

Serie: Kalte WFI-Herstellung

Teil 2*): Lager- und Verteilsystem: Von Best-Practice-Ansätzen in etablierten HPW-Systemen bis zur modernen Biofilmkontrollstrategie

Thomas Rücker • Letzner Pharmawasseraufbereitung GmbH, Hückeswagen

Korrespondenz: Thomas Rücker, geschäftsführender Gesellschafter, Letzner Pharmawasseraufbereitung GmbH, Robert-Koch-Str. 1, 42499 Hückeswagen;
e-mail: Thomas.Ruecker@letzner.de



Zusammenfassung

Die Möglichkeit der Erzeugung von kaltem Water for Injection (WFI) bietet die Chance, moderne Technologien einzusetzen sowie Energie und Kosten einzusparen. Dem gegenüber steht die Notwendigkeit, einen robusten Prozess zu gestalten, welcher im Lager- und Verteilsystem fortgeführt werden muss. Ein interdisziplinäres Team von Planern, Lieferanten und Betreibern hilft dabei, sämtliche Projektdetails zu betrachten und an die Gegebenheiten vor Ort anzupassen. Das Hauptaugenmerk liegt hierbei auf der Patientensicherheit und einem sicheren und robusten Prozess. Die Mikrobiologie muss sich jederzeit innerhalb der Spezifikation bewegen, was eine Zusammenstellung verschiedener Maßnahmen fordert und eine umfassende Prozesskenntnis voraussetzt. Hierbei sind insbesondere die Schnittstellen zum pharmazeutischen Herstellungsprozess und zu den hergestellten Produkten intensiv zu beleuchten. Insgesamt ist in dem gesamten Prozess eine durchgängige Biofilmkontrollstrategie zu etablieren, welche sich aus geeigneten Konzepten zur Probenahme, Automation und Sanitisierung zusammensetzt.

Ist eine kalte Lagerung und Verteilung von WFI sicher?

Die kalte WFI-Erzeugung stellt sich aufgrund ihrer jungen Geschichte in Europa und der fehlenden Erfahrung mit entsprechenden Erzeugeranlagen als anspruchsvoll dar. Die Erfahrung mit Highly-Purified-Water (HPW)-Systemen hat über viele Jahre hinweg jedoch gezeigt, dass der Prozess beherrscht wird und somit die Technologie hierzu vorhanden ist. Eine Grundmotivation, die Technologie voranzutreiben, ist es, Energie zu sparen. Dass dieses Konzept energetisch noch attraktiver wird, indem das Water for Injection (WFI) zusätzlich auch entsprechend kalt gelagert und verteilt wird, versteht sich von selbst. Somit wird ne-

ben der sicheren Herstellung per Destillation die nächste Sicherheitsmaßnahme der bisherigen Handhabung hinterfragt: die Notwendigkeit der Heißlagerung und -verteilung.

In diesem Kontext stellt sich natürlich die Frage nach den wesentlichen Risikopotenzialen. Aufgrund der Nähe zum Patienten ist dies mit Sicherheit das zentrale Thema in der Bewertung zur Machbarkeit und praktischen Handhabung solcher Systeme im Lebenszyklus.

Im Wesentlichen konzentriert sich hierbei die Betrachtung auf die mikrobiologischen Qualitätsparameter und Endotoxine, da Leitfähigkeit und Total Organic Carbon (TOC) bei kalten Lager- und Verteilsystemen für Gereinigtes Wasser bereits seit Jahren einfach handhabbar sind. Für eine gewissenhafte Risikobewertung in Bezug auf mikrobiologische Kontaminationen sollte demnach eine intensive Beleuchtung der Bedeu-

Key Words

- Kaltes WFI
- Biofilmkontrollstrategie
- Hygienic Design
- Zapfstellenmanagement
- Annex 15

tung, der Entdeckbarkeit und der Eintrittswahrscheinlichkeit durchgeführt werden. Hieraus kann eine adäquate Risikoprioritätszahl (RPZ) bestimmt werden. Aus diesem Vorgehen und den abgeleiteten Maßnahmen lässt sich nachfolgend

Autor



Thomas Rücker

Thomas Rücker schloss im Jahr 2005 sein Masterstudium im Bereich Wirtschaftsingenieurwesen ab. Im Jahr 2007 startete er als Projektleiter bei der Letzner Pharmawasseraufbereitung GmbH, wo er 2010 intern in den Vertrieb wechselte. Seit 2014 ist er geschäftsführender Gesellschafter.

* Teil 1 dieser Serie ist erschienen in TechnoPharm 8, Nr. 1, 12–17 (2018).

Bedarf WFI	Verbraucher	Bestand			In Planung		Mengen		
		Startzeit 1	Startzeit 2	Startzeit 3	Startzeit 4	Startzeit 5	Zapfmenge [l]	Durchfluss [m³/h]	Toleranz (%)
Bestand	Linie 1	06:00	09:00	15:00	17:00		1000	2	20
	Linie 2	10:00	18:00				1000	5	10
	Linie 3	11:30		15:00	14:00		4000	8	30
	Linie 4	07:00	10:00	12:00	14:00	16:00	500	0,5	0
	Linie 5	15:00					4000	2	20
In Planung	Linie 6	08:00	10:00	14:00	17:00		800	1	20
	Linie 7	12:00	16:00				1500	10	20
Bestand									
Produktion WFI		2500	l/h		ok				
Größte gleichzeitige Abnahme		11200	l/h						
Produktionslevel an/aus [l]		8000	11500						
empfohlenes Tankvolumen		12000	l						
Mindestfüllstand		500	l						
In Planung									
Produktion WFI		3500	l/h		ok				
Größte gleichzeitige Abnahme		11200	l/h						
Produktionslevel an/aus [l]		8000	11500						
empfohlenes Tankvolumen		12000	l						
Mindestfüllstand		500	l						

Abbildung 1: Parameter: Zapfmenge, Durchfluss, Frequenz/Tag, Gleichzeitigkeit, Planung, Unsicherheit (Quelle aller Abbildungen: Letzner Pharmawasseraufbereitung GmbH).

ein wichtiger Teil der Biofilmkontrollstrategie ableiten.

Hält man sich bei der Risikobewertung vor Augen, dass sowohl die Bedeutung als auch die Entdeckbarkeit einen maximalen Multiplikator in der Errechnung der RPZ darstellen, wird schnell klar, dass zahlreiche Maßnahmen und Kontrollen zur Qualitätssicherung benötigt werden. Entscheidende Faktoren sind hierbei die Nähe zum Patienten (Bedeutung) und die zeitverzögerten und stichprobenartigen Monitoringergebnisse (Entdeckbarkeit).

Die vorgenannten Zusammenhänge können am Beispiel der richtigen Auswahl an Sanitisierungsmethoden als Teil der Biofilmkontrollstrategie verdeutlicht werden: Da die Entdeckbarkeit von mikrobiologischen Kontaminationen bei herkömmlichen Methoden bis zu 4 Tagen dauert, benötigt das System mehrere Maßnahmen zur Sicherung der mikrobiologischen Qualität des WFI. In einer kalten Lagerung kommen während der Nutzung des WFI in der Produktion entweder eine kontinuierliche UV-Behandlung infrage oder ein ozonisierter Tank für nicht-ozon-sensitive Produkte. Beide ständigen Maßnahmen geben ein hohes Maß an Sicherheit in Bezug auf Mikroorganismen, sorgen allerdings mitunter für eine Anreicherung an Endotoxinen.

Neben der kontinuierlichen Anreicherung von Mikroorganismen und der Heißwassersanitisierung kann des Weiteren eine Heißlagerung in produktionsfreien Zeiten (Wochenende) infrage kommen. Zusammenfassend kann man hierzu sagen, dass es mehrere Kombinationsmöglichkeiten an Maßnahmen gibt, um ein sinnvolles Konzept zur Biofilmkontrollstrategie zu etablieren. Im Vordergrund steht hierbei, das Risiko sowohl für Verkeimungen als auch für Endotoxinanreicherungen zu reduzieren. Die Anreicherung von Endotoxinen zu berücksichtigen bedeutet z. B., einen Zwangsverwurf nach Sanitisierungen zu initiieren oder in Zeiten mit wenig Bedarf frisches WFI nachzuspeisen. Somit ist klar, dass neben der richtigen Auswahl an Sanitisierungsmöglichkeiten auch eine intelligente Automatisierungsstrategie notwendig ist, um eine ganzheitliche Biofilmkontrollstrategie zu erarbeiten. Näheres zu den beispielhaft angeführten Maßnahmen verdeutlichen die nachfolgenden Designaspekte.

Wesentliche Designaspekte eines kalten WFI-Systems

Aus der Risikoanalyse und der Biofilmkontrollstrategie lassen sich die wesentlichen Designmerkmale eines

kalten Lager- und Verteilsystems für WFI ableiten. Als weitere wichtige Voraussetzungen zur Designplanung sollten eine ausführliche Bedarfsanalyse gemacht und Kenntnisse über nachfolgende Prozesse und Schnittstellen erlangt werden. Wie bereits im ersten Teil dieser Serie beschrieben, kann hierzu ein Risikoworkshop mit allen betroffenen Abteilungen die gewünschten Informationen bestmöglich ermitteln.

Die Bedarfsanalyse für kaltes WFI

Die Ermittlung des Bedarfs aus aktuellen Herstellungsprozessen oder deren Ableitung aus Forecasts und Prognosen stellt in jedem Projekt eine Herausforderung dar. Insbesondere die Betrachtung von Gleichzeitigkeit und Zapffrequenzen sind oftmals spekulativ und wenig empirisch. Da es hierbei eine große Anzahl von möglichen Fehlerquellen gibt, sollte das Design eines Lager- und Verteilsystems eine gewisse Flexibilität in sich bergen – vergleichbar mit leistungsgeregelten WFI-Erzeugern. Eine entsprechende Datenerhebung zur Bedarfsermittlung sollte somit mindestens aus den in Abb. 1 aufgeführten Parametern bestehen.

Die richtige Dimensionierung des Lager- und Verteilsystems ist im Betrieb eine wesentliche Voraussetzung

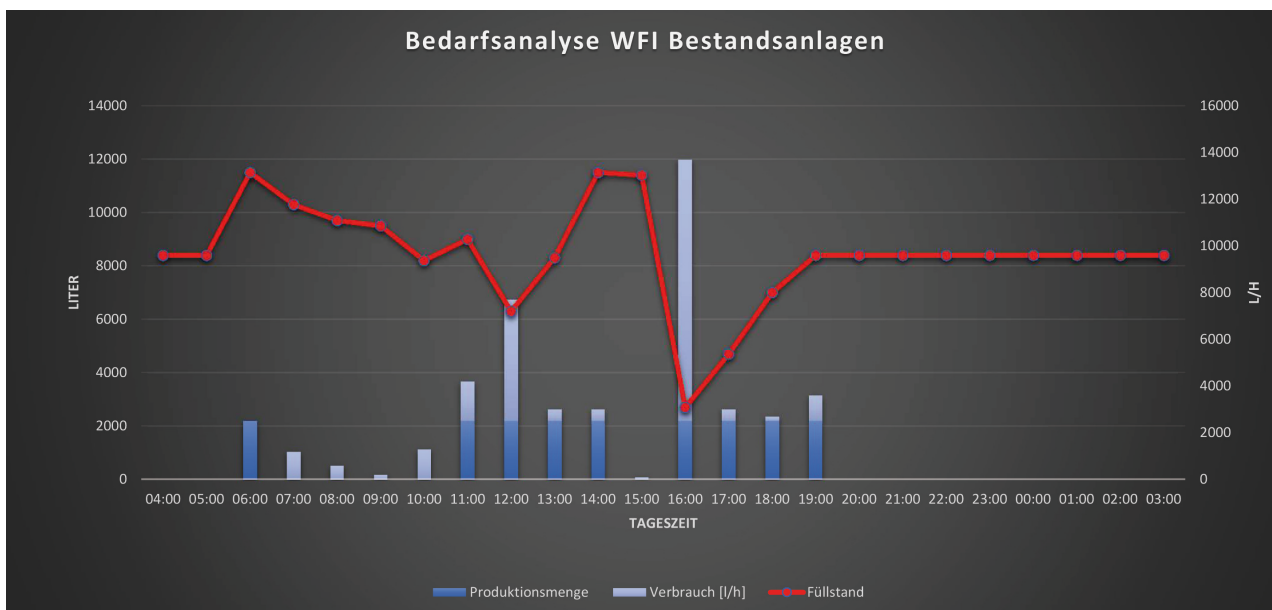


Abbildung 2: Simulationskurve Behälterfüllstand.

zung zur Erfüllung der geforderten Qualitäten und Quantitäten im Produktionsprozess. Abbildung 2 zeigt hierzu die Simulation des Behälterfüllstands aus der obenstehenden Datenerhebung.

So lassen sich aus der Bedarfsermittlung einerseits Umwälzraten zur Pumpendimensionierung ableiten, andererseits aber auch kritische Zapfstellen, welche mitunter nur selten genutzt werden. Insbesondere solch kritische Punkte eines Lager- und Verteilsystems sind maßgebend für eine Reihe von Designaspekten und Maßnahmen im ständigen Betrieb. Diese reichen von der Betrachtung nachfolgender Prozesse über die richtige Auswahl von Komponenten und die konsequente Umsetzung von Hygienic Design bis hin zum Musterzug. Dessen Ergebnisse demonstrieren am Ende die Zuverlässigkeit und Robustheit des Gesamtprozesses oder geben Aufschluss über Probleme.

Der Musterzug in kalten WFI-Systemen

Im Rahmen der Biofilmkontrollstrategie ist der Musterzug das zentrale Element zur Sicherung der mikrobiologischen Qualität des WFI. Aus diesem Grund ist die Verlässlichkeit der Monitoringergebnisse wesentlich für

die kontinuierliche Freigabe des WFI für die Produktions- und Reinigungsprozesse in einer pharmazeutischen Produktion. Der Kritikalität entsprechend gilt es somit mögliche Fehlerquellen zu eliminieren oder wenigstens stark zu reduzieren. Hierbei spielt neben der Anordnung und Erreichbarkeit der Probenahmestelle die Durchführung des Musterzugs eine entscheidende Rolle. Abbildung 3 visualisiert hierbei unterschiedliche Varianten zur Gestaltung oder auch Kombinationen in Systemen.

Die Art des Probenahmesystems legt die bestmögliche Verfahrensweise zur Probenahme fest. Da es viele unterschiedliche Probenahmeventile am Markt gibt, ist es wichtig, den gesamten Ablauf der Durchführung und eine Bauteil-Risikoanalyse der Hersteller einzufordern. Zu einer entsprechenden Beschreibung eines Probenahmesystems sollten mindestens eine Standard Operating Procedure (SOP), eine Bedienungs- und Wartungsanleitung, eine Risikoanalyse und eine Sanitisierungsstrategie vorliegen. In der entsprechenden SOP sollte hierbei insbesondere auf den Ablauf und die Vorbereitung der Probenahme eingegangen werden. Die Vorbereitung hängt von der Umgebung der Probenahmestelle ab, so dass je nach Situation unterschiedli-

che Verfahren zu schulen sind. Wichtige Aspekte hierbei sind jedoch jederzeit: die Schulung des Personals, die Anordnung der Probenahmestellen, Spül- und Sanitisierungsmöglichkeiten und der Schutz des Probenahmeventils. Je nach örtlicher Lage der Musterzugsstelle können sich deutliche Unterschiede in der Gestaltung ergeben – dementsprechend ist dies also ein wichtiger Prüfpunkt in der Designqualifizierung.

Über die Risikoanalyse und eine intensive Designbetrachtung werden Fehlerquellen erkannt und eliminiert. Für eine gesamtheitliche Betrachtung des Musterzugs ist daher eine Expertise essenziell. Im Zusammenspiel mit Informationen aus der Herstellung rund um die Produkte und Prozesse lässt sich interdisziplinär ableiten, welche Maßnahmen zur Kontrolle des Systems notwendig sind. Hierbei können sowohl ständige oder kontinuierliche Maßnahmen wie UV- oder Ozon-Behandlung eine Rolle spielen als auch präventive Sanitisierungs- oder Sterilisationssequenzen. In der Biofilmkontrollstrategie nimmt somit auch die Art der Kontrolle eine wichtige Funktion ein – welche auch eine Kombination aus Maßnahmen darstellen kann und in einer Sanitisierungsstrategie beschrieben werden sollte.

Die Sanitisierungsstrategie in kalten WFI-Systemen

Die Ableitung der Maßnahmen zur Prävention oder kontinuierlichen Kontrolle sind v. a. am pharmazeutischen Produkt und an den Einsatzzwecken des WFI orientiert. Es lässt sich demnach schnell ermitteln, ob Ozon als ständige Maßnahme im Bereich des Lagersystems zum Einsatz kommen kann, oder ob aufgrund der oxidativen Eigenschaft des Ozons das Produktrisiko zu hoch oder schlichtweg nicht einzuschätzen ist. Insbesondere in der Biotechnologie wird daher Ozon kritisch gesehen. Als weitere kontinuierliche Maßnahme kann die Anwendung von UV-Systemen in Ringleitungen dienen. Mit einer Wellenlänge von 254 nm schädigt UV-Strahlung die DNA von Mikroorganismen.

Als ergänzende und präventive Maßnahme gegen die Biofilmbildung ist zusätzlich ein thermisches Verfahren zu wählen. Grundsätzlich kommen hierbei die thermische Sanitisierung >70 °C, die Druckheißwassersanitisierung oder die Dampfsterilisation bei 121 °C infrage. Da für die Dampfsterilisation Reinstampf als Medium verwendet wird, muss dieses zur Verfügung stehen oder geplant werden, was einen zusätzlichen Aufwand bedeuten kann.

Die Kombination aus UV-Behandlung und Heißwassersanitisierung stellt den Stand der Technik von Kaltlagerungen in HPW-Systemen dar und kann somit als Best-Practice-Vorlage dienen.

Alle Maßnahmen haben gemeinsam, dass sie Einfluss auf die Qualität des WFI im Hinblick auf die Keimzahlen nehmen – und somit auch auf die Endotoxine. Ist man sich dieser Tatsache bewusst, müssen aus der Sanitisierungsstrategie weiterführende Maßnahmen abgeleitet werden, wie z. B. die Entleerung des Systems nach einer Sanitisierung oder Phasen automatisch initiierten Verwurfs bei geringem WFI-Verbrauch. Dabei ergeben sich Fragestellungen und resultieren Designaspekte für die richtige Auswahl an Komponenten und Automationsstrategien – wie z. B. Verwurfsschaltungen, Spülsequenzen und Ermittlung von Schaltspielen an Zapfstellen. Ebenso denkbar ist eine zusätzliche Barriere für Endotoxine über eine Ultrafiltration als Bypass-Installation in der Ringleitung. Über einen automatisierten physikalischen Test lässt sich die Integrität nachweisen und dokumentieren. Unterschiedliche Kombinationen aus Maßnahmen zur mikrobiologischen Kontrolle des Systems können somit gewährleisten, die entsprechende WFI-Qualität an den Zapfstellen in der Ringleitung zur Verfügung zu stellen.

Die nachfolgenden Prozesse – der Point of Use des kalten WFI

Insbesondere die Schnittstellen zu den angeschlossenen Prozessen an

das WFI-Lager- und Verteilsystem sind als kritisch zu bewerten. Schlecht durchströmte Leitungen oder Schlauchverbindungen machen diesen Bereich der Prozesse sensibel und anfällig für mikrobiologische Kontamination. Aus diesem Grund ist es wichtig, die Prozess- und Maschinenanbindungen bereits in der Risikoanalyse zu betrachten und entsprechende Designmaßnahmen abzuleiten. Diese beziehen sich insbesondere auf die Möglichkeit zu spülen, zu beproben und thermisch zu sanitisieren oder sterilisieren. Sowohl Intervalle für Sanisierungsmaßnahmen zur Prävention als auch Probenahmepläne und Spülroutinen sind somit ein wesentlicher Bestandteil für die Designqualifizierung (DQ) und spätere Qualifizierungsprüfungen im Rahmen der Installationsqualifizierung (IQ) und Funktionsqualifizierung (OQ).

Die richtige Sanitisierungsstrategie spielt insbesondere in den Schnittstellenbetrachtungen eine wichtige Rolle. Zapfventile in Ringleitungen, welche z. B. regelmäßig ozonisiert werden, müssen ergänzende Sanisierungsmaßnahmen für die feucht stehende Membranseite erfahren. Mikrorisse in Ventilmembranen, Wassertropfen auf den Oberflächen oder Spalte an den Auflageflächen zum Ventilkörper stellen ein erhöhtes Risiko in Bezug auf mögliche Biofilmbildung dar. Hierbei können thermische Verfahren zur Sanitisierung oder



Abbildung 3: Probenahme für automatischen Musterzug/zentralisierte Probenahme/bedämpfbare Probenahme.

Sterilisation präventiv helfen. Diese können von der Sterilisation vor Gebrauch der Zapfstelle bis hin zur nächtlichen Spülung oder Einbindung ins Sanitisierungsprogramm der Ringleitung unterschiedlich gestaltet werden.

Hygienic Design in kalten WFI-Systemen

Die wesentlichen Merkmale sind dem Stand der Technik entsprechend bekannt. Hierbei handelt es sich um die richtige Auswahl von Materialien und Oberflächen sowie der richtigen Verbindungstechnik. Ebenso spielt in diesem Zusammenhang die Verfahrenstechnik eine wichtige Rolle. So sind Durchflüsse und Turbulenzen in Rohrleitungen und Komponenten maßgeblich für die Vermeidung von Biofilmbildung verantwortlich. Traditionell wurden Ringleitungssysteme mit Durchflussgeschwindigkeiten von >1 m/s bei maximaler Abnahmemenge konzipiert. In modernen Konzeptberechnungen und Auslegungen wird mit der Einheit Reynolds die Turbulenz beschrieben, anstelle oder mindestens ergänzend zur Durchflussgeschwindigkeit. Ab einer Reynoldszahl von 2 400 wird ein Übergangsbereich von laminarer hin zu turbulenter Strömung in Rohrleitungen definiert. Eine turbulente Strömung wird ab einer Reynoldszahl von 10 000 realisiert. Oftmals wird in den Anforderungen zur Turbulenz eine deutlich höhere Reynoldszahl im Bereich von $>20\,000$ beschrieben,

was weitestgehend dem Sicherheitsdenken zuzuschreiben ist. Die besondere Erwähnung dieser beiden unterschiedlichen Kenngrößen ist der Tatsache geschuldet, dass das Design von Ringleitungssystemen mit größer werdenden Rohrleitungsdimensionen komplexer und teurer wird. Abbildung 4 veranschaulicht den Zusammenhang von Rohrleitungsdimension zu Geschwindigkeit und Turbulenz in einer Ringleitung der Nennweite DN40. In den ersten 3 Darstellungen ist zu sehen, welche kleinen Durchflusserhöhungen bereits entsprechende Auswirkungen auf die Strömung haben. Von Darstellung 3 zu 4 ist sichtbar, was es für die Durchflussmenge bedeutet, zusätzlich schneller als 1 m/s zu sein.

Abgeleitet aus der Grafik lässt sich sagen, dass die richtige Auslegung von Pumpensystemen und Wärmeaustauschern von der Umwälzmenge abhängt. Bei der Auslegung der Ringleitung im Hinblick auf die passende Durchströmung sollten hierbei mindestens die Betriebszustände bei keiner Abnahme oder maximaler Abnahme betrachtet werden. Besser ist es jedoch, ein zu erwartendes Mittel für die Grundlast anzunehmen und über eine Risikobetrachtung extreme Zustände in der Ringleitung mit entsprechenden Maßnahmen zu versehen. Diese können Sanitisierungen oder Verwurf bei geringer oder keiner Abnahme bedeuten. Bei großen Abnahmen oder einer hohen Nachfrage kann ein einfaches

Zapfstellenmanagement bereits helfen.

Weitere wichtige Merkmale des Hygienic Designs sind die Restentleerbarkeit und die Totraumfreiheit. Gerade in Bezug auf die Totraumfreiheit sind gängige Forderungen nach 3-d-Konzepten zunehmend in Richtung 1-d oder 0-d verstärkt zu finden.

Die Spaltfreiheit bzw. -armut stellt ein weiteres wichtiges Element im Hygienic Design dar. Spalte treten insbesondere in der Verbindungstechnik und bei Schweißnähten auf. Beide Risiken müssen auf ein Minimum reduziert werden, sind allerdings in keinem System wegzudenken. Im Allgemeinen betrifft das Komponenten und Apparate, welche über verschiedene Möglichkeiten der Verbindungstechnik in Rohrleitungen eingebunden werden können. Es gilt im Design zu prüfen, ob die Verbindung für Wartungszwecke, den Austausch einer Komponente oder eventuelle Erweiterungsmöglichkeiten in der Zukunft notwendig ist. Verbindungen, welche zur Montageerleichterung gedacht sind, sollten bereits im Design bewertet werden und ggf. durch Montagenähte ersetzt werden. Wirklich kritische Verbindungen befinden sich in einem gut durchströmten Lager- und Verteilsystem v. a. im Bereich des Behälters. Sämtliche Stutzen und deren Verbindung im oberen Klöpperboden können nur über die Sprühkugel im Rücklauf der Ringleitung benetzt werden.

Reynoldsrechner				
Darstellung	1	2	3	4
Innendurchmesser Rohr [mm]	38	38	38	38
Durchfluss [m³/h]	0,25	1	2	4,2
Strömungsgeschwindigkeit [m/s]	0,06	0,24	0,49	1,03
Temperatur [°C]	15	15	15	15
Reynolds	2044	8175	16349	34334
Strömungsform	laminar	Übergangsbereich	turbulent	turbulent

Stoffdaten nach Bertsch Dampftafe-nach IAPWS-IF97, Version 1.20 01/2009

Abbildung 4: Reynoldsrechner mit unterschiedlichen Durchflüssen und Strömungsformen.

Anbaukomponenten wie Sterilfiltergehäuse, Messtechnik und Sicherheitsarmaturen müssen somit im Design unter mehreren Aspekten geprüft werden. Abbildung 5 stellt unterschiedliche Ausführungen im Stützdesign dar. Dieses ist maßgeblich für die Vermeidung von Sprühschatten.

Ebenso ist die richtige Auswahl der Verbindungs- und Dichtungstechnik entscheidend. Von der gewöhnlichen TC-Dichtung (DIN 32676) über aseptische Varianten mit O-Ring (DIN 11864) bis hin zur dichtungslosen Verbindung kann das Design variieren. Das Risiko zur Biofilmbildung nimmt neben der Größe der Dichtfläche v. a. mit falscher Handhabung zu. Dieses Thema betrifft im Speziellen die Dichtungen des Typs DIN 32676, welche bei falscher Montage gequetscht oder verformt in Rohrleitungen hineinreichen können. Hauptfehlerquelle ist hierbei die Passgenauigkeit von Rohrleitungsenden zu Komponenten oder mangelnde Parallelität der Dichtungsflächen zueinander. Selbstzentrierende Verbindungssysteme wie die DIN 11864 oder dichtungslose Systeme schließen die vorgenannten Fehlerquellen aus, erfordern somit aber eine präzise Installation und Montage.

Die Prüfung und Bewertung im Bereich der Schweißnähte ist ungleich schwerer. Spalte, Lunker oder Poren sind nur durch entsprechende Prüfungen mit Endoskopen durchzuführen. Allgemein ist die Schweißnahtprüfung und

-dokumentation sehr umfangreich und erfordert entsprechende Qualitätssicherungsmaßnahmen während der Installation. Das Hauptaugenmerk liegt in diesem Bereich auf der richtigen Auswahl des Lieferanten, seinem Personal und der hochwertigen Arbeitsvorbereitung. Zu dieser gehört neben dem richtigen Material und Schweißequipment auch die Minimierung von externen Einflüssen. Hierzu zählen u. a. Zugluft, parallel arbeitende Gewerke und inkonstante Temperaturen sowie eine eingeschränkte Montagefreiheit.

Die Auswahl der richtigen Komponenten in kalten WFI-Systemen

Zur Sicherstellung einer zuverlässigen Betriebsweise sind hochwertige Komponenten in Bezug auf Verarbeitung, Material, Funktion und Robustheit notwendig. Während sich die Funktion über technische Dokumente aus dem Bereich der Good Engineering Practice (GEP) einfach verifizieren lässt, sind die Verarbeitung, das Material und die Robustheit typischerweise bei Lieferantenaudits zu bewerten. Der Behälter- und Apparatebau steht hierbei im Mittelpunkt: Arbeitstäglige Schweißproben, zerstörungsfreie Materialprüfungen, Fertigungskontrollen und die Möglichkeit zur Werksabnahme sind wichtige Elemente zur Sicherung definierter Qualitäten.

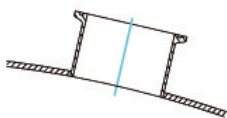
Wichtig ist bei Komponenten und Apparaten v. a. die Spaltfrei-

heit. Dieses konstruktive Merkmal ist z. B. bei elektrischen Wärmeaustauschern zu prüfen. Andere konstruktive Gegebenheiten lassen sich auf die Entscheidung bzgl. der richtigen Sicherheitsarmaturen übertragen. Hier stehen generell Über- und Unterdruckventile mit Berstscheiben im Wettbewerb – ebenso, wie Geraderohr-Rohrbündelwärmeaustauscher mit U-Rohrbündelwärmeaustauscher konkurrieren. Bei allen vorgenannten Beispielen sind Entscheidungen aus Risikogesichtspunkten ableitbar. Eine grundsätzliche Entscheidung im Bereich Design und Funktionalität sollte daher bereits vor der Erstellung der User Requirement Specification (URS) getroffen werden und Teil eines Risikoworkshops zur Erstellung der Projektbasis sein.

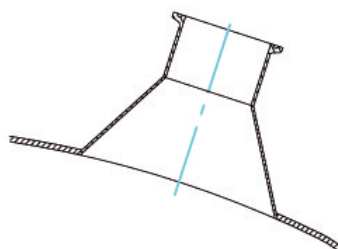
Automation und Zapfstellenmanagement für kalte WFI-Systeme

Für eine anwendungsorientierte Betriebsweise eines kalten Lager- und Verteilsystems von WFI ist eine abgestimmte Automation auf die Bedürfnisse wesentlich. Hierzu sind sehr genaue Prozess- und Herstellungskennntnisse erforderlich. Insbesondere die Ergebnisse aus der Bedarfsanalyse zur Erhebung des Zapfverhaltens an den Zapfstellen sind fundamental. Aufbauend hierauf lassen sich für ein geeignetes Zapfstellenmanagement wichtige Parameter ermitteln. Es handelt sich dabei um mögliche Prioritäten, eine

kurzer Stutzen



Stutzen mit konischem Anschluß



Schnellverschluß-Stutzen

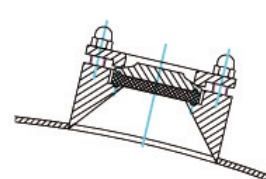


Abbildung 5: Einbaurdarstellung unterschiedlicher Tankstutzen.

Anforderungsverwaltung, eine Mengenbetrachtung für die maximale Gleichzeitigkeit und Zapffrequenzen an Zapfstellen. Insbesondere Letzteres ist kritisch zu betrachten, sollten z. B. seltene Zapfvorgänge an einigen Zapfstellen stattfinden. Alle Zapfstellen, die nicht täglich genutzt werden, müssen eine entsprechende Risikoklassifizierung erfahren und in definierte Zwangsspülungen oder andere Maßnahmen eingebunden werden.

Die Zapfstellenliste aus der Bedarfsermittlung kann als Grundlage für das Zapfstellenmanagement und die Automation der nachfolgenden Prozessschnittstellen dienen. Typischerweise werden für die Automation wichtige Informationen somit abgebildet und stellen die Kommunikation zu den nachfolgenden Prozessen dar. Das kann von einer simplen Handzapfstelle mit visueller Anzeige über eine Leuchte bis hin zu einem vollautomatischen mengengesteuerten Maschinenanschluss mit Spül- und Sanitisierungsfunktion reichen. Bei kritischen Herstellprozessen (etwa im Ansatzbereich) kann zusätzliche Sicherheit für den erfolgreichen Zapf-, Spül- oder Sanisierungsvorgang durch eine automatisierte und überwachte Stellungsrückmeldung von Ventilen erfolgen.

Für die Freigabe des WFI an den Zapfstellen müssen alle qualitäts- und funktionsrelevanten Werte in der Ringleitung erfüllt sein. Neben

Temperatur, Leitfähigkeit und TOC kann auch die Echtzeit-Überwachung von mikrobiellen Verunreinigungen als neuer Indikator für die Qualität dienen. Bei näherer Betrachtung dieser Technologie wird diese Online-Messtechnik ihren Einsatzzweck vermutlich im Bereich der funktionsstützenden Messwerte finden und im Bereich des Trending seine Stärken ausspielen. Die Messtechnik kann Summenwerte von inerten Partikeln und Mikroorganismen darstellen. Letztgenannter Wert lässt leider keinen gesonderten Rückschluss auf koloniebildende Einheiten zu, geschweige denn eine Keimidentifikation. Somit kann die Technologie lediglich unterstützen und das klassische Monitoring sinnvoll ergänzen, es jedoch nicht ersetzen.

Zu der o.g. qualitätskritischen Messtechnik kommt funktionskritische hinzu. Über Drucksensoren und Durchflussmessgeräte soll sichergestellt werden, dass ausreichend Druck, Menge und Turbulenz in den Rohrleitungen vorhanden sind, damit alle Zapfstellen entsprechend versorgt werden können.

Ergebnis und Ausblick

Die Betrachtung der Schnittstellen und eine fundierte Bedarfsermittlung stellen die wesentlichen Erfolgsfaktoren für den zuverlässigen Betrieb eines kalten Lager- und Ver-

teilsystems für WFI dar. Besonderes Augenmerk haben hierbei die nachfolgenden Prozesse und deren Anschlüsse sowie der notwendige Musterzug verdient. Letzterer ist entscheidend für eine werthaltige Produktion und sollte somit angemessen spezifiziert, realisiert und geschult werden. Eine neue Chance zur Verbesserung des Monitorings bieten zusätzliche Technologien wie die Echtzeit-Überwachung von mikrobiellen Verunreinigungen. Diese ist zwar unspezifisch, aber dafür in Echtzeit und kann somit eine Summe als technischen Freigabe-, Warn- oder Alarmwert für eine höhere Zuverlässigkeit liefern.

Über eine detaillierte Risikobetrachtung, einem lückenlosen Lebenszyklusmanagement und professionellem Engineering sind die Voraussetzungen gegeben, zuverlässig Lager- und Verteilsysteme für kaltes WFI umzusetzen. In Kombination mit der passenden Membran-WFI-Anlage und der Umsetzung durch Experten können zukünftig sicher und energieeffizient Pharmaproduktionen mit kaltem WFI versorgt werden. Wie die Umsetzung hierzu erfolgen kann, wird im dritten und letzten Teil dieser Serie beschrieben. Hierbei stehen die technische Qualitätskontrolle zur Installation sowie die Inbetriebnahme und Qualifizierung des Gesamtsystems im Vordergrund.

Teil 3 dieser Serie wird in Ausgabe 3/2019 erscheinen.