

Vom Trinkwasser zum Pharmawasser (PW, WFI, HPW)

Dipl.-Ing. Nils Ern

Pharmatec GmbH, Dresden

Als Ausgangsstoff für die Herstellung von Wasser für pharmazeutische Zwecke nennen die unterschiedlichen Pharmakopöen alle Trinkwasser. Im Trinkwasser sind i. d. R. Inhaltsstoffe enthalten, die durch eine Vorbehandlungsstufe zum Schutz nachfolgender (Membran-)Behandlungsstufen entfernt werden müssen. Je nach Inhaltsstoffen werden die unterschiedlichen Verfahren ausgelegt und designt, um die jeweiligen Produktanforderungen zu erfüllen. Durch die Änderung der Water for Injection (WFI) Monografie 0169 der Europäischen Pharmakopöe kann ab April 2017 WFI mittels Membranverfahren kalt hergestellt werden. Dies erfordert ein konsequentes Umsetzen hygienischen Designs ab der Vorbehandlung und Betriebsweisen, die zu einer Verminderung des Verkeimungsrisikos beitragen.

Einleitung

In der pharmazeutischen Industrie ist Wasser ein bedeutender Ausgangs- und Hilfsstoff und wird als Träger, Lösungs- und Reinigungsmittel in der Produktion eingesetzt. Die Pharmakopöen benennen als Wasser für pharmazeutische Zwecke das Purified Water (PW, gereinigtes Wasser) und das Water for Injection (WFI, Wasser für Injektionszwecke). Lediglich die Europäische Pharma-

kopöe erwähnt zusätzlich noch das Highly Purified Water (HPW). Die Grenzwerte für pharmazeutisches Wasser sind in allen wichtigen Pharmakopöen (Europa, USA, China, Indien oder Japan) im Wesentlichen angeglichen. In Tab. 1 sind die Grenzwerte aus der Europäischen (EP) und der US-amerikanischen (USP) Pharmakopöe exemplarisch dargestellt.

Die unterschiedlichen Pharmakopöen schreiben die Herstellverfahren

für Pharmawasser vor. Hier hat sich die EP wesentlich von der USP unterschieden und die Destillation als einziges Verfahren für die Herstellung von WFI anerkannt. Dieser Unterschied wird durch die Revision der WFI-Monografie 0169 und deren angekündigtes Inkrafttreten im April 2017 angeglichen. Ab diesem Zeitpunkt sind dann Umkehrosmose (RO-)anlagen (RO, Reverse Osmosis) gekoppelt mit weiterer geeigneter Technik (z. B. Elektrodeionisation (EDI), Ultrafiltration (UF)) zur Herstellung von WFI durch die EP zugelassen [1].

Aufgrund dieser Harmonisierung befasst sich der vorliegende Artikel mit der Herstellung von PW und WFI aus Trinkwasser mittels Membranverfahren. Andere Verfahren, wie Ionenaustauscher zur Vollentsalzung zur PW-Herstellung oder Destillation zur Herstellung von WFI, werden in diesem Artikel nicht behandelt.

Trinkwasser: Ausgangsstoff für die Herstellung von Pharmawasser

Trinkwasser ist der Ausgangsstoff für die Herstellung von Wasser für pharmazeutische Zwecke. Weltweit unterliegt Trinkwasser unterschiedlichen Qualitätsanforderungen. In Deutschland und Mitteleuropa gehört es zu den bestkontrollierten Lebensmitteln und besitzt Grenzwerte für eine Vielzahl chemischer Elemente und Verbindungen [2], um für den menschlichen Genuss geeignet zu sein. Darüber hinaus werden in Trinkwasserwerken Elemente überwacht, für die keine Grenzwerte

■ Tabelle 1

Grenzwerte des EP und USP für PW, WFI und HPW.

Parameter	PW		HPW	WFI	
	EP	USP	EP	EP	USP
Leitfähigkeit [$\mu\text{S}/\text{cm}$]	4,3 (bei 20 °C)	1,3 (bei 25 °C)	1,3 (bei 25 °C)	1,3 (bei 25 °C)	1,3 (bei 25 °C)
Nitrate [ppm]	0,2	–			
TOC [mg/l]	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Endotoxine [EU/ml]	–	–	0,25	0,25	0,25
Aerobe Keime [KBE]	100 KBE/ml	100 KBE/ml	10 KBE/100 ml	10 KBE/100 ml	10 KBE/100 ml

vorliegen, da sie für den Menschen nicht schädlich sind. Kalzium, Magnesium oder Silizium z.B. sind für den Menschen wichtige Nahrungsbestandteile, werden jedoch überwacht, weil sie Verbindungen wie Karbonate und Silikate eingehen, welche negative Folgen in Rohrleitungen und technischen Anlagen der Trinkwasserverteilung haben können. Weitere Inhaltsstoffe, die für die Auslegung der PW-/WFI-Erzeugeranlagen wesentlich sind, sind u.a. oxidative Stoffe (freies Chlor), Keime, Total Organic Carbon (TOC, organischer Gesamtkohlenstoff), Partikel, Kohlensäure, Leitfähigkeit, pH und Temperatur. Für Mem-

branverfahren ist der sog. Silt Density Index (SDI, Verblockungsindex) ein weiterer wesentlicher Parameter. Der SDI ist nicht überwachungspflichtig und kann i.d.R. nur durch Messungen vor Ort ermittelt werden.

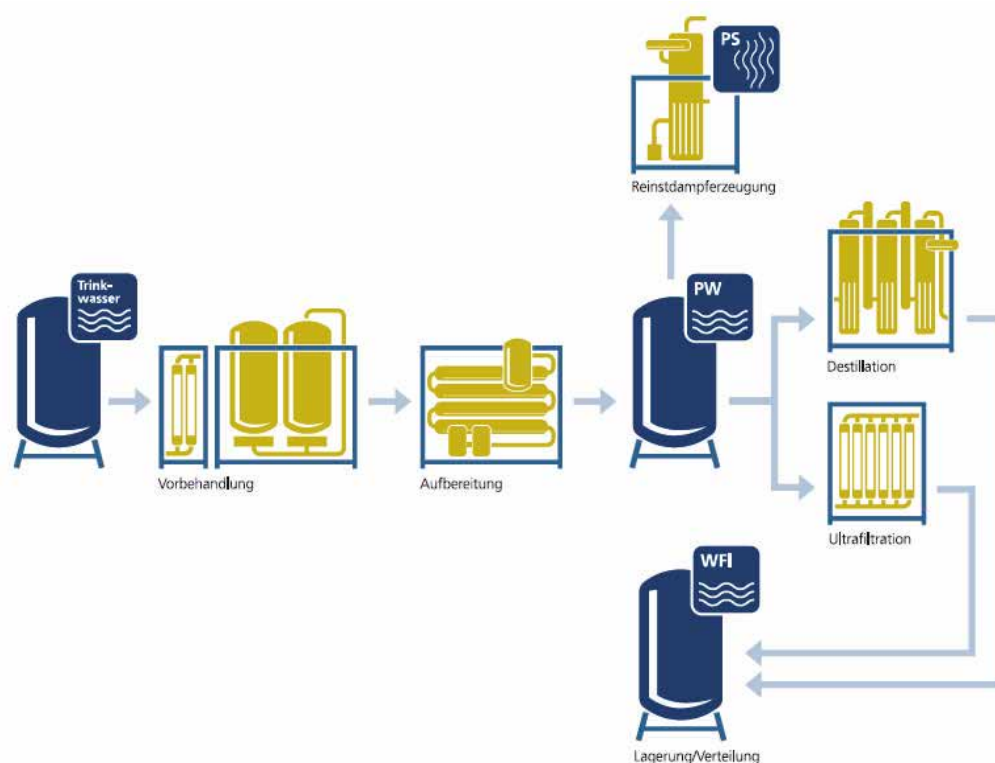
■ Übersicht der Behandlungs- und Aufbereitungsstufen

Abbildung 1 zeigt eine Übersicht über die Behandlungsschritte und deren Reinigungsergebnisse. Die Werte sind Richtwerte, da diese im Wesentlichen von den Rohwasserkonzentrationen, den gewählten Behandlungsschritten und anderen technischen Gegebenheiten abhängen. Der Aufbau einer klassischen

PW-Erzeugungsanlage besteht aus Filtration, Enthärtung, RO, Entgassung und EDI. Für die Herstellung von WFI ist ab April 2017 neben der Destillation z.B. auch der Einsatz der UF im Wirkungsbereich der EP möglich.

Vorbereitung

Die Vorbereitung dient dazu, Inhaltsstoffe aus dem Trinkwasser zu entfernen, die die nachfolgenden Membranverfahren schädigen, das Risiko der Bildung von Ablagerungen organischen oder anorganischen Ursprungs erhöhen oder die Betriebs-



	Trinkwasser	Vorbereitung	Aufbereitung RO und MEG	Aufbereitung CEDI zu PW	UF (WFI)
Leitfähigkeit [$\mu\text{S}/\text{cm}$] bei 25 °C	200–1 000	200–1 000	5–20	0,1–0,5	0,1–0,5
TOC [mg/l]	0–5	0–5	0–0,5	0,05	0,05
Aerobe Keime [KBE]	1–50 KBE/ml	1–50 KBE/ml	0–1KBE/ml	0–1KBE/ml	0–10KBE /100ml
Endotoxine [EU/ml]	kein Grenzwert	wie Zulauf	reduziert	reduziert	$\leq 0,25$

Abbildung 1: Behandlungsstufen vom Trinkwasser zum PW bzw. WFI mit erwarteten Werten (Quelle der Abbildungen 1, 4 und 5: der Autor/Bosch Pharmatec GmbH).

sicherheit verringern. Die Verfahren zur Vorbehandlung sind je nach vorhandenen Wasserinhaltsstoffen sehr vielfältig und können in verschiedenen Reihenfolgen oder Kombinationen eingesetzt werden. Beispielhaft sind hier die Vorbehandlungsschritte zur Entfernung von oxidativen Stoffen, Mikroorganismen, TOC und Partikel beschrieben.

■ Entfernung oxidativer Stoffe

Die Entfernung von oxidativen Stoffen wie Chlorverbindungen aus dem Trinkwasser ist zum Schutz der nachgeschalteten Membranen erforderlich. Chlorverbindungen können durch die Dosierung von Bisulfid oder die katalytische Spaltung an Aktivkohle in nicht membran-schädigende Verbindungen umgewandelt werden.

■ Inaktivierung von Mikroorganismen

Im Trinkwasser vorhandene Mikroorganismen müssen in der Vorbehandlung mittels oxidativer Chemikalien (Chlor, Ozon) oder durch UV-Strahlung abgetötet werden. Hierdurch verringert sich das Risiko des Foulings (Aufwuchs eines Biofilms auf Membranflächen) in den nachfolgenden Behandlungsschritten. Die Verfahren unterscheiden sich hinsichtlich Effektivität, Betriebssicherheit sowie Investitions- und Personalkosten deutlich. Aufgrund der nachgeschalteten Membranverfahren müssen oxidative Stoffe (z.B. zugefügte Chlorverbindungen) wieder entfernt werden. Aufgrund der Trinkwasseranalyse muss ein Verfahren gewählt werden, welches das Optimum unter Berücksichtigung der verschiedenen Aspekte darstellt.

■ Entfernung von organischem Kohlenstoff

Vorhandener TOC muss zur Verringerung des Risikos von Fouling und, um ggf. die Grenzwerte der Pharmakopöen einzuhalten, aus dem Trinkwasser entfernt werden. Niedermolekulare organische Kohlenstoffverbin-

dungen können z.B. an Aktivkohle adsorbiert und somit aus dem Trinkwasser entnommen werden.

■ Partikelabscheidung: Grobfilter, Multimediafilter, Rohwasser-UF

Die Abscheidung vorhandener Partikel und Kolloide ist eine Grundvoraussetzung für die Betriebssicherheit von Membranverfahren. Je nach Art und Größe der nicht gelösten Stoffe, müssen die entsprechenden Filter ausgewählt und dimensioniert werden.

Grobfilter zur Entfernung von Partikel wie Sand und Ablagerungen aus dem Trinkwassernetz oder anderer grober Partikel haben einen Abscheidegrad von ca. 100 µm.

Mehrschicht- oder Multimediafilter, welche sich i.d.R. aus mehreren Schichten verschiedener Materialien zusammensetzen und mittels Rückspülung immer wieder abgereinigt werden, scheiden feinere Partikel ab. Dieses häufig auch in der Trinkwasseraufbereitung eingesetzte Verfahren entfernt Partikel von bis zu 5 µm (Herstellerangaben).

UFs können feinere Partikel bis hin zu Keimen und Kolloiden (Eisenhydroxyd, kolloidales Silizium) abscheiden. Hierdurch wird nicht nur die Anzahl der Keime im Wasser, sondern auch der SDI verringert. Die Abscheidung erfolgt über Hohlfasermembranen entweder im Cross-Flow- oder im Dead-End-Verfahren. Durch entsprechende chemisch unterstützte Rückspülprozesse werden die Membranen immer wieder von Ablagerungen befreit. Die für die Rückspülung eingesetzten Chemikalien werden je nach Inhaltsstoffen des Rohwassers ausgewählt. Mit entsprechenden Puffertanks kann das Verfahren für eine unterbrechungsfreie Versorgung der nachfolgenden Aufbereitungsstufen sorgen.

■ Auslegung, Design und Betrieb: Vorbehandlung

Die Vorbehandlungsverfahren sind sehr vielfältig und werden je nach Inhaltsstoffen unterschiedlich kom-

biniert und in verschiedenen Reihenfolgen eingesetzt. Nur die gesicherte Kenntnis über die Inhaltsstoffe und die Beschaffenheit des Wassers ermöglicht die fachgerechte Auswahl und Dimensionierung der Vorbehandlungsstufen.

Die Verhinderung des Mikroorganismenwachstums in pharmazeutischen Erzeuger-, Lager- und Verteilsystemen ist eine wesentliche Aufgabe des Betriebsmanagements.

Ein zentraler Faktor zur Minimierung des Mikroorganismenwachstums in den Anlagen ist ein kontinuierlicher Durchfluss, d.h. eine Auslegung ohne oder mit nur minimalen Stillstandzeiten. Die Vorbehandlungsstufen sollten durchgehend sanitisierbar sein. Auch wenn einzelne Stufen aufgrund von Materialien und Technik nicht thermisch sanitisierbar sind, müssen diese zumindest chemisch sanitisierbar ausgeführt werden.

Enthärtung

Die Enthärtung des Trinkwassers, d.h. die Entnahme der sog. „Härtebildner“ (Kalzium, Magnesium, Barium und Strontium) verhindert, dass diese gelösten Stoffe unlösliche Verbindungen eingehen. Diese unlöslichen Verbindungen würden bei der Aufkonzentration innerhalb einer RO ausfallen und Beläge auf den Membranen bilden (Scaling). Die Entnahme geschieht mittels stark saurer Kationen-Austauscherharze. Das Wasser wird über Harzfilter geleitet, in denen die Härtebildner sich an das Harz anlagern und im Austausch Natriumionen in das Wasser abgegeben werden. Bei stabilen Zulaufbedingungen wird das belegte Harz zeit- oder volumenstromgesteuert regeneriert. Bei schwankenden Härten im Zulauf, etwa durch die Versorgung durch mehrere Wasserwerke, kann die Regeneration durch die Detektion des Durchbruchs der Härte qualitätsgesteuert ausgelöst werden. Dies schont Ressourcen und dient der Nachhaltigkeit. Die Regeneration

WFI ohne Destillation* - Pharmawasser der Zukunft

Package-Units für WFI und Purified Water mit Membrantechnik für Pharmaproduktion und Lohnfertigung in kundenspezifischer Bauweise

individuell · zuverlässig · flexibel

www.werner-gmbh.com

werner
REINSTWASSERTECHNIK

* Nach Novellierung der Monographie WFI (Apr. 2017)



EVERYTHING STARTS WITH A WHITE PAPER ON A TABLE. WE WORK WITH OUR CLIENTS TO FILL IT WITH IDEAS AND INNOVATIVE SOLUTIONS, TAILOR MADE.

SOMETIMES LITTLE INNOVATIONS GENERATE BIG BENEFITS. WE ALWAYS LOOK FOR THE BEST SOLUTIONS, EVEN IN THE DETAILS.

IN THE DESIGN DEPARTMENT, IDEAS MEET TECHNOLOGY AND BECOME REALITY, TURNED INTO SYSTEMS.



... wurden in der über 100-jährigen Unternehmenshistorie weltweit realisiert. Damit ist **STILMAS** führend in der Planung und im Bau von Anlagen zur Herstellung von Wasser und Dampf für die pharmazeutische Produktion, bestehend aus:

- Softened Water
- PW Purified Water
- Clean Steam
- WFI Water for Injection
- Preparation and Storage
- CIP / SIP



www.stilmas.com

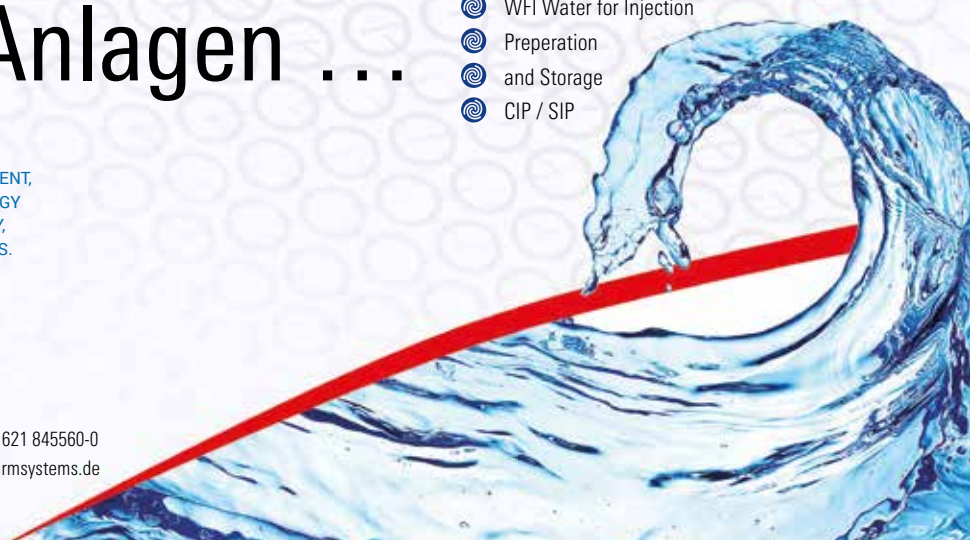
600 Turn-Key-Anlagen ...

TMM® Total Maintenance Management

Unser seit fast 20 Jahren in Deutschland, Österreich und der deutschsprachigen Schweiz etablierter After-Sales-Service garantiert Ihnen eine maximale Verfügbarkeit der Anlagen.



Kontakt:
Phone +49 621 845560-0
office@pharmsystems.de



erfolgt mittels einer ca. 10%igen Salzlösung, die aufgrund der hohen Natriumkonzentration die Härtebildner vom Harz verdrängt, welche anschließend in das Abwasser ausgespült werden.

Alternativ lässt sich die Löslichkeitsgrenze der Härtebildner mithilfe von Chemikalien erhöhen. Diese sog. Antiscalants können bis zu einer bestimmten Konzentration z.B. die Ausfällung der Karbonate verhindern. Die Dosierung der Antiscalants erfolgt vor der RO und die Härtebildner werden dann mit dem Konzentrat der RO aus dem Behandlungsprozess entfernt. Vorteilhaft ist, dass die Investitionskosten im Vergleich zum klassischen Ionenaustauscher geringer sind und das Harz als Aufwuchsfläche für Mikroorganismen entfällt. Nachteilig ist der Einsatz von Chemikalien (Beschaffung, Lagerung, Arbeitssicherheit beim Umgang usw.) und mögliche mikrobielle Verunreinigung aufgrund der organischen Basis der Chemikalien, eventuell genehmigungspflichtige Einleitung ins Abwasser und die gesamte Überwachung der Dosierung.

■ Auslegung, Design und Betrieb der Enthärtung

Bei entsprechender Auslegung werden Enthärtungsanlagen mit 2 Filtern in Serie betrieben [3]. Der vorgeschaltete Filter dient als Arbeits- und der nachgeschaltete als Polzeifilter. Während der Regeneration des Arbeitsfilters, übernimmt der Polzeifilter die Funktion des Arbeitsfilters. Nach der Regeneration wird der frisch regenerierte Arbeitsfilter zum Polzeifilter. Somit ist gewährleistet, dass die Enthärtung überwiegend mit einem Polzeifilter arbeitet und die notwendige Betriebssicherheit erreicht wird. Beide Filter müssen sowohl hydraulisch als auch bezüglich der Austauscherkapazität entsprechend ausgelegt sein.

Aufgrund der großen Oberfläche des Harzes ist die Enthärtung die Vorbehandlungsstufe mit der größten Aufwuchsfläche für Mikroorganismen. Die Grundregeln des hygie-

nischen Designs sollten daher angewandt und die Verkeimungsgefahr durch entsprechende Sanitisierungskonzepte niedrig gehalten werden. Der Einsatz geeigneter Materialien, die Einhaltung der 3D-Regel, tot-raumarmes Design sowie die kontinuierliche Durchströmung der Rohrleitungen sind Voraussetzungen für eine erfolgreiche Kontrolle des Verkeimungsrisikos.

Die Sanitisierung kann mittels Chemikalien oder Heißwasser erfolgen. Zu stark oxidierende Desinfektionsmittel schädigen auf längere Sicht das Harz. Aber auch die Heißwasser-Sanitisierung führt zur Abnutzung des Harzes, sodass beide Verfahren im Gesamtkonzept der Anlage betrachtet werden müssen. Aus beiden Verfahren ergeben sich Folgen für Material, Design, Ausrüstung und Steuerung.

Eine chemische Sanitisierung erfordert eine geringere Investition, ist aber weniger effektiv als eine Sanitisierung mit Heißwasser [3]. Das heißt, dass das Sanitisierungsintervall kleiner ist, somit Stillstandkosten steigen und die Produktionszeit abnimmt. Auch erfordert die chemische Sanitisierung den Umgang mit Gefahrstoffen, manuelle Eingriffe und den Nachweis, dass die entsprechenden Chemikalien wieder aus dem Prozess entfernt wurden.

Eine Heißwasser-Sanitisierung erfordert höhere Investitionen, ist aber effektiver, kann vollautomatisch und bei entsprechenden technischen Konzepten auch während des laufenden Betriebs durchgeführt werden.

Da von der Enthärtung das größte Risiko der Verkeimung ausgeht, ist eine Heißwasser-Sanitisierung während des Produktionsbetriebs bei gleichzeitiger Sicherstellung eines kontinuierlichen Durchflusses ein wesentlicher Beitrag zur Verminderung des Verkeimungsrisikos. In der Praxis erfolgt dies, indem eine der 2 Enthärterssäulen nach einer bestimmten Anzahl an Regenerationen heißwassersanitiert wird, während die 2. Säule weiterhin die RO mit enthartetem Wasser versorgt.

RO

Osiose ist der Ausgleich zwischen 2 Flüssigkeiten unterschiedlicher Ionenkonzentration, die mittels einer semipermeablen Membran getrennt sind. Durch die Membrane fließt die Flüssigkeit von der Seite mit der niedrigen auf die Seite mit der höheren Ionenkonzentration. Wenn auf die Seite mit hoher Konzentration ein höherer Druck als der osmotische Druck ausgeübt wird, entsteht auf der druckbelasteten Membranseite eine Flüssigkeit mit höherer Ionenkonzentration (Konzentrat oder Retentat) und auf der anderen Seite eine Flüssigkeit mit geringer Konzentration (Produkt oder Permeat). Durch dieses Prinzip können Ionen aus der Flüssigkeit abgetrennt werden. Gelöste Gase und geringe Mengen an Ionen verbleiben im Permeat. Abbildung 2 zeigt als Beispiel ein Wickelmodul mit den entsprechenden Wasserströmen.

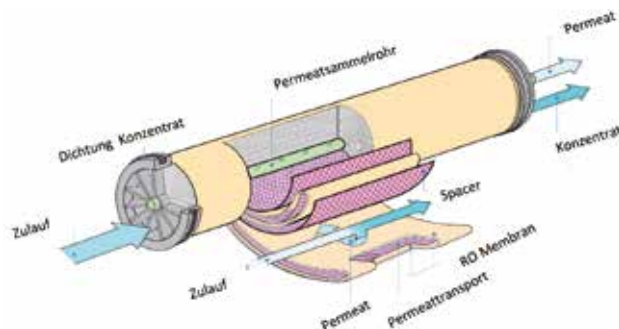


Abbildung 2: RO-Modul (Quelle der Abbildung: Toray Membrane Europe AG).

■ Auslegung, Design und Betrieb: RO

RO-Anlagen werden als ein- oder zweistufige Anlagen ausgeführt. Die RO-Membranen haben je nach Typ unterschiedliche Eigenschaften in Bezug auf Rückhaltung, hydraulische Belastung, Temperaturmaximum, Druckdifferenz usw. In Abhängigkeit von der benötigten Permeatmenge, den Wasserinhaltsstoffen und der erforderlichen Abführung des Konzentrats, werden die Anzahl der Membranen, der Aufbau der RO und die Art der Anströmung ausgelegt. Eine nachgeschaltete Konzentratsstufe zur Behandlung des Abwassers kann eine Option zur Erhöhung der Wasserausbeute sein. Die Aufkonzentration ist ebenfalls eine bestimmende Auslegungsgröße, weil die Löslichkeitsgrenzen bestimmter Verbindungen überschritten werden können und diese dann ausfallen (Scaling). Dies gilt z.B. für Silizium, das je nach Quelle Bestandteil des Trinkwassers sein kann. Der Betrieb der RO erfolgt als eine Art Cross-Flow-Filtration, bei der eine ausreichende Überströmung die Bildung einer Deckschicht minimiert.

RO-Membranen sind hervorragend geeignet für die Abreinigung von Salzen, die Rückhaltung suspendierter Stoffe (Partikel und Mikroorganismen), von Pyrogenen und anderen Inhaltsstoffen. Da aber die

Membranen empfindlich gegen Fouling, Scaling oder oxidative Stoffe sind, ist je nach Wasserinhaltsstoffen ein erheblicher Aufwand in der Vorbehandlung für die Betriebssicherheit der Membranstufe erforderlich.

Das Permeat der ersten RO-Stufe wird entweder einer 2. Stufe oder wenn erforderlich über eine Membranentgasung einer EDI zugeführt. Da die EDI eine maximale Zulaufkonzentration bezüglich der Leitfähigkeit und anderer Parameter hat, ist eine Überwachung der Leitfähigkeit des Permeats unerlässlich. Auch muss die Dimensionierung der RO u. a. dem Maximalwert für SiO_2 im Zulauf der EDI Rechnung tragen.

Ein kontinuierlicher Betrieb der Anlage ist der beste Schutz gegen Verkeimung. Falls aufgrund zu geringer Abnahme längere Betriebsstillstände auftreten, müssen die Anlagen durch Programmschritte gespült oder zyklisch in Betrieb gehalten werden. Ein kompletter Stillstand der Anlage muss möglichst verhindert werden. Die RO produziert immer einen gewissen Abwasseranteil, der durch verfahrenstechnische Maßnahmen auf ein Minimum reduziert und somit auch Aspekten wie Nachhaltigkeit und Ressourcenschonung Rechnung getragen wird. Die richtige Dimensionierung der Anlage unter Berücksichtigung der Durchschnitts- und Spitzenverbräuche ist

wesentlich für den kontinuierlichen Betrieb. Wenn Erzeugung sowie Lagerung und Verteilung richtig dimensioniert sind, ist ein ständiger Durchfluss am ehesten zu gewährleisten. Eine Dimensionierung mit großen Reserven ist unter hygienischen Aspekten wenig sinnvoll.

Die Sanitisierung der RO ist sowohl mit Chemikalien als auch mit Heißwasser möglich. Ein fachgerechtes Sanitisierungskonzept und eine regelmäßige Sanitisierung der Anlage sind als Vorbeugung gegen Verkeimung erforderlich.

Membranentgasung

Gelöstes Kohlendioxid wird durch die RO nicht zurückgehalten und verursacht einen Anstieg der Leitfähigkeit im Permeat. Die Entfernung von freiem CO_2 durch eine Membranentgasung (MEG) nach der RO ist ein vielfach gewähltes Verfahren. Zum Betrieb der Membrankontaktoren (Abb. 3) fließt das Permeat an der Außenseite einer hydrophoben Hohlfasermembran vorbei, während auf der Innenseite der Hohlfaser ein Strip- oder Spülgas in entgegengesetzte Richtung strömt. Der Einsatz von Stripgas und/oder Vakuum verringert den Partialdruck an CO_2 relativ zum gelösten CO_2 in der Flüssigkeit. Durch die Partialdruckdifferenz diffundiert freies CO_2 aus dem Wasser durch die Membranporen der Hohlfaserwand in das Stripgas/Vakuum und wird dem Permeat entzogen. Je nach Betriebsbedingung und Konzentration an freiem CO_2 kann als Stripgas gefilterte Luft oder Stickstoff verwendet werden. Durch ein angelegtes Vakuum in Kombination mit dem Spülgas wird der Effekt verstärkt und zusätzliche Leistung ermöglicht.

Alternativ kann das CO_2 durch eine pH-Anhebung über pH 8,3 mittels Natronlauge vollständig in Karbonate umgewandelt und somit durch die RO abgeschieden werden. Dies erfordert allerdings einen Chemikalieneinsatz mit Konsequenzen

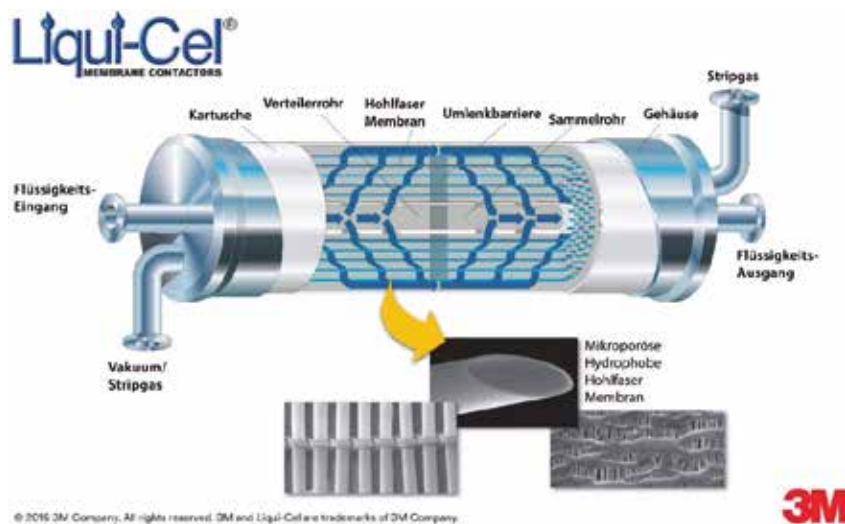


Abbildung 3: 3M™ Liqui-Cel® Membrankontaktor (Quelle der Abbildung: 3M).

für Lagerung, Handhabung, Arbeitsschutz und Produktsicherheit.

■ Auslegung, Design und Betrieb: MEG

Die Auslegung der MEG muss unter Berücksichtigung der Herstellervorgaben erfolgen. Hierbei sind die Kenngrößen: Volumenstrom, CO₂-Gehalt, Temperatur und pH entscheidend. Die Konzentration an CO₂ kann im Stripluft-Vakuum(combo)-Betrieb bis unter 1 mg/l und im reinen Stripluftbetrieb bis unter 2 mg/l reduziert werden. Je nach Kundenvorgabe wird damit eine ausreichende Produktqualität erreicht.

Der Betrieb der MEG ist verhältnismäßig einfach, da zur Entfernung des CO₂ im Stripluftbetrieb kein Stickstoff oder das Anlegen eines Vakuums erforderlich ist und deshalb zu einer Reduzierung der Anlagenkosten beitragen kann. Die Reinigung der MEG mit Polypropylenmembran wird typischerweise mit Säure oder Base bei Umgebungstemperatur durchgeführt.

Zusätzlich können Membrantengaser im Edelstahlgehäuse auch mit Heißwasser bis 85 °C sanitisiert werden.

EDI

Die kontinuierliche EDI (CEDI für Continuous Electrodeionization) ist eine Kombination aus Membranverfahren und Elektrodialyse. In Abb. 4 ist das Verfahrensprinzip dargestellt.

Eine angelegte Gleichspannung lässt die Kationen und die Anionen zu der jeweiligen Elektrode wandern. Ionenselektive Membranen unterstützen die gerichtete Wanderung der Kat- bzw. Anionen. Zwischen den Membranen eingebettetes Ionenaustauscherharz unterstützt den Ionen transport. Das Harz wird durch die Nebenprodukte der Elektrodialyse (H⁺- und OH⁻-Ionen) selbst regeneriert.

Mit diesem Verfahren können Werte von < 0,2 µS/cm für die Leitfähigkeit im Produkt erreicht werden.

■ Auslegung, Design und Betrieb: CEDI

Die CEDI-Module bilden eine 2. Membranstufe, deren Reinigungsergebnisse i.d.R. besser sind als die einer doppelstufigen RO. Auch werden ionisierbare Gase (CO₂, NH₃) abgeschieden. Für Karbonate und Silikate existieren im Zulauf Grenzwerte, sodass deren Entfernung vor der CEDI sichergestellt werden muss. Bei Trinkwasserquellen, die jahreszeitlichen Schwankungen unterliegen, ist darauf zu achten, bei der Auslegung einen pessimalen Ansatz mit den maximalen Zulaufkonzentrationen zu wählen.

Durch die Selbstregeneration der Ionenaustauscherharze entfällt ein separater Verfahrensschritt. Die Regeneration erfolgt kontinuierlich im Betrieb. Hierfür ist es erforderlich, dass die CEDI mit entsprechend hoher Spannung auch die ausreichende Menge an H⁺- und OH⁻-Ionen pro-

duziert. Betriebsweisen, wie eine interne Rezirkulation oder der dauerhafte Betrieb am unteren Ende des minimalen Volumenstroms aufgrund einer zu geringen Abnahme, können zu Problemen durch eine ungenügende Regeneration führen.

Die CEDIs produzieren einen Produkt- und einen Konzentratstrom. Im Konzentrat sind neben den Salzen auch Gase wie Chlor und Wasserstoff enthalten, was bei einer Rezirkulation des Konzentrats vor die RO zu berücksichtigen ist. Der enthaltene Wasserstoff wird u.U. auf ein kritisches Niveau aufkonzentriert, sodass eine entsprechende Entgasung und Abluftabführung erforderlich ist, um eine explosive Atmosphäre zu vermeiden.

Die Sanitisierung der EDI ist sowohl mit Chemikalien als auch mit Heißwasser möglich. Hier gelten ebenfalls die bereits erwähnten Vor- und Nachteile der jeweiligen Sanierungsweise.

UF

UF-Module werden eingesetzt, um das in der EP festgelegte HPW herzustellen. UF-Module sind Hohlfasermodule mit einem Cut-off von 6000 Dalton. Diese definierte Porengröße hält Inhaltsstoffe, die größer sind als der Cut-off, mittels Siebeffekt zurück. Die einzelnen Hohlfasern werden in Epoxydharz vergossen. Damit sind eine definierte Trennung zwischen reiner und unreiner Seite sowie ein tottraumarmes Design sichergestellt. Die Module werden meist im Cross-Flow-Verfahren betrieben, damit mögliche Ablagerungen sich nicht als Filterkuchen aufbauen. Die Module stellen z.B. einer EDI nachgeschaltet sicher, dass das Produkt den Anforderungen von HPW bzw. auch von WFI in Bezug auf Endotoxine und Bakterien entspricht. In Abb. 5 ist ein in eine klassische PW-Erzeugeranlage integriertes UF-Modul zur Erzeugung von HPW dargestellt.

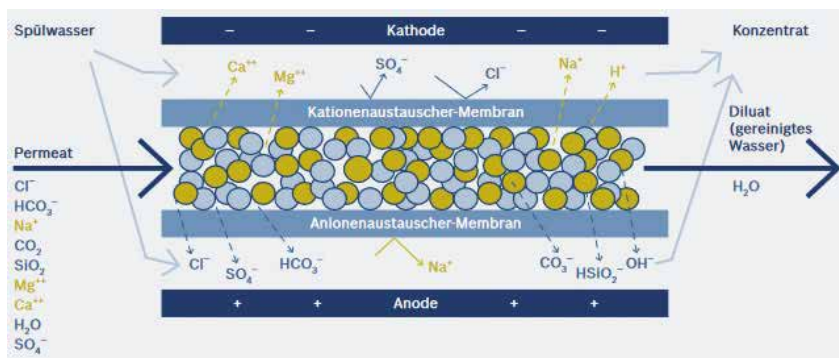


Abbildung 4: Stoffströme innerhalb der CEDI.

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



Abbildung 5: UF-Modul (1) für die HPW-Erzeugung.

■ Auslegung, Design und Betrieb: UF-Module

Die Module können, da in deren Vorlauf schon der größte Anteil an Partikeln entfernt wurde, mit einer geringen Überströmung betrieben werden. Das heißt, dass der Konzentratstrom aus den Modulen zwischen 2 und 10 % liegen kann. Das Konzentrat kann z. B. vor die RO rezirkuliert werden, sodass kein Abwasser entsteht. Eine regelmäßige Kontrolle des Transmembrandrucks sowie Integritätstests geben Auskunft über den Zustand der Module und die Wirksamkeit der Abscheidung.

Die Sanitisierung der UF-Module ist sowohl mit Chemikalien als auch mit Heißwasser möglich.

Planung, Design und Sanitisierung für einen sicheren Betrieb

Für den sicheren Betrieb von PW- und WFI-Erzeugungsanlagen auf Basis von Membranverfahren sind folgende Punkte bei Planung, Bau und Betrieb zu beachten.

Eine genaue Kenntnis über die Herkunft und Zusammensetzung des Trinkwassers durch mehrere Wasseranalysen, die jahreszeitliche Schwankungen berücksichtigen, ist grundlegend. Es ist weiterhin erforderlich, dass der SDI, der nicht in herkömmlichen Trinkwasseranalysen zu finden ist, vor Ort gemessen wird. Eine enge Abstimmung zwischen Planer, Wasserversorger, Anlagenbetreiber und Hersteller zur Ermittlung der Wasserinhaltsstoffe und deren Verwendung führt zur fachgerechten Planung und Ausführung der Anlagen.

Der Anlagenbetreiber muss seine Verbräuche (Durchschnitt und Spitzenlasten) genau ermitteln, damit diese Daten in die Auslegung einfließen und somit Zeiten ohne Abnahme des Produkts minimiert werden. Ein entspre-

chendes Zapfstellenmanagement trägt zu einer optimierten Anlagengröße bei. Beide Aspekte führen zu verringertem Stillstand und Ressourcenverbrauch.

Zur Verminderung des Risikos der Verkeimung sollten schon in der Vorbehandlung und Enthärtung die Grundlagen des hygienischen Designs angewendet werden. Hierzu gehören die richtigen Materialien, eine definierte Oberfläche, tottraumarme Verarbeitung (3D- oder 6D-Regel) und ein kontinuierlicher Durchfluss bei turbulenten Strömungsverhältnissen.

Ein modularer Aufbau der Anlage und einzelner Komponenten, erlaubt dem Anlagenbetreiber auf geänderten Wasserbedarf zu reagieren. Einzelne Baugruppen können dann ausgebaut oder deren Leistung vergrößert oder vermindert werden. Gerade der Betrieb bei optimaler Anlagenleistung zur Sicherstellung der unterbrechungsfreien Durch-

CCS

MESSGERÄTE VERTRIEBS-GMBH
CONTAMINATION CONTROL SYSTEMS

- TOC-Messgeräte **Anafel**
- Abwasser-TOC-Messgeräte
- Partikelzähler
- Partikelzähler
- Partikelzähler
- Hydrometrie Sensoren
- Staubmessgeräte **CASELLA**
- Meteorologische Geräte
- Schallpegelmesser
- Kalibrierungsservice
- Service-, Garantie- und Wartungsarbeiten
- Vermietung von Messgeräten

Hauptsitz: Burghalde 13, 72218 Wildberg - Sulz
Servicebereich: Ehinger 11, 72218 Wildberg - Sulz
Telefon 07054 · 93 22 - 0, Telefax 07054 · 93 22 - 20

INFO@CCS-WILDBERG.DE WWW.CCS-WILDBERG.DE

strömung kann ein wesentlicher Beitrag zur Kontrolle einer möglichen Verkeimung sein. Dies sollte schon bei der Planung berücksichtigt und durch eine Leistungsregelung der Anlage unterstützt werden.

Das Sanitisierungsverfahren spielt in der Pharmawasseraufbereitung eine wesentliche Rolle in der Minimierung des Verkeimungsrisikos. Die chemische Sanitisierung erfordert zwar geringere Investitionen, aber dieses Verfahren ist lediglich teilautomatisiert und bedarf manueller Eingriffe und Messungen (Nachweis des Ausspülens der Chemikalie). Auch die Beschaffung, Lagerung und Verwendung von Gefahrstoffen ist ein erheblicher Aufwand. Da eine chemische Sanitisierung weniger effektiv ist, muss diese öfter als eine thermische Sanitisierung durchgeführt werden. Hierdurch steigen die Stillstandzeiten und -kosten und der Produktionsausfall ist länger.

Die Heißwasser-Sanitisierung ist effektiver als die chemische Sanitisierung, kann vollautomatisch und bei entsprechenden technischen Konzepten auch während des Betriebs ohne manuelle Eingriffe durchgeführt werden. Die Enthärtung, die oft der Ausgangspunkt mikrobieller Probleme ist, wird in der Praxis am häufigsten sanitisiert. Eine Sanitisierung während des Produktionsbetriebs bei gleichzeitiger Sicherstellung eines kontinuierlichen Durch-

flusses ist ein wesentlicher Beitrag zur Verringerung des Verkeimungsrisikos der Gesamtanlage. Bei der Sanitisierung einzelner nachgeschalteter Anlagenteile wie RO, EDI und UF ist ein Stillstand mit technisch sinnvollen Mitteln nicht zu verhindern. Die Heißwasser-Sanitisierung dieser Anlagenteile wird in der Praxis seltener durchgeführt, sodass der Stillstand unter hygienischen Aspekten vertretbar ist. Der Produktionsausfall kann durch Betriebsmanagementmaßnahmen bei der Lagerung kompensiert werden.

Eine Kosten-Nutzenbetrachtung und eine Risikoanalyse können die sorgfältige Abwägung und Entscheidungsfindung für das optimale Sanitisierungsverfahren unterstützen.

Die Änderung der WFI-Monografie 0169 der EP führt mit deren angekündigter Wirksamkeit ab April 2017 zu der Möglichkeit WFI mittels Erweiterung klassischer PW-Erzeugeranlagen herzustellen. Zur Verbesserung der Betriebssicherheit und der dauerhaften Sicherstellung der Produktqualität müssen noch weitere Maßnahmen geplant und z.T. erprobt werden. Hierzu gehören u. a.:

- ein konsequentes hygienisches Design und die Auswahl entsprechender Oberflächen und Materialien ab der ersten Behandlungsstufe der PW-Erzeugungsanlage
- die sichere Reduzierung des organischen Kohlenstoffs bis zur

Grenze biologischer Inaktivität des Wassers

- die sichere Rückhaltung von Mikroorganismen durch UF-Module und deren Überprüfung durch einen etablierten Integritätstests
- die kontinuierliche Überwachung von TOC und Keimen im Produkt durch geeignete Messgeräte

Dies gilt umso mehr, wenn der kalten Herstellung von WFI mittels Membranverfahren eine kalte Lagerung angeschlossen wird.

LITERATUR

- [1] Schmidt-Nawrot. Revision der WFI-Monographie in der Europäischen Pharmakopöe: Was lange währt wird endlich gut!?. Pharm Ind. 2015 Nov;77(11):1640–51.
- [2] TrinkwV 2001 in der am 26.11.2015 in Kraft getretenen Fassung vom 18.11.2015.
- [3] ISPE Newsletter – Planung und Auslegung von Pharmawasser- und Dampfsystemen. Nr. 4 vom November 2011 der ISPE rCoP D/A/CH Gruppe.

Korrespondenz:

Dipl.-Ing. Nils Ern
Pharmatec GmbH
Produktmanager für Purified Water
Erzeugungsanlagen
A Bosch Packaging Technology
Company
Elisabeth-Boer-Str. 3
01099 Dresden (Germany)
e-mail: nils.ern@bosch.com