

# ISPE Newsletter – Planung & Auslegung von Pharmawasser- und Reinstdampfsystemen

Nummer 4

November 2011



Fachdiskussion  
Pharmawasser  
und - dampf

**Thema**  
**Planung und Auslegung**  
**von Pharmawasser-**  
**und Dampfsystemen**

ISPE rCoP  
D/A/CH Gruppe

Kontaktadresse:  
Rolf Sopp  
ISPE Affiliate Manager  
(D/A/CH)  
Deutschland / Österreich  
/ Schweiz  
[Rolf.Sopp@sanofi-  
aventis.com](mailto:Rolf.Sopp@sanofi-aventis.com)

Die 5. Fachdiskussion der rCoP für Pharmawasser und –dampf wurde von Montag 16. Juni 2010 bis Dienstag 17. Juni 2010 abgehalten.

An diesen Tagen wurde nach einigen Präsentationen ein Workshop mit den folgenden Themenschwerpunkten zum Thema Betrieb und Instandhaltung von Reinstdampf- & Wassersystemen durchgeführt:

- Richtlinien-Checkliste, Basisdaten, sinnvolle URS Designpunkte, GMP- und wirtschaftliche Aspekte für die Planung & Auslegung von Reinstmedien-Systemen.
- Anforderungen an Erzeugeranlagen zur Herstellung von Reinstwasser, WFI und Reinstdampf
- Anforderung an Lager- & Verteilsysteme aus der Sicht der Betreiber und der Behörde
- 
- 

An der Fachdiskussion nahmen ca. 25 Fachleute aus verschiedenen relevanten Industrie- und Dienstleistungsbereichen, wie z.B. aus Anlagenbau, Anlagenplanung, Behörde, Messgeräteherstellung, Anlagenwartung, Beratung, Qualitätskontrolle, Pharmaproduktion, teil. Alle Teilnehmer arbeiteten aktiv im Workshop aller Themenbereiche mit.

In diesem Newsletter werden die Diskussionsinhalte und –Resultate dargestellt. Sie können als Empfehlungen und/oder Leitfaden genutzt werden. Bei den dargestellten Sachverhalten handelt es sich um Beobachtungen, Erfahrungen und Überlegungen möglicher Ursachen oder Lösungen.

<p><b>Kapitel 1</b></p> <p><b>Richtlinien und Vorschriften</b></p>	<p><b>Einleitung</b></p> <p>Die Anforderungen an die Reinigungsleistung von Wasseranlagen für pharmazeutische Zwecke wurden von den Anwesenden treffend durch folgende Faustregeln zusammengefasst.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Die Anforderung an das Design der Wasseraufbereitungsstufen steigt vom Anfang bis zum Ende der Aufbereitung an.</li> <li>▪ Der Aufwand beim Hygiene- Design ist indirekt proportional zur Menge der Verunreinigungen.</li> <li>▪ Je nachdem an welcher Stelle im System zu planen ist, müssen entsprechende Entscheidungen getroffen werden. Dabei müssen einerseits externe Richtlinien und Vorschriften und andererseits interne Vorgaben (Betreiber Anforderungen) berücksichtigt werden.</li> <li>▪ Wie die vorangehenden Punkte veranschaulichen (die Anforderungen entlang der Aufbereitungslinie sind unterschiedlich) sollte man bei der Anwendung der Vorgaben (intern und extern) immer die Notwendigkeit der Anwendung hinterfragen, um bei Erfüllung aller Anforderungen dennoch wirtschaftlich zu bleiben.</li> </ul> <p>In den folgenden Abschnitten sind zutreffende externe Richtlinien und Vorschriften sowie typische Betreiberanforderungen angeführt.</p>
<p><b>Design von Pharmawasseranlagen (PW/HPW/WFI/RD) (Richtlinien Checkliste)</b></p>	<p><b>Verfügbarkeit</b></p> <p>Pharmaprodukte verkaufen + Compliant sein = <b>bei hoher Qualität eine hohe Verfügbarkeit der Anlagen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Produktionssicherheit (wenig Ausfälle)</li> <li>- Hohe Zuverlässigkeit (qualitative)</li> <li>- Wenig Wartungs und Instandhaltungsunterbrechungen</li> </ul> <p>Sinnvolle Ersatzteilkhaltung</p>
<p><b>Was heißt das für das Design?</b></p>	<p>Der Betreiber muss:  Die richtige Zielqualität kennen abhängig vom Anwendungszweck  + Die Ausgangsqualität kennen  = <b>Ein geeignetes Herstellverfahren wählen</b></p> <p>Der Hersteller und der Betreiber müssen das Projekt <b>verstehen</b>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>+ Ist technisch "schick" auch robust?</li> <li>+ ist Redundanz nötig?</li> <li>+ ist eine Sanitisierung notwendig (Chemisch, O<sub>3</sub>, Heisswasser, Reinstampf)?</li> <li>+ Bedeutet die Automatisierung tatsächlich weniger Arbeit?</li> <li>+ Ist eine geringere Investition auch kostengünstig und sind die Betriebskosten optimiert?</li> <li>+ Was kann der Betreiber wirklich beeinflussen?</li> </ul> <p><b>→ Die Produktverantwortung liegt immer beim Betreiber</b></p> <p>Der Betreiber muss seine Verbrauchsmengen <b>kennen</b>  Durchschnittsverbräuche  + Spitzenverbräuche  = <b>Korrekte Anlagendimensionierung</b></p> <p>Dabei sollten z.B. Gleichzeitigkeiten und Spitzenentnahme berücksichtigt werden und eine Größenabschätzung der Komponenten (Erzeugung, Lagerung) erfolgen. Ein Entnahmemanagement sollte festgelegt werden (hilft, die Dimensionen zu begrenzen).  Es sollte jedoch darauf geachtet werden, dass mindestens 1x pro Tag das</p>

	<p>Tankvolumen umgesetzt wird – ist dies nicht der Fall ist dies gesondert bei der Qualifizierung zu berücksichtigen. Auch sind die Leitungsdimensionen in geeigneter Nennweite auszulegen.</p> <p>Der Hersteller muss auf Defizite und Schwierigkeiten <b>hinweisen +</b> Erfahrungen des Herstellers+ Erfahrungen des Betreibers einbeziehen = minimieren <b>von Fehlern!</b></p> <p><b>Daher sollten folgende Dokumente in Zusammenarbeit (gemeinsames Wissen nützen) von Hersteller (Lieferant) , Ingenieurbüro (wenn Betreiber nicht das notwendige know how hat) und Betreiber und eventueller weiterer notwendiger Personen erstellt werden:</b></p> <p>URS (<i>user requirement specificaiton</i>): Sollte u.a. auch festhalten, welche Normen/Richtlinien erforderlich sind bzw. eingehalten werden müssen.</p> <p><b>Risikoanalyse</b> Kann z.B. folgendes berücksichtigen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Eignung bestimmter Wärmetauscher(totraum, Restentleerung, GMP gerecht, regelmäßige Prüfung, Typ)</li> <li>▪ Welche Speisewasserqualität wird zur Auslegung genommen <ul style="list-style-type: none"> <li>1 Analyse</li> <li>1 Jahr Analysen Durchschnitt / Maximalwerte</li> <li>Höchstmögliche (unwirtschaftlich)</li> </ul> </li> <li>▪ Class VI Kunststoffe notwendig?</li> <li>▪ Festlegung der qualitätsrelevanten Messstellen</li> </ul> <p><b>Weitere Punkte, die gemeinsam (Hersteller u. Betreiber) festgelegt werden müssen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Festlegung der Verantwortlichkeiten: z.B: Schnittstellen (Medienleitungen); Risikoanalyse (wann, wer macht es, Nutzer und Hersteller zusammen, vor Freigabe zur Ausführung)</li> </ul> <p>Dokumentation abstimmen: z.B. welche Dokumentation, welches Format (häufig wird Info für Instandhaltung händisch übernommen – elektronisch= pdf oder editierbare Dokumente).</p> <p><b>Die Kirche auch mal im Dorf lassen</b> <b>= Anlagendesign mit geringen Life-Cycle Kosten.</b></p>
<p><b>Konkrete Eckpunkte für Systeme</b></p>	<p><b>Herstellung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Speisewasserqualität analysieren</li> <li>▪ Verbrauchsmengen ermitteln</li> <li>▪ Spitzenverbrauch bestimmen</li> <li>▪ Vorbehandlung festlegen</li> <li>▪ Produktionsverfahren abstimmen</li> <li>▪ Hilfsverfahren festlegen</li> <li>▪ Sanitisierungs- und Reinigungsverfahren definieren</li> <li>▪ Wird System-Redundanz (für Instandhaltung) benötigt?</li> </ul> <p>Welche Zielqualität wird benötigt (heute und in Zukunft – evtl. erweiterbares System)?</p>

	<p><b>Richtlinien/Vorschriften</b></p> <p>In diesem Abschnitt ist eine Auswahl von z.T. häufig zutreffenden Richtlinien und Vorschriften angeführt. Viele Titel sind durch Hinweise auf interessante Inhalte ergänzt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Je nach dem für welches Land produziert wird müssen unterschiedliche gesetzliche Vorschriften eingehalten werden z.B.: Pharm. Eur., USP, JP, Druckgeräterichtlinie</li> <li>▪ x-d Regeln (3d, 6d), Guide to Inspections, ISPE Baseline Guide, ASME-BPE.</li> </ul> <p>Ab der ersten Aufbereitungsstufe sollte in der Planungsphase aufgrund der zuvor erstellten Risikoabschätzung (mit Lieferanten) festgelegt werden. Weiteres ob x-d Regel oder „totraumarm“</p>	
	<p><b>Übergreifende Aussage</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Die Anforderung vom Design steigt vom Anfang (Speisewasser) bis Ende der Aufbereitung. Je nachdem ab welcher Stelle im System zu planen ist -&gt; entsprechende Entscheidungen</li> <li>▪ Aufwand an hygienischer Design indirekt proportional zu Impurities</li> </ul>	
<b>Betriebssicherheit</b>	Druckgeräte - Beschaffenheit	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 97/23/EG Druckgeräte <ul style="list-style-type: none"> <li>- Geräte- und Produktsicherheitsgesetz</li> </ul> </li> <li>▪ 2006/42/EG Maschinenrichtlinie</li> <li>▪ 2001/95/EG Produktsicherheit</li> </ul>
	Druckgeräte - Betrieb	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 89/654/EWG Arbeitsstättenrichtlinie <ul style="list-style-type: none"> <li>- ArbSchG/BimSchG (Gesetz)</li> <li>- Arbeitsstättenverordnung (Verordnung)</li> <li>- Betriebssicherheitsverordnung</li> </ul> </li> </ul>
	Elektro -DIN VDE 0113-1	Sicherheit von Maschinen-Elektrische Ausrüstung von Maschinen-Teil 1: Allgemeine Anforderungen
	Elektro -DIN VDE 0113 Teil32	Sicherheit von Maschinen-Elektrische Ausrüstung von Maschinen
	Elektro -DIN EN 50110-1 (06/2005)	Betrieb elektrischer Anlagen
	Elektro -TRBS 2131	Technische Regeln für Betriebssicherheit - Elektrische Gefährdung
	Elektro -BGV A3	Elektrische Anlagen und Betriebsmittel

<p><b>Regularien- Verzeichnis - Festschreibung der Wasser- u. Dampf Qualitäten</b></p>	<p>USP</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PW – Purified water is prepared by distillation, by ion exchange or by another suitable method.....</li> <li>▪ WFI – Water for injection is purified water by distillation or a purification process....</li> <li>▪ Pure Steam – Pure steam is water that has been heated up above 100°C and vaporized in a manner that prevents source water... <ul style="list-style-type: none"> <li>- TOC &lt;= 0,5ppm</li> <li>- Leitfähigkeit &lt;= 1,1µS/cm @20°C</li> <li>- Endotoxine &lt; 0.25EU/ml</li> </ul> </li> </ul>
	<p>EP</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PW – Purified water is water obtained by a suitable process</li> <li>▪ HPW – Highly purified Water is obtained from water that complies.....</li> <li>▪ WFI – Distillation has a long history of reliable performance and can be validated....</li> <li>▪ Pure Steam – Pure steam is water that has been heated up above 100°C and vaporized in a manner that prevents source water... <ul style="list-style-type: none"> <li>- TOC &lt;= xxxppb</li> <li>- Leitfähigkeit &lt;= x,x @20°C</li> <li>- Endotoxine &lt; 0.xxEU/ml</li> </ul> </li> </ul>
	<p>JP</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PW – Purified water is water .....</li> <li>▪ HPW – Highly purified Water is .....</li> <li>▪ WFI – Distillation ....</li> <li>▪ Pure Steam – Pure steam is.....</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ WHO</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Trinkwasserqualität</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DIN</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DIN 58950-7: Sterilisation - Dampf-Sterilisatoren für pharmazeutische Sterilisiergüter</li> </ul>
<p><b>Regulatorische / Andere Anforderungen zur Einhaltung der Qualitäten</b></p>	<p>USP - USP 1231 Water for Pharmaceutical Purposes</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Source Water Qualities</li> <li>▪ Pharmaceutical Water Qualities</li> <li>▪ Validation and Qualification</li> <li>▪ Pre filtration</li> <li>▪ Activated Carbon</li> <li>▪ Additives</li> <li>▪ Organic Scavengers</li> <li>▪ Softeners</li> <li>▪ Deionization</li> <li>▪ Reverse Osmosis</li> <li>▪ Ultrafiltration</li> <li>▪ Charge Modified Filtration</li> <li>▪ Micro Retentive Filtration</li> <li>▪ UV Light</li> <li>▪ Distillation</li> <li>▪ Storage Tanks</li> <li>▪ Distribution Systems</li> <li>▪ Installation, Material and Component Selection</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>Sanitization</li> </ul>
	CFR	<ul style="list-style-type: none"> <li>21CFR 177.2600 (EPDM)</li> <li>21CFR 177.1550 (PTFE)</li> </ul>
	USP Class 6	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kunststoffteile (z.B. Membranen, Dichtungen, Rohre) die in Kontakt mit dem Produkt sind, sollen mit einem USP Class VI Zertifikat angefordert werden</li> </ul>
	FDA	<ul style="list-style-type: none"> <li>Guide to Inspection of High Purity Water Systems (&gt;17 Jahre alt) (xd-Regel: 6d)</li> <li>Heat Exchanger to Avoid Contamination (Double Tube Sheet – Heat Exchanger; Doppelboden Wärmetauscher)</li> </ul>
	EMA	<ul style="list-style-type: none"> <li>Note for Guidance on Quality of Water for Pharmaceutical Use</li> <li>Q9 Quality Risk Management</li> </ul>
	PIC	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aide Memoire Inspection of Utilities</li> </ul>
	ISPE	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vol. 4: Water and Steam Systems (xd-Regel: 3d)</li> <li>Vol. 5: Commissioning and Qualification</li> <li>Vol. 12: Science and Risk-Based Approach for the Delivery of Facilities, Systems, and Equipment</li> </ul>
<b>Sinnvolle technische Regeln zur Vereinfachung des Lebens</b>	VDI	<ul style="list-style-type: none"> <li>2083 13.1 (Reinraumtechnik - Qualität, Erzeugung und Verteilung von Reinstwasser - Grundlagen) und 13.3 (Reinraumtechnik - Qualität, Erzeugung und Verteilung von Reinstwasser - Pharmazie und andere Life-Science-Anwendungen)</li> </ul>
	DIN	<ul style="list-style-type: none"> <li>DIN 11866 Rohre aus nichtrostendem Stahl für Aseptik, Chemie und Pharmazie- Maße und Werkstoffe</li> <li>DIN 11850 Rohre für Lebensmittel, Chemie und Pharmazie</li> <li>DIN 11864-3 Armaturen aus nichtrostendem Stahl für Aseptik, Chemie und Pharmazie - Teil 3: Aseptik Klemmverbindungen, Normalausführung</li> <li>DIN 11864-2 Armaturen aus nichtrostendem Stahl für Aseptik, Chemie und Pharmazie - Teil 2: Aseptik Flanschverbindungen, Normalausführung</li> </ul>
	ISO	<p><b>Harmonised A-Standards</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ISO 12100-1,-2 Safety of machinery, basic concept, general principles for design</li> <li>ISO 13857 Safety distances to prevent hazard zones being reached by upper and lower limbs</li> <li>ISO 13850 Safety of machinery Emergency stop</li> <li>ISO 14121-1 Safety of machinery Risk assessment</li> <li>EN 1088 Interlocking devices associated with guards</li> <li>EN 60204-1 Electrical equipment of machines (VDE 0113)</li> </ul>

		Teil 1)
	DVGW	Deutscher Verein des Gas- und Wasserfaches eV - Technisch-Wissenschaftlicher Verein <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ TrinkwV 2011 - Trinkwasserverordnung</li> </ul>
	EN CE-Certification	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ EN 1050 Safety of machinery, principles for risk analysis 1/1997</li> <li>▪ EN 1515 T1 Screws and nuts 1/2000</li> <li>▪ EN 13445 T1-4 Unfired pressure vessels 8/2002</li> <li>▪ AD 2000 AD 2000 rules and standards Edition 2002</li> <li>▪ EN 13463 T1+5 Non-electrical devices for application in explosive areas 4/2002</li> <li>▪ EN 954 Teil 1 Safety related control parts 3/1997</li> </ul>
<p style="text-align: center;"><b>Kapitel 2</b></p> <p><b>USP Relevanz</b></p>	<p>Worauf ist bei der Planung einer Anlage zu achten hinsichtlich geltender Arzneibuchvorgaben? Welche Arzneibücher sind dabei überhaupt zu berücksichtigen?</p> <p>Hierbei ist grundsätzlich zu beachten, wofür das System genutzt werden wird oder soll (z.B. WFI als Produktbestandteil oder PW als Reinigungsmittel für Ausrüstungen und Gerätschaften). Zukünftige Betrachtungen und wirtschaftliche Aspekte hinsichtlich neuer Märkte sollten auch untersucht werden. Hieraus ergeben sich Einflüsse regionaler Anforderungen auf das Design der Anlage. Allen voran ist hierbei die USP (United States Pharmacopoeia) zu nennen. Ebenso gelten aber auch die Vorschriften im Herstellland sowie der EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines &amp; Health Care = EP).</p> <p>Grundsätzlich gelten die Arzneibücher in ihrer jeweils aktuellen Form. Folgende Revisionsnummern gelten in 2011:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ USP 34</li> <li>▪ EP 7.2</li> <li>▪ JP 16</li> </ul> <p>Als akkumulierte Relevanzkriterien lassen sich folgende Punkte in Betracht ziehen:</p> <p><b><i>Kritische Messungen und Messwerte</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Qualität, Kosten und Durchgängigkeit der Messungen?</li> <li>▪ Ist die Messung relevant für die Beurteilung der Qualität des Wassers oder hat sie eher einen Informationsgehalt über den Betrieb der Anlage?</li> <li>▪ Wo und wie wird die Messung im System eingebaut und kann dies Einfluss auf die Messresultate haben?</li> <li>▪ Aktuelle Unterschiede bei USP, EP und JP, sowie anderer u.U. wichtiger Pharmacopöen</li> <li>▪ Harmonisierung von Testmethoden wie z.B. derjenigen der Leitfähigkeit</li> <li>▪ Fehlende Aussagen in der USP bezüglich: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Wo soll gemessen werden?</li> <li>- Mit welcher Frequenz sollte gemessen werden?</li> <li>- Welche Technologie sollte eingesetzt werden (Batch-Messung oder kontinuierlich)</li> <li>- Wie ist der anorganische Kohlenstoff zu behandeln?</li> </ul> </li> <li>▪ USP &lt;645&gt;: Fassung liefert Entscheidungsgrundlage für Online-/Offline-Messung der Leitfähigkeit</li> </ul>	

	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ USP &lt;643&gt;: TOC ersetzt nicht den Mikrobiologie-Test</li> <li>▪ Vor- und Nachteile von Offline-Messungen? Welche Risiken geht man ein und kann man ggf. damit leben?</li> <li>▪ Probenahmestellen: Ringrücklaufleitung nahe am Tank, oder am Tank bei großen Systemen.</li> <li>▪ TOC-Messung: 1 Messgerät für mehrere Wasseranlagen oder Ringleitungen? Wie sollte das Design aussehen und wie können solche Verknüpfungen sicher automatisiert werden? Welche Massnahmen greifen bei einem Ausfall oder Problem mit diesem Gerät?</li> <li>▪ TOC-Messung: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grenzen der Messung/Messtechnik?</li> <li>- Es gilt der veröffentlichte Grenzwert der zu berücksichtigenden aktuellen Pharmakopöen.</li> <li>- JP senkt den Wert auf 300 ppb für Online Messungen und 400ppb für Offline. Damit wird ein erstes Mal der Ergebnisverfälschung Rechnung getragen, die durch Entnahme des Wassers aus dem geschlossenen System unweigerlich durch Kontamination entsteht.</li> </ul> </li> <li>▪ TOC-Sensor Qualifizierung/Validierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Detektionslimit der einzusetzenden Messtechnologie : 50 ppb</li> <li>- Unterscheidung zu anorganischem Kohlenstoff soll nachvollziehbar sein.</li> <li>- Kalibrierung gemäß Herstellervorschrift</li> <li>- regelmäßiger Systemeignungstest ist zu beachten; Spanne von 85 - 115% für Eignung der Geräte gemäß USP/EP erlaubt</li> <li>- indirekte CO<sub>2</sub>-Bestimmung / Differenz vor und nach UV-Oxidation</li> </ul> </li> <li>▪ Partikelmessungen in WFI erforderlich? Derzeit nur für Steriles Wasser.</li> <li>▪ Final-Rinse-Anforderung bei CIP: "welche Qualität geht rein, welche Qualität kommt raus"?</li> <li>▪ Destille - keine hundertprozentige Abtrennung von Endotoxinen, Einhaltung erlaubter Grenzwerte durch entsprechende regelmäßige Tests untermauern</li> <li>▪ Umkehrosmose - kann mit Kombination von EDI durchaus WFI-Qualität liefern, ist aber gemäss EP dafür nicht einzusetzen. Validierungsmehraufwand ist ggf. zu beachten, wenn nach USP oder JP produziert werden soll.</li> </ul>
<p><b>Kapitel 3</b></p> <p><b>Erzeuger- anlagen zur Herstellung von PW, WFI &amp; RD</b></p>	<p><b><i>Trinkwasseranalyse als Grundlage der Auslegung der Erzeugeranlage:</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Von wo kommt das Wasser? Hierbei sollten verschiedene Rohspeisewasseranalysen zu verschiedenen Jahreszeiten aller möglichen Quellen zugrundegelegt werden.</li> <li>▪ Wasseranalyse über 1 Jahr (mehrere Jahreszeiten) der jeweiligen Quelle</li> <li>▪ Trinkwasserverordnung Regional beachten</li> <li>▪ Bestimmung / Ermittlung des Verblockungsindex SDI (Silt Density Index 15 Min)</li> <li>▪ Temperturrange ( Angabe der niderigsten möglichen Speisewassertemperatur)</li> <li>▪ Werte an der Zapfstelle (Einspeisung)</li> <li>▪ Speisewassernetzdruck (Direktanschluss)</li> <li>▪ SiO<sub>2</sub></li> <li>▪ Aufbereitung Kommunal --&gt;Chloriert die Kommune ?</li> <li>▪ Zugelassene Chemikalien (siehe Regelwerke DVGW, ÖVGW, SVGW)</li> </ul>
<p><b>Vorbehandlung</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ionenaustauscher als Vollentsalzung , ja bei sehr großen Wasserbedarf 2-5%</li> <li>▪ Nein, Stand der Technik _&gt; Membrantechnik ist Stand der Technik</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Filter DVGW 90 -100 µm rückspülbar, verhindert die Rekontamination des lokalen Wassereretzes.</li> <li>▪ SDI&gt;=3 gesonderte Filtrationsmaßnahmen sind erforderlich. Multilayerfilter mit Kaskadenfiltration oder Ultrafiltration als Vorbehandlungsstufen werden erforderlich.</li> <li>▪ SDI&lt;=3 Enthärtung , Antiscalant (Prüfung mit der Behörde wegen erforderliche Einleitbedingungen im Abwasser)</li> <li>▪ Werkstoffauswahl erfolgt nach Wahl des Sanitisierungsverfahrens</li> <li>▪ Einzelventilschaltung oder Blockventilschaltung (Zentralsteuerventil) definieren, die Temperaturbeständigkeit hinsichtlich des Sanitisierungsverfahrens ist zu prüfen.Die FDA Konformität der verwendeten Werkstoffe ist auch hier zu beachten.</li> <li>▪ Betrachtungskriterien können sein : Investitionskosten, Validierung, Wartungs- und Instandhaltungskosten, Hygiene, Funktion bei Ausfall, Automationsaufwand</li> <li>▪ Zum Einsatz kommen bei Einzelventilschaltung Membranventil oder Membranventilblöcke, bei größeren Nennweiten ab DN 65 können auch Klappenventile zum Einsatz kommen, hierbei ist die auf eine hgienische Funktionalität zu achten.</li> <li>▪ Heißwassersanitisierung &gt;= 80 ° C (heiß- , korrosionsfrei- chemikalienfreie Sanitisierung), geringere Sanitierungszyklen sind notwendig, geringere Unterbrechung der Reinstwasserproduktion ist erforderlich, Sanitisierungszyklen ist in Abhängigkeit des Betriebens der Anlage und des Monitorings im Rahmen der PQ 1, 2 und 3 durch den Betreiber zu definieren. Eine Heißwassersanitisierung bei &gt;= 80 ° C sollte auch unabhängig von der folgenden RO und EDI Verfahrenstufe für die Enthärtung möglich sein. Diese ist für die Enthätungsstufe in der Regel häufiger durchzuführen.</li> <li>▪ Chemische Sanitisierung – Ausführung in Kunststoff, häufigere chemische Sanitisierung wird erforderlich sein. Geringere Investitionskosten, aber höhere Stillstandskosten durch geringere Verfügbarkeit der Anlage sind zu erwarten.</li> <li>▪ Werkstoffauswahl Kunststoff mit Zertifikat (FDA Konformitätsbescheinigung durch den Hersteller) oder Edelstahlausführung (316 L).</li> <li>▪ Harze in Lebensmittelqualität und der erforderlichen Temperaturbeständigkeit in Abhängigkeit des Sanitisierungsverfahrens achten.</li> <li>▪ Sole zur Regeneration der Harze: Soletank, Tablettensalz oder Kristallin, Eigenproduktion oder Zukauf mit Qualitätszertifikat, Mixtanks, regelmäßige Reinigung des Solebehälters , Standort des Solebehälters achten. Hierbei ist die hydraulische Auslegung der Solezuführung zu beachten, falls der Solebehälter auf einen anderem Niveau zur Erzeugeranlage plaziert werden soll. Gegebenenfalls kann eine Soledosierpumpe erforderlich werden.</li> </ul>
<p><b>Enthärtung parallel oder seriell</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Serieller Betrieb (Reihenschaltung), permanente Durchströmung, kurze Regenerationsintervalle &lt;=24 h (zeit- und volumengesteuert möglich)</li> <li>▪ Rückspülung ausgeführt als Gleich – oder Gegenstromverfahren, Resthärteüberwachung Monitoring Keimzahlbestimmung nach Trinkwasser-VO ( Trinkwasserverordnung der Länder beachten)</li> <li>▪ Sanitisierung nach Betriebsweise / Sanitisierung möglich, automatisierte Lösungen möglich</li> <li>▪ Härtestabilisatoren (Antiscalant), Überwachung Vorlagemenge, Dosieren von Polyphonsäuren, Dosierüberwachung, Chemikalienhandling. Achten auf mikrobiologische Verunreinigungen der Chemikalien achten (regelmäßiger Wechsel von den zum Einsatz kommenden Chemikalien achten), Einleitbedingungen für Abwasser achten</li> </ul>
<p><b>Umkehrosmose</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Vorfilter&lt; 5 µm</li> <li>▪ NaOH Dosierung oder Membranentgasung (Stand der Technik ) zur</li> </ul>

	<p>Abbindung von freien CO<sub>2</sub> in Abhängigkeit der Wasseranalyse ggf. erforderlich. Einbau normalerweise nach der ersten RO Stufe.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mögliche Verfahrenstufen zur Herstellung von PW: <ul style="list-style-type: none"> <li>- RO Membrane + EDI 1.Stufe</li> <li>- RO Membrane 2.Stufige</li> </ul> </li> <li>▪ Konzentratstufe bei beiden bei gewissen Leistungen möglich und wirtschaftlich ggf. durch Ausbeuteerhöhung sinnvoll.</li> <li>▪ Konzentratzirkulation – hydraulische Auslegung gemäß Membranherstellerangaben</li> <li>▪ Sanitisierungsverfahren thermisch mit Heißwasser <math>\geq 80^\circ\text{C}</math> in automatisierbarer Ausführung, Investitionskosten höher, kein Chemikalienhandling erforderlich, Frequenz der Sanitisierungszyklen niedriger, höhere Verfügbarkeit, höhere mikrobiologische Sicherheit</li> <li>▪ oder chemisch kostengünstig bzgl. Investition, Monitoringaufwand (höher),</li> <li>▪ Betriebsweise beachten, Frequenz der Sanitisierungszyklen höher, Verfügbarkeit achten</li> <li>▪ Intervallbetrieb (max Standzeit, kostengünstiger, Wirtschaftlichkeit, Verkeimungsrisiko achten)</li> <li>▪ Kreislaufbetrieb ( Wasserverwurf, Kühlung z.B. durch Frischwasserzufuhr achten)</li> </ul> <p><b>Wirtschaftlichkeit</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Konzentratstufe , leistungsabhängige Ausbeutebetrachtung je nach Betriebsweise, Wirtschaftlichkeit prüfen hinsichtlich der tatsächlich produzierten Menge.</li> <li>▪ Enthärter – RO-Konzentratstufe - EDI , Richtwerte aus der Praxis sind ca. 85 % (Abhängig vom Rohspeisewasser)</li> <li>▪ Antiscalling-RO , Richtwerte aus der Praxis sind ca . 75 % (Abhängig vom Rohspeisewasser)</li> <li>▪ Gesamtausbeuten beachten unter Berücksichtigung der Regenerationszyklen</li> </ul>
<p><b>Membran-entgasung</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wenn die CO<sub>2</sub> Bindung nicht mit NaOH Dosierung gelöst wird ist bei den EDI in Plattenmodulausführung auf folgende Punkte zu achten:</li> <li>▪ Bei erhöhten CO<sub>2</sub> Belastung EDI Modul (Silikatanteil)<math>&gt; 80^\circ\text{C}</math>, <math>&lt;90^\circ</math> , Überlegungen wie könnten die EDI Module mit Säure und Lauge gereinigt werden.</li> <li>▪ Auslegung durch Membranhersteller, erforderliche Auslegungsdaten sind pH, Temperatur, Durchflussleistung.</li> </ul> <p><b>EDI</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ heiß oder kalt Sanitisierbarkeit, Konzentratzirkulation, Ausführungen je nach Modulkonstruktion , am Markt verfügbare Ausführungen als Plattenmodul oder als Wickelmodul, Sanitisierungsverfahren (chemisch oder mit Heißwasser sanitisierbar) , Silikatverunreinigen, Organika, geringe Wasserstoffmengen gehen mit Konzentrat in das Abwasser, Raumlüftung / Gasabführung erforderlich bzw. beachten.</li> <li>▪ Sofern Konzentratrückführungen verfahrenstechnisch realisiert werden, ist das unter dem Aspekt der mikrobiologischen Sicherheit zu betrachten, da das Konzentrat relativ stark mit Ionen und Keimen angereichert hier ist.</li> </ul> <p><b>Ultrafiltration</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zur Herstellung von HPW, cross flow filtration oder dead end filtration (Austauschbarkeit und Standzeiten beachten)</li> <li>▪ Integrationstest oder Herstellerzertifikat, im eingebauten Zustand nur über Herstellerzertifikat</li> </ul>

## Destillations- verfahren

### **Kolonnensystem**

- Verfügbare Kolonnensysteme sind :1. Fallfilmverdampfungs- und 2. Naturumlaufverfahren
  1. Weniger thermischer Stress, schnelleres Anfahrverhalten, benötigt einen ständigen Speisewasserfluss durch die Verdampferrohre zur Vermeidung der Überhitzung, kleiner Dampfraum , kleines Wasserreservoir, gutes Betriebsverhalten bei gleichbleibende Entnahmemengen
  2. Weniger thermischer Stress, weniger Raumhöhe, langsames Anfahrverhalten, großer Dampfraum großes Wasserreservoir, gutes Betriebsverhalten und schnelle Reaktion auf schwankende und gleichbleibende Entnahmemengen
- Überwachung Abschlammung / Funktion
- Füllstandsüberwachung Niveau, gleichzeitig auch Lesitungsregelung über Füllstand bei Naturumlaufverfahren
- Kühlwasseranschlüsse und Temperaturspreizung , Kühlwasser enthärtet
- Mehr Kolonnen , weniger Kühlwasser
- Mehr Vorwärmer , weniger Heizdampf
- Entgasung bei Fallfilmverdampfungsverfahren berücksichtigen
- Entgasung am Kondensator beim Naturumlaufverfahren
- Vorwärmer für Speisewasser integriert oder separat je nach Verfahren zur Reduktion der benötigten Reinstdampfmenge
- Erforderliche Auslegungsparameter: Heizdampfdruck ( Schwarzdampf) mit-Druckstufe in bar ü beeinflusst die Leistung (gesättigter Dampf), WFI Leistung in l/h
- Destillationsaustrittshöhe drucklos und mit Gefälle zum WFI Lagerbehälter beachten
- Kondensatabwassertemperatur und – anschluss muß ggf. heruntergekühlt werden, Materialtemperaturverträglichkeit der Anschlussverrohrung achten
- Speisewasserdruck Herstelleranforderungen (normalerweise mind. 1 bar über Heizdampfdruck)
- Sekundär benötigte Energiemedien oder Heisswasser 180 ° C zur Versorgung der Destille definieren
- Heizdampfbetriebene oder Heisswasserbetriebene Ausführung
- Elektrisch für Kleinanlagen bis max. 100 kg/h (Wirtschaftlichkeit prüfen)
- Tröpfchenabscheidersysteme
- Demister (Maschengitter) ist nicht Stand der Technik
- Stand der Technik sind Zentrifugal- oder Glockenabscheidung
- Abscheidung durch Ionengravitation (Schwerkraftabscheidung)
- FDA oder 3 log Reduktion an Endotoxinreduktion , Grenzwert  $\leq 0,25$  EU/ml im WFI
- Speisewasserqualität : Anforderung erfolgt durch die Hersteller, PW nicht zwingend
- GMP gerechte Ausführung
- Speisewassertank ist nicht nötig-> Pumpe kann an Wassernetz/-loop angeschlossen werden ->Verkeimungsgefahr
- Erste Kolonne und Kondensator mit Kühler-> Ausführung als DTS (double tube sheet) Wärmeaustauscher

### **Thermokompressionssystem**

- Zweikreisverfahren
- Kritisches Bauteil sind alle beweglichen Teile, Beurteilung der konstruktiven Ausführung des Thermokompressors, Ersatzteilkosten und –kosten sind zu

	<p>begutachten , Wartungsaufwand des Thermokompressors beachten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Speisewasser bzw. Trinkwasser muß enthärtet sein.</li> <li>▪ Produktion von WFI 40 - 65 ° C möglich</li> <li>▪ Betriebskosten günstiger für grössere Mengen</li> <li>▪ Reinstdampfzeuger: Entgasung über Membran oder thermisch (bei O3 Präsenz),ggf. im Kopfraum integriert</li> <li>▪ Kolonne = 1. Kolonne Still</li> <li>▪ Siehe auch Bemerkung Monitoring letter</li> <li>▪ Beprobung siehe auch Monitoring Letter</li> <li>▪ Keine Proben aus stehenden Anlagen/ Beprobung nur bei Produktionsmodus repräsentativ möglich</li> </ul> <p><b>Laborgeräte ≤ 100 l/h</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kompaktgeräte</li> <li>▪ Wasserqualität wird erreicht</li> <li>▪ Verkeimungsrisiko beachten</li> <li>▪ Kein hygienisches Design erforderlich</li> <li>▪ Qualifizierung bedingt erforderlich</li> </ul>
<p><b>Ausbeute Gesamtanlage PW/HPW/WFI</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ In Betriebskondition, Die Gesamtausbeute ist leistungsabhängig und Abhängig von der Speisewasserbeschaffenheit und –temperatur sowie vom gewählten Verfahren</li> <li>▪ Gesamtausbeute PW , Praxisrichtwerte ca. 65-85 % bei 100 % Produktionsleistung</li> <li>▪ Gesamtausbeute HPW, Praxisrichtwerte ca. 65 -85% bei 100 % Produktionsleistung</li> <li>▪ Gesamtausbeute WFI (Still) , Praxisrichtwerte ca. 90 – 95 % bei 100 % Produktionsleistung</li> <li>▪ PW und WFI: Gesamtausbeute , Praxisrichtwerte ca. 60-75 % bei 100 % Produktionsleistung</li> <li>▪ Erforderliche Daten im Lastenheft:-Tagesbedarf und 24 h Bedarf (l/h) (Schichtbetrieb),-Spitzenbedarf,Manuelle oder pneumatische Zapfstelle (POU), Druck, Temperatur, Entnahmemengen, Gleichzeitigkeiten/Priorität, Automatisierungsgrad/-konzept, Räumlichkeiten, Netzdruck, Heizdampfdruck in bar ü, Kühlwassertemperaturspreizung, betriebsinterne Standards beachten, Monitoring / Archivierung von Daten, Liefergrenzen festlegen,Schnittstellen definieren, Sicherheitsaspekte beachten , Festlegung ab wann sind Steril /GMP Aspekte zu beachten.</li> </ul>
<p><b>Automatisierung</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Automatisierung Gamp 5 , Audittrial, CFR 21 Part 11 konforme, papierlose Schreiber sind als integrierte oder separate Ausführungen möglich. Drücke , Temperaturen und Durchflüsse, Leitfähigkeiten, frequenzgesteuerte Pumpen, handelsübliche Messtechnik. Empfehlung als qualitätskritische Aufzeichnung und Überwachung von Parametern nach jeder Verfahrensstufe erleichtert eine Fehldiagnose.</li> <li>▪ Hygienische Ausführung, ab PW ,HPW , WFI - Austritt GMP gerechter Standard</li> </ul>
<p><b>Kapitel 4 Anforderung an Lager- &amp;</b></p>	<p><b>Lagersystem (Heiß &amp;Kalt)</b></p> <p><b>Optimales Lagervolumen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abstimmung der Dimensionen mit Leistung der bzw. Verbrauch durch die Produktionseinheit</li> <li>• Loop mit Zirkulationsmenge abstimmen</li> <li>• Austausch, Turnover / Tag</li> </ul>

<b>Verteilsysteme</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mindestvolumen festlegen - Pumpenschutz</li> </ul>
<b>Aufrechterhaltung der Wasserqualität</b>	<p><b><i>In welchem Bereich liegt die optimale Temperatur...</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Optimaler Temperaturbereich ...beim Heissystem ? (z.B. 65-90°C) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aufrechterhaltung Qualität</li> <li>- Wirtschaftlichkeit</li> <li>- Verbreitet Einsatz von +80°C Systemen</li> </ul> </li> <li>▪ Optimaler Temperaturbereich ...beim Kaltsystem ? (z.B. 15-25°C) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aufrechterhaltung Qualität</li> <li>- Wirtschaftlichkeit Kühlung</li> </ul> </li> </ul> <p><b><i>Online-Messmethoden (Monitoring)</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Messposition an repräsentativer Stelle (folgend typische Punkte/Beispiele:)</li> <li>▪ Leitfähigkeit (Rücklauf) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nach letztem Verbraucher - Beweislage</li> <li>- In Bypass einbauen – Unterhalt ohne Anlagenstop</li> <li>- Mit Kalibrieranschluss für Vergleichsmessung</li> </ul> </li> <li>▪ Druck im Rücklauf</li> <li>▪ Durchfluss im Rücklauf – Turbulenz</li> <li>▪ Temperatur im Vorlauf &amp; Rücklauf</li> <li>▪ TOC (Rücklauf)</li> <li>▪ Aufzeichnung u. Alarmwerte festlegen/vorsehen</li> </ul> <p><b><i>UV Bestrahlung – Kaltsystem</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ An geeigneter Position in der Verteilung (folgend typische Punkte/Beispiele:)</li> <li>- Wachstumsverhinderung von Mikroben (Vorlauf, Rücklauf)</li> <li>- Entfernung O<sub>3</sub> (Vorlauf) – sind mehrere Durchläufe erforderlich?</li> </ul>
<b>Temperaturempfehlungen / Erfahrungen für Lagerung (PW, WFI...)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Warn/Aktionlimits &amp; Anlagen/Betriebsparameter müssen entsprechend höher mit einem ausreichenden Abstand festgelegt werden</li> <li>▪ Betreiber Erfahrungen ist der Regeltemperatur (75°C oder 80°C)</li> <li>▪ 65°C nicht unterschreiten</li> <li>▪ Bei Ausfall Zirkulation kann eine Stehzeit von bis zu 24h validiert werden</li> </ul>
<b>Sprühkugel</b>	<p>In ozonisierte Systeme nicht vorhanden.  Sprühbildtest erscheint nicht erforderlich  <i>(Oberfläche soll benetzt werden, es hat keine Abreinigungsfunktion.  Stören Sprüschatten ?–sie werden so gut wie möglich vermieden, aber ohne Nachweispflicht  Wird nicht extra validiert aber hygienische Design sollte berücksichtigt werden.)</i></p>
<b>Kaltlagerung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Temperatur (z.B. &lt; 20°C)</li> <li>▪ Kühlung mit Wärmetauscher (in Rückleitung)</li> <li>▪ Tankkühlung (Effizienz?)</li> <li>▪ Berücksichtigung der Isolierung von Leitungen und Tank sowie des Wärmeeintrags (z.B. Zirkulationspumpen, UV-Brenner)</li> </ul> <p><b><i>Sanitisierungsfähigkeit</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mit O<sub>3</sub> ?Achtung - Kein Ozon an Verbraucher!</li> <li>▪ Aufheizen mit Wärmetauscher?</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Filter?</li> </ul> <p><b>CO<sub>2</sub> Verminderung?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Überlagerung mit Stickstoff?</li> <li>• Durch Absorption (z.B. Filter mit Calciumhydroxid)?</li> <li>• Membranentgasung?</li> </ul>
<b>Heisslagerung</b>	<p><b>Temperatur festlegen (i.a. <math>\geq +80^{\circ}\text{C}</math>)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Austrittstemperatur der Destille berücksichtigen (z.B. 85-100°C)</li> <li>▪ Heizung (Tank, Wärmetauscher)</li> <li>▪ Berücksichtigung Abkühlung (Abkühlereffekt von Zirkulation?)</li> <li>▪ Messung / repräsentative bzw. extreme Punkte (z.B. Bodenteil Tank)</li> </ul> <p><b>Sanitisierungsfähigkeit</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ durch Temperatur? (Heisszirkulation)</li> <li>▪ durch Reinstdampf? (Entleerbar, Kondensatabscheidung)</li> <li>▪ BelüftungsfILTER (Kondensatvermeidung/Heizung +Überhitzungsschutz)</li> <li>▪ Kaltpunkte vermeiden (Kondensatansammlung)</li> </ul> <p><b>CO<sub>2</sub> Verminderung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Überlagerung mit Stickstoff?</li> <li>▪ Leichter Überdruck mit "CO<sub>2</sub>-freier" Druckluft?</li> <li>▪ Membranentgasung in der Vorbehandlung?</li> </ul>
<b>Niveaumessung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Methode entsprechend der Randbedingungen auswählen (Genauigkeit, Lagertemperatur, Einfluss der Sprühkugel, ...)</li> <li>▪ Mögliche Methoden: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mittels Differenzdruckmessung</li> <li>- Mittels Radarmessung</li> <li>- Mittels Gewichtsbestimmung</li> </ul> </li> </ul>
<b>Schutz vor Partikel / Tank Filter</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Größe auf erwarteten Luftdurchsatz abstimmen (Füllstandsänderungen)</li> <li>▪ Temperaturbeständig, ozonbeständig...</li> <li>▪ Vermeiden von Kondensatbildung</li> </ul> <p><b>Integritätstest:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Minimum ist getestete Filterkerzen</li> <li>▪ Beim Einbau und Ausbau?</li> </ul>
<b>Sicherheitsanforderungen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Unterdruck- und Überdrucksicherung (z.B. Berstscheibe)</li> <li>▪ Berührungsschutz bei heißen Anlagenteilen (z.B. Isolierung)</li> <li>▪ Schutz vor Ozon (z.B. Entlüftung ins Freie)</li> </ul>
	<p><b>Verteilssystem „allgemein“</b></p> <p>Typische Anforderungen die bei der Planung eines Verteilsystems auftreten können bzw. berücksichtigt werden sollten sowie mögliche Lösungen:</p>
<b>Leitungsverlauf</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Vermeidung von Dead Legs</li> <li>▪ System sollte entleerbar ausgeführt werden (Gefälle, Entleerpunkte,</li> </ul>

	<p>Pumpenentleerung...)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Entleerbarkeit sicherstellen, sofern notwendig (z.B. Gefälle vorsehen und Restentleerbarkeit sichertellen bei bedämpfbare Systemen oder z.B. Ausblasmöglichkeit mit Druckluft für Wartungszwecke bei nichtbedämpfbaren Systemen (entsprechende Leitungsführung ohne "Säcke" notwendig) .</li> <li>▪ Vermeidung von Verbindungen mit Wassersystemen niedrigerer Qualität (Abwasser...) (Luftspalt, Rückflussverhinderer ..)</li> </ul>
<p><b>Verteilsystem (Loop) (Dampfverteilsystem siehe unten)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kreislaufmenge mit Verbrauch abstimmen</li> <li>▪ Den Loop so auslegen, damit überall eine akzeptierbare Turbulenz (Mindest-Reynoldszahl festlegen - <i>siehe ISPE Guideline Vol. 4: Water and Steam Systems</i>) vorhanden ist .</li> <li>▪ Es ist vorallem beim Bau des Systems darauf zu achten das die jeweiligen Komponenten richtig eingebaut werden (keine Toträume bilden).</li> <li>▪ Im Heißsystem mit gekühlten Subloop</li> <li>▪ Stichleitung vermeiden – Auf Temperaturhaltung achten</li> <li>▪ Abnahmeventil direkt auf Loop</li> <li>▪ Sanitisierungsmöglichkeit vorsehen (z.B. Dampfsanitisierung)</li> </ul>
<p><b>Subloops (siehe Heissystem)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Variante festlegen <ul style="list-style-type: none"> <li>- wenn gekühlt mit/ohne Rücklauf des kalten Wassers in Hauptloop</li> </ul> </li> <li>▪ Durchflussregelung (Differenzdruck, zusätzliche Pumpe...)</li> <li>▪ Betriebsweise definieren (kühlen J/N...)</li> <li>▪ Anforderung an das Verteilsystem</li> </ul>
<p><b>Auslegung</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hydraulische Berechnung so auslegen, dass Zirkulationsmenge jeweils über Entnahmemenge ist und der Fließdruck an den Loop- Abgangsventilen innerhalb des spezifizierten Bereichs liegt. <ul style="list-style-type: none"> <li>- Berücksichtigung von Gleichzeitigkeit</li> <li>- Kenntnis des/der Maximalverbraucher - wo und wie im Loop anordnen?</li> </ul> </li> <li>▪ Pumpen sollen Spitzen-Abnahmemengen (kurzfristig) mit maximaler Drehzahl bewerkstelligen. Normale Zirkulationsdrehzahl bei z.B. &lt;50%</li> <li>▪ Multi-Loop-System (<i>Mehrere Loop's mit einer Pumpe</i>) ist möglich – Jeder Rücklauf mit Druckregelventil ausgelegt</li> <li>▪ Mehrstufenpumpe für hohe Drücke</li> <li>▪ Alle Abnahmeventile mit Hubbegrenzung auslegen?</li> <li>▪ Zwei parallele Pumpen als Redundanzlösung?</li> <li>▪ Pumpenschutz: Druck- oder Durchflussschalter, mindest Tankvolumen</li> <li>▪ Automatisierung –Welches System steuert das Entnahmeventil beim Verbraucher?</li> </ul>
<p><b>Probenahme und Online-Messung</b></p>	<p>Die Probenahme (PN) und Online-Messung soll an repräsentativen Punkten erfolgen. Dadurch kann man die Anzahl der Probenahestellen und der Messstellen gering halten und dennoch ausreichende Information über den mikrobiologischen und physikalisch-chemischen Zustand des Gesamtsystems erhalten. Hier einige Beispiele für solche Probenahemestellen und Messtellen und mögliche Gründe, die zu ihrer Auswahl als repräsentativ geführt haben können</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Beim Austritt aus dem Tank (PN: repräsentativ für den gesamten Tankinhalt bevor er an die Verbraucher verteilt wird)</li> <li>▪ Bei jeder Pumpe (PN, online Temperatur) zur Sanitisierung (nach korrektiven Massnahmen) und Analyse vor der Wiederinbetriebsetzung mit dem Loop.</li> <li>▪ In der Rückleitung vor dem Tank (PN, online-TOC, online-Leitfähigkeit: Worst Case Punkt; potentielle Verunreinigungen (mikrobiologisch u. chemisch), die das System im Verlauf der Verteilung und Rückführung an das Wasser</li> </ul>

	<p>abgeben könnte, würden hier vorbeiströmen und könnten am ehesten hier detektiert werden: online Temperatur: Kaltsystem könnte hier nach Wärmeeintrag durch Pumpen, UV, Umgebung usw. am stärksten aufgewärmt sein, Heißsystem könnte bei Tankheizung hier am stärksten abgekühlt sein)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Subloop Rücklauf (Gründe ähnlich wie bei Rückleitung vor dem Tank. Bei Heißlagerung u. Kühlobetrieb bei Entnahmen kann der Punkt genutzt werden um das Einhalten insbesondere der mikrobiolog. Parameter und der spezifizierten Temperaturen zu monitoren)</li> <li>▪ Stichleitung (Worst Case Punkt; Stichleitung könnte ein höheres Risiko für mikrobiologische Belastung des Wassers in diesem Abschnitt darstellen; die geeigneter Betriebsweise des Stiches kann durch Monitoring überprüft werden; es kann auch sein, dass die Stichleitung gewählt wird, um genau die Wasserqualität zu testen, die der Verbraucher an dieser Stichleitung erhält (repräsentativ für den Verbraucher))</li> <li>▪ Vor / nach UV-Desinfektion (vor kann worst case sein (wenn hier mikrobiologisch in Ordnung, dann auch das restliche System); vor u. nach können auch dazu dienen, die Funktionstüchtigkeit der UV-Desinfektion zu monitoren)</li> <li>▪ Weitere Beispiele für repräsentative Probenahmestellen sind unten unter "Anforderung an das Verteilsystem "kalt", Multiloop-System sowie unter "Anforderungen an den Verbraucheranschluss" angeführt.</li> </ul>
<p><b>Sonstige Details</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Vermeidung von Schraubverbindungen (stellen ein mikrobiologisches Risiko dar)</li> <li>▪ Ventile selbstentleerend einbauen (Der Einbau erfolgt üblicherweise in geneigter position laut Herstellerangaben. Dadurch wird das mikrobielle Risiko, durch Vermeidung von stehendem Wasser, das bei Letzungsentleerung im Ventil zurückgehalten werden könnte, reduziert)</li> <li>▪ Anzeigestift Automatikventil (Die Ventilstellung ist damit an Ort u. Stelle erkennbar, dadurch wird die Funktionskontrolle vereinfacht)</li> </ul>
<p><b>Anforderungen an das Verteilsystem „heiss“</b></p>	<p>Das heisse Verteilsystem ist grundsätzlich ein geschlossener Loop vom Tankaustritt (unten) zum Tankeintritt (oben). Im ganzen System muss das Wasser zirkuliert (Turbulenz) um sicher zu stellen das die Wassertemperatur immer und überall über dem minimal akzeptierten Wert bleibt.</p> <p><b><i>Das aufrechterhalten der Temperatur</i></b></p> <p>Je nach Länge des Verteil-Loop kann das Delta-T der Wassertemperatur zwischen Tankaustritt und Rückleitung ansteigen (Temp. sinkt). Dadurch könnte die Tanktemperatur negativ beeinflusst werden. Um ein zu grosses Delta-T zu vermeiden gibt es folgende Vorschläge:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Es kann ein Wärmetauscher eingeplant werden. Der Einbauort ist je nach Delta-T Wert im Loop oder in der Rückleitung vor dem Tankeintritt.</li> <li>▪ Den Rücklauf direkt in den Tank führen worin die Temperatur wieder auf die optimale Temperatur aufgeheizt werden kann.</li> </ul> <p><b><i>Die Anwenderanforderung an der Zapfstelle ist kalt (z.B. 20°C)</i></b></p> <p>Um eine Kaltentnahme aus dem Heissloop zu erreichen ist es nötig das Wasser auf die angeforderte Temperatur zu kühlen. Da bieten sich die folgenden Lösungsvorschläge:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Es kann ein aus dem Hauptloop gespiesener Subloop mit einem eingebauten Kühler geplant werden. Damit die Funktion gewährleistet ist, soll nach dem Abgangsventil ein künstlicher Druckverlust erzeugt (Verengung im Hauptloop) werden, damit im Subloop genügend Druck aufgebaut werden kann. Falls kein Wasser mehr gezogen wird soll der Subloop in den Hauptloop zurück geführt werden. Es ist zu definieren ob man vorher aufheizen oder das kalte</li> </ul>



	<p>Wasser zurückführen will.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Die Stillleitung mit Kühler ist eine andere Möglichkeit hat aber den Nachteil das keine kontinuierliche Durchströmung herrscht.</li> <li>▪ Ein Kühlbehälter wäre möglich, jedoch ist die Kühlzeit wesentlich höher.</li> <li>▪ Achtung; bei Dampfsanitisierung wird eine Loop.- und Kühlwasserentleerung am Kühler nötig (Verdampfung).</li> </ul> <p><b>Hydraulische Stabilität im Loop</b></p> <p>Damit im Loop und Subloop immer ein positiver Druck herrscht, sollten folgende Punkte beachtet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alle Abnahmeventile sollen mit Hubbegrenzung ausgelegt werden.</li> <li>▪ Ein Ansaugen an den Zapfstellen darf in keinem Fall vorkommen.</li> <li>▪ Bei längeren Subloops mit mehreren Zapfstelle ist es empfehlenswert eine interne Zirkulation mit einer Pumpe (Drucksteuerung) zu erzeugen. Diese Auslegung ist wirtschaftlicher, da weniger Wasser verworfen wird beim Aufheizen (vor Rückspeisung in Hauptloop) oder Abkühlen.</li> </ul> <p><b>Materialien für Heiss-Systeme</b></p> <p>Für Hitze.- und Pharmawasserbeständigkeit ist den angewendeten Materialien etwas Beachtung zu schenken:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Für den korrosionsfreien Anlagenbau ist ein 1.4435 (316L) Material vorzuziehen. Im Heiß-System ist e-politur mikrobiologisch nicht notwendig. Anmerkung zu Korrosionsverhalten, siehe Newsletter „Rouging“</li> <li>▪ Ventilmembranen sollen PVDF-Beschichtet sein.</li> <li>▪ Dichtungen (z.B. O-Ringe) sollen FEP verstärkt sein. <i>Siehe Newsletter 03 Betrieb und Instandhaltung</i></li> </ul>
<p><b>Anforderungen an das Verteilsystem „kalt“</b></p>	<p>Typische Anforderungen die speziell bei der Planung eines "kalten" Verteilsystems auftreten können bzw. berücksichtigt werden sollten sowie mögliche Lösungen:</p> <p><b>Auslegung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Je nach Verteilsystem kann das Delta-T der Wassertemperatur zwischen Tankaustritt und Rückleitung entsprechend ansteigen (Temp. steigt). Um ein zu grosses Delta-T zu vermeiden gibt es folgenden Vorschlag: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Es wird empfohlen einen Wärmetauscher (Kühler) einzuplanen. Der Einbauort ist im Rücklauf vor dem Tankeintritt.</li> </ul> </li> <li>▪ Bei Heissanitisierung ist Kreislauf mit Dehnkoeffizienten auszulegen</li> </ul> <p><b>Materialqualität</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 1.4435 (316L) elektropoliert (e-poliert In Kalt-Systemen nicht zwingend erforderlich)</li> <li>▪ Kunststoff (PVDF), (Soll eventueller thermischer Sanitisierung standhalten)</li> <li>▪ Ventile mit PVDF-beschichteter Membran</li> <li>▪ Dichtungen siehe Newsletter 03 Betrieb und Instandhaltung</li> </ul> <p><b>Probenahme bei Multi-Loop-System</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ in der Rückleitung vor dem Regelventil</li> </ul>
<p><b>Anforderungen an den Verbraucheranschluss</b></p>	<p><b>Offener Abnahmepunkt</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Abnahme direkt am Loopventil</li> </ul>

	<p><b>Geschlossener Abnahmepunkt</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mit Entleerung auslegen – Abflussventil beim Abnahmeventil</li> <li>▪ Mit Spülung, dann Abnahme betreiben</li> <li>▪ Evtl. mit Dampfanschluss ausgelegt – beim Eintrittsventil vom Loop</li> <li>▪ Anlagenanbindung so dass Kontamination Wassersystem verhindert (z.B. Tank, Rückflussverhinderer, Ventilsteuerung... )</li> </ul> <p><b>Betriebsweise definieren</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kontrollierter Betrieb der Stichleitungen (z.B. durch laufende Entnahmen, erzwungene Spülungen...)</li> </ul> <p><b>Probenahme</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ideal am Verbraucher, jedoch schwierig zu verwirklichen</li> <li>▪ Direkt nach dem Abnahmepunkt</li> <li>▪ Am Ende der Stichleitung so nahe als möglich am Abnahmeventil</li> <li>▪ Kontrollierter Betrieb (s.o.) auch vor Probennahme</li> </ul>
<p><b>Was sonst noch zu berücksichtigen ist ...</b></p>	<p><b>Nicht produktberührendes Material (Rahmen, Isolierung...)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hängt von Anforderungen an Umgebung ab <ul style="list-style-type: none"> <li>- z.B. kann "Walzblank" genügen</li> </ul> </li> <li>▪ Steuerleitung Druckluft: in Reinräumen Cu nicht empfehlenswert (Korrosion --&gt; Partikel durch Abrieb)</li> </ul> <p><b>Isolierung in Produktionsräumen (kontrollierte Atmosphäre)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Steinwolle oder EPDM + PVC für Heiß</li> <li>▪ Synthet. Kautschuk + PVC für &lt; 60°C</li> <li>▪ oder Aluminiumummantelung?</li> <li>▪ oder Rostfreiummantelung?</li> </ul> <p><b>Abdeckung Isolierung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Produktionsbereich: Partikelanzahl vermindern (Auf Reinraumklasse abstimmen)</li> <li>▪ Mechanische Widerstandsfähigkeit erhöhen</li> <li>▪ Reinigungsmöglichkeit d. Oberfläche verbessert</li> <li>▪ z.B Alu, CrNi-Stahl, Kunststoff</li> <li>▪ So anbringen, dass keine Feuchtigkeit zur Isolierung dringt (z.B. Abdeckung)</li> <li>▪ Notwendige Zugänglichkeit beachten - Leckagenerkennung</li> <li>▪ (Wärmetauscher, Ventile), Probenahme, Wartung...</li> </ul> <p><b>Rohraufhängung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dimensionierung berücksichtigen (Gewicht, Dehnung Fixpunkte, Gleitpunkte...)</li> </ul> <p><b>Beschriftung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Identifikation der Komponenten laut R+I Schema</li> <li>▪ Hinweise zum Betrieb (z.B. Betriebseinstellung HV)</li> </ul>

	<p><b>Zugänglichkeit für Betrieb und Wartung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Genügend freier Raum (Komponenten, Gerät, Einrichtung auseinbauen)</li> <li>▪ Steighilfen (Leitern auf Tanks, Podeste bei Probenahmestellen...)</li> </ul>
	<p><b>Dampfsysteme</b></p>
<p><b>Auslegung</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Drucküberwachung in Verteilung</li> <li>▪ Probennahme (Kühler) am Generator + Verteilung <ul style="list-style-type: none"> <li>- Probenahmekühler</li> </ul> </li> <li>▪ Leitfähigkeit online wird am Generator gemessen, ansonsten Probenanalyser offline</li> <li>▪ Nichtkondensierbare Gase → Risikoanalyse</li> <li>▪ Was die Materialien betrifft siehe im Kapitel „Anforderungen an das Verteilsystem - heiss“</li> <li>▪ Es ist zu bedenken das Membranventile nicht unbedingt ideal sind und ein Kugelhahn / Kükenhahn in der entsprechenden Ausführung weniger Unterhalt (Arbeit, Kosten) aufweist</li> <li>▪ Trockenheit des Reinstampfes (ausreichende Kondensatableitung)</li> </ul>
<p><b>Anfahren Dampfsysteme</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Freiblasen</li> <li>▪ Reinigung Chemisch + Spülen mit Wasser + Dampf</li> <li>▪ Spülen - Verwurf</li> <li>▪ Drucküberwachung in Verteilung (langsam hochfahren)</li> <li>▪ Probennahme</li> </ul>
<p><b>Kondensat- abscheider Typical:</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mit Absperrarmaturen vorher &amp; nachher, mit Verschraubung zur einfachen Demontage</li> <li>▪ Mit Umgehung (bypass) für Unterhaltarbeiten ohne Systemstop</li> </ul>