

Membranbasierte WFI-Erzeugung

Eine Case Study bei der CO.DON AG, Leipzig

Dipl.-Ing. Ulrich Träger

Wilhelm Werner GmbH, Leverkusen

Nach einem lang anhaltenden Prozess hat das European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare (EDQM) im April 2015 den Entwurf der neuen Ph. Eur. Monografie (0169) für „Wasser für Injektionszwecke (WFI)“ veröffentlicht. Seit Apr. 2017 ist nun auch das „kalte Membranverfahren“ zur Herstellung von WFI neben der klassischen Destillation in Europa zugelassen. Auf diesen Moment hat Europa lange gewartet.

Die letzte entscheidende Veränderung im Pharmawassermarkt brachte im Jahr 2002 die Monografie Nr. 1972: Damals wurde die Qualität „Water Highly Purified“ eingeführt und auch für den Final Rinse sowie andere hochsensible Applikationen zugelassen. Allein diese Novellierung hat für viele Herstellungsbetriebe enorme wirtschaftliche Vorteile gebracht, da diese Qualität über das Membranverfahren sicher und ökonomisch hergestellt werden konnte.

Jetzt wird die Pharmawasseraufbereitung abermals vor neue Herausforderungen gestellt: WFI darf durch Reverse Osmose (RO) in Verbindung mit anderen Verfahrensschritten wie Elektrodeionisierung (CEDI) und der Ultrafiltration (UF) oder Nanofiltration (NF) produziert werden als vollwertige Alternative zur klassischen Destillation.

Anbieter von Wasseraufbereitungsanlagen mit langjähriger Erfahrung in der Membrantechnik (RO; UF) können jetzt ihre Kompetenz also auch bei der Herstellung von WFI einbringen. Speziell diese Anbieter können nun an eine über 25 Jahre andauernde Erfolgshistorie mit membranbasierten WFI-Anlagen anknüpfen.

Regularien zur Herstellung von WFI

Die neue Monografie (0169) der Europäischen Pharmakopöe (Ph. Eur.) nennt erstmalig alternative Aufbereitungsverfahren für WFI neben der Destillation (Abb. 1).

Reinstwasserexpertise ist gefragt

Dass mit den o. a. Verfahren (RO; EDI; UF; NF) eine Wasserqualität erzeugt werden kann, die noch weit über jener des WFI liegt, können Anbieter von Reinstwasseranlagen

durch jahrzehntelange Erfahrung in der Halbleiterindustrie belegen: Die dort geltenden Anforderungen an maximale Keimzahlen und TOC-Werte sind deutlich strenger als die aktuellen Grenzwerte für WFI: Während in der Halbleiterindustrie Keimzahlen von < 1 KBE/1 000 ml und ein TOC von < 1 ppb notwendig ist, schreibt das Ph. Eur. für WFI „nur“ Keimzahlen von < 10 KBE/100 ml und einen TOC < 500 ppb vor.

Aufgrund der einhergehenden Unsicherheit im Umgang mit der Änderung der Monografie wurden in einem Q&A-Dokument der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) ergänzend zur Monografie grobe Leitlinien für die technische Umsetzung einer WFI-Erzeugung gesetzt. Jedoch bieten Leitlinien lediglich richtungsweisende Verfahrensschritte und Empfehlungen, nicht aber Detailvorgaben über Betrieb und Monitoring einer Aufbereitungsanlage.

Bei der Aufbereitung von WFI stellt die Sicherheit des Patienten das oberste Gebot dar, weshalb nun die Gefahrenreduzierung für den Menschen in den absoluten Mittelpunkt rückt. Die Konfiguration der einzelnen Verfahrensschritte hängt, wie bei allen pharmazeutischen aber auch industriellen Wasseraufbereitungsanlagen, maßgeblich von der eingespeisten Trinkwasserqualität ab. Während deren *chemische* Parameter schon seit langem beherrschbar sind, gilt es nun die *mikrobiologische* Sicherheit in der kompletten Systemlinie unter allen Umständen zu gewährleisten und zwar vom

Wasser für Injektionszwecke als Bulk

Herstellung

Wasser für Injektionszwecke als Bulk wird gewonnen aus Wasser, das den von der zuständigen Behörde festgelegten Anforderungen an Trinkwasser entspricht, oder aus gereinigtem Wasser.

Es wird hergestellt durch

- Destillation in einer Apparatur, bei der die mit dem Wasser in Kontakt kommenden Teile aus Neutralglas, Quarzglas oder einem geeigneten Metall bestehen und die mit einer Vorrichtung versehen ist, die ein Mitreißen von Wassertröpfchen effektiv verhindert, oder
- einen der Destillation gleichwertigen Reinigungsprozess. Eine einstufige oder zweistufige Umkehrosmose in Verbindung mit anderen geeigneten Techniken, wie Elektrodeionisation, Ultrafiltration oder Nanofiltration, ist geeignet. Vor der Implementierung wird die Kontrollbehörde des Herstellers informiert.

Abbildung 1: Auszug Ph. Eur. 9.1/0169 „Herstellung von Wasser für Injektionszwecke als Bulk“

Trinkwassereingang bis hin zur letzten Entnahmestelle. Als maßgebliche Risikofaktoren benennt die EMA hier die mikrobiologische Belastung (bis hin zur Biofilmbildung), Temperaturanstieg und Total Organic Carbon (TOC)-Wert. Die Biofilmbildung wird dabei als Hauptrisiko eingestuft, da ein „kaltes“ Verfahren erfahrungsgemäß ein mikrobiologisches Wachstum bedingen kann.

Die Schlussfolgerung lautet, dass ein membranbasiertes WFI-System so zu konstruieren und betreiben ist, dass dieses Risiko mit allen Mitteln ausgeschlossen wird. Weiterhin wird eine Kontrollstrategie gefordert, die fundiert auf eine Risikoanalyse eingeht, um potenzielle Risiken in Design und Betrieb zu identifizieren und ent-

sprechende Maßnahmen einzuleiten. Somit empfiehlt es sich, dass Betreiber und Anlagenbauer vorzugsweise gemeinsam die Risikoanalyse erstellen und das Basic Design der neuen WFI Erzeugeranlage definieren.

Ein ebenfalls hervorzuhebender Punkt des Q&A-Dokuments ist die laut EMA bislang unzureichende Online-TOC-Messung: Erfahrungen zeigen, dass im Wasser bei TOC Werten < 10 ppb aus Nährstoffmangel fast kein mikrobiologisches Wachstum mehr möglich ist. Membranbasierte PW- / HPW- und WFI-Anlagen erzeugen heute bereits ein Produktwasser mit < 30 ppb TOC. Um das Risiko weiter grundsätzlich zu minimieren, liegt die Empfehlung nahe, TOC-Messungen nun nicht mehr nur im Endprodukt, also dem WFI, sondern schon an früheren relevanten Stellen im Aufbereitungsprozess vorzunehmen. Dies ist allerdings in der Praxis mit erheblichen Kosten für Equipment, Automatisierung u. a. verbunden.

Lösungsansätze für Anlagendesign und Betrieb

Da sich aus dem EMA-Papier keine konkrete Beschreibung zur Konstruktion von membranbasierten WFI-Anlagen ableiten lässt, haben sich im Okt. 2017 ca. 50 Fachleute (Betreiber, Anlagenbauer und Con-

sultants) aus der Branche zu einem Workshop der ISPE-Affiliate D/A/CH (Regional Community of Practice „Pharmawasser- und Dampfsysteme“) getroffen. In Expertengruppen legten sie mit ihrem gebündelten Fachwissen die wichtigsten Punkte für den Entwurf einer Richtlinie zum Design und Betrieb einer membranbasierten WFI-Erzeugeranlage fest. In einem weiteren Meeting im Rahmen der Fachmesse „LOUNGES“ (Febr. 2018, Karlsruhe) wurde eine Verabschiedung des finalen Dokuments für Mitte/Ende 2018 beschlossen.

Risikominimierung mit der richtigen Vorbehandlung

Das zitierte EMA-Q&A-Dokument weist im Kontext mikrobiologischen Wachstums explizit auf das „richtige Design der Vorbehandlung“ hin. In Abhängigkeit zur Trinkwasserqualität sei u. U. bereits hier ein Online-TOC-Monitoring einzusetzen und das aus gutem Grund:

Über 80 % der produktberührenden Oberflächen sind allein in der Vorbehandlung zu finden – also noch vor der Reversen Osmose und somit vor der ersten echten Membranbarriere. Tatsächlich weisen PW- und WFI-Membrananlagen extrem große, technisch notwendige Oberflächen auf. Die Abb. 2 veran-

Komponente	Bauteil	Material	Oberfläche
Vorbehandlung Enthärtung	Ionentauscher (2 x 50 l)	Copolymere	500 m ²
Reverse Osmose	Membran (5 St.)	Polysulfon/Polyamid	40 m ²
Membrantgasung	Membran (1 St.)	Polypropylene	20 m ²
CEDI Modul	Membran/Tauscher (1 St.)	PS/PA, Copolymere	24 m ²
UF-Modul	Membran (1 St.)	Polyethersulfon	8,0 m ²
Ventile	Membranen (10 St.)	EPDM	0,04 m ²
Rohrleitung	Druckbehälter/-rohre	316L	4,4 m ²
Gesamtanlage WFI		100 %	596,44 m²
Vorbehandlung TW		> 80 %	500,00 m²

Abbildung 2: Oberflächenberechnung einer membranbasierten WFI-Anlage für 1 000 l/h; produktberührende Oberflächen in der Vorbehandlung einer WFI-Anlage mit 1 000 l/h stellen > 80 % der Gesamtoberfläche dar (Quelle: Werner GmbH).

Zur Verwendung mit freundlicher Genehmigung des Verlages / For use with permission of the publisher

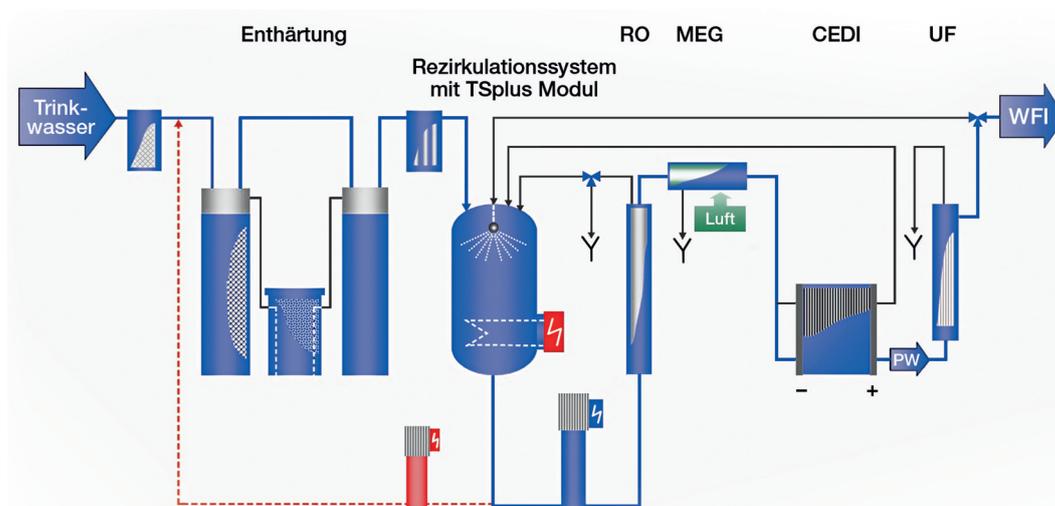


Abbildung 3: Schematisierter Aufbau einer membranbasierten WFI-Erzeugeranlage (Quelle: Werner GmbH).

schaulich dies anhand des Beispiels einer WFI-Anlage für 1 000 l/h.

Somit sind GMP-relevante Maßnahmen zwingend bereits ab dem Trinkwasseranschluss umzusetzen, d. h. auch das Design der gesamten Vorbehandlung ist so auszuführen, dass das Gefährdungsrisiko für den Menschen mit größtmöglicher Sicherheit ausgeschlossen wird. Das bedeutet konkret für das Anlagendesign (Abb. 3) vor der ersten Membranstufe:

- Die gesamte Vorbehandlung (Enthärtungsanlage; Feinfilter; ggf. UV-Desinfektion und ggf. Trinkwasser-UF) muss zwingend *thermisch sanitisierbar* sein. Alternative chemische Verfahren bieten keinesfalls die nötige Sicherheit.
- *Serielle Verschaltung* der Enthärtungsanlage zur permanenten Durchströmung beider Tauscher verhindert mikrobiologisches Wachstum durch Stagnation. Bei geeigneter Trinkwasserqualität empfiehlt sich die Substitution der Enthärtungsanlage durch Härtestabilisatoren (drastische Reduktion der produktberührten Oberflächen).
- *Zyklische Ozonisierung der Enthärtungsanlage* bis 100 ppb (nur möglich bei ozonisierter Kaltlagerung des WFI).
- *Zyklische SDI-Messung und ggf. TOC-Online-Messung* bei kritischer Trinkwasserqualität (Oberflächenwasser u. a.)

- Grundsätzliche Einhaltung der 3d-Regel (sofern anwendbar)
- Entsprechende Rohrleitungsdimensionierung für eine turbulente Strömung ($Re > 10\,000$)

Nach der dezidierten Trinkwasserkonditionierung durch die vorbeschriebenen Maßnahmen haben sich weitere, sicherheitsrelevante Aufbereitungsschritte erfolgreich in HPW-Systemen etabliert. Anbieter von Pharmawasseranlagen mit Membrantechnik können hier auf signifikante Erfahrungen zurückgreifen.

WFI Erzeugeranlage – Empfehlung des Anlagenbaus

Zur Aufbereitung von kaltem WFI kann in > 95 % aller Fälle die bereits in HPW-Erzeugeranlagen etablierte Verfahrenstechnik (RO; MEG; CEDI; UF) herangezogen werden. Obwohl eine Membrananlage technisch niemals wirklich restlosentleerbar konstruiert werden kann, müssen auch hier einige wichtige Designkriterien berücksichtigt werden:

- *Komplette thermische Sanitisierung* des Gesamtsystems bei > 80 °C
- *Geeignete Werkstoffwahl*: Neben Edelstahl 316l bietet sich auch PVDF-HP mit wesentlich besseren, physiologischen Eigenschaften an; die hydrophobe Oberfläche von PVDF reduziert nachweislich eine Biofilmbildung

- *Hochdruckpumpe mit Frequenzumformer* zur Leistungsanpassung der Erzeugeranlage (längere Laufzeit der Erzeugeranlage)
- *Reverse-Osmose (RO)-Membranen im Full-Fit-Design* (z. B. TurboClean® oder HYPERSHELL™) zur Vermeidung von Tot-Zonen zwischen Membran und Druckrohr
- *Membrantgasung (MEG)* bei höheren CO₂ Konzentrationen (ab ca. 8 ppm) im Trinkwasser
- *Elektrodeionisation (CEDI)* mit mindestens 100 möglichen thermischen Sanitisierungszyklen über den Life-Cycle
- *Ultrafiltration (UF)* mit < 10 000 Dalton Cut-Off, vorzugsweise Hohlfasermembranen (Integritätstest) im Crossflow-Betrieb
- *Automatisiertes Monitoring* (je nach Trinkwasserherkunft sowohl Vorbehandlung als auch Erzeugeranlage) nicht nur für die qualitätsrelevanten Parameter, sondern auch z. B. TOC nach Enthärtung (Oberflächenwasser)

Kaltes WFI bei CO.DON AG

Die CO.DON AG entwickelt, produziert und vertreibt körpereigene Zelltherapien zur minimal-invasiven Reparatur von Knorpeldefekten im Knie nach traumatischen oder degenerativen Defekten.

Spherox ist ein Zelltherapieprodukt, das ausschließlich patientenei-

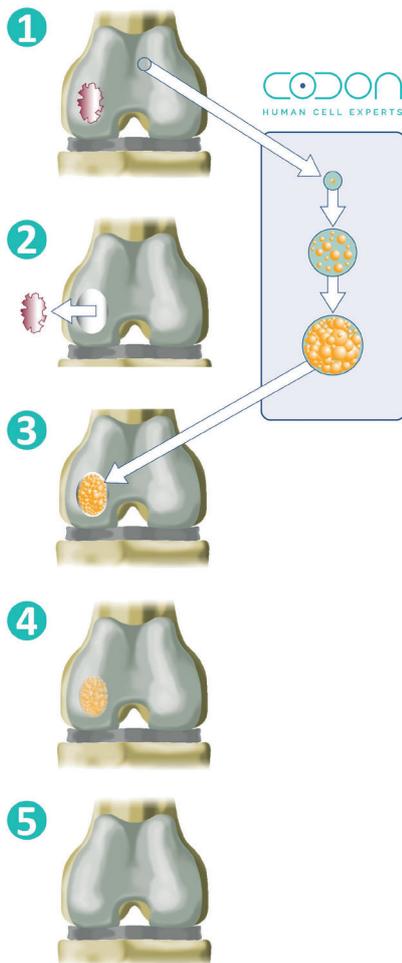


Abbildung 4: Schematische Darstellung der Knorpelentnahme (Quelle: CO.DON AG).

gene Knorpelzellen („autologe Chondrozyten“) verwendet. Die Behandlung wurde in über 200 Kliniken zur Behandlung von mehr als 14 500 Patienten eingesetzt. Im Juli 2017 erhielt das Unternehmen die EU-Zulassung für Spherox.

■ Gelenkerhalt vor Gelenkersatz

Schmerzen im Kniegelenk entstehen oft durch einen Knorpelschaden. Unbehandelt wird er im Laufe der Zeit größer – das Gelenk verschleißt, bis oftmals nur noch das künstliche Kniegelenk hilft. Die CO.DON AG züchtet körpereigene Zellkonstrukte (Abb. 4), die sich aktiv in das defekte Knorpelgewebe integrieren und dieses erneuern. Dabei kommen keine fremden oder künstlichen Materialien in den Körper:

1. Entnahme einer gesunden Knorpelbiopsie an einer wenig bis gar nicht belasteten Stelle (dient als Ausgangsmaterial für den Herstellprozess)
2. Entfernung des defekten Knorpelgewebes und Applikation (arthroskopisch, teiloffen, offen) von Spherox-Produkt unter Zuhilfenahme eines co.fix®-Applikators
3. Sphäroide haften innerhalb von 10-20 min am trockenen subchondralen Knochen (keine weitere Defektdeckung notwendig)
4. Sphäroide synthetisieren extrazelluläre Hyalin-ähnliche Knorpelmatrix, die den Knorpeldefekt füllt

Die Verarbeitung der Zellen und Herstellung der Transplantate erfolgt in Isolatoren, die sich in einem Reinraum befinden. Die zur Zellkultivierung benötigten Inkubatoren sind vom Isolatorsystem entkoppelt und können über ein spezielles α/β -Port-System steril an den Isolator angeschlossen werden.

Die Inkubatoren verbleiben während der Zellinkubation im Laborbereich in den dafür vorgesehenen Stationen (Docking-Station). Hier liegen ebenfalls alle relevanten Medien (WFI, Reinstgas, Druckluft, Wärme) für die Zellversorgung vor (Feuchte, Temperatur, CO₂). Zusätzlich sind alle Isolatoren und Inkubatoren mit H₂O₂ sterilisierbar. Während des Verbleibs in der Docking-Station erfolgt kein Eingriff in die Inkubatoren, diese sind steril verschlossen.

Warum WFI

Die benötigte Wasserqualität richtet sich nach der Verwendung und wird innerhalb Europas durch die EMA geregelt. Aus dem Dokument „note for guidance on quality of water for pharmaceutical use“ (EMA London 2002) lässt sich für alle sterilen, parenteralen Produkte/Prozesse als erforderliche Qualität für pharmazeutisches Wasser WFI ableiten (Abb. 5).

Da das Wasser im Inkubator mit 140 °C verdampft wird, ist mit einem keimfreien Kondensat zu rechnen. Ohne echte Tröpfchenabscheidung – wie diese z. B. in der Destillation gegeben ist – können jedoch Pyrogene/Endotoxin nicht wirkungsvoll abgeschieden werden.

Die Entscheidung, diese Prozesse in Zukunft mit einer membranbasierten WFI Anlage zu betreiben, wurde seitens der CO.DON AG vor allem durch folgende Aspekte unterstützt:

- Positive Erfahrungspotenzial (mehr als 15 Jahre) aus > 100 HPW

Table 1: Sterile Medicinal Products

Sterile medicinal products	Minimum acceptable quality of water
Parenteral	WFI
Ophthalmic	Purified
Haemofiltration Solutions	WFI
Haemodiafiltration Solutions	WFI
Peritoneal Dialysis Solutions	WFI
Irrigation Solutions	WFI
Nasal/Ear Preparations	Purified
Cutaneous Preparations	Purified

Abbildung 5: Auszug aus dem Dokument „note for guidance on quality of water for pharmaceutical use“ (EMA London 2002).



Abbildung 6: Membranbasierte, kalte WFI Erzeugeranlage 100 l/h (Quelle: Werner GmbH).



Abbildung 7: WFI-Lager- und -Verteilssystem 80 °C (Quelle: Werner GmbH).

Anlagen im Gebiet DACH (HPW ist die identische Wasserqualität zu WFI)

- state of the art technology / Als Basis der WFI-Erzeugung wurde ein 2-stufiges Membransystem in

thermisch sanitisierbarer Ausführung empfohlen.

- state of the art technology / Als Basis der WFI-Lagerung und -Verteilung wurde eine Heißlagerung bei 80 °C und eine heiße Entnah-

me (analog der etablierten Lager- und Verteilsystem der thermischen Destillation) empfohlen.

- 35 % geringere Investitionskosten gegenüber der Destillation (PW System mit elektrischer 4-Kolonnendestille gegenüber membranbasiertem WFI System)
- 52 % geringere Betriebskosten gegenüber der Destillation (PW System mit elektrischer 4-Kolonnendestille gegenüber membranbasiertem WFI System)

Der Qualifizierungsprozess für kaltes WFI bei der CO.DON AG

Grundlage der DQ bildet die FMEA-Risikoanalyse, die den Anlagenaufbau weitgehend vorgibt, ggf. Risikopotenziale können im Vorfeld erkannt und geeignete Maßnahmen implementiert werden. Diese Dokumente wurden zusammen mit P&ID, Stückliste, Datenblättern, HDS, FDS und Prozessbeschreibung vor Anlagenfertigung durch die CO.DON AG freigegeben. Nach Fertigung der Anlage wurde gemeinsam im FAT die Software in einer Simulation im Detail geprüft, an der Anlage der GMP-gerechte Aufbau, die entsprechenden Werkszeugnisse, EMSR Technik und Messstellen, so dass die weiteren IQ-Testpläne vor Ort auf ein Minimum reduziert werden konnten. Der gesamte Prozess von Installation, Anbindung aller Medien, Inbetriebnahme, IQ, SAT und OQ konnte somit in einem Zeitfenster von 3 Wochen abgebildet werden.

Finaler Anlagenaufbau für kaltes WFI

Der Aufbau der WFI-Anlage (Abb. 6–8) orientiert sich an der etablierten Verfahrenstechnik einer HPW-Anlage sowie der vollständigen Berücksichtigung der Empfehlungen des EMA-Q&A-Dokuments:

- Enthärtungsanlage in serieller Verschaltung zur permanenten Durchströmung beider Filterbe-

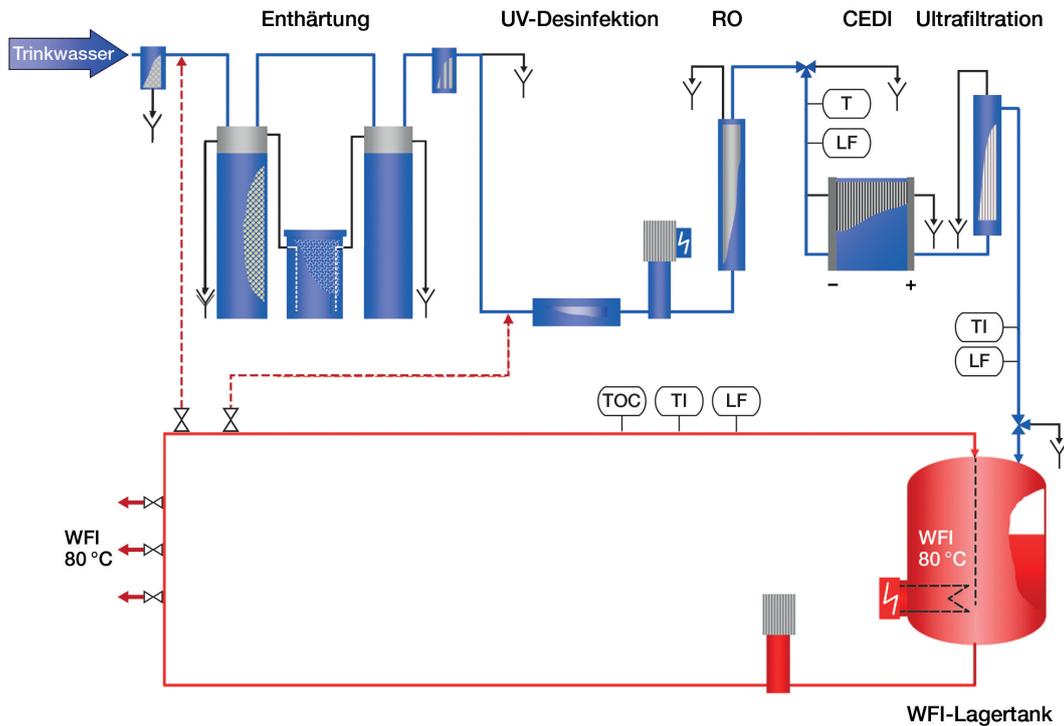


Abbildung 8: Vereinfachtes P&ID WFI-System (Quelle: Werner GmbH).

hälter mit nachfolgendem Partikelfilter 3 µm. Über das heißgehende Lager- und Verteilsystem ist eine zyklische, thermische Sanitisierung (unabhängig von RO, EDI und UF) bei 80 °C sichergestellt (typisch alle 14 Tage)

- UV-Desinfektion (1 200 J/m²) im Zulauf der Reverse-Osmose-Anlage mit der Maßgabe einen ggf. möglichen Biofilmbau auf der Membran unabhängig von der thermischen Sanitisierung im kalten Produktionsbetrieb zu minimieren
- Kalte, membranbasierte WFI Erzeugung (100 l/h) mit folgenden Aufbereitungsschritten: Reverse-Osmose-Anlage RO (einstufig) mit TurboClean®-Membran zur Vermeidung von Totzonen zwischen Membran und Druckrohr (Entsalzung 99 % sowie Abtrennung von Bakterien, Viren, Endotoxin und TOC Reduktion), Elektroionisierung EDI (Feinentzalung bis 0,05 µS/cm und TOC Reduktion), Ultrafiltration 6 000 Dalton Trenngrenze als zweite effektive Membranbarriere

(Abtrennung von Bakterien, Viren und Endotoxin).

Über das heißgehende Lager- und Verteilsystem ist eine zyklische, thermische Sanitisierung (unabhängig von der Enthärtung) bei 80 °C sichergestellt (typisch alle 6 Monate). Zu Zeiten der Nichtentnahme geht die Erzeugeranlage in einen Intervallbetrieb, d. h. alle 30 min wird für 100 s WFI produziert und bei vollem Lagerbehälter verworfen.

- WFI-Lagerbehälter (316 l, elektropoliert) 700 l Nutzvolumen mit elektrischer Beheizung und Isolierung (Heißlagerung bei 80 °C)
- 2 redundante Sterilpumpen (316 l, elektropoliert) mit permanenter Durchströmung der nicht aktiven Pumpe
- Ringleitung (316 l, elektropoliert) mit 16 Zero-Deadleg-Abgangsmembranventilen für die Dockingstation mit je einem Probenahmeventil
- EMSR Technik im Ringrücklauf (Leitfähigkeit, Temperatur, Strömungsgeschwindigkeit und TOC)

Ergebnisse aus den einzelnen Phasen der PQ

Für die einzelnen Phasen der PQ wurde ab Aug. 2019 folgender Bemusterungsplan (Tab. 1) aufgestellt:

Ergebnisse der PQ Phase I

WFI-Erzeugeranlage

Das Trinkwasser wurde zu Beginn der PQ I werktäglich mikrobiologisch gemäß TVO beprobt (überwiegend < 1 KBE/ml). Für das Weichwasser wurde zunächst eine Beprobung nach Ph. Eur. vorgesehen: hier zeigte sich, dass die Ergebnisse aus den beiden Methoden unter Verwendung des sehr mageren R2A Agars (Ph. Eur.) bzw. Hefeextrakt Agars (TVO) nicht vergleichbar sind und deshalb keine Aussage über mikrobiologische Veränderungen des Wassers durch die Enthärtungsanlage zulassen.

Reverse Osmose, Elektroionisierung und Ultrafiltration zeigten erwartungsgemäß keinerlei Auffäl-

■ **Tabelle 1**

Musterzugplan bei der CO.DON AG.

Probenahme	PQ I (1 Monat)	PQ II (2 Monate)	PQ III (9 Monate)
V105 Trinkwasser	werktäglich a	2x wöchentlich a, b	1x wöchentlich a, b
V135 Weichwasser	werktäglich b	2x wöchentlich a, b	1x wöchentlich a, b
V245 Permeat	werktäglich b, c	2x wöchentlich b, c	1x wöchentlich b, c
V360 Diluat	werktäglich b, c	2x wöchentlich b, c	1x wöchentlich b, c
V365 WFI-Erzeuger	werktäglich b, c	2x wöchentlich b, c	1x wöchentlich b, c
V445 Vorlauf Ring	werktäglich b, c	2x wöchentlich b, c	1x wöchentlich b, c
V511 POU (DS10)	werktäglich b, c	2x wöchentlich b, c	1x wöchentlich b, c
V521 POU (DS11)	werktäglich b, c	2x wöchentlich b, c	1x wöchentlich b, c
V531 POU (DS12)	werktäglich b, c	2x wöchentlich b, c	1x wöchentlich b, c
V541 POU (DS13)	werktäglich b, c	2x wöchentlich b, c	1x wöchentlich b, c
V551 POU (ISO 1)	werktäglich b, c	2x wöchentlich b, c	1x wöchentlich b, c
V561 POU (ISO 2)	werktäglich b, c	2x wöchentlich b, c	1x wöchentlich b, c
V571 POU (ISO 3)	werktäglich b, c	2x wöchentlich b, c	1x wöchentlich b, c
V581 POU (DS14)	werktäglich b, c	2x wöchentlich b, c	1x wöchentlich b, c
V591 POU (DS15)	werktäglich b, c	2x wöchentlich b, c	1x wöchentlich b, c
V601 POU (DS16)	werktäglich b, c	2x wöchentlich b, c	1x wöchentlich b, c
V611 POU DS1)	werktäglich b, c	2x wöchentlich b, c	1x wöchentlich b, c
V621 POU (DS2)	werktäglich b, c	2x wöchentlich b, c	1x wöchentlich b, c
V631 POU (DS3)	werktäglich b, c	2x wöchentlich b, c	1x wöchentlich b, c
V641 POU (DS4)	werktäglich b, c	2x wöchentlich b, c	1x wöchentlich b, c
V651 POU (DS5)	werktäglich b, c	2x wöchentlich b, c	1x wöchentlich b, c
V661 POU DS6)	werktäglich b, c	2x wöchentlich b, c	1x wöchentlich b, c
V671 POU (DS7)	werktäglich b, c	2x wöchentlich b, c	1x wöchentlich b, c
V681 POU (DS8)	werktäglich b, c	2x wöchentlich b, c	1x wöchentlich b, c
V691 POU (DS9)	werktäglich b, c	2x wöchentlich b, c	1x wöchentlich b, c
V725 Ringrücklauf	werktäglich b, c, d, e, f	2x wöchentlich b, c, d, e, f	1x wöchentlich b, c, d, e, f
Mikrobiologie nach TVO	a		
Mikrobiologie nach Ph. Eur.	b		
Endotoxin nach Ph. Eur.	c		
TOC Online	d		
Leitfähigkeit Online	e		
Nitrat nach Ph. Eur.	f		

ligkeiten. Hier wurden über die gesamte PQ I Gesamtkeimzahlen von < 1 KBE/100 ml (2 Ausnahmen nach der Reverse Osmose mit 2 bzw. 3 KBE/100 ml) sowie Endotoxinkonzentrationen von < 0,025 IE/ml gefunden.

■ **WFI-Lagerung und -Verteilung**

Die 21 Probenahmestellen der Lagerung und Verteilung wurden werktäglich hinsichtlich Mikrobiologie

und Endotoxin bemustert. Während für die Mikrobiologie alle 462 Ergebnisse mit < 1 KBE/100 ml in der Spezifikation lagen, wurden in der Lagerung und Verteilung 3 der 462 Ergebnisse für den Endotoxingehalt mit 0,6 bis 0,9 IE/ml ermittelt. Da jedoch alle anderen Ergebnisse mit < 0,025 IE/ml mit Faktor 10 unter dem Grenzwert lagen ist hier – zumal am ersten Tag der PQ ermittelt – von einem Probenahmefehler auszugehen.

Die Leitfähigkeit im Ringrücklauf lag in der PQ I konstant bei 0,82 bis 0,83 $\mu\text{S}/\text{cm}$ jeweils bei > 80 °C, der TOC Wert (Online) reduzierte sich in der PQ I von zu Beginn 14 ppb auf 10 ppb. Der nasschemische Test auf Nitrat zeigte bis auf eine Ausnahme mit 1 mg/l täglich Werte von < 0,20 mg/l sodass auch die Ausnahme als Probenahme und/oder Laborfehler einzustufen ist – zumal die parallele Leitfähigkeitsaufzeichnung keinen Anstieg verzeichnete.

Ergebnisse der PQ Phase II

■ WFI-Erzeugeranlage

Aus den Ergebnissen der PQ I wurden für die PQ II folgende Maßnahmen eingeleitet:

- Reduzierung des Sanitisierungsintervall der Enthärtung von 4-wöchentlich auf 2-wöchentlich
- Beprobung des Trinkwassers zusätzlich informativ gemäß Ph. Eur.
- Beprobung des Weichwassers gemäß TVO und informativ weiterhin gemäß Ph. Eur. Im Ph. Eur. ist keine Beprobung für Trinkwasser festgeschrieben, jedoch sagt die Monografie 9.1/0169 ganz klar: „Wasser für Injektionszwecke als Bulk wird gewonnen aus Wasser, das den von der zuständigen Behörde festgelegten Anforderungen an Trinkwasser entspricht oder aus gereinigtem Wasser.“

Sowohl Trinkwasser als auch Weichwasser wurden im Rahmen der PQ II je 2x wöchentlich mikrobiologisch gemäß TVO und Ph. Eur. untersucht. Erneut zeigten sich analog PQ I bei der Beprobung nach Ph. Eur. höhere Werte während die Ergebnisse gemäß Trinkwasserverordnung mit < 1 KBE/ml kein Wachstum zeigten.

■ Beprobung von Trink- und Weichwasser gemäß TVO oder Ph. Eur.?

Die Literatur konnte auf diese Frage keine eindeutige Antwort liefern. Aus diesem Grund entschied man sich einer Expertise aus der Praxis zu bedienen: Nach Rücksprache mit einem sehr erfahrenen Mikrobiologen aus einem führenden pharmazeutischen Unternehmen wurde folgende Erkenntnis gewonnen:

„Hefe-Extrakt Agar (TVO) ist ein sogenanntes Vollmedium, d. h. es enthält unspezifische Kohlenstoffquellen in hoher Konzentration die von vielen Mikroorganismen genutzt werden können, nur leider nicht von Wassermikroorganismen und vor allem dann nicht, wenn die schon an niedrigere Kohlenstoffgehalte adaptiert sind. Im Gegensatz dazu ist R2A Agar (Ph. Eur.) in der Nährstoffkonzentration stark reduziert (nur ca. 10 % zu einem gängigen Vollmedium) und deshalb viel besser geeignet für die Analyse von Wassermikroorganismen und zeigt speziell mit Trinkwasser aber auch mit enthärtetem Wasser deutlich höhere Wiederfindungsraten. Ich kann diese Beobachtung auch aus den eigenen Analysen bestätigen. Wir analysieren Trinkwasser nach TVO und informativ nach Ph. Eur. Die Keimzahlen sind deutlich höher mit R2A wohingegen der Hefe-Extrakt Agar praktisch kein Wachstum aufweist.“ (Quelle: Zitat von Dr. Hans-Joachim-Anders, Novartis Pharma Stein AG)

Reverse Osmose, Elektroionisierung und Ultrafiltration zeigten analog der PQ I keinerlei Auffälligkeiten. Hier wurden bis zum Zeitpunkt der Einreichung dieses Beitrags im Nov. 2019 Gesamtkeimzahlen von < 1 KBE/100 ml sowie Endotoxinkonzentrationen von < 0,025 IE/ml gefunden.

■ WFI-Lagerung und -Verteilung

Die 21 Probenahmestellen der Lagerung und Verteilung wurden gemäß Probenahmeplan alle 2 Werkzeuge hinsichtlich Mikrobiologie und Endotoxin bemustert. Bis zum Zeit-

punkt der Einreichung dieses Beitrags im Nov. 2019 wurden insgesamt 84 Proben bemustert. Alle Proben lagen mit < 1 KBE/100 ml und < 0,025 IE/ml innerhalb der Spezifikation für WFI.

Die Leitfähigkeit im Ringrücklauf lag in der PQ II konstant bei 0,79 bis 0,85 µS/cm jeweils bei > 80 °C, der TOC-Wert (Online) pendelte sich bei 8–11 ppb ein. Der nasschemische Test auf Nitrat zeigte Werte von < 0,20 mg/l gemäß Spezifikation.

Fazit

Wie bereits seit 2002 mit HPW-Anlagen bewiesen, lässt sich WFI auch kalt mit der Membrantechnik aufbereiten. Ökonomisch für den Betreiber und sicher für den Patienten. Wird das membranbasiertes WFI-System so konstruiert und betrieben sowie eine entsprechende Kontrollstrategie implementiert, kann WFI auch sicher und vor allem zuverlässig mit der kalten Erzeugung aufbereitet werden. Die Zukunft der WFI-Aufbereitung wird in der Membrantechnik liegen und die Expertise der Anlagenerrichter mit Membranerfahrung (HPW, Reinstwasser) wird diesen Schritt möglich machen.

Korrespondenz:

Dipl.-Ing. Ulrich Träger
Wilhelm Werner GmbH
Reinstwassertechnik
Maybachstraße 29
51381 Leverkusen (Germany)
e-mail: info@werner-gmbh.com