

Gereinigtes Wasser für die Pharmalogistik

Eine Fallstudie bei einem Logistikdienstleister

Autoren: Ulrich Träger, EnviroFalk PharmaWaterSystems | Reinhard Kuen, Grieshaber Logistik

Korrespondenz: Ulrich Träger | EnviroFalk PharmaWaterSystems GmbH, Maybachstr. 29, 51381 Leverkusen | Ulrich.Traeger@envirofalk-pharma.com



Zusammenfassung

Die vorliegende Fallstudie analysiert die Planung, Errichtung und Qualifizierung einer Anlage zur Erzeugung, Lagerung und Verteilung von gereinigtem Wasser (Purified Water, PW). Im Mittelpunkt steht der konkrete Anwendungsfall eines Logistikdienstleisters in Ravensburg, der sich vom Good-Distribution-Practice (GDP)- zum Good-Manufacturing-Practice (GMP)-konformen Pharmadienstleister entwickelt. Am Standort werden Kryobehälter für biopharmazeutische Wirkstoffe für einen internationalen pharmazeutischen Hersteller gelagert, gereinigt und gewartet.

Das neu errichtete Logistikzentrum (Vessel Management Center, VMC) fungiert als zentrale Steuerungseinheit für die internationale Behälterlogistik. Vor diesem Hintergrund muss gereinigtes Wasser kontinuierlich (24/7) verfügbar sein und gleichzeitig flexibel an zukünftige qualitative und quantitative Anforderungen angepasst werden können.

Keywords

Gereinigtes Wasser | Hygiene | Pharmalogistik | Anlagendesign | Sanitisierung

Ausgangslage

Der Logistikdienstleister in Ravensburg verfolgte ein klares Ziel: Bis zum Jahr 2025 sollte ein neues Logistikzentrum für einen pharmazeutischen Auftraggeber in einem kontinuierlichen 24/7-Betrieb zur Verfügung stehen. Der Auftraggeber ist ein international tätiges Unternehmen mit Produktionsstandorten u. a. in Deutschland, Österreich, den USA und China und lässt über verschiedene Dienstleister empfindliche biopharmazeutische Wirkstoffe herstellen.

Diese Wirkstoffe, z. B. aus Fermentationsprozessen, reagieren sensibel auf Temperaturschwankungen, mechanische Belastungen sowie mikrobiologische Kontaminationen. Entsprechend hoch sind die Anforderungen an die eingesetzten Kryo-Pharmabehälter für die Abfüllung, die Lagerung bei tiefen Temperaturen (Tiefkühlagerung) sowie den Transport auf dem Land-, Luft- und Seeweg. Die Behälter müssen sowohl extremen Temperaturbedingungen standhalten als auch in allen Bauteilen (einschließlich lösbarer Armaturen und Kleinteile) dampfsterilisierbar sein. Darüber hinaus sind wiederkehrende Prüfungen gemäß den geltenden Vorschriften für Druckbehälter sicherzustellen.

Zur Sicherstellung einer einheitlichen Qualität der eingesetzten Behälter entschied sich der Auftraggeber im Jahr 2022 für die Einführung einer harmonisierten, weltweit standardisierten Behälterausführung innerhalb eines zentral organisier-

ten Pools. Dieser wird von einem einzigen Logistikdienstleister betrieben, sodass sämtliche Standorte global mit einem konsistenten Service für Bereitstellung, Wartung und Logistik der Behälter versorgt werden können. Das Gesamtprojekt wurde in mehrere Teilabschnitte gegliedert; die abschließenden Audits gemäß Good Manufacturing Practice (GMP) sowie die Produktionsfreigabe sollten bis 2025 abgeschlossen sein.

Mit der Übernahme der Abfüllung und Aufbereitung sensibler biopharmazeutischer Wirkstoffe in speziellen Kryo-Pharmabehältern erweitert der Logistikdienstleister seine Aufgaben über klassische Lager- und Transportleistungen hinaus. Er wird damit zu einem integralen Bestandteil der pharmazeutischen Herstellkette und übernimmt unmittelbare Verantwortung für die Sicherstellung von Produktqualität und Prozesssicherheit.

Durchbruch in der Pharmalogistik

Die Transformation vom Status Good Distribution Practice (GDP) hin zur GMP stellte für den Logistikdienstleister einen tiefgreifenden organisatorischen Wandel dar. Während GDP-Umgebungen überwiegend projektbezogene Anforderungen adressieren, erfordert ein GMP-konformes Umfeld eine dauerhaft etablierte, prozessorientierte Qualitätsstruktur.

Eine zentrale Voraussetzung war daher der Aufbau und die Weiterentwicklung einer eigenständigen Qualifizierungs- und Validierungsabteilung. Diese ist u. a. für die Qualifizie-



Abbildung 1: Das neue Vessel Management Center in Ravensburg (Quelle aller Abbildungen: Grieshaber Logistik).

zung von Reinräumen, technischen Anlagen sowie der eingesetzten Kryo-Behälter verantwortlich und führt die entsprechenden Qualifizierungsschritte (Design Qualification, DQ; Installation Qualification, IQ; Operational Qualification, OQ; Performance Qualification, PQ) eigenständig durch. Darüber hinaus umfasst ihr Aufgabenbereich weitere prozessrelevante Systeme im GMP-Umfeld.

Am Standort Ravensburg-Schmalegg wurde in diesem Zusammenhang das „Vessel Management Center“ (VMC) mit einer 3 200 m² großen Pharmalogistikhalle errichtet (Abb. 1). Dort sollen künftig rund 500 spezielle Kryo-Behälter aus dem internationalen Netzwerk des Auftraggebers angeliefert, gelagert sowie in 2 Reinräumen mit einer Gesamt-

fläche von 600 m² gereinigt, gewartet, geprüft und für den erneuten Versand vorbereitet werden.

Ein Kapazitätsausbau auf bis zu 1 200 Behälter ist bereits vorgesehen. Das Gesamtprojekt umfasste neben der Gebäudetechnik auch die Reinraumausstattung sowie die Planung und Umsetzung sämtlicher Systeme zur Bereitstellung pharmazeutischer Medien.

Ergebnisse der Systemqualifizierung

Eine der zentralen infrastrukturellen Voraussetzungen war der Neubau eines Systems zur Erzeugung, Lagerung und Verteilung von gereinigtem Wasser (Purified Water, PW), das als wesentliches pharmazeutisches Medium kontinuierlich verfügbar sein muss. Insgesamt sind 9 Entnahmestellen zu versorgen, darunter Anlagen zur ortsgebundenen Reinigung (Cleaning in Place, CIP), Kleinteilewaschmaschinen sowie getrennte Waschplätze für „unrein“ und „rein“. Zusätzlich ist eine Prüfstation zur Druckprüfung der Behälter im Rahmen der Abnahme integriert.

Zu Projektbeginn erstellte das Qualifizierungsteam des Pharmalogistik-Dienstleisters 2 Nutzeranforderungsspezifikationen (User Requirement Specifications, URS) als Grundlage für die Lieferantenauswahl. Diese umfassten sowohl die URS für die zentrale Vorbehandlung, Aufbereitung, Lagerung und Verteilung von PW als auch eine URS mit Fokus auf Datenintegrität („Data Integrity“). In den Spezifikationen wurden sowohl qualitative als auch quantitative Anforderungen umfassend definiert und dokumentiert.

Das PW-System musste mehrere grundlegende Kriterien erfüllen. Dazu gehörte insbesondere die Einhaltung der Qualitätsanforderungen für gereinigtes Wasser gemäß Europäischem Arzneibuch (Pharmacopoeia Europaea, Ph. Eur.) und



■ Ulrich Träger

ist Mitglied der Geschäftsleitung bei EnviroFALK PharmaWaterSystems und ausgewiesener Experte rund um die pharmazeutische Wasseraufbereitung. Mit langjähriger Erfahrung in der Entwicklung und Umsetzung GMP-konformer Pharmawasseraufbereitungsanlagen liegt sein Fokus auf technologischer Innovation, mikrobiologischer Sicherheit und nachhaltiger Prozessoptimierung.



■ Reinhard Kuen

verantwortet den Auf- und Ausbau als Bereichsleiter Pharma Logistik der Grieshaber Logistik GmbH. Er verfügt über mehr als 20 Jahre Erfahrung als Produktionsleiter und Geschäftsführer in führenden Herstellungs- und Engineering-Gesellschaften und hat umfassendes Know-how in Planungs- und Realisationsprozessen von Reinstmedien-Anwendungen im Pharmaumfeld aufgebaut. Er gilt als ausgewiesener Experte für Anlagen- und Prozessqualifizierung.

United States Pharmacopeia (USP). Darüber hinaus wurde gefordert, dass die Anlage in einer späteren Ausbaustufe auf die Qualität „Wasser für Injektionszwecke“ (Water for Injection, WFI) – auch in kalt erzeugter Form – erweiterbar ist.

Ein durchgängiges hygienegerechtes Design (Hygienic Design) von der Einspeisung bis zum Verbrauchsort wurde als wesentliches Auslegungskriterium definiert. Dies umfasst u. a. die Auswahl geeigneter Werkstoffe wie Edelstahl 316L, den Einsatz von Elastomeren mit entsprechenden Zulassungen, kontrollierte Oberflächenqualitäten mit einer Rauheit von $R_a < 0,8 \mu\text{m}$, geeignete Verbindungstechniken, die Vermeidung von Toträumen sowie eine ausreichende Durchströmung und vollständige Entleerbarkeit der Anlage. Zudem war die Leistungsfähigkeit des Erzeuger-, Lager- und Verteilsystems anhand entsprechender Auslegungsrechnungen (einschließlich Gleichzeitigkeitsbetrachtungen) nachzuweisen.

Nach Bewertung und Abstimmung der Nutzeranforderungsspezifikationen wurde ein qualifizierter Anlagenhersteller als Projektpartner ausgewählt. Auf Basis einer detaillierten Verbrauchsanalyse erfolgte anschließend die technische Auslegung des PW-Systems durch den Anlagenlieferanten.

Der Wasserbedarf ergibt sich im Wesentlichen aus den einzelnen Prozessschritten: Für die Reinigung, Sterilisation und Druckprüfung eines Kryobehälters werden etwa 630 l PW benötigt. Im Regelbetrieb sind bis zu 10 Behälter pro Tag in 2 parallel betriebenen Reinräumen zu bearbeiten. Dabei muss das System in der Lage sein, alle 9 Entnahmestellen simultan zu versorgen. Diese umfassen 2 CIP-Anlagen, 2 Kleinteilewaschmaschinen zur maschinellen Reinigung von Armaturen und Kleinteilen, jeweils 2 manuelle Waschplätze für unreine und gereinigte Komponenten sowie eine Prüfstation zur Druckprüfung der Behälter.

Auf Grundlage dieser Anforderungen wurde die Anlagenleistung ausgelegt. Die technische Auslegung ergab eine erforderliche Erzeugerleistung von etwa 250 l pro Stunde sowie die Integration eines Puffertanks mit einem Volumen von 5 000 l. Diese Konfiguration stellt den kontinuierlichen Betrieb im vorgesehenen Nutzungszeitraum sicher.

Planung und Design für sicheren Betrieb

Die Analyse der Trinkwasserqualität bildet die Grundlage für die Auslegung einer Anlage zur Erzeugung von PW. Trinkwasser ist gemäß Europäischem Arzneibuch (Pharmacopoeia Europaea, Ph. Eur.) [1] und der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) [2] als Ausgangsstoff für die Herstellung von pharmazeutischem Wasser definiert, weist jedoch regional und saisonal unterschiedliche Qualitäten auf.

In der Bodenseeregion, in der sich der Standort des Logistikdienstleisters befindet, wird Trinkwasser häufig aus Bodenseewasser gewonnen. Dieses unterliegt saisonalen Schwankungen, die für den menschlichen Konsum i. d. R. unkritisch sind, jedoch in der technischen Wasseraufberei-

tung zu Abweichungen oder Betriebseinflüssen (z. B. durch organische Inhaltsstoffe) führen können.

Im vorliegenden Fall konnte auf eine vergleichsweise stabile Trinkwasserversorgung aus Brunnenwasser zurückgegriffen werden. Die Analysewerte der „Versorgungszone II Hochzone Schmalegg“ [3] zeigen jedoch erhöhte Konzentrationen an freier Kohlensäure von 26 mg/l (bei 10,4 °C) sowie eine Karbonathärte von 18 dH. Diese Parameter wurden bei der Auslegung der verfahrenstechnischen Komponenten gezielt berücksichtigt.

Für die Konditionierung des Rohwassers wurden im Rahmen der Anlagenplanung ausschließlich Komponenten und Systeme ausgewählt, die eine stabile, sichere und hygienische Betriebsweise ermöglichen. Gleichzeitig wurde darauf geachtet, dass die gewählte Verfahrenskombination eine spätere Erweiterung des Systems auf die Herstellung von WFI in kalt erzeugter Form durch Integration zusätzlicher Membranverfahren (z. B. Ultrafiltration) unterstützt.

Systemaufbau

Die Einspeisung trennt das Trinkwassernetz von der Pharmawasseranlage gemäß den geltenden Normen (DIN EN 1717, geprüft nach Deutsche Verein des Gas- und Wasserfaches e. V., DVGW) und umfasst einen Netztrenner, eine Druckminderung, ein Absperrventil sowie eine Probenahmestelle. An dieser Stelle beginnt die Schnittstelle zur eigentlichen Anlage zur Erzeugung von PW.

Eine Vorfiltration mit einer Filterkerze von 30 μm Porenweite dient dem Schutz nachfolgender Komponenten und Armaturen vor größeren Partikeln. Entsprechend den Anforderungen der URS und des hygienegerechten Designs ist diese Filtereinheit in einem Edelstahlgehäuse mit Tri-Clamp-Anschlüssen ausgeführt und zur thermischen Sanitisierung geeignet.

Zur Aufrechterhaltung konstanter Druckverhältnisse sowie für den getrennten Zirkulationsbetrieb der Vorbehandlung – bestehend aus Vorfiltration, Druckerhöhung, Ultraviolett(UV)-Behandlung und Doppelenthärtung – ist eine Druckerhöhungspumpe in Form einer vertikalen Kreiselpumpe installiert. Die UV-Behandlung bei 254 nm trägt zur Reduktion mikrobiologischer Belastungen bei und unterstützt die Stabilisierung der Speisewasserqualität für die nachfolgenden Aufbereitungsschritte.

Ein wesentlicher Beitrag zur Betriebssicherheit und Stabilität des PW-Systems wird durch eine serielle, volumengesteuerte und thermisch sanitisierbare Doppelenthärtungsanlage geleistet. Diese besteht aus 2 in Reihe geschalteten Ionenaustauscher-Säulen. Die erste Säule fungiert als Arbeitssäule und entfernt die Härtebildner Calcium und Magnesium durch Austausch gegen Natrium. Die zweite Säule übernimmt die Funktion einer Sicherungsstufe („Polizeifilter“).

Zu Beginn laufen die beiden Enthärterssäulen A und B in Reihe: A ist der Arbeitsfilter, B der Polizeifilter. Wenn A er-

Komponente	Bauteil	Material	Oberfläche
Doppelenthärtung	Ionentauscher 2 x 50 l	Copolymere	500 m ²
Reverse Osmose	Membran (1 St.)	Polysulfon/Polyamid	8 m ²
Membranentgasung	Membran (1 St.)	Polypropylene	8 m ²
Elektrodeionisation	Membran/Tauscher (1 St.)	PS/PA, Copolymere	24 m ²
Ventile	Membranen (15 St.)	EPDM	0,06 m ²
Rohrleitungen	Druckbehälter/Rohre	316l	2,8 m ²
Gesamtanlage PW		100 %	542,86 m ²
Vorbehandlung TW		>90 %	500 m ²
Lagertank 5 000 l	Tank (1 St.)	316l	21 m ²
Ringleitung DN	DN 40/32 (186 m.)	316l	23 m ²

Tabelle 1: Die Berechnung der technisch nicht vermeidbaren Oberflächen für ein PW-System 250 l/h dient als Basis der Risikoanalyse und Sanitisierungsstrategie.

schöpft ist, wird diese regeneriert und dann hinter die nicht mehr 100 % Kapazität habende Säule B geschaltet; nun laufen die Säulen in der Reihenfolge B – A. Wenn B erschöpft ist, folgt das gleiche Spiel und A ist wieder der Arbeitsfilter, B der Polzeifilter.

Beide Säulen werden kontinuierlich über eine Resthärtemessung überwacht. Die Ausführung mit Einzelventilsteuerung und Ventilblöcken ermöglicht eine präzise und flexible Prozessführung bei gleichzeitig hygienisch optimierter Betriebsweise und reduziertem Wartungsaufwand.

Im Rahmen der Risikoanalyse und -bewertung wurde der Enthärtungsanlage aufgrund der großen spezifischen Oberfläche des Ionenaustauschermaterials besondere Aufmerksamkeit gewidmet, da hier ein erhöhtes Risiko mikrobieller Besiedlung besteht. Zur Unterstützung der Auslegung und der Sanitisierungsstrategie wurden sämtliche technisch nicht vermeidbaren produktberührten Oberflächen (einschließlich Enthärtung und Membransysteme) berechnet.

Für das betrachtete PW-System mit einer Leistung von 250 l/h ergibt sich eine Gesamtoberfläche von etwa 550 m². Davon entfallen rund 500 m² auf die produktberührte Oberfläche der Enthärtungsanlage (s. Tab. 1). Diese Erkenntnisse flossen maßgeblich in die Definition der Hygienestrategie ein.

Sanitisierungsstrategie

Auf Grundlage der Ergebnisse der Oberflächenberechnung, der Anforderungen an den kontinuierlichen 24/7-Betrieb sowie der in den URS definierten Kriterien wurde für das Gesamtsystem eine dreistufige Sanitisierungsstrategie festgelegt.

Diese umfasst eine unabhängige thermische Sanitisierung der Trinkwasserkonditionierung, insbesondere der Enthärtungsstufe, die im Automatikbetrieb auch während der laufenden Produktion durchgeführt werden kann. Ergänzend erfolgt eine separate thermische Sanitisierung der Anlage zur Erzeugung von PW bei Temperaturen von mindestens 80 °C.

Für das Lager- und Verteilsystem wird zusätzlich eine Ozonisierung eingesetzt, die bis zu den Verbrauchsstellen (Points of Use) wirksam ist. Diese erfolgt sowohl kontinuierlich im Betrieb mit einer niedrigen Ozonkonzentration zur Stabilisierung der Wasserqualität als auch in periodischen Intervallen mit erhöhter Konzentration zur unterstützenden Sanitisierung [4].

Die Auslegung der Trinkwasserkonditionierung berücksichtigt diese Anforderungen und umfasst u. a. eine Zirkulationsleitung sowie eine geeignete Wärmetauschereinheit. Dadurch sind alle relevanten Komponenten so ausgeführt, dass sie während des laufenden Betriebs thermisch behandelt werden können.

Ergänzend zur kontinuierlichen Überwachung der Resthärte erfolgt eine regelmäßige Beprobung dieser ersten Aufbereitungsstufe über definierte Probenahmestellen im Entnahmetableau, um die Prozessstabilität und Wasserqualität zu verifizieren.

Hygienegerechtes Design

Das Zentrum der Anlage zur Erzeugung von PW bildet eine einstufige Umkehrosmose (Reverse Osmosis, RO), deren Membran als physikalische Barriere gegenüber gelösten Ionen, organischen Bestandteilen und Mikroorganismen wirkt. Als Speisewasser dient das zuvor aufbereitete Weichwasser. Ein zusätzlicher Feinfilter mit einer Porenweite von 10 µm gewährleistet die Abscheidung verbliebener Partikel. Über eine Hochdruckpumpe werden die erforderlichen hydraulischen Bedingungen für eine definierte Überströmung der RO-Membran sichergestellt.

Für Anwendungen mit hohen Reinheitsanforderungen haben sich sog. Full-Fit-Elemente als Membranen in der Pharmawasseraufbereitung etabliert. Diese zeichnen sich durch eine weitgehend tottraumfreie Konstruktion aus und ermöglichen eine Reinigung auch im Ringspalt, also im Randbereich des Elements. Dadurch wird die Voraussetzung

für eine effektive thermische Sanitisierung geschaffen, was einen wichtigen Beitrag zur mikrobiologischen Kontrolle des Systems leistet.

Im Hinblick auf eine geplante Kapazitätserweiterung um bis zu 100 % auf eine Erzeugerleistung von 500 l/h ist die RO-Anlage konstruktiv bereits für die Integration eines zweiten Membranelements ausgelegt. Hierzu sind alle erforderlichen Anschlüsse vorgesehen, und das Membrandruckrohr (4") ist entsprechend dimensioniert und vorbereitet.

Die Membranentgasung dient primär der Entfernung von freier Kohlensäure aus dem Wasser. Insbesondere bei der vorliegenden Speisewasserqualität mit einer Konzentration von 26 mg/l freier Kohlensäure ist dieser Verfahrensschritt erforderlich, da Kohlendioxid von der RO-Membran nicht zurückgehalten wird. Die Passage von Kohlendioxid durch die RO-Membran kann zu einer Erhöhung der Leitfähigkeit im Permeat führen und damit die nachfolgenden Aufbereitungsschritte beeinflussen.

Die anschließende Elektrodeionisation (Electrodeionization, EDI) reduziert die verbleibenden ionischen Bestandteile weiter und stellt die Einhaltung der geforderten Leitfähigkeitsgrenzwerte sicher. Die Auslegung von Membranentgasung und EDI erfolgte unter Berücksichtigung der spezifischen Speisewasseranalyse sowie der in den URS definierten Anforderungen.

Betriebskonzept für die PW-Aufbereitungsmodule

Eine Besonderheit der Anlagenkonzeption ist die Kombination aus einer CO₂-Überlagerungseinheit und einer integrierten Spüleinheit für PW im Anlagenstillstand (Abb. 2).

Die CO₂-Überlagerung dient während des Stillstands zur Konservierung der RO-Membran. Durch die Beaufschlagung mit Kohlendioxid wird der pH-Wert abgesenkt, wodurch das Wachstum von Mikroorganismen gehemmt wird. Darüber hinaus kann dieses Verfahren zur Reduzierung von Ablagerungen auf der Membranoberfläche beitragen, z. B. durch die Auflösung von Carbonaten. Dies unterstützt den Erhalt der Trennleistung und trägt zur Verlängerung der Standzeit der Membran bei. Gleichzeitig ermöglicht die Konservierung eine temporäre Abschaltung der Anlage, wodurch Ressourcen wie Wasser und Energie eingespart werden können.

Für die nachgeschalteten Komponenten, insbesondere die Membranentgasung und die EDI, ist eine CO₂-Überlagerung in dieser Form nicht geeignet. Um auch hier Ablagerungen und qualitätsrelevante Veränderungen während des Stillstands zu vermeiden, wurde eine PW-Spüleinheit integriert. Sobald der Lagertank gefüllt ist und die Produktion stoppt, wird weiterhin PW aus der Ringleitung zirkuliert. Dadurch werden Membranentgasung und EDI kontinuierlich gespült und in einem definierten Betriebszustand gehalten.

In der Kombination tragen diese Maßnahmen dazu bei, zentrale Komponenten der PW-Erzeugungsanlage vor Kontaminationen und Ablagerungen zu schützen und stabile Be-



Abbildung 2: PW-System von EnviroFalk PharmaWaterSystems.



Abbildung 3: Wartung und Reinigung der Kryo-Behälter im Reinraum.

triebsbedingungen zu unterstützen. Ergänzend dazu ist der PW-Erzeuger in ein übergeordnetes Sanitisierungskonzept eingebunden. Über eine Zirkulationsleitung wird das Wasser im Bereitschaftszustand zurückgeführt, und ein integrierter Elektroheizer ermöglicht eine thermische Sanitisierung bei Temperaturen über 80 °C. Diese automatisierte Heißwassersanitisierung entspricht dem Stand der Technik in der Pharmawasseraufbereitung.

Für die Überwachung der Wasserqualität sind die relevanten Probenahmestellen in einem zentralen Probenahmetableau zusammengeführt. Die PW-Erzeugereinheit verfügt über 4 qualitätsrelevante Probenahmepunkte. Das Tableau ist so ausgeführt, dass Proben unter reproduzierbaren hygienischen Bedingungen entnommen werden können. Dies wird u. a. durch den Einsatz von abflammbaren Ventilen, eine geeignete Ablaufgestaltung für ausreichenden Vorlauf sowie die sichere Positionierung der Probenahmegefäße gewährleistet.



Abbildung 4: Qualitätsüberwachung und Sanitisierungsstrategie: Ozonisierung, Total-Organic-Carbon(TOC)-Messung im PW-, Lager- und Verteilsystem.

Dimensionierung des Speichervolumens

Auf Grundlage der Auslegung in der Planungsphase wurde das Volumen des PW-Behälters auf 5 000 l festgelegt, wodurch ein kontinuierlicher 24/7-Betrieb gewährleistet wird. Für eine spätere Erweiterung der Anlagenkapazität um 100 % ist die Integration eines zweiten Behälters vorgesehen. Dies wurde bereits in der Aufstellungs- und Raumplanung berücksichtigt und durch eine 3D-Konstruktion mit entsprechenden Kollisionsprüfungen abgesichert.

Die Füllstandserfassung erfolgt über eine kalibrierte Sensorik, deren Signale kontinuierlich durch eine speicherprogrammierbare Steuerung (SPS) überwacht werden. In Edelstahllagertanks für pharmazeutisches Wasser – sowohl für PW als auch für WFI gemäß Ph. Eur. und USP – trägt eine CO₂-Falle zur Stabilisierung der Wasserqualität bei. Sie reduziert den Eintrag von Kohlendioxid und damit verbundene Anstiege der Leitfähigkeit.

Zusätzlich ist die Tankbelüftung mit einem Sterilfilter mit einer Porenweite von 0,2 µm ausgestattet. Dieser stellt eine mikrobiologische Barriere dar und schützt das System vor partikulären und mikrobiellen Einträgen.

Strömungsverhältnisse und Verteilungssystem

Vom Lagertank für PW wird das Produkt über eine mehrstufige, aseptisch ausgeführte Kreiselpumpe (Förderleistung 13 m³/h bei 5 bar) in das Ringleitungssystem eingespeist. Das Leitungssystem mit einer Länge von etwa 180 m (Nennweiten DN 40/32) versorgt insgesamt 9 Entnahmestellen.

Ein wesentliches Auslegungskriterium im Rahmen des hygienegerechten Designs ist die Sicherstellung einer turbulenten Strömung. Hierzu wird eine Mindest-Reynoldszahl von 10 000 zugrunde gelegt. Mit steigender Durchflussmenge

erhöht sich die Strömungsgeschwindigkeit und damit die Reynoldszahl. Während der Übergangsbereich etwa ab 0,25 m³/h beginnt, wird ab circa 1 m³/h eine vollständig turbulente Strömung erreicht. Diese ist aus hygienischer Sicht erforderlich, da die auftretenden Scherkräfte die Anlagerung von Mikroorganismen reduzieren und somit der Biofilmbildung entgegenwirken.

In Abstimmung mit dem Qualifizierungsteam wurde die Reynoldszahl als wesentliches Kriterium für die Qualifizierung des produktberührten Systems definiert und entsprechend in Auslegung und Betrieb berücksichtigt. Für den stationären Zirkulationsbetrieb ohne Entnahme ergeben sich typische Strömungskennwerte von etwa Re_~40 000 im Vorlauf (DN 40, ca. 1,18 m/s) sowie Re_~46 500 im Rücklauf (DN 32, ca. 1,57 m/s). Diese Strömungsbedingungen tragen zur Verringerung mikrobiologischer Risiken bei und wurden im Rahmen der Qualifizierung dokumentiert.

Zur weiteren Sicherstellung der mikrobiologischen Qualität des Lager- und Verteilungssystems wird eine Ozonisierung eingesetzt. Diese bildet eine ergänzende Maßnahme innerhalb des Sanitisierungskonzepts und erfolgt sowohl kontinuierlich mit niedriger Konzentration zur Stabilisierung der Wasserqualität als auch periodisch mit erhöhter Konzentration. Der integrierte Ozongenerator mit einer Leistung von 3 g/h ermöglicht eine Behandlung des gesamten Systems bis zu den Entnahmestellen.

Für den Abbau des eingetragenen Ozons ist eine nachgeschaltete UV-Behandlung integriert. Die Restozonkonzentration wird kontinuierlich überwacht, um eine vollständige Entfernung vor Nutzung sicherzustellen.

Zur weiteren Kontrolle mikrobiologischer Parameter wird das PW im Umlaufbetrieb auf unter 20 °C temperiert. Dies erfolgt über einen geeigneten Rohrbündel-Wärmetauscher und trägt zusätzlich zur Hemmung mikrobiellen Wachstums bei.

Die Entnahmestellen im Reinraum sind als hygienische Membranventile aus Edelstahl (Werkstoff 316L) mit geeigneten Dichtwerkstoffen ausgeführt (Abb. 3). Ein übergeordnetes Zapfstellenmanagement steuert die Freigabe oder Verriegelung einzelner Entnahmestellen in Abhängigkeit von definierten Betriebszuständen. Zur visuellen Unterstützung sind an den manuellen Entnahmestellen optische Statusanzeigen installiert.

Kontrollstrategie mit Monitoring und Probenahme

Die im PW-System eingesetzte Messtechnik ermöglicht eine kontinuierliche, automatisierte Überwachung der Anlage (Abb. 4). Für alle relevanten Messstellen sind entsprechende Grenzwerte sowie zugehörige Steuerungsabfolgen definiert. Diese sog. Schrittketten (d. h. logisch strukturierte Abfolgen einzelner Prozessschritte innerhalb der Steuerung) wurden im Rahmen der Anlagenqualifizierung dokumentiert.

Die Festlegung der Alarmgrenzen und Steuerungslogiken erfolgte im Zuge der Qualifizierungsschritte und bildet die

Grundlage für einen reproduzierbaren und überwachten Anlagenbetrieb.

Monitoring, Probenahme und Qualifizierung

Das Gesamtsystem bestehend aus Vorbehandlung, Erzeugung, Lagerung und Verteilung wird über insgesamt 48 Messstellen kontinuierlich überwacht. Dabei kommen kalibrierbare Messsysteme zum Einsatz, mit denen u. a. die Leitfähigkeit, der Gehalt an gesamtem organischem Kohlenstoff (Total Organic Carbon, TOC), die Temperatur, die Intensität der UV-Behandlung (UV-Intensität) sowie die Ozon- bzw. Restozonkonzentration erfasst werden.

Die kontinuierliche messtechnische Überwachung bildet die Grundlage für die Prozesskontrolle, muss jedoch durch eine geeignete Probenahme-strategie ergänzt werden. Vor diesem Hintergrund sind risikobasierte Probenahmestellen an allen kritischen Punkten sowohl der PW-Erzeugungsanlage als auch im Lager- und Verteilungssystem vorgesehen. Diese sind so ausgeführt, dass eine gute Zugänglichkeit sowie hygienische Bedingungen bei der Probenahme gewährleistet sind. Auf diese Weise können mikrobiologische Abweichungen frühzeitig erkannt und bewertet werden.

Die Leistungsfähigkeit des Systems wurde im Rahmen einer einjährigen PQ durch das Qualifizierungsteam des Logistikdienstleisters überprüft. Die Untersuchung erfolgte in 3 Phasen auf Basis der Anforderungen aus den relevanten Monografien der Ph. Eur., der USP sowie der Japanischen Pharmakopöe (Japanese Pharmacopoeia, JP) für gereinigtes Wasser im Bulk.

Abweichend von den Grenzwerten für gereinigtes Wasser wurde dabei für die Leitfähigkeit der strengere Grenzwert für WFI angewendet. Die Probenahme erfolgte arbeits-täglich an allen definierten Probenahmestellen innerhalb der PW-Aufbereitung sowie des Lager- und Verteilungssystems. Zusätzlich wurden 2-mal täglich Proben am Trinkwassereingang entnommen.

Hygienegerechtes Design über gesamte Prozesskette

Durch die intensive Abstimmung und gemeinsame Analyse mit dem Logistikdienstleister hinsichtlich der geplanten Betriebsweise sowie der zugrunde liegenden verfahrenstechnischen Auslegung konnte ein durchgängiges hygienegerechtes Design für einen stabilen und kontrollierten Anlagenbetrieb realisiert werden.

Die Umsetzung basiert im Wesentlichen auf einer dreistufigen Sanitisierungsstrategie in Kombination mit einer modularen Anlagenstruktur. Dabei werden sowohl die Vorbehandlung als auch die Anlage zur Erzeugung von PW thermisch

behandelt. Ergänzend erfolgt eine kontinuierliche sowie periodische Ozonisierung des Lager- und Verteilungssystems.

Zusätzliche Maßnahmen wie die Auslegung auf turbulente Strömungsverhältnisse im Ringleitungssystem, eine kontrollierte Temperaturführung durch Kühlung sowie verfahrenstechnische Konzepte wie die CO₂-Überlagerung und die PW-Spüleinheit tragen zur Sicherstellung der geforderten Wasserqualität bei.

Im Rahmen der Qualifizierung wurde eine mikrobiologische Qualität von 0 KBE/ml nachgewiesen, die unterhalb der geltenden Grenzwerte liegt. Die gewählte Systemauslegung ermöglicht darüber hinaus eine perspektivische Erweiterung auf die Herstellung von WFI in kalt erzeugter Form.

Erfahrungen aus der PQ

Das neu aufgebaute Qualifizierungsteam des Logistikdienstleisters führte für das PW-System eine einjährige PQ in 3 Phasen durch. Dabei konnten die erforderlichen Kompetenzen für den Betrieb und die Bewertung dieses Mediums etabliert und angewendet werden. Parallel zur PQ stellte die Inbetriebnahme des neuen VMC zusätzliche Anforderungen an die Qualifizierung und Validierung von Prozessen sowie technischen Einrichtungen.

Zu Beginn der PQ-Phase traten vereinzelte Abweichungen auf, die im Wesentlichen auf Fehler bei der Probenahme zurückzuführen waren. Zur Behebung wurden gezielte Schulungsmaßnahmen durchgeführt, um eine reproduzierbare und sichere Durchführung des Probenzugs zu gewährleisten. Sämtliche Abweichungen wurden gemäß den etablierten Verfahren erfasst, bewertet und durch geeignete Maßnahmen abgeschlossen.

Da die Implementierung eines strukturierten Abweichungsmanagements für ein Logistikunternehmen keine Standardpraxis darstellt, wurde das Qualifizierungsteam bereits in der Projektphase gezielt durch Fachpersonal aus dem pharmazeutischen Qualitätsmanagement ergänzt. In der Zusammenarbeit mit dem Anlagenhersteller konnte somit die Entwicklung vom GDP- hin zu einem GMP-konformen Dienstleister erfolgreich umgesetzt werden.

■ Literatur

- [1] Ph. Eur 9. Ausgabe 1. Nachtrag (9.1/0169).
- [2] EMA. Guideline on the quality of water for pharmaceutical use. 4.1 potable water. 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/quality-water-pharmaceutical-use-scientific-guideline>
- [3] Labor Dr. Feierabend GmbH. Trinkwasseranalyse 27. Okt. 2022, Analysennummer 2211-35275.
- [4] ISPE. ISPE Good Practice Guide: Ozone Sanitization of Pharmaceutical Water Storage and Distribution Systems (Second Edition). Oct. 2024. <https://ispe.org/publications/guidance-documents/ispe-good-practice-guide-ozone-sanitization-pharmaceutical-water-storage-and-distribution>

Die Links wurden zuletzt abgerufen am 6. Juli 2026.