



# Qualitätsanforderungen an Reindampf in der pharmazeutischen Industrie

---

Dohm Pharmaceutical Engineering

## Autor

---



Dr. Alexander Gierse

[alexander.gierse@dphe.de](mailto:alexander.gierse@dphe.de)

Januar 2013; 2 Auflage

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt.

Jede Verwertung des Reports außerhalb der Grenzen der Urheberrechtsgesetzes ist unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Übersetzungen, Nachdrucke, Mikroverfilmungen oder vergleichbare Verfahren sowie für die Speicherung und Bearbeitung in Datenverarbeitungsanlagen.

Ein Warenzeichen kann urheberrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Warenzeichen fehlt.

## Einleitung

### Einleitung

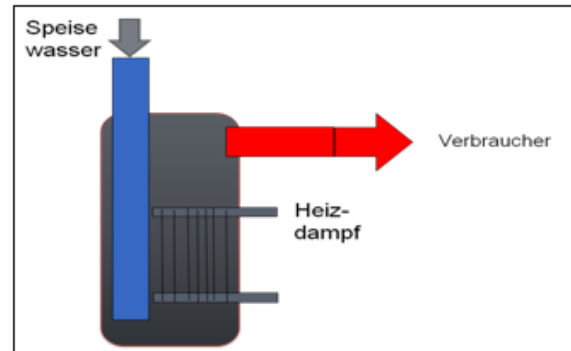
Reindampf wird in der Pharmazeutischen Industrie vorwiegend zur Sterilisation verwendet. Dies beruht darauf, dass Wasser sich hervorragend als Energieüberträger eignet. Bei der Verdampfung wird eine große Menge Energie benötigt, die bei der Kondensation kurzfristig abgegeben werden kann. In der Dampftabelle sind die Enthalpiewerte für trockenen, gesättigten Wasserdampf dargestellt.

Erste Voraussetzung für das Speisewasser ist, dass es Trinkwasserqualität besitzt. Weitere Vorgaben an das Speisewasser werden von dem Hersteller definiert.

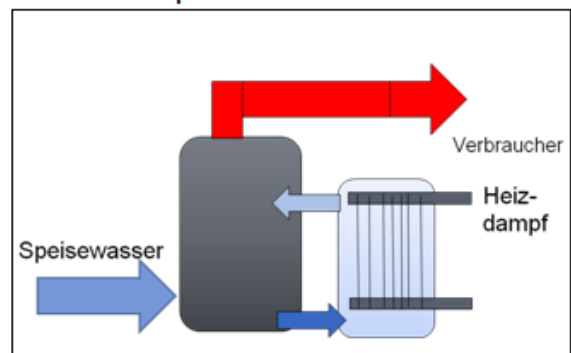
Diese Vorgaben werden von gereinigtem Wasser (PW - purified water) eingehalten, so dass in der Praxis das Reindampfsystem aus einem bestehenden PW-System gespeist wird. Das Speisewasser sollte entgast werden, bevor es in den Verdampfer gelangt. Dies ist notwendig, um die Menge der nichtkondensierbaren Gase (NKG) zu reduzieren und bei der Leitfähigkeitsmessung aufgrund des gelösten  $\text{CO}_2$  keine Störgröße zu bekommen. Gerade bei einer online-Leitfähigkeitsmessung, bei der die Leitfähigkeit nur nach der Stufe 1 entsprechend der Pharmakopöe bewertet wird, kann es zu Überschreitungen aufgrund des gelösten  $\text{CO}_2$  kommen. Als Abhilfe kommt entweder eine Membranentgasung oder ein Entgasungsbehälter zum Einsatz.

Zur Erzeugung des Dampfes kommen dann das Naturumlaufverfahren, das Fallstromverfahren oder die Reindampferzeuger mit externen Wärmetauschern zum Einsatz.

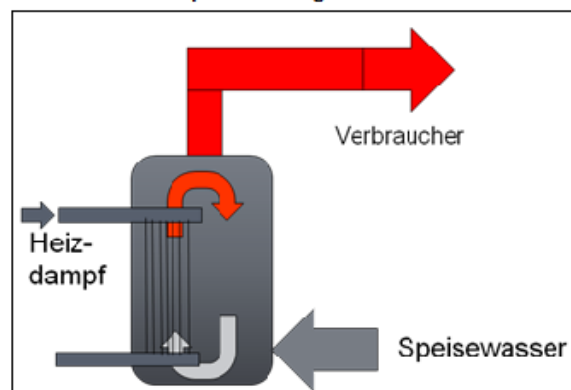
Die Erzeuger sind zusätzlich mit Tröpfchenabscheider versehen, um ein Mitreißen von Kondensat und der darin gelösten Verunreinigungen, wie beispielsweise Endotoxine, zu verhindern.



**Fallstromverfahren:** Speisewasser wird durch eine Fallleitung in den Verdampfer geleitet, der darin installierte Wärmetauscher erzeugt den Reindampf



**Reindampferzeugung mit externem Erhitzer:** Das Speisewasser wird extern verdampft und in den Verdampfer zurückgeleitet.



**Naturumlaufverdampfer:** Das Speisewasser wird im Verdampfer über eine Teilfläche erhitzt. Dadurch entsteht eine natürliche Umwälzung aufgrund der Dichteschichtung des Wasser.

## Einleitung

### Betrieb des Reindampferzeugers

Um das Reindampfsystem betreiben zu können, muss die Temperatur und der Druck gemessen werden. Diese Parameter werden zur Steuerung der Anlage benötigt. Wichtig hierbei ist, dass Reindampf durch Verdampfung bei mindestens 100 °C erzeugt werden muss und keine Zusätze enthalten darf.

	Vorgabe
Quelle	Trinkwasser nach lokaler Verordnung
Herstellung	Verdampfung bei mind. 100 °C mittels einer Methode die die Mitnahme von Wasser verhindert
Endotoxine	0,25 EU / mL
Leitfähigkeitsmessung	Entspricht der Vorgabe des USP Kapitels <645>
TOC-Messung	Entspricht der Vorgabe des USP Kapitels <643>
Bedingung	„no added substance“ also keine Korrosionsinhibitoren!

Pure Steam - Monografie der USP [7]

steht die Möglichkeit diese drei Parameter, die im Folgenden genauer vorgestellt werden, online zu bestimmen.

Zuzüglich zu diesen beiden Parametern müssen weitere qualitätsrelevante Parameter überprüft werden, die in den entsprechenden Regularien festgelegt sind. Zum einen sind Anforderungen an das Kondensat des Reindampfes in der Monografie „Pure Steam“ der USP [7] gefordert, diese entsprechen den Anforderungen von Water for Injection (WfI). Das heißt, dass der Endotoxingehalt nicht größer als 0,25 EU / mL sein darf und die Leitfähigkeit und der TOC-Gehalt müssen den Anforderungen der Kapitel <643> und <645> der USP [7] entsprechen. Darüber hinaus sind in der Norm DIN EN 285 [1] und in der Norm DIN 59850 [2] Vorgaben über die Reindampfqualität festgelegt. In diesen beiden Normen werden zusätzlich zur Überprüfung des Kondensats noch Grenzwerte für die Eigenschaften des Dampfes angeben. Die zu untersuchenden Parameter sind: Überhitzung, Trockenheit und nichtkondensierbare Gase. Die Prüfungen können entweder mit der in der DIN EN 285 [1] beschriebenen offline-Methode, oder jedem vergleichbarem Messsystem durchgeführt werden. Bei den verfügbaren, alternativen Systemen besteht

Überdruck [bar]	Temperatur [°C]	Enthalpie Wasser [kJ/kg]	Verdampfungsenthalpie [kJ/kg]	Enthalpie Dampf [kJ/kg]	Volumen Dampf [m³/kg]	Dichte Dampf [kg/m³]
0	99,6	417,5	2257,9	2675,4	1,69	0,59
1	120,2	504,7	2201,6	2706,3	0,89	1,13
1,5	127,4	535,3	2181	2716,4	0,72	1,39
2	133,5	561,4	2163,2	2724,7	0,61	1,65
2,5	138,9	584,3	2147,4	2731,6	0,52	1,91
3	143,6	604,7	2133	2737,6	0,46	2,16
3,5	147,9	623,2	2119,7	2742,9	0,41	2,42

## Messungen gemäß der DIN EN 285

### Messungen gemäß der DIN EN 285

#### Nichtkondensierbare Gase

Die nichtkondensierbaren Gase (NKG) verhindern einen direkten Kontakt des Dampfes mit dem Sterilisiergut und machen eine vollständige Sterilisation unmöglich. Während des Prozesses soll der Dampf kondensieren

und mit der dabei übertragenden Enthalpie mögliche vorhandene Biomasse zerstören. NKGs wirken wie ein Isolator und verhindern die direkte Energieübertragung durch Ausbildung von Gaschichten oder Taschen. NKGs werden durch das Speisewasser eingebracht, speziell wenn keine Entgasung vorgeschaltet ist. Dies wird gerade dann begünstigt, wenn sich das Speisewasser über einen längeren Zeitraum in einem Lager und Verteilsystem befindet, das zur Atmosphäre geöffnet ist. Durch die permanente Umwälzung und den Einsatz von Sprühkugeln kann sich Luft,

insbesondere CO<sub>2</sub>, im Speisewasser lösen. In der unten abgebildeten Tabelle sind die potenziell auftretenden NKGs zusammengefasst. Gemessen werden die NKGs am höchsten Punkt des Verteilsystems, da sich an dieser Stelle Gasaschen vermehrt ausbilden können. Der Dampf soll maximal einen Volumenanteil von 3,5 % NKGs im Kondensat haben.

	Beschreibung
Ort	Am höchsten Punkt des Verteilsystems
Frequenz	Laut HTM 2010: im Rahmen der jährlichen Validierung der Sterilisatoren
Grenzwert	3,5 %
Methode	Bürettenmethodik wie in DIN 285, Abschnitt 22.1 beschrieben oder vergleichbar

Gasart	Ursprung	Auswirkung	Beseitigung
Luft ca. 80 % N <sub>2</sub> & 20 % O <sub>2</sub>	Im Dampferzeuger und -Leitungen vor Inbetriebnahme	NKG-Peak nach Anfahren der Anlage	Spülen der Leitungen durch Dampfabnahme
Luft ca. 80 % N <sub>2</sub> & 20 % O <sub>2</sub>	Gelöste Luft im Speisewasser	NKG-Peaks nach Speisewasserzufuhr	Entgasung des Speisewassers
CO <sub>2</sub>	„hartes Wasser“ $\text{Ca}(\text{HCO}_3)_2 \rightarrow \text{CaCO}_3 + \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$	NKG-Peaks nach Speisewasserzufuhr	Enthärtung durch Ionenaustauscher
H <sub>2</sub>	Korrosion von Metallen, <u>Roughing</u>	Kleinste Mengen an NKG	Chloride und Chelatbildner entfernen
Überhitzter Dampf	Druckreduzierung	Dampf kann nicht kondensieren	Kühlen

## Messungen gemäß der DIN EN 285

### Trockenheit

Dampf mit einem hohen Anteil an Kondensat (Nassdampf) reduziert die übertragene Energie während des Sterilisationsprozesses und führt nebenbei zu einer unerwünschten hohen Befeuchtung des Sterilgutes. Konstruktiv durch die Tröpfchenabscheider bedingt, ist der Dampf direkt nach dem Erzeuger trocken und gesättigt. Bei Fehlfunktionen dieser Abscheider kann durch eine unzureichende Abscheidung Kondensat mitgerissen werden. Dies führt nicht nur zu Nassdampfbedingungen, sondern birgt auch das Risiko, dass Endotoxine mitgeführt werden. Weitere Nassdampfbildung kommt durch Kondensation im Verteilsystem zustande. Daher haben die Dimensionierung, die Isolierung und die Entwässerung des Verteilsystems einen großen Einfluss auf die Trockenheit. Die Messung sollte nahe am Verbraucher durchgeführt werden. Als Akzeptanzkriterium gibt die DIN EN 285 [1] einen Trockenheitswert von 0,95 für Metallbeladungen und 0,9 für die restlichen Beladungen an.

	Beschreibung
Ort	Am Sterilisator-Nächsten Punkt des Verteilsystems
Frequenz	Laut HTM 2010: im Rahmen der jährlichen Validierung der Sterilisatoren
Grenzwert	0,95
Methode	Methode wie in DIN 285 Abschnitt 22.2 beschrieben oder vergleichbar

### Überhitzung

Überhitzter Dampf kann beim Sterilisationsvorgang nicht kondensieren, sondern muss sich erst bis auf den Siedepunkt abkühlen. Vorher kann keine Kondensationsenthalpie an das Sterilisiergut abgegeben werden und der überhitze Dampf verhält sich wie heiße Luft. Für eine erfolgreiche Sterilisation wären entweder eine längere Verweilzeit oder höhere Temperaturen nötig. Überhitzter Dampf kann aufgrund von großem Druckabfall im Verteilsystem oder im Sterilisator entstehen. Bei einer Druckerniedrigung bleibt die Gesamtenthalpie gleich. Diese Energieerhaltung führt erst zu einer kompletten Verdampfung von möglichem Kondensat und, nachdem Sattedampfbedingungen erreicht sind, zu einem Anstieg der Temperatur. Die Überhitzung von frei in die Atmosphäre ausströmendem Dampf darf maximal 25 K betragen.

	Beschreibung
Ort	Am Sterilisator-Nächsten Punkt des Verteilsystems
Frequenz	Laut HTM 2010: im Rahmen der jährlichen Validierung der Sterilisatoren
Grenzwert	25 K (im Normalfall 125 °C)
Methode	Temperaturmessung von entspannten Dampf wie in DIN 285 beschrieben oder vergleichbar

## Verteilnetz

### Verteilnetz

Im Reindampfverteilstück liegt, bedingt durch das kompressible Medium Reindampf, eine Expansionsströmung vor. Dabei nimmt der Druck aufgrund von Reibungsverlusten im Rohrleitungsverlauf ab. Eine Übersicht über Druckverluste im idealen System ist in der nebenstehenden Tabelle wiedergegeben. Die Dampfgeschwindigkeiten liegen bei 25-40 m/s.

Dampfmenge [kg/h]	Dampfdruck [bar <sub>a</sub> ]	Nennweite [mm]	Druckabfall [bar/100m]
100	2	32	0,20
500	2	80	0,07
1.000	2	100	0,07
100	10	20	0,70
500	10	40	0,50
1.000	10	65	0,02

Die Rohrleitung dehnt sich bei der Inbetriebnahme aufgrund des Aufheizens aus. Diesem Effekt muss bei der Planung Rechnung getragen werden, da es sonst zu Spannungen im Verteilstück kommen kann. Die Halterungen eines Reindampfverteilstückes müssen bei geraden Strecken eine axiale Verschiebung zulassen. In längeren Leitungsabschnitten müssen zusätzlich Dehnungsausgleicher installiert werden. Diese müssen so konstruiert sein, dass sich keine Tiefpunkte bilden. Festpunkte sind so zu montieren, dass die Rohrbewegung keinen Schaden anrichten kann. Um Energieverluste, Kondensatbildung und eine Gefährdung von Mitarbeitern zu minimieren, muss das Verteilstück isoliert werden. Die Isolierung erfolgt im Technikbereich aluminiumkaschiert und im Reinraumbereich als Rohr-in-Rohr-System.

### Kondensat

Da es sich bei Dampfleitungen nicht um adiabatische Systeme handelt, wird immer ein Teil des Dampfes kondensieren und muss aus dem Verteilstück abgeführt werden. Gerade beim Anfahren wird eine große Menge von Dampf in dem noch nicht erhitzten Verteilstück kondensieren. Das Verteilstück muss so konstruiert sein, dass das Kondensat komplett ablaufen kann. Die Abscheidung erfolgt über Kondensatableiter, von denen unterschiedliche Konstruktionen auf dem Markt erhältlich sind. Die Kondensatableiter müssen an allen Tiefpunkten des Verteilstückes installiert werden. Das Gefälle der Rohrleitung zu den Tiefpunkten sollte nicht kleiner als 1% sein. Das Kondensatnetz, das an das Reindampfsystem angeschlossen ist, sollte drucklos ausgeführt werden.

### Entlüften

Beim abgeschalteten Reindampfsystem befindet sich hauptsächlich Luft im gesamten Verteilstück. Beim Anfahren wird diese aufgrund des Druckanstieges komprimiert. Der Anteil der nichtkondensierbaren Gase darf wie in der DIN EN 285 [1] beschrieben einen Maximalanteil von 3,5 % haben. Über einen Entlüfter kann die im System befindliche Luft ausgetragen werden. Eine Vermischung von Dampf und Luft lässt sich durch eine zeitnahe Entlüftung nach dem Anfahren verhindern.

---

## Literaturverzeichnis

- [1] DIN EN 285: *Sterilisation - Dampf-Sterilisatoren - Groß-Sterilisatoren*, Deutsche Fassung EN 285:2006 + A2:2009, August 2009
- [2] DIN-Reihe 58950: *Sterilisation - Dampf-Sterilisatoren für pharmazeutische Sterilisiergüter*, 2011
- [3] DIN EN ISO 17665-1: *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge - Feuchte Hitze - Teil 1: Anforderungen an die Entwicklung, Validierung und Lenkung der Anwendung eines Sterilisationsverfahrens für Medizinprodukte*, Deutsche Fassung EN ISO 17665-1:2006, November 2006
- [4] ISO 13824: *Bases for design of structures - General principles on risk assessment of systems involving structures*, 42 Seiten, November 2009
- [5] EU Guidelines to Good Manufacturing Practice, Volume 4, Annex 1: *Manufacture of Sterile Medicinal Products*, European Commission, 25 November 2008 (rev.), Brüssel
- [6] ISPE Baseline® Guide, Volume 4: *Water and Steam Systems (Second Edition)*, Department of health and human services, 01 November 2011, Florida
- [7] The United States Pharmacopeia, 35<sup>th</sup> Edition and The National Formulary, 30<sup>th</sup> Edition, Rockville 2011
- [8] WHO Technical Report Series, No. 929, Annex 3: *Good Manufacture Practices: water for pharmaceutical use*, World Health Organization, 2005



## Notizen

---

## Notizen

---

---

## Impressum

---

Dr. Alexander Gierse  
Dohm Pharmaceutical Engineering  
Machandelweg 7  
14052 Berlin  
email: [alexander.gierse@dphe.de](mailto:alexander.gierse@dphe.de)

Unser Leistungsspektrum



CONSULTING  
ENGINEERING

KONZEPTE  
BAULEITUNG  
ABNAHMEN

QUALIFIZIERUNGEN

ANLAGEN  
HVAC  
REINSTMEDIEN

AKKREDITIERTER PRÜFDIENST

REINRAUMQUALIFIZIERUNG  
SATTDAMPFPRÜFUNGEN NACH DIN 285  
DRUCKGASANALYTIK  
KALIBRIERUNG

VALIDIERUNGEN

PROZESS  
REINIGUNG  
OPTIMIERUNG

TROUBLE SHOOTING

RISIKOANALYSEN  
STATISTISCHE VERSUCHSPLANUNG  
PROZESSANALYSEN

SCHULUNGEN

## **DOHM Pharmaceutical Engineering**

Machandelweg 7  
D-14052 Berlin  
Germany

Knollstraße 50  
D-67061 Ludwigshafen  
Germany

Parkstraße 46  
D-61476 Kronberg  
Germany

Tel.: +49-30-300 964-0  
Fax: +49-30-300 964-29  
E-Mail: [info@dphe.de](mailto:info@dphe.de)

+49-621-589 1554  
+49-621-566 4263

+49-6173-325 12-61  
+49-6173-325 12-41  
[www.dphe.de](http://www.dphe.de)