

ecv basics
praxis



H. Kudernatsch (Hrsg.)

Pharmawasser

Qualität · Anlagen · Produktion

2., überarbeitete und erweiterte Auflage



EDITIO CANTOR VERLAG

Pharmawasser

Qualität, Anlagen, Produktion

2., überarbeitete und erweiterte Auflage

Heinz Kudernatsch (Hrsg.)

Unter Mitarbeit von G. Beckmann, K. Feuerhelm, H. Gattermeyer,
C. Graf, F. Jabs, M. Jahnke, M.-L. Keilbach, J. Krämer, R. Morach,
M. Renner, C. Rupprecht, W. Speuser, U. Träger



ECV Editio Cantor Verlag Aulendorf

Inhalt

Geleitwort zur 2. Auflage	11
Vorwort zur 2. Auflage	12
1 Qualitätsanforderungen an Pharmawasser		
<i>Heinz Kudernatsch</i>	14
1.1 Einleitung	14
1.2 Arzneibücher/Monographien	15
1.3 Wasserqualitäten	15
1.4 Einsatzgebiete und Definition von PW, HPW und WFI	16
1.5 Trinkwasser	18
1.6 Chemische, physikalische und mikrobiologische Qualität von PW in Bulk	18
1.7 Chemische, physikalische und mikrobiologische Qualität von WFI in Bulk	20
1.8 Note for Guidance on Quality of Water for Pharmaceutical Use	23
1.9 Qualitätsanforderungen an Reinstdampf	26
1.10 ISPE: Water and Steam System	26
2 Inspektion von Pharmawassersystemen		
<i>Klaus Feuerhelm</i>	28
2.1 Einleitung	28
2.2 Regelwerke und deren Auslegung	28
2.2.1 Deutschland und Europäische Union	28
2.2.2 Europäisches Arzneibuch	30
2.2.3 EU-Leitfaden einer Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel (EU-GMP-Leitfaden)	31
2.3 Anforderungen an die Qualifizierungsdokumentation	35
2.3.1 Qualifizierungsdokumentation nach EU-GMP-Leitfaden	36
2.4 Rolle der Behörde von der Planung bis zum Betrieb und der Inspektion der Anlage	42
2.4.1 Planung	42
2.4.2 Betrieb und Inspektion eines Wassersystems	43
2.5 Praxisbeispiel	43
2.5.1 Probenahme	44
2.5.2 Sanitisierung und Betriebstemperatur	44

3 Wasseraufbereitungsverfahren und Herstanlagen für Purified Water und Highly Purified Water	
<i>Ulrich Träger</i> 48
3.1 Einleitung 48
3.2 Reinstmedium Wasser 48
3.2.1 Gelöste organische Verunreinigungen 49
3.2.2 Gelöste anorganische Verunreinigungen 49
3.2.3 Partikuläre Verunreinigungen 49
3.2.4 Kollodiale Verunreinigungen 49
3.2.5 Mikrobiologische Verunreinigungen 49
3.3 Aufbereitungstechniken 50
3.3.1 Destillation 50
3.3.2 Ionentauscher 50
3.3.3 Reverse Osmose 51
3.3.4 Vorbehandlung von Speisewasser 54
3.3.5 Elektroentionisierung 55
3.3.6 Membranentgasung 56
3.3.7 Ultrafiltration 57
3.3.8 Sanitisierungsverfahren 58
3.4 Anforderungen versus Aufbereitungsverfahren 59
4 Destillation und Reinstdampferzeugung	
<i>Carsten Rupprecht</i> 62
4.1 Einleitung 62
4.2 Begriffe und Definitionen 63
4.2.1 Reinstdampf 63
4.2.2 Wasser für Injektion 63
4.2.3 Sterilität 63
4.2.4 Endotoxine 63
4.3 Verfahrensübersicht 64
4.3.1 Membranverfahren (kalt) 64
4.3.2 Thermische Separationsverfahren 64
4.4 WFI-Systeme 67
4.5 Reinstdampfsysteme 69
4.6 Reinstdampferzeuger 70
4.6.1 Reinstdampferzeuger nach dem Naturumlaufprinzip 70
4.6.2 Reinstdampferzeuger nach dem Fallfilmprinzip 72
4.7 Herstellung von WFI 72
4.7.1 Einstufige Destillation 75
4.7.2 Mehrstufige Destillation 76
4.7.3 Thermokompression 78
4.7.4 Membranverfahren 80

4.8	Herstell- und Investitionskosten	80
4.8.1	Erzeugung von Reinstampf	81
4.8.2	Erzeugung von WFI	81
4.9	Diskussion und Fazit	84
5 Edelstahlwerkstoffe in Reinstwasser- und Reinstampfsystemen			
	<i>Rudolf Morach</i>	87
5.1	Einleitung	87
5.2	Edelstahlwerkstoffe	87
5.3	Korrosion	92
5.4	Oberflächen	97
5.5	Schweißen	104
5.6	Fazit	108
6 Polyvinylidenfluorid für Pharmawassersysteme			
	<i>Folker Jabs</i>	110
6.1	Einleitung	110
6.2	Materialeigenschaften und Oberflächenspezifikation von Polyvinylidenfluorid	111
6.2.1	Herstellverfahren	111
6.2.2	Physikalisch-technische Parameter	112
6.2.3	Behörden, Zulassung	113
6.3	Wissenschaftlicher Hintergrund zu PVDF	113
6.3.1	Auswaschverhalten (Leach-out)	113
6.3.2	Vergleich von mikrobiologischen Ablagerungen	114
6.3.3	Ozonbeständigkeit	115
6.3.4	UV-Beständigkeit	115
6.3.5	Algenwachstum	116
6.4	Planung von Ringleitungen aus Kunststoff	116
6.4.1	Hydraulische Berechnung	116
6.4.2	Wärmeausdehnung	117
6.4.3	Montage und Rohrbefestigung	117
6.4.4	Wärmeleitung und Isolierung	117
6.4.5	Komponentenauswahl	118
6.5	Schweißtechnologie	119
6.5.1	WNF-Schweißverfahren	119
6.5.2	Qualifizierung der WNF-Schweißung	121
6.6	Fazit	123

7 Rouging – Werkstoffwissenschaftliche Betrachtungen zu einem anspruchsvollen Phänomen	
<i>Michael Renner</i> 125
7.1 Einleitung 125
7.2 Rouging – Beispiele aus der Praxis 126
7.2.1 Wo wird Rouging beobachtet? 126
7.2.2 Was ist Rouging und wie sieht es aus? 127
7.3 Werkstoffwissenschaftliche Betrachtungen verschiedener Beanspruchungsparameter auf die Korrosionsbeständigkeit von CrNi(Mo)-Stählen 128
7.4 Ist Rouging kritisch für die Einhaltung der Grenzwerte in der Pharmaindustrie? 133
7.5 Anwendungsorientierte Forschungsaktivitäten 133
7.6 Fazit 134
8 Grundlagen der Ventiltechnik	
<i>Marie-Luise Keilbach</i> 136
8.1 Einleitung 136
8.2 Membranventiltechnologie 138
8.2.1 Funktionsprinzip und Aufbau eines Membranventils 138
8.2.2 Anforderungen an Membranventile 143
8.3 Sitzventiltechnologie 151
8.3.1 Funktionsprinzip und Aufbau eines Sitzventils 151
8.3.2 Anforderungen an Sitzventile 157
8.4 „Stand der Technik“ im Bereich Pharmawasser 163
8.4.1 Probenahmesysteme 164
8.4.2 Mehrwegeventilblöcke 166
8.4.3 Behälter- und Bodenablassventile 168
8.5 Fazit 170
9 Planung und Projektierung von Pharmawassersystemen	
<i>Christian Graf</i> 173
9.1 Einleitung 173
9.2 Planungs- und Projektabschnitte 175
9.2.1 Konzeptphase 176
9.2.2 Basic Engineering 177
9.2.3 Detail Engineering 185
9.2.4 Bau und Montage der Systeme 186
9.2.5 Inbetriebnahme und Qualifizierung 188
9.3 Reflexion von Theorie und Praxis 189

10 Elektrolytisch erzeugtes Ozon für die Desinfektion und Sanitisierung von Reinstwassersystemen

<i>Winfried Speuser</i>	209
10.1 Einleitung	209
10.2 Mikrobiologische Situation im Reinstwasser	210
10.3 Verfahren für die Entkeimung von Reinstwassersystemen	210
10.4 Wirkungsweise von Ozon in Reinstwassersystemen	212
10.5 Verfahren zur Ozonerzeugung	213
10.5.1 Methode der „stillen elektrischen Entladung“	213
10.5.2 Methode der elektrolytischen Ozonerzeugung	213
10.6 Elektrolytische Ozonerzeugung in der Praxis	217
10.7 Ozonkonzentrationen im Betrieb	219
10.8 Ozonmessungen im Vor- und Rücklauf	220
10.9 Restozonabbau durch UV-Bestrahlung	221
10.10 Fazit	221

11 Steuerung und Automatisierung von Pharmawasseranlagen

<i>Harald Gattermeyer</i>	223
11.1 Automatisierung einer Pharmawasseranlage	223
11.1.1 Herstellung	223
11.1.2 Lagerung	223
11.1.3 Verteilung	224
11.2 Stand der Technik	224
11.3 Projektabwicklung und Qualitätssicherung	227
11.4 Entwicklungen und Trends	228
11.4.1 Neuro-Fuzzy-Regler	228
11.4.2 Selbstüberwachende Feldgeräte	228
11.4.3 Vertikale und horizontale Integration	229
11.4.4 Wireless-Technologie	229
11.4.5 IT-Security	230
11.4.6 Elektronische Aufzeichnungen und Unterschriften	232

12 Mikrobiologisches Monitoring von technischen Wassersystemen

<i>Gero Beckmann</i>	233
12.1 Vorkommen und Bedeutung von Wasserkeimen	233
12.2 Medizinische Bedeutung/Betriebshygiene	235
12.3 Pseudomonaden als diagnostische Herausforderung	236
12.4 Biofilme und ihre Bedeutung für die pharmazeutische Industrie	238
12.4.1 Woraus bestehen Biofilme?	239
12.5 LAL-Test	241

12.6	Mikrobiologische Untersuchung von Pharmawasser	242
12.6.1	Entscheidend: Probenahme und -transport	243
12.7	Qualifizierung von Reinstwasseranlagen aus mikrobiologischer Sicht	245
12.8	Was tun bei Störfällen und Havarien?	245
12.9	Worauf legt die Überwachungsbehörde Wert?	246
13 Qualifizierung und Validierung von Wasseraufbereitungsanlagen			
	<i>Michael Jahnke</i>	250
13.1	Einleitung	250
13.2	Qualifizierungsphasen	251
13.2.1	Begriffsbestimmungen	251
13.3	Lebenszyklusmodell	251
13.4	Risikoanalyse	252
13.5	Phasen der Anlagenqualifizierung	254
13.5.1	Anforderungsspezifikation (URS)	254
13.5.2	Designqualifizierung (DQ)	255
13.5.3	Installationsqualifizierung (IQ) mit Herstellerabnahme (FAT) und/oder Lieferabnahme (SAT)	255
13.5.4	Funktionsqualifizierung (OQ)	268
13.5.5	Leistungsqualifizierung (PQ)	272
14 Wartung und Instandhaltung von Pharmawasseranlagen			
	<i>Johannes Krämer</i>	276
14.1	Einleitung	276
14.2	Begriffe in der Instandhaltung	276
14.3	Anforderungen an die Instandhaltung	278
14.4	Instandhaltungsstrategien	279
14.5	Zustandsorientierte Techniken für Pharmawasseranlagen	282
14.6	Prinzipielle Vorgehensweise bei der Instandhaltungsdurchführung	284
14.7	Aufbau eines Wartungs- und Inspektionsplans	286
14.8	Wartungs- und Inspektionsplan für Pharmawasseranlagen	289
14.8.1	Wartungs- und Inspektionsplan für eine Erzeugeranlage	290
14.8.2	Wartungs- und Inspektionsplan für ein Lager- und Verteilsystem	291
14.9	Ersatzteilbevorratung für Pharmawasseranlagen	293
14.10	Instandhaltungskennzahlen für Pharmawasseranlagen	294
14.11	Fazit	295
	Abkürzungen	296
	Die Autoren	299
	Autorenverzeichnis	303
	Sachverzeichnis	307

Geleitwort zur 2. Auflage

In seinem Roman „Wahlverwandtschaften“ beschreibt Johann Wolfgang von Goethe 1809 Wasser als „ein freundliches Element für den, der damit bekannt ist und es zu behandeln weiß“. Mit der Tragik, die Wasser in Goethes Roman verkörpert, begegnet es uns im pharmazeutischen Umfeld aber eher selten – nicht zuletzt aufgrund von Pharmawasser-Spezialisten wie Heinz Kudernatsch, die dazu beitragen, dass beim Thema Pharmawasser jeder am sicheren Ufer bleiben kann und niemand ins Wasser fällt.

Er und die weiteren Autoren der 2. Auflage dieses Buches verkörpern ebenso eine Wahlverwandtschaft, laut Duden ein „Sich-verbunden-Fühlen aufgrund geistig-seelischer Übereinstimmung“, durch ihre langjährige Verbundenheit mit dem Thema Wasser. Gemeinsam schiffen Sie den Leser durch alle Tücken des Pharmawassers, wiederum, wie auch bereits in der 1. Auflage, auf einem pragmatischen, sehr anwendungsorientierten Weg.

Die Autoren, allesamt anerkannte Fachleute im Bereich Pharmawasser, geben einen umfassenden und anschaulichen Überblick über pharmazeutische Wasserqualitäten, deren Erzeugung sowie Verteilung und Lagerung. Weitere wichtige Bausteine wie Werkstoffe, Sanitisierung und mikrobiologisches Monitoring werden ebenso umfänglich adressiert wie die Steuerung und Automatisierung der Anlagen. Abgerundet mit regulatorischen Vorgaben, Informationen zum Thema Inspektion aus erster Hand und fundierten Ausführungen zu den Gebieten Qualifizierung und Validierung, jeweils garniert mit konkreten Praxisbeispielen, spannt auch diese 2. Auflage den Bogen über das praxisrelevante Wissen zum Thema Pharmawasser. Ein Muss für jeden Praktiker und jeden, der es noch werden möchte.

Sigmaringen, im Mai 2015

Prof. Dr. Andreas Schmid

Vorwort zur 2. Auflage

Die 2. Auflage des Titels „Pharmawasser“ erscheint in der Schriftenreihe *ecv basics* und behandelt die Grundlagen der Herstellung, Lagerung und Verteilung von „Wasser für pharmazeutische Zwecke“. Die ausgewählten Themen und Inhalte sollen dem im Pharmabetrieb für die Reinstmedien Verantwortlichen einen übersichtlichen und schnellen Zugang zu Antworten auf täglich auftretende Fragen ermöglichen.

Von den 14 Autoren dieses Buches sind fünf neu hinzugekommen. Neu sind die Beiträge über die „Planung und Projektierung von Pharmawassersystemen“ sowie die „Wartung und Instandhaltung von Pharmawassersystemen“. Unter den Komponenten in den Wasserversorgungsanlagen haben die Ventile eine wichtige Funktion. Deshalb wurde ein ausführliches Kapitel „Grundlagen der Ventilterchnik“ aufgenommen. Der Bereich „Destillation und Reinstdampfherzeugung“ wurde neu bearbeitet. Im Beitrag „Elektrolytisch erzeugtes Ozon für die Desinfektion und Sanitisierung von Reinstwassersystemen“ wird auf die EU-Biozidverordnung von 2012 eingegangen und der Stand der Arbeit der „Ozone Registration Group“ erläutert. Im genannten Beitrag sind Querverweise auf den neuen ISPE-Ozone-Guide von 2012 aufgeführt. Darüber hinaus wird die Ozon-Sanitisierung mit den relevanten Vor- und Nachteilen im neuen Beitrag „Planung und Projektierung von Pharmawassersystemen“ beschrieben.

Die Autoren dieses Buches sind selbst fortwährend intensiv mit spezifischen Aufgaben zum Thema „Pharmawasser“ beschäftigt und haben sich bereit erklärt, ihr Wissen und ihre Meinungen zu „ihrem“ Teilbereich darzustellen. An dieser Stelle vielen Dank für das Engagement und für die Offenheit, die persönlichen Erfahrungen weiterzugeben!

Damit ist auch die Grundidee dieser Schriftenreihe ausgesprochen:

Vom Praktiker für den Praktiker.

Bei der Auswahl der Themen und Inhalte wurde versucht, einen guten Querschnitt der wichtigsten Einzelbereiche so zu präsentieren, dass von den regulatorischen Qualitätsanforderungen über die Planung und Realisierung bis hin zur Qualifizierung sowie schlussendlich zur Behördeninspektion die wichtigsten Themen angesprochen werden.

In den Beiträgen über die Herstellverfahren und die Herstanlagen werden deren Grundlagen, die Entwicklung sowie der aktuelle technische Stand dargestellt.

Die Steuerung und Regelung von Gesamtsystemen mit der Dokumentation der physikalisch-chemischen Parameter als kontinuierlicher und wahrheitsgetreuer Qualitätsnachweis hat in den letzten Jahren überdurchschnittlich an Bedeutung gewonnen.

Das mikrobiologische Monitoring im Rahmen der Validierung und der Routineüberwachung ist für Pharmawasser von entscheidender Bedeutung. Die mikrobiologische Stabilität eines Pharmawasser-Gesamtsystems ist die größte Herausforderung und beschäftigt den Planer, den Errichter und den Betreiber über die gesamte Lebensdauer der Anlage.

Die gesicherte Versorgung eines Herstellerbetriebs mit spezifikationsgerechten Wasserqualitäten als wichtiger Rohstoff in der Pharmaproduktion ist von größter Bedeutung. Pharmawasser ist oft der einzige Rohstoff, den ein Pharmabetrieb noch selbst herstellt.

Risikoanalysen sind ein wichtiges Werkzeug zur Beurteilung von Anlagen und Verfahren geworden, um Einflüsse auf die Produktqualität zu bewerten. Beispiele dafür sind die Temperatur, die Strömungsverhältnisse (Biofilme), Oberflächengüte und sonstige Konstruktionsmerkmale, wie z. B. die 3D-Regel.

Die Autoren behandeln vornehmlich das Themenspektrum „Pharmawasser“, das in den Arzneibüchern unter dem Begriff „Bulk“ oder Großgebilde genannt wird.

Nicht die unbedingte Vollständigkeit, sondern die anschauliche Darstellung war für die Autoren und die Themenauswahl entscheidend.

Nürnberg, im Mai 2015

Heinz Kudernatsch

1 Qualitätsanforderungen an Pharmawasser

Heinz Kudernatsch

1.1 Einleitung

Wasser für die pharmazeutische Anwendung unterliegt definierten Qualitätskriterien, die in den Arzneibüchern festgelegt sind. Pharmawasser ist einer der wenigen Rohstoffe, die in den pharmazeutischen Betrieben selbst hergestellt werden und deren Produktion große Sachkenntnis und hohe Verantwortung erfordert. Für den Pharmabetrieb hat die Bereitstellung einer definiert konstanten und damit zuverlässigen Wasserqualität am Entnahmepunkt größte wirtschaftliche Bedeutung.

Wasseraufbereitungsanlagen sind kritische Systeme und werden bei einer Behördeninspektion meist besonders eingehend geprüft.

Seit Beginn der 90er Jahre gab es im Bereich „Pharmawasser“ – ausgelöst durch US-amerikanische und europäische Arbeitsgruppen – zahlreiche Veränderungen und Verbesserungen, v.a. aber Klarstellungen der Qualitätskriterien und der dazugehörigen analytischen Methoden. In den USA waren v.a. das Water Quality Committee (WQC), die Pharmaceutical Manufacturers Association (PMA) und in Europa die Quality Working Party (QWP) der European Medicines Agency (EMA) maßgeblich beteiligt.

In der USP 23 vom November 1996 wurde die Ionengrenzwert-Bestimmung durch die Leitfähigkeitsmessung und die Prüfung auf oxidierbare Substanzen durch die Total Organic Carbon (TOC)-Messung ersetzt. Beachtenswerterweise wurde diese Prüfmethode bereits 1999 auch von der Europäischen Pharmakopöe (Ph. Eur.) übernommen und damit harmonisiert.

1.2 Arzneibücher/Monographien

Von besonderer, weltweiter Bedeutung für die pharmazeutische Industrie und auch für Pharmawasser sind v. a. zwei Arzneibücher:

- Europäische Pharmakopöe – Ph. Eur. 8.0 [1]
- United States Pharmacopeia – USP 36 [2]

Seit 2004 (USP 27) wird jährlich eine neue USP-Ausgabe definiert: Zur Verfügung steht die USP 36 aus dem Jahre 2013. Das bedeutet nicht, dass sich damit auch zwangsläufig Änderungen ergeben haben.

Die Japanische Pharmakopöe (JP) unterscheidet sich in mehreren Bereichen von der Ph. Eur. und auch der USP. Zum Beispiel werden als Herstellmethode für Purified Water (PW) die Destillation, das Ionenaustauschverfahren, die Ultrafiltration sowie eine Kombination der drei genannten Verfahren erwähnt, nicht jedoch das Reverse Osmose(RO)-Verfahren. Selbstverständlich kann ein Ultrafiltrationsverfahren keine alleinige Aufbereitungsmethode für PW sein, da hierbei keine Ionenabscheidung erreicht wird. Für PW sind kein Leitwert und kein TOC-Wert definiert. Dafür wird nach wie vor die Kaliumpermanganat-Methode zur Bestimmung der oxidierbaren Substanzen gefordert.

Aufgrund der Bedeutung der Ph. Eur. und USP für Europa und den Weltmarkt werden in den Vergleichstabellen jeweils nur die Anforderungen dieser beiden Arzneibücher gegenübergestellt.

1.3 Wasserqualitäten

Bei den in den einzelnen Beiträgen in diesem Buch zu betrachtenden Pharmawasserqualitäten handelt es sich um Wasser in Großbinden oder „Bulks“. Das können Lagerbehälter in einem breiten Volumenspektrum von 100 Litern bis zu 100 m³ sein. Bezüglich der Qualität von PW in Bulk und Wasser für Injektionszwecke (WFI) in Bulk gibt es nur noch wenige Unterschiede in der Ph. Eur. und USP. Highly Purified Water (HPW) in Bulk ist nur in der Ph. Eur. definiert.

Deutliche Unterschiede sind bei der Definition der Wasserqualitäten in abgefüllten Behältnissen festzustellen. So sind z. B. in der Ph. Eur. Purified Water in Containern und Water for Dialysis in Containern aufgeführt, nicht aber in der USP. Dagegen gibt es in der USP eine Vielzahl von Wasserqualitäten in Containern, wie z. B. „Sterile Water for Inhalation“, „Sterile Water for Irrigation“ und „Sterile Purified Water“, die jedoch in der Ph. Eur. nicht vorkommen. Abgefülltes Wasser – unabhängig davon, ob es sterilisiert wird oder nicht – ist ein spezifisches Thema für einzelne Pharmahersteller und soll hier nicht weiter betrachtet werden (Tab. 1).

6 Polyvinylidenfluorid für Pharmawassersysteme

Folker Jabs

6.1 Einleitung

Pharmawasser (Wasser für pharmazeutische Zwecke) ist im Bereich der pharmazeutischen Produktionsbetriebe einer der wichtigsten Rohstoffe und Reinigungsmittel. Es muss den höchsten Qualitätsanforderungen entsprechen, da es ohne besondere Freigabe direkt für die Herstellung von pharmazeutischen Produkten eingesetzt wird. Zur sicheren Einhaltung der Produktqualität stellt die Pharmaindustrie höchste Anforderungen an die Betriebssicherheit von Pharmawasseranlagen. Dies gilt insbesondere im Hinblick auf die Anlagenverfügbarkeit und die strikte Einhaltung aller Qualitätsparameter.

Es wird den pharmazeutischen Regelwerken entsprechend hergestellt und muss dem Verbraucher in ausreichender Menge und gleichbleibender Qualität jederzeit zur Verfügung stehen. Neben der wirtschaftlichen Herstellung ist somit auch das Lager- und Verteilsystem des aufbereiteten Wassers ein wichtiger Aspekt für jede Pharmawasseranwendung.

Deshalb ist eine kritische Werkstoffbetrachtung des Lager- und Verteilsystems angebracht, um mögliche Risiken im Betrieb durch ein geeignetes Rohrleitungssystem auszuschließen.

Die Verteilsysteme müssen physiologisch, chemisch und mikrobiologisch unbedenklich sein. Der Werkstoff darf keinen Einfluss auf das Medium nehmen und sollte nicht anfällig für Bewuchs und Anlagerung von Mikroorganismen sein.

Die Auswahl der Verbindungstechnik ist ebenfalls von großer Bedeutung. Damit durch Verbindungs- oder Schweißstellen kein zusätzliches Kontaminationsrisiko auftritt, sollten keine Spalten, Wulste, Hinterschneidungen oder Toträume auftreten, an denen sich Organismen und Partikel festsetzen können.

6.2 Materialeigenschaften und Oberflächenspezifikation von Polyvinylidenfluorid

Polyvinylidenfluorid (PVDF) ist ein hochkristalliner thermoplastischer Kunststoff mit hervorragenden mechanischen, physikalischen und chemischen Eigenschaften. PVDF gehört zu der Gruppe der Fluorpolymere, die seit über 30 Jahren aufgrund der ausgezeichneten Korrosionsbeständigkeit in der chemischen Industrie bzw. aufgrund der hohen Reinheit in Reinstmedien-Versorgungssystemen der Halbleiterindustrie eingesetzt werden. Im Vergleich zu Polytetrafluorethylen (PTFE), besitzt PVDF wesentlich bessere mechanische Eigenschaften und erleidet keine Verformung unter Belastung.

Die Grundmaterialien zur Herstellung von PVDF sind Fluorwasserstoff und Methylchloroform, die zu Vinylidenfluorid synthetisiert werden. Unter kontrollierten Druck- und Temperaturverhältnissen wird es mittels eines Katalysators in Reinstwasser erzeugt. PVDF wurde im Jahr 1961 unter dem Markennamen „Kynar“ von der Pennwalt Corp. (Philadelphia, PA, USA) erstmalig in den Handel gebracht. Als Rohrleitungssysteme sind die Produktlinien PVDF-Standard und PVDF-HP (High Purity) erhältlich.

Für Reinstmedien in der Pharmaindustrie, Biotechnologie und Halbleitertechnik sowie in Wasseraufbereitungsanlagen hat sich PVDF-HP aufgrund der hohen Reinheit und Oberflächengüte bewährt. Eine Einflussnahme des Werkstoffes durch Abgabe von Partikeln, Ionen oder chemischen Substanzen an das Medium ist nicht bekannt.

PVDF-Standard wird in der Chemischen Industrie hauptsächlich wegen seiner hervorragenden Chemikalienbeständigkeit auch für hochkonzentrierte Säuren eingesetzt. Die spezifizierten Innenoberflächen liegen zwischen 0,2 µm (PVDF-HP) und 0,5 µm (PVDF-Standard). Diese Oberflächenwerte beziehen sich auf Rohr, Fittings und Armaturen, sodass durchgängig eine gleichbleibende Oberflächengüte zur Verfügung steht.

6.2.1 Herstellverfahren

PVDF-HP wird im Reinraum aus ausgewähltem, hochreinem Rohstoff ohne weitere Zusatzstoffe wie Weichmacher, Stabilisatoren, Pigmente oder anderen Additiven unter eng definierten Produktionsbedingungen hergestellt. Durch die Vermeidung jeglicher Additive bleibt die Reinheit hinsichtlich hygienischer Unbedenklichkeit in vollem Umfang erhalten. Die gute chemische Beständigkeit und hohe Reinheit ergibt sich aus dem klaren Molekülaufbau, da PVDF lediglich aus den Elementen Kohlenstoff, Wasserstoff und Fluor besteht (Abb. 1). Sein Fluorgehalt beträgt 59%.

9 Planung und Projektierung von Pharmawassersystemen

Christian Graf

9.1 Einleitung

„Ein Pharmawassersystem ist so zu bauen, dass die geforderte Qualität dauerhaft erzeugt, gelagert, verteilt und entnommen werden kann“ [1].

Damit dies zu jeder Zeit eingehalten werden kann, ist folgendes zu vermeiden:

- Toträume, die nicht durchströmt werden
- Kontamination von außen
- laminare Strömungsverhältnisse
- fehlende Sanitisierungsverfahren
- Abschnitte, die nicht sanitisiert werden können

Damit die pharmazeutische Forderung eingehalten werden kann, ist die oberste Priorität bei der Planung und Umsetzung, dass oben genannte Fehler vermieden werden.

Pharmawassersysteme sind immer aus den gleichen Hauptkomponenten aufgebaut:

- Erzeugeranlage
- Lagertank
- Ringleitung mit Entnahmen
- Wärmetauscher
- qualitätsrelevante Messstellen
- Sanitisierungssystem
- Probenahmestellen
- Steuerung

13.5 Phasen der Anlagenqualifizierung

13.5.1 Anforderungsspezifikation (URS)

Die User Requirement Specification (URS) enthält die Anforderungen an das Erzeugungs-, Lager- und Verteilsystem zur Speisung der Anlage. Beispiele einer Beschreibung sind:

- Erzeugungsmengen
- Als Material kommt Edelstahl 316l oder Polyvinylidenfluorid (PVDF) in Frage.
- Das System soll sanitisierbar sein ($\geq 80\text{ }^{\circ}\text{C}$, $\geq 121\text{ }^{\circ}\text{C}$).
- Die Fließgeschwindigkeit des Wassers beträgt $> 1\text{ m/s}$.
- Die Temperatur beträgt $\geq 70\text{ }^{\circ}\text{C}$.
- Der Leitwert beträgt max. $1\text{ }\mu\text{s/cm}$.
- Der Druck beträgt min. 2 bar
- Beschreibung der Systemgrenzen
- Schnittstellen mit anderen Systemen (z. B. Steuerung)
 - Dampf
 - Energie
 - Kondensatnetz
 - Abwasser
- Das Prozesswasser muss den Monografien der Arzneibücher entsprechen.
- eine Beschreibung der Wasseraufbereitung aus Trinkwasser bis hin zur gewünschten pharmazeutischen Wasserqualität
- eine Beschreibung des Destillationsprinzips
- Anforderungen an und Design von Wärmetauschern (Ausschluss einer Kontamination des Prozesswassers durch Kühlmedium)
- Anforderungen an (redundant ausgelegte) Pumpen (Ausfallsicherheit)
- Anzahl und Anordnung von Ventilen zur Wasser- und Probenahme
- Kompressor
- Ausführung produktberührender Teile (einschließlich Rohrleitungssystem)
- Behandlung der Innenoberflächen (elektropoliert, gebeizt, passiviert)
- Ausführung von Flanschverbindungen und Schweißnähten
- Dichtungen (Polytetrafluorethylen [PTFE] und Ethylenpropylendien [EPDM])
- Steuerungssystem inklusive Datenhaltung, Ausdruck und Speicherung zu kritischen Prozessparametern:
 - Temperaturhaltung des Lagertanks
 - Niveauregelung des Lagertanks

- Leitfähigkeits- / Temperaturmessung in der Ringleitung
- Druckregelung der Ringleitung
- Durchflussmessung
- Kontinuierliche Aufzeichnung der Parameter
 - Druck und Temperatur des Tanks
 - Druck an der Pumpe
 - Temperatur am Kühler und Erhitzer
 - Durchflussmessung
 - Leitfähigkeit
 - Temperatur der Destille
 - Leitfähigkeit (Ring-)Leitung
- Sicherheitsaspekte
 - Funktionsbeeinträchtigende Störungen der Anlage müssen von dem System erkannt, verarbeitet und gemeldet werden.
 - Gesetzliche Vorgaben, die erfüllt werden sollen
- technische Richtlinien
- regulatorische Richtlinien

13.5.2 Designqualifizierung (DQ)

In der DQ wird die Begründung für die Auftragserteilung niedergelegt. Die Festlegung der Anforderungen an die Wasseraufbereitungsanlage ist die Grundlage für Vergabegespräche mit verschiedenen Anbietern. Nach Auswertung der Angebote erfolgt die Auftragsvergabe. Im Bericht zur DQ sollten die Beweggründe der Entscheidungsfindung für einen bestimmten Anbieter dokumentiert werden.

Zudem ist die Übereinstimmung der Anlage und deren Ausführung mit den GMP-Anforderungen zu beurteilen und zu bewerten.

13.5.3 Installationsqualifizierung (IQ) mit Herstellerabnahme (FAT) und/oder Lieferabnahme (SAT)

Da der Hersteller der Wasseraufbereitungsanlagen üblicherweise eine Funktionsprüfung der montierten Anlage durchführt, bietet es sich an, diese Prüfung durch Anforderungen an den Zielbetrieb zu ergänzen. Der dokumentierte Factory Acceptance Test (FAT) ermöglicht eine zügige und i. d. R. komplikationsfreie Installation der Wasseraufbereitungsanlagen im Zielbetrieb. Die Abnahme der Wasseraufbereitungsanlage beim Hersteller erfolgt anhand einer FAT-Checkliste (Tab. 1), die üblicherweise vom Anwender erstellt, vom Hersteller überprüft,