

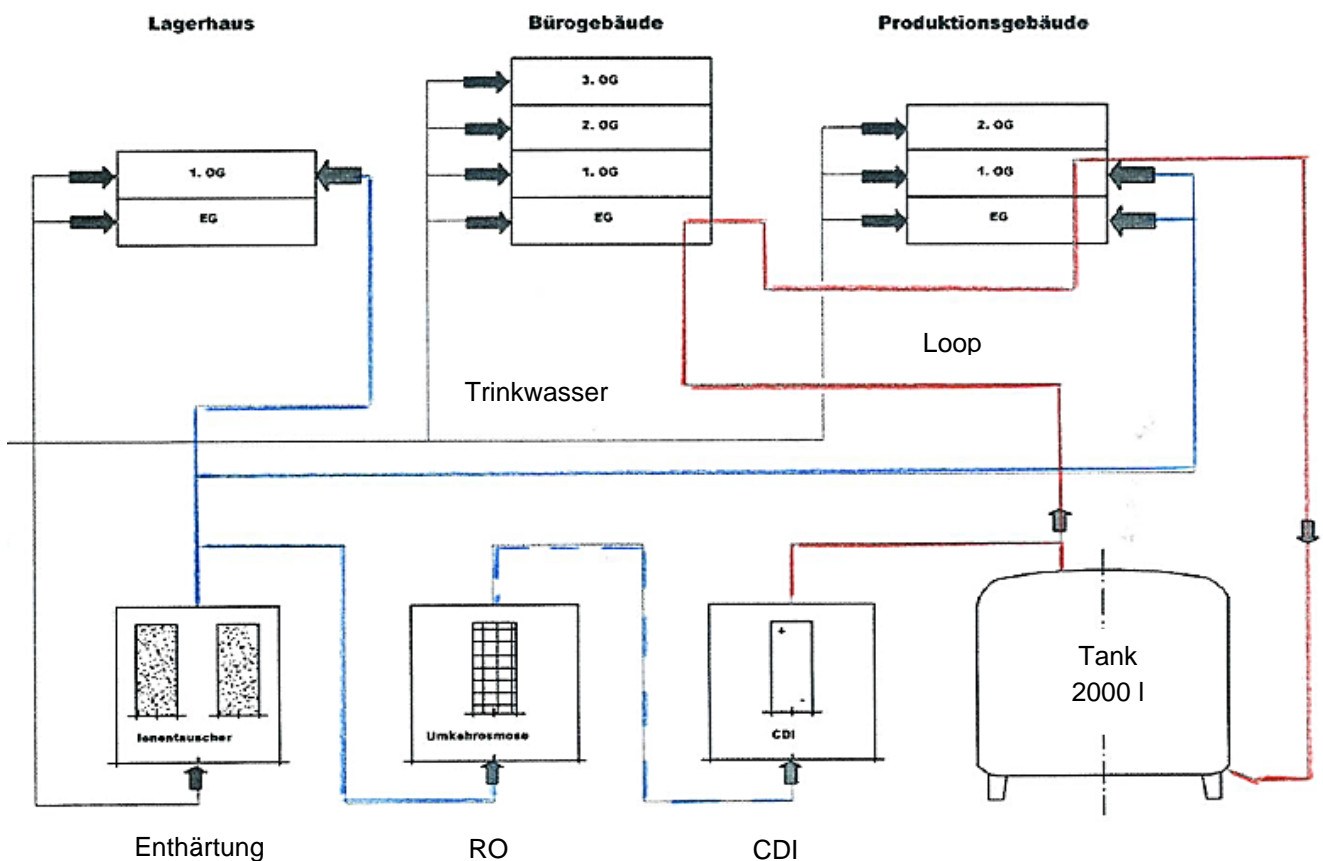
# 1 Reinwassererzeugung in der Pharmaindustrie

## 1.1 Prinzip der Reinwassererzeugung

Für die Erzeugung von Reinwasser (Purified water) – wie solches bspw. in der Pharmaindustrie benötigt wird – werden verschiedenen Stufen benötigt.

- Enthärtungsanlage
- Umkehrosmose (RO<sup>1</sup>)
- Deionisator (CDI<sup>2</sup>)
- Kerzenfilter
- UV-Reaktor

Für das Reinwasser – auch als VE-Wasser bezeichnet – wird meist ein Speicher mit externem Kreislauf (Loop) benötigt, in welchem das Wasser bis zur Entnahme zirkulieren kann.



**Abb. 1: Prinzipschema Reinwasseranlage**

Blau = Weichwasser

Rot = Pharmawasser (Aqua purificata)

Für die Erzeugung von hoch gereinigtem Wasser (Highly purified water) wird zusätzlich eine Ultrafiltrationsstufe eingesetzt.

<sup>1</sup> Reverse Osmose

<sup>2</sup> Continouse Deionisation; auch als EDI (Elektro-Deionisation) bezeichnet.



**Abb. 2: Anlage zur Erzeugung von Highly Purified Water (HPW)**

Wasser der höchsten Qualität zur Verwendung in der pharmazeutischen und biopharmazeutischen Industrie. Die Qualitätsanforderungen sind in der Europäischen Pharmakopöe (PhEur) definiert.

## 1.2 Terminologie

- ▶ **Weichwasser** → Wasser mit einer Härte < 7 °fH; 1 °fH = 10 mg Calciumcarbonat pro Liter.
- ▶ **VE-Wasser** → Vollentsalztes Wasser (Aqua demineralisata).
- ▶ **PF** (Purified water) → Enthärtetes und deionisiertes Wasser (Aqua purificata). Es wird unterschieden in „gereinigtes Wasser als Bulk“ und „in Behältnisse abgefülltes gereinigtes Wasser“.
- ▶ **HPW** (Highly purified water) → Hochgereinigtes Wasser (Aqua valde purificata).
- ▶ **WFI** (Water for injection) → Wasser für Injektionszwecke (Aqua ad iniectabilia). Es wird unterschieden in „Wasser für Injektionszwecke als Bulk“ und „Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke“.

Als *Sanitisierung* bezeichnet man die Verringerung der Keimzahl durch Flutung des Systems mit heissem Wasser mit einer Temperatur von min. 80 °C während ca. 1 Std.

Der Leitwert (als Indikator der Wasserreinheit) ist mittels geeigneter Sensorik zu erfassen. Gemäss PhEur gilt für *Aqua purificata* ein Referenzwert von 4,3 µS/cm bei 20 °C.

Grenzwerte nach PhEur:

	<b>Aqua purificata</b>	<b>Aqua valde purificata</b>	<b>Aqua ad iniectabilia</b>
<b>Leitfähigkeit</b>	4,3 µS/cm (20 °C)	1,1 µS/cm (20 °C)	1,1 µS/cm (20 °C)
<b>TOC</b>	0,5 mg/l oder oxidierbare Substanzen	0,5 mg/l	0,5 mg/l
<b>Keimzahl</b>	100 KBE/ml	10 KBE/100ml	10 KBE/100ml

## 2 Osmose und Umkehr-Osmose

### 2.1 Die Osmose

Im Jahre 1748 wurde von Jean-Antoine Nollet (1700-1770) ein Experiment beschrieben, bei dem eine mit „Weingeist“ gefüllte entfettete Schweinsblase in reines Wasser getaucht wurde. Die Blase blähte sich auf und zerriss nach einer Weile.

Den Begriff *Osmose* prägte der Botaniker Henri Dutrochet (1776-1847). Er bezeichnete den Einstrom von Wasser in eine mit einer Schweinsblase umschlossene Messkammer als „Endosmose“ und die Auswärtsbewegung als „Exosmose“.

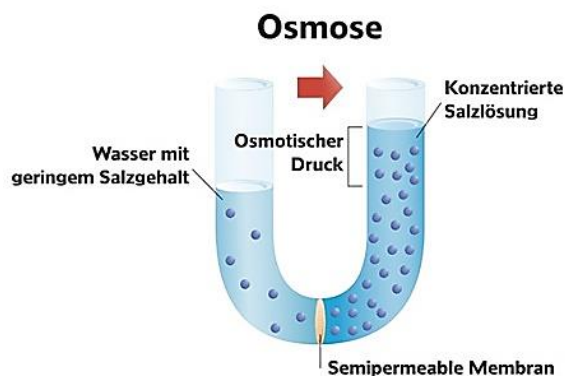


Abb. 3: Osmose-Prinzip<sup>3</sup>

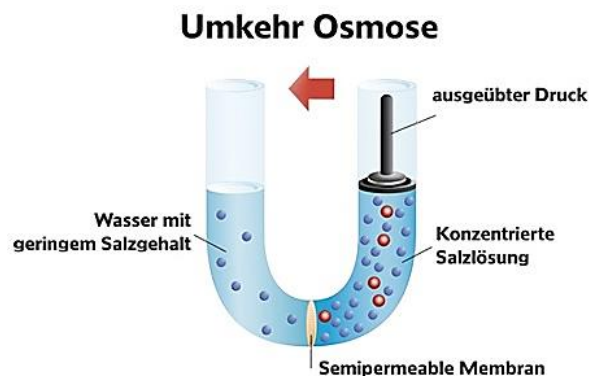


Abb. 4: Umkehr-Osmose

Wie aus Abb. 3 ersichtlich ist, fließt bei der Osmose Wasser von der Seite der geringeren Konzentration durch eine halbdurchlässige Membran; dadurch vergrößert sich das Flüssigkeitsvolumen auf der anderen Seite. Der so erzeugte „osmotische Druck“ wirkt dem Einstrom entgegen, bis sich ein Ausgleich (osmotisches Gleichgewicht) einstellt.

### 2.2 Die Umkehrosmose

Bei der **Umkehr-Osmose** (Reverse-Osmose) läuft dieser Vorgang in umgekehrter Richtung ab.

Leitungswasser wird unter Druck (2,5 - 6 bar) durch eine *semipermeable* (halbdurchlässige) Membran gepresst. Die Poren der Membran sind gerade so gross, dass Wassermoleküle auf die andere Seite gelangen können. Im Wasser enthaltene Fremdstoffe (Salze, Pestizide, Schwermetalle, Medikamentenrückstände, Kalk, Nitrat usw.) verbleiben an der Membran, wo sie vom nachfließenden Wasser ausgespült werden. Das auf diese Weise gewonnene salzarme Wasser wird *Permeat* genannt. Das Verworfwasser heisst *Konzentrat*.

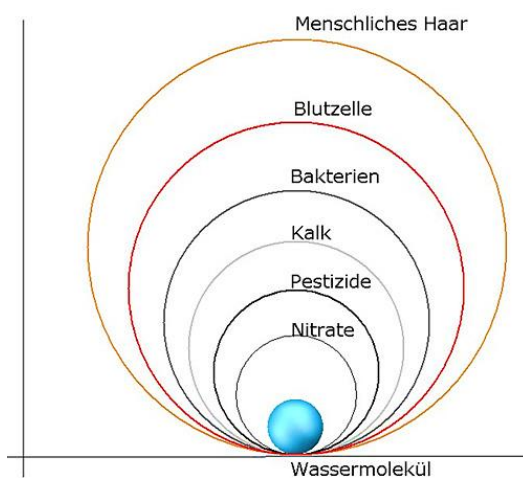


Abb. 5: Relative Partikelgröße

<sup>3</sup> Bildquelle: <https://www.easymetal.com/technologien/umkehr-osmose/funktionsweise-umkehr-osmose.html>

### 3 Leitwertmessung von Flüssigkeiten

Als **Leitwert** bezeichnet man den Kehrwert des ohmschen Widerstandes in Siemens.

$$G = \frac{1}{R} [S]$$

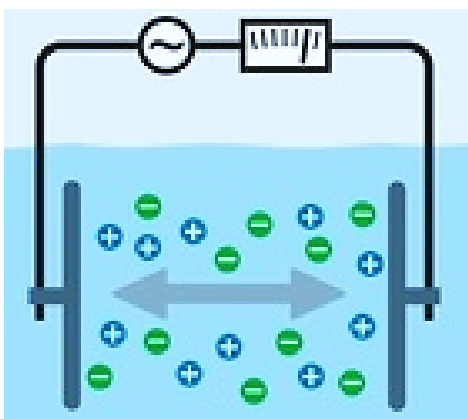
Die **Leitfähigkeit** (Konduktivität) ist eine stoffspezifische Grösse. Sie entspricht dem Kehrwert des spezifischen Widerstandes.

$$\sigma = \frac{1}{\rho} \left[ \frac{m}{\Omega \cdot mm^2} \right]$$

Typische Leitwerte von Wasser bei 20 °C:

Hochgereinigtes Wasser Ph.Eur. <sup>4</sup> (Aqua valde purificata)	< 1,3 µS/cm	
Gereinigtes Wasser Ph.Eur. (Aqua purificata)	< 4,3 µS/cm	Gelegentlich ist auch von vollentsalztem Wasser (VE-Wasser) die Rede.
Destilliertes Wasser (Aqua destillata)	0,5 bis 5 µS/cm	
Trinkwasser (Aqua fontana)	300 bis 800 µS/cm	
Fluss- und Seewasser	1 bis 5 mS/cm	
Meerwasser	bis 60 mS/cm	Kochsalz (NaCl) erhöht die Leitfähigkeit von Wasser signifikant.

Bei Medien mit kleinen Leitfähigkeiten (Reinstwasser, Reinwasser, Quellwasser etc.) wird das *konduktive* Messprinzip eingesetzt. Eine konduktive Messkette besteht aus einer Messzelle und einem Messumformer. Die Messzelle besteht aus zwei Platten, an denen eine Wechselspannung angelegt wird. Je größer der fließende Strom ist, umso größer ist auch der Leitwert des Fluides.



Die als *Einheitszelle* bezeichnete Messzelle besteht aus zwei Platten mit einer Fläche von 1 cm<sup>2</sup>, die sich im Abstand von 1 cm gegenüber stehen. Wird die Leitfähigkeit nicht mit der Einheitszelle gemessen, muss der Messumformer mit einem Korrekturfaktor arbeiten; dieser Faktor wird als Zellenkonstante (K) bezeichnet.

Abb. 6: Konduktive Leitwertmessung<sup>5</sup>

<sup>4</sup> Ph.Eur. = Pharmacopoea Europaea (Europäisches Arzneibuch)

<sup>5</sup> Bildquelle: <https://www.de.endress.com/de/messgeraete-fuer-die-prozesstechnik/>

Die Zellenkonstante berechnet sich mit der Formel:

$K = \text{Fläche der Messplatten [cm}^2] \div \text{Abstand der Messplatten [cm]}$

<b>Zellenkonstante als Funktion geometrischer Grössen</b>		
<b>K = 1</b>	Fläche = 1 cm <sup>2</sup>	Abstand = 1 cm
<b>K = 4</b>	Fläche = 0,25 cm <sup>2</sup>	Abstand = 1 cm
<b>K = 0,5</b>	Fläche = 1 cm <sup>2</sup>	Abstand = 0,5 cm

## **4 Fachliteratur**

Fritz Röder: Auslegung, Installation und Qualifizierung von Pharmawasser-Systemen (GMP-Verlag Peither AG)