosierung wurde über eine Simatic S7-1200 mit grafischem Touchpanel gesteuert und visualisiert. Die Entnahmestelle selbst ist an der Vorderseite der Technikumsanlage ausgeführt: Eine Edelstahl-Fronttafel verkleidet die dahinter stehende Anlage. Zwei rechteckige Edelstahl-Waschbecken sind in einem darunterliegenden Gestell aufgefangen. Die Reinstwasser-Dosierung erfolgt via Flüssigkeitsmengenzähler mit Volumenvorgabe über die SPS - auf Knopfdruck.

[www.werner-gmbh.com](http://www.werner-gmbh.com)