

WFI Ph. Eur. aus Membranverfahren

Die überarbeitete Monografie: Wasser für Injektionszwecke (0169) – Ph. Eur.
Supplement 9.1

Hans-Hermann Letzner

Letzner Pharmawasseraufbereitung GmbH, Hückeswagen

Korrespondenz: Hans-Hermann Letzner, Letzner Pharmawasseraufbereitung GmbH, Robert-Koch-Str. 1, 42499 Hückeswagen, Germany; e-mail: Hans-Hermann.Letzner@letzner.de

■ ZUSAMMENFASSUNG

Die langjährigen Erfahrungen mit der Wasserqualität „Highly Purified Water“ (HPW) zeigen, dass mit Membranverfahren zuverlässig die Wasser-für-Injektionszwecke(WFI)-Qualität erzeugt werden kann. Dennoch, das Risiko „kalter“ (15–25 °C) Wasseraufbereitungsanlagen geht von Biofilmen, Leitkeimen und Endotoxinen aus. Im Vergleich hierzu ist das Risiko bei heiß betriebenen Destillationsanlagen sehr viel geringer, selbst bei Fehlfunktionen, Defekten oder mangelndem mikrobiologischen Verständnis z. B. von externen Servicemitarbeitern. Bei den kalten Membranverfahren hat die Gesamtanlagenausführung, das Hygienic Design und die Wartung eine sehr große Bedeutung. Als letzter Aufbereitungsschritt – als letzte Barriere – ist beim kalten Verfahren die Ultrafiltration (UF) zwingend notwendig. Die UF dient dem Schutz vor möglicherweise verkeimten Ionenaustauschern der Elektrodeionisation (EDI). Innovationen bei den Herstellern der UF-Module, bezüglich des Integritätstests und eines standardisierten Beaufschlagungstests, werden erwartet. Die Vorteile der heißen WFI-Herstellung und -Lagerung werden die Industrie noch lange begleiten. Im Gültigkeitsbereich der USP sind Membranverfahren für die Herstellung von WFI seit Jahren gestattet, haben in den USA jedoch kaum eine Relevanz.

Dennoch ist der neue Annex 1 sehr zu begrüßen, da er den Weg eröffnet, WFI mittels Membranverfahren, mit immer größerer Sicherheit, bei reduzierten Betriebskosten und geringerem Energieeinsatz zu erzeugen. Die Neuerungen und Vorgaben der sich in Arbeit befindenden Revision des Annexes 1 zum EU-GMP-Leitfaden sind noch abzuwarten und dann zu berücksichtigen.

■ KEY WORDS

- Wasser für Injektionszwecke (WFI)
- Hochgereinigtes Wasser (HPW)
- Requalifizierung
- Destillation
- Umkehrosmose (Reverse Osmosis – RO)
- Ultrafiltration (UF)

Pharm. Ind. 78, Nr. 10, 1498–1508 (2016)

■ ABSTRACT

WFI Ph. Eur. Produced by Membrane Technology. The Revised Monograph: Water for Injection (0169) – Ph. Eur. Supplement 9.1

Over the last years, experiences made with the water quality grade „Highly Purified Water“ (HPW) show reliable results of the quality Water for Injection (WFI) produced by Reverse Osmosis. Nevertheless, in cold producing purification systems (15–25 °C), there is a potential risk of biofilm formation and endotoxins. Even by taking into account possible design failures, malfunctions or lacks of microbiological and hygienic knowledge of external service technician, the risk is significantly lower in hot WFI producing evaporation systems. Therefore, the need of a valid system layout, a decent hygienic design, and reliable maintenance services become essential in cold producing systems. Ultrafiltration (UF) is to be considered the final processing step and last barrier for microorganisms and endotoxins in cold producing water purification systems. In the event of biofilm formation on the resin of the electrodeionization (EDI) system, the UF serves as a protective barrier. As a consequence, innovations for proper and valid integrity testing and endotoxin challenge tests are expected to be developed by the supplying industry of UF modules. Without any doubt, the advantages of the established and approved hot WFI generation and distribution system will definitely accompany the industry for a long time.

As a matter of fact, the USP allows the generation of WFI by membranes for years. However, this is of no significant relevance in the USA. As a result, the industry absolutely welcomes the possibility to produce WFI by membranes given by the recent Annex 1 as a reliable system is used at reduced costs and a lower energy level. Expected updates and additional regulations by the revision of the EU GMP Annex 1 have to be considered.

3 Jahrzehnte Pharmawasseraufbereitung

Vor dem Einsatz der Umkehrosmose (Reverse Osmosis – RO) in der Wasseraufbereitung wurde das Trinkwasser in der Regel per Ionenaustauscher-Technologie entsalzt, so kam man zum vollentsalztem Wasser. Bei diesem Verfahren wurden ein Kationenaustauscher mit Salzsäure und ein Anionenaustauscher mit Natronlauge regeneriert. Für Leitfähigkeiten < 1 µS/cm (25 °C) wurde ein Mischbett-Ionenaustauscher nachgeschaltet. Positiv an der Technologie war das einfache Erreichen relativ geringer Leitfähigkeiten. Ne-

gativ war die schnelle Verkeimung gerade bei längeren Regenerationszyklen. Des Weiteren passierten – bis auf die Ionen – alle anderen Verunreinigungen diese Aufbereitung. Partikel, Mikroorganismen, organischen Inhaltstoffe, die kolloidalen Substanzen (kolloidales Eisen und Mangan, kolloidale Kieselsäure) blieben im Wasser. Die Kieselsäure war im Speisewasser für Destillationsanlagen unerwünscht, weil die Ablagerungen den Wärmeaustausch behindern. Mitunter kam es zum Durchbruch der Kieselsäure bereits vor dem nächsten Regenerationszyklus. Kritisch war auch das Handling mit den konzentrierten Chemikalien bezüglich des Arbeitsschutzes. Für die Abwässer waren Neutralisationsanlagen notwendig. Aus Sorge vor Schwermetallen und vor Trihalogenkohlenwasserstoffen (THKW) wurde die Qualität der Regenerationschemikalien ein Thema und Kostenfaktor. Die relativ komplexen Ionenaustauscher-Anlagen wurden „2-straßig“ (redundant) gebaut, um während der Regenerationsphase Wasser zur Verfügung zu stellen. Im Gegensatz zur heutigen Technologie wurde kein Speicherbehälter nachgeschaltet. Der Spitzenwasserbedarf musste vom Erzeuger gedeckt werden. Entsprechend groß dimensionierte Anlagen hatten dadurch hohe Stillstandszeiten. In Verbindung mit dem hohen Nährstoffangebot des Trinkwassers und den großen Oberflächen der Ionenaustauscher-Harze war diese eine weitere Problematik für die mikrobiologische Wasserqualität. Für kleinere Wasserverbräuche bis 200 l/Tag wurden „Service-Deionisation(DI)“-Patronen, befüllt mit Mischbett-Ionenaustauschern, bei regional ansässigen Wasseraufbereitungsfirmen regeneriert. Zur Regeneration der Harze wurden die Patronen entleert. Harze aus den unterschiedlichsten Anwendungen, auch aus der Galvanik, landeten in dem großen, z. T. sehr alten, Harz-Pool. Die abgefüllten nassen Patronen standen mitunter vor der Verwendung lange unter unkontrollierten Bedingungen. Aufgrund der Schwierigkeiten mit den Keimzahlen gaben in den 80er-Jahren die ersten Betreiber der RO eine Chance. Mit beachtlichen Erfolgen fanden diese dann Verbreitung. Verwendet wurden hier zunächst RO-Hohlfasermodule aus der Meerwasserentsalzung.

Zur Verbesserung der mikrobiologischen Wasserqualität und zur Einhaltung der Endotoxinwerte bei vorhandenen Ionenaustauscher-Anlagen wurden Ultrafiltrationssysteme (UF-Systeme) nachgeschaltet. Speziell für die Herstellung von pyrogenfreiem Wasser in Japan entwickelte Hohlfasermodule wurden in dampfsterilisierbare Anlagen integriert. Es wurden viele, auch große Anlagen installiert, um die organische Fracht, Partikel, Kolloide, Mikroorganismen und Pyrogene zu entfernen. Die Anlagen waren relativ aufwendig gebaut mit einer Anlagenverrohrung aus Polyvinylidenfluorid, da die baugleichen Systeme für die Halbleiterindustrie eingesetzt wurden. Auch zur Herstellung sog. „Wasser-für-Injektionszwecke(WFI)-Qualität“ (WFI nicht gemäß Arzneibuch) wurden sie eingesetzt. In den 90er-Jahren kamen Anlagen mit extrem robusten Keramik-UF-Membranen von französischen Herstellern zum Einsatz. Hohe Temperaturen und Drücke, pH-Werte von 1–14 bei der Reinigung und eine hohe Lebensdauer (Jahrzehnte) überzeugten. Relevant war der Einsatz für sehr große Wassermengen, wenn das Kesselspeisewasser z. B. zentral erzeugt wurde und dann zur Versorgung von Pharmagebäuden diente. Dort wurde dann dezentral das vollentsalzte Wasser mittels UF, Behälter, Ringleitung usw. in WFI-Qualität zur Verfügung gestellt. Mitunter wurde es auch da eingesetzt, wo die WFI-Qualität (gemäß Arzneibuch) gefordert war, weil die extrem großen Wassermengen, v. a. im Bereich der Biotechnologie, technologisch per Destillation nicht zu realisieren waren.

In den 90er-Jahren wurden bei Neuinvestitionen die Ionenaustauscher-Anlagen zur seltenen Ausnahme und RO-Anlagen bildeten den Stand der Technik. Der hohen Rückhalterate für unerwünschte Stoffe – wie Mikroorganismen, Partikel, Kolloide, organische Inhaltstoffe, Pyrogene, usw. – stand zunächst eine relativ schlechte Rückhalterate für Ionen gegenüber. Die üblicherweise spezifizierte Leitfähigkeit von 10 $\mu\text{S}/\text{cm}$ (25 °C) – das Arzneibuch forderte 10 mg/l Verdampfungsrückstand – und die Einhaltung der per nass-chemischer Analyse ermittelten Grenzwerte für Nitrat, Chlorid und Ammonium waren mit einer 1-stufigen RO-Anlage i. d. R. nicht möglich. Erst wenn das RO-Permeat durch eine zweite

Membran (2-stufige RO) gefördert wurde, konnten die Anforderungen i.d.R. erfüllt werden. Als Hürde für die neue Technik erwies sich, dass die Messlatte bezüglich der Leitfähigkeit des Wassers sehr hoch lag. Die Betreiber waren hier von ihren alten Ionenaustauscher-Anlagen diesbezüglich verwöhnt. Die USP 23 erwies sich durch die neuen Grenzwerte an die Leitfähigkeit als weitere Herausforderung. Als Summenparameter ersetzen entsprechend niedrige Leitfähigkeitsgrenzwerte weitgehend die nass-chemischen Untersuchungen. Ein 3-Stufen-Verfahren definierte Grenzwerte zwischen 2,1–4,7 $\mu\text{S}/\text{cm}$ (25 °C), in Abhängigkeit vom Kohlensäuregehalt (Stufe 2) und dem pH-Wert (Stufe 3). In der Praxis wurde jedoch der On-line-Messwert (Stufe 1) mit dem Grenzwert 1,3 $\mu\text{S}/\text{cm}$ (25 °C) zur Norm. Für neu geplante Anlagen führte das dazu, dass in Lastenheften Leitfähigkeiten von 0,1–0,5 $\mu\text{S}/\text{cm}$ (25 °C) spezifiziert wurden. Diese Anforderungen konnten mit der RO-Technik nicht erfüllt werden. Die Antwort auf die neuen Anforderungen war eine Erfindung von Dr. Ing. Gerhard Kunz [1]. Für das von ihm sog. „Elektrodialyse-Verfahren“ meldete er 1983 ein Patent an. Ein amerikanischer Hersteller brachte es als „Continuous Electrodeionization“ (CEDI oder Elektrodionisation (EDI)) auf den Weltmarkt. Bei dem Verfahren wird im elektrischen Feld die Leitfähigkeit auf ca. 0,05–0,5 $\mu\text{S}/\text{cm}$ (25 °C) reduziert, ausgehend von einer Wasserqualität, welche aus der RO mit einer Leitfähigkeit von 10–20 $\mu\text{S}/\text{cm}$ (25 °C) zugeführt wurde.

Das Permeat der RO hat einen relativ hohen elektrischen Widerstandswert, zur weiteren Aufreinigung wäre im elektrischen Feld ein hoher Energiebedarf notwendig. Die EDI-Technologie beruht auf der Idee, zwischen den Elektroden und ionenselektiven Membranen (bekannt von der Elektrodialyse), Ionenaustauscher in den eigentlichen Produktstrom einzubringen. Die Ionen bewegen sich auf der Harzoberfläche. Der notwendige Energieaufwand ist dadurch stark reduziert, auf einen Bruchteil der für die RO notwendigen Energie. Die ersten beiden Großanlagen in Deutschland entstanden 1991 und 1992. Sie produzierten mehr als ein Jahrzehnt mit dem ersten Satz RO- und EDI-Module die geforderte Qualität. Seit der Jahrtausendwende ist die Kombination RO/EDI weltweit das Standardverfahren. Es folgte die Weiterentwicklung, diese Systeme nicht mehr chemisch, sondern mit heißem Wasser zu sanitisieren sowie später das Hygienic Design in seiner Ausführung. Das Hygienic Design ist heutiger Stand der Technik und eine Voraussetzung für das CE-Zeichen. Im Jahr 2002 wurde die Monografie Highly Purified Water (HPW) (Ph. Eur. monograph 1927) implementiert. Demnach muss HPW den gleichen Spezifikationsanforderungen wie WFI entsprechen, wird jedoch mittels Membranverfahren hergestellt. HPW wird als Alternative zu WFI eingesetzt, wenn nach dem Final Rinse eine Entpyrogenisierung im Trocknungstunnel bei 300 °C erfolgt. HPW-Anlagen wurden i.d.R. folgendermaßen aufgebaut: Vorbehandlung, RO, Membranentgasung, EDI und UF. Die Anlagen wurden z.T. wieder durch Destillationsanlagen ersetzt, so bei der Fertigung von sterilen Spritzen, da u.a. internationale Kunden der Glasindustrie dem heißen Destillationsprozess mehr vertrauten.

Stand der Technik

Weltweit wird heute gereinigtes Wasser (Purified Water – PW) üblicherweise mit der Kombination RO/EDI hergestellt. Das erzeugte Wasser wird in einem Behälter meist kalt gelagert und über eine Ringleitung dem Verbraucher zur Verfügung gestellt. Die geforderte mikrobiologische Qualität wird mittels UV-Behandlung in Kombination mit einer regelmäßigen Aufheizung der Erzeugeranlage und des Verteilsystems sichergestellt. Bewährt hat sich auch seit mehreren Jahrzehnten die elektrolytische Ozonisierung mit nachgeschalteter UV-Behandlung zur Ozonvernichtung, um eine Kontamination des Produkts mit Ozon auszuschließen.

Mit einer nachgeschalteten UF wird die Kombination RO/EDI zur HPW-Anlage. Die installierten HPW-Erzeuger und -Verteilsysteme produzieren mit großer Robustheit zuverlässig die geforderte Qualität, auch bei Kaltlagerung. Viele HPW-Systeme werden voraussichtlich nach entsprechender Risikobewertung, ggf. Umbau und weiteren qualitätssichernden Maßnahmen zu WFI-Anlagen. Auch wenn im USP-Raum seit Jahren sog. „Nicht-Destillationsanlagen“ betrieben werden dürfen, finden sich dort nur vereinzelt Membrananlagen eher für kleine Volumenströme. Kalte Verfahren weisen ein erhöhtes Risiko durch das Speisewasser, hier Trinkwasser mit einem hohen Nährstoffgehalt, und durch große Oberflächen im System auf. Die großen Oberflächen bestehen aus Kunststoffen, insbesondere in der Vorbehandlung durch die Ionenaustauscher-Enthärtung, den Vor- und Feinfiltern, den RO-Membranflächen und den Ionenaustauscher-Harzen im EDI. Problematisch sind stehende Anlagen, Wassertemperaturen im Bereich von 25–40 °C und ungenügend geschultes externes Servicepersonal, insbesondere im Bereich Hygiene. Bei der Planung einer neuen Membrananlage zur Herstellung von WFI darf man nicht von einem PW-System ausgehen, welchem ein UF-Modul nachgeschaltet wird. Benötigt wird ein Gesamtkonzept, bestehend aus einem Hygienic Design, der Reduzierung des Nährstoffgehalts am Eingang der Aufbereitung, physikalischen Integritätstests für die UF und entsprechenden Sanitisierungskonzepten. Immer wieder wird argumentiert, wie einfach es doch sei, die geforderte Qualität und noch viel höhere Qualitäten zu erzeugen, mit dem Verweis auf die Halbleiterindustrie (Tab. 1).

■ Tabelle 1

Vergleich der Anforderungen der Halbleiter- und Pharmaindustrie.

Anforderungen	Halbleiterindustrie	Pharmaindustrie
Leitfähigkeit	0,055 $\mu\text{S}/\text{cm}$ (20 °C)	1,1 $\mu\text{S}/\text{cm}$ (20 °C)
TOC-Wert	< 1 ppb	500 ppb
Mikrobiologischer Grenzwert	0,1 KBE/100 ml	10 KBE/100 ml

Hier ist zu bedenken, dass für die Halbleiterfertigung kontinuierlich sehr große Volumenströme in sehr hochwertigen Anlagen produziert werden. Beim Pharmawasser steht das Life-Cycle-Management des Systems und des Prozesses zur Wasseraufbereitung im Vordergrund. Die Anforderungen des Anhangs 15 zum EU-GMP-Leitfaden Kapitel 5 „Process Validation“ sind zu erfüllen und die Ongoing Process Verification (OPV) ist anzuwenden. Mit der OPV soll dokumentiert sichergestellt werden, dass der Prozess sich während des gesamten Lebenszyklus in einem kontrollierten Zustand befindet.

Herstellung von WFI-Destillat

Das Speisewasser von Destillationsanlagen braucht aus regulatorischer Sicht kein PW zu sein, wobei aber die GMP-Aspekte bei der Aufbereitung zu berücksichtigen sind. Der Einsatz von PW-Qualität erfüllt hier die Speisewasser-Anforderungen der Hersteller von Destillationsanlagen, bezüglich der Leitfähigkeit und der Kieselsäure. Bei der traditionellen Destillation stellt der Phasenwechsel – Verdampfen und Kondensieren – die Anforderungen an die Gesamtkeimzahl (10 Koloniebildende Einheiten (KBE)/100 ml) und an die Bakterienendotoxine ($< 0,25$ Endotoxin Unit/ml) sicher.

Beim Systemvergleich punktet die Mehrstufen-Druckkolonnendestillation aufgrund des einfachen Aufbaus. Die Anlagen bestehen im Wesentlichen aus Rohrbündel-Wärmeaustauschern zum Vorwärmen, Verdampfen, Kondensieren und Kühlen. Risiken einer Leckage, der Vermischung von reinen mit unreinen Medien, werden konstruktionsbedingt durch den Einsatz von Rohrbündel-Wärmeaustauschern mit einer doppelten Bodenplatte (Double Tube Sheet – DTS) ausgeschlossen. Die DTS-Konstruktion sorgt dafür, dass bei einem Defekt auf der unreinen Seite des Wärmeaustauschers, die Leckage sichtbar austritt und nicht auf die reine Seite gelangen kann. Es verbleibt das Risiko, dass die Wärmeaustauscher-Rohre durchrosten. Mit einer regelmäßigen Inspektion der Wärmeaustauscher kann man hier vorbeugen. In der Pharmaindustrie werden ca. 95 % aller Anlagen nach dem Prinzip der Mehrstufen-Druckkolonnenanlagen betrieben, in den Bauarten Naturumlauf- und Fallstromverdampfer. Der Energieträger Prozessdampf wird genutzt, um in der ersten Verdampfungsstufe das Wasser zu verdampfen. Der entstandene Reinstdampf kondensiert in der zweiten Verdampfungsstufe zu WFI. Die entstandene Kondensationswärme wird zur Verdampfung des Wassers der zweiten Kolonne auf einem reduzierten Temperaturniveau genutzt. Bei diesem Prinzip wird in der jeweiligen nachfolgenden Stufe die Verdampfungsenergie zurückgewonnen, sodass eine 8-Kolonnen-Anlage nur noch 12,5 % der Verdampfungsenergie einer 1-stufigen Verdampfung benötigt. Der Energiebedarf ist für die 8-stufige Destillation hierdurch nur noch um den Faktor 2,5 höher, im Vergleich zur Aufheizung von 20 °C auf die typische Lagertemperatur von 80 °C. Weiterentwicklungen bei dieser Technologie gestatten, die erste

Verdampferstufe als echten Reinstdampf-Erzeuger zu betreiben. Die Anlage kann so ab der zweiten Kolonne bei vollem WFI-Behälter abgeschaltet sein. Bei der Produktion von WFI kann gleichzeitig die spezifizierte Menge Reinstdampf dem Reinstdampfnetz zur Verfügung gestellt werden. Da durch das An- und Abfahren der Anlagen, Wasser und Energie verbraucht werden, sind moderne Mehrstufenanlagen so gesteuert, dass sie in Abhängigkeit vom Behälterfüllstand ihre Leistung anpassen. Aufgrund der hohen Speisewasserqualität, sind die sog. „Abschlammungen“ bei modernen Anlagen stark reduziert worden. Waren 10 % heißes Abwasser früher üblich, können die Abwassermengen auf ca. 1 % reduziert werden. Die sinnvolle Isolierung dieser Anlagen ist noch selten zu sehen. Sie gehört aber unbedingt ins Lastenheft, sonst kann die Kühlung des Aufbereitungsraums die Betriebskosten merklich erhöhen.

Als weiteres Destillationsverfahren ist die Brüdenkompression zu nennen. Sie baut auf dem Grundprinzip der 1-stufigen Destillation auf. Die elektrische Energiezufuhr erfolgt über einen mechanischen Verdichter. Im Verdichter wird der Druck des Brüdens so weit erhöht, dass die nachfolgende Kondensationswärme das Wasser in der Kolonne verdampft. Der Energiebedarf ist mit einer 5–6-Kolonnen-Anlage vergleichbar. Die serviceintensiven Kompressoren überzeugen bis heute nicht. Da das Temperaturniveau für den Phasenwechsel nur etwas über 100 °C liegt, sind die Anforderungen an das Speisewasser geringer als bei der Mehrstufenanlage. Wenn hier vor der Destillation auf die Kombination RO/EDI verzichtet wird und nur eine Ionenaustauscher-Enthärtung vorgeschaltet ist, bleiben bis auf die Wasserhärte alle Inhaltsstoffe des Trinkwassers im Speisewasser der Destillation: Kieselsäure, Eisen, Mangan, organische Verbindungen (Total Organic Carbon – TOC), Kolloide, Partikel, Mikroorganismen, Pyrogene, Trihalogenmethane (entstehen bei der Trinkwasserchlorung) und leichtflüchtige Halogenkohlenwasserstoffe. Für eine sichere Herstellung von WFI fehlt die RO als entscheidende Barriere. Ein erhöhtes Korrosionsrisiko durch Chloridionen und Eisen besteht und Kieselsäurebeläge reduzieren den Wärmeübergang. Zumindest sollte eine RO-Stufe ohne EDI das Speisewasser „vorbehandeln“.

Speicherung und Verteilung von heißem WFI

In der Regel wird WFI heiß, bei Temperaturen > 80 °C, gespeichert und in der Ringleitung zirkuliert. Eine Dampfsterilisation > 121 °C oder eine Druckheißwassersterilisation des Lager- und Verteilsystems bei 110–135 °C erfolgt oft nur 1-mal pro Jahr, im Rahmen der Jahreswartung.

Bei der Jahreswartung werden z.B. Dichtungen getauscht, die Membranen der Membranventile ersetzt und es erfolgt eine Bewertung der Oberflächen hinsichtlich Rouging. Wird über Wochen kein Wasser benötigt, verändert sich die Qualität des Wassers nicht. Einem Monitoring unterliegen die Leitfähigkeit, die Temperatur, der TOC-Wert, Keimzahlen und Endotoxine. Wird kaltes WFI an einzelnen

Zapfstellen benötigt, erfolgt die Kühlung über einen Sub-loop mit einer oder mehrerer Zapfstellen. Intelligente Varianten mit Rekuperatoren übertragen die Energie vom Vorlauf in den Rücklauf, der Tank bleibt heiß, alle Zapfstellen sind kalt. Auch kalte WFI-Ringleitungen – es gibt bisher nur wenige – haben sich bewährt. Wird kein WFI benötigt, z. B. in der Nacht oder am Wochenende, werden auch diese heiß betrieben.

Speicherung und Verteilung von kaltem WFI

Grundsätzlich stellt sich immer die Frage – auch bezüglich der Betriebskosten –, wie groß die benötigten Mengen für heißes und für kaltes WFI sind. Heizt man das bei Raumtemperatur erzeugte WFI auf und lagert es bei $> 80\text{ }^{\circ}\text{C}$? Lagert man bei Raumtemperatur? Kühlt man auf „Kühlschrankbedingungen“? Bei der Risikobetrachtung bleibt die Heißlagerung das sicherste Verfahren. Die Kaltlagerung ($20\text{ }^{\circ}\text{C}$) mit elektrolytischer Ozonerzeugung ist seit Jahrzehnten ein bewährtes Verfahren, um die spezifizierten Parameter beim mikrobiologischen Monitoring einzuhalten und einer Biofilmbildung vorzubeugen. Üblicherweise wird der Behälter ständig unter Ozon gehalten. Ozonkonzentrationen im Bereich von 20–40 ppb sind ausreichend. Wenn nachts kein Wasser benötigt wird, schaltet man die UV-Behandlung ab, sodass die Ozonkonzentration auch in der Ringleitung aufrecht erhalten bleibt. Bei einer Sanitisierung des Verteilsystems wird die Ozonkonzentration z. B. auf 100 ppb für mehrere Stunden erhöht. Im Rahmen der Risikoanalyse sollte vor dem Erstellen des Lastenhefts bewertet werden, ob Ozon Einfluss auf das pharmazeutische Produkt haben kann. Bis heute besteht keine Möglichkeit Ozonkonzentrationen $< 5\text{ ppb}$ zu messen. Bei der Ozonerzeugung werden auch Radikale und Peroxide gebildet. Besonders Augenmerk ist auf die UV-Anlage zu legen, da nur durch deren sicheren Betrieb eine Vernichtung des Ozons erfolgt. Zapfventile oder Probenahmeventile sind zu öffnen und müssen durchströmt werden, wenn Ozon auch hier wirken soll. Bei einer Sanitisierung mit heißem Wasser wirkt die Temperatur auch über die Wärmeleitung vom Edelstahl. Die Sanitisierung mit Hitze ist effektiver als mit Ozon. Bei einem Mehrschichtbetrieb ist zu prüfen, ob noch ausreichend Zeit für das Ausschalten der UV-Lampen verbleibt, damit Ozon in der Ringleitung wirken kann. Unabhängig davon, ob mit oder ohne Ozon gearbeitet wird, sollte die Möglichkeit bestehen das System aufzuheizen, um z. B. nach einer Jahreswartung oder einem Pumpentausch eine Druckheißwassersterilisation durchführen zu können. Die Druckheißwassersterilisation hat sich als Alternative zur Sterilisation mit Reinstdampf bewährt, auch weil sie leicht zu automatisieren ist.

Die überarbeitete Monografie WFI (0169)

WFI mittels Membrantechnik herzustellen, wird ab 2017 eine Alternative zum heißen Prozess des Phasenwechsels,

der Destillation. Bereits 1999 präsentierten Experten, einschließlich des Autors, auf einer internationalen Fachtagung in Straßburg, die durchweg positiven Performance-Qualification(PQ)-Monitoringdaten mehrerer membranbasierter Anlagen zur Herstellung von WFI. Trotzdem reichte die vorhandene Datenlage nicht aus, um eine Änderung durchzusetzen. 1,5 Jahrzehnte später wurden nach positiver Überprüfung neuer Daten die Membranverfahren als zulässige Herstellmethode in den Entwurf der neuen Revision der WFI-Monografie aufgenommen. Die Kommission des Europäischen Arzneibuchs hat während ihrer 154. Tagung die Überarbeitung der Monografie von WFI (0169) angenommen [2]. Die überarbeitete Version der Monografie [3] erlaubt die Herstellung von WFI durch einen äquivalenten Herstellungsprozess wie RO in Verbindung mit geeigneten weiteren Aufbereitungstechniken wie EDI und UF. Da für HPW die gleichen Spezifikationen wie für WFI gelten und sich die beiden Wasserqualitäten bisher nur durch die zulässigen Herstellmethoden unterscheiden, wird die Monografie von HPW (1927) überflüssig und mit Inkrafttreten der Revision der WFI-Monografie (0169) entfallen. Eine Anzeige bei den entsprechenden Überwachungsbehörden wird verlangt, wenn eine „Nicht-Destillationstechnologie“ zur Herstellung von WFI zum Einsatz kommt. Das European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM) weist darauf hin, dass es nicht alleine um die Entsprechung einer Spezifikation geht, sondern dass auch die Robustness der Aufreinigung von WFI eine wichtige Rolle spielt. Es wird daher im Annex 1, welcher zurzeit überarbeitet wird, ebenfalls Neuerungen bzw. Vorgaben hinsichtlich der WFI-Erzeugung geben. Der überarbeitete Annex 1 soll zum Zeitpunkt des Inkrafttretens der überarbeiteten Monografie vorliegen. Mit dieser Änderung der Monografie geht die Harmonisierung mit dem US-amerikanischen und dem Japanischen Arzneibuch einen Schritt weiter. In beiden Ländern sind „Nicht-Destillationstechnologien“ zur WFI-Erzeugung bereits erlaubt. Die überarbeitete Monografie WFI (0169) erscheint im Ph. Eur. Supplement 9.1 und wird ab April 2017 gültig sein.

Wie wird aus einer HPW-Anlage eine WFI-Anlage?

Aus einer vorhandenen HPW-Anlage wird nach dem Inkrafttreten der überarbeiteten Monografie nur dann eine Anlage zur Herstellung von WFI, wenn die Neuerungen und Vorgaben der sich in Arbeit befindenden Revision des Annexes 1 zum EU-GMP-Leitfaden hinsichtlich der WFI-Erzeugung berücksichtigt werden. Eine Requalifizierung muss durchgeführt werden. Soll WFI aus einer PW-Anlage mit einer zu ergänzenden UF hergestellt werden ist die PQ über 12 Monate erforderlich. Die Risikoanalyse für das System ist neu zu erstellen. Da die TOC-Messung als wesentliches Kontrollelement eingeführt wird, müssen On-line-TOC-Systeme an unterschiedlichen Stellen des Wassersystems integriert werden. Auch die Messung der Endoto-

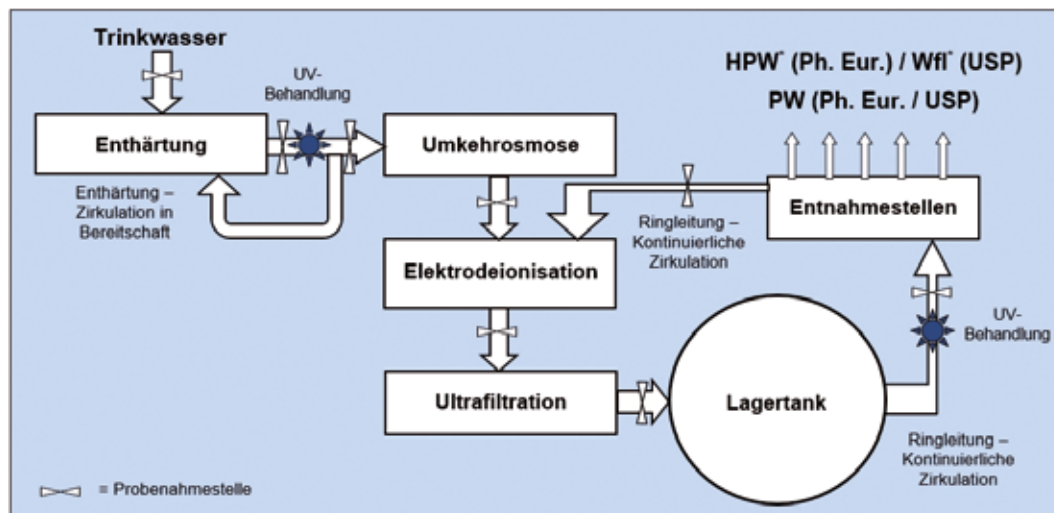


Abbildung 1: Beispiel für eine HPW-Anlage nach dem Stand der Technik (Quelle: Firma Aug. Hedinger GmbH & Co. KG) [4].

xinwerte im Speisewasser und nach jeder Aufbereitungsstufe kann relevant sein (Abb. 1).

WFI aus Membranverfahren/Risikobewertung

Zur Herstellung von WFI ist folgende Verfahrenskombination notwendig:

- RO: Barriere für alle unerwünschten Wasserinhaltsstoffe
- EDI: Barriere für „Restionen“
- UF: Barriere für Mikroorganismen und Endotoxine

Im Vergleich zur heißen Destillation ergeben sich grundsätzlich andere Risiken, aufgrund der Betriebstemperaturen, der eingesetzten Werkstoffe und den relativ großen Oberflächen bei den einzelnen Komponenten. Große Oberflächen haben die Ionenaustauscher der Vorbehandlung, die Filterpatronen für die Vorfiltration, die RO-Membranen, das Membran-Entgasungsmodul, die Ionenaustauscher im EDI und die Membranen der UF. Als Werkstoffe kommen Polystyrol (Enthärtung und EDI), Polypropylen (Vorfilter und Membranentgasung) und Polysulfon (RO und UF) zur Verwendung. In Abhängigkeit von der Jahreszeit und dem Aufstellungsort kann das Speisewasser Temperaturen im Bereich von 10–20 °C, im Extremfall im Bereich von 5–35 °C aufweisen. Aus der Kombination von Kunststoffen, großen Oberflächen und höheren Wassertemperaturen resultieren gute Wachstumsbedingungen für Mikroorganismen. Die einwandfreie mikrobiologische Qualität ist durch folgende Maßnahmen sicher zu stellen, gemäß dem Aide Mémoire (AIM) – Überwachung von Sterilherstellern – [5], hier allgemein für Pharmawasser:

- Regelmäßige Sanitisierung
- Turbulente Strömung
- Bedämpfbare Membranventile
- Vermeidung des Standby-Modus
- Vermeidung von Stichleitungen

- Die Ringleitungen sollen möglichst kurze Leitungsabzweige zu den Entnahme- und Messstellen haben (3d-Regel).
- Belüftung der Lagertanks über regelmäßig auszutauschende hydrophobe Sterilfilter; Besondere Aufmerksamkeit ist dem Filterwechsel zu widmen.
- Die Anlage soll komplett entleerbar sein und über Entleerungsmöglichkeiten an allen Tiefpunkten verfügen.
- Zum Stand der Technik zählen ebenso on-line-Messstellen. Besondere Aufmerksamkeit ist der Messung von TOC, Leitfähigkeit und Temperatur im Rücklauf zu widmen.

Wird eine membranbasierte Anlage neu in Betrieb genommen oder werden nach mehrjährigem Betrieb RO-, EDI-, UF- oder Membranentgasungsmodule, erneuert, dann bedarf es einer intensiven Spülung und einer mehrmaligen Heißwassersanitisierung. Neue RO-Module benötigen mehrere Stunden Spülung, um die fertigungsbedingten Chemikalien auszuspülen. Liefert der Hersteller RO-Module, welche einzeln getestet wurden, dann sind diese feucht und mit Konservierungsmittel versehen. Das Risiko, dass auf dem Teststand des Membranherstellers Module mit Leitkeimen kontaminiert wurden, ist nicht zu unterschätzen. Das Verständnis auf der Seite der international tätigen Lieferanten fehlt mitunter völlig. Das Alter und die Lagerbedingungen der RO-Module sind zu hinterfragen. Die Themen „Extractables“ und „Leachables“ – mit toxikologischer Bewertung – betreffen nicht nur die Hersteller von RO- und UF-Membranen. Die Vorfilter, die Harze für die Enthärtung, die RO-Module, das Entgasungsmodul und die EDI-Membranpakete sind ebenso zu bewerten. Bei der EDI ist der Speisewasserkanal auch der Produktkanal, es gibt keine Barriere. Das RO-Permeat fließt über den Ionenaustauscher. Die dort vorhandenen pH-Schwankungen – durch das elektrische Feld – können eine keimhemmende Wirkung haben. Das Ionenaustauscher-Harz

im EDI kann aber auch zu einer Keimzählerhöhung führen. Bei wenigen Anlagen konnte beobachtet werden, dass Harzabrieb und einzelne Harzkugeln aus dem EDI-Modul ausgeschwemmt wurden, die integrierten Siebe können ungeeignet oder defekt sein. Das Harz und dessen Abrieb werden dann allerdings von der UF zurückgehalten. Eine chemische Reinigung der RO, EDI und UF ist sinnvoll, um regelmäßig – mind. jährlich – alle organischen und anorganischen Verunreinigungen zu entfernen. Die Reinigungschemikalien müssen eine entsprechende Qualität aufweisen.

Bei der 5. Fachdiskussion der ISPE-D/A/CH-Gruppe für Pharmawasser und -dampf trafen sich 25 Experten zum Thema „HPW als Alternative zu WFI – letzte Stufe Ultrafiltration oder Destillation“. Als Ergebnis der Fachdiskussion wurden viele Fragen an die UF-Membranhersteller formuliert [6]. Dabei standen für die UF folgende Themen im Vordergrund:

- Beaufschlagungstest
- Integritätstest
- Extractables
- Alterung

Im Vergleich zu UF-Membranen umfasst die Validierung von üblichen 0,2-µm-Sterilfilter-Membranen u. a. den Beaufschlagungstest und den Integritätstest mit einem physikalischen Testverfahren (z.B. Bubble-Point-Test). Des Weiteren die Identifizierung und Quantifizierung von Substanzen, die vom Filter abgegeben werden (Extractables/Leachables), und die Überprüfung, dass die angewandte Sterilisationsmethode effektiv ist und den Filter nicht schadet. Beim Beaufschlagungstest wird mit einem standardisiertem Testverfahren (ASTM) gezeigt, ob der Filter geeignet ist ein steriles Filtrat zu produzieren. Dabei werden 10⁷ Mikroorganismen pro Quadratzentimeter Filteroberfläche aufgebracht. Analog zur Validierung von Sterilfiltern bedarf es bei Anlagen zur Trinkwasser-UV-Bestrahlung eine Zertifizierung vom Deutschen Verein des Gas- und Wasserfaches e.V. UV-Anlagen sind für die Trinkwasserbehandlung geeignet, wenn sie bei einem standardisierten Test, eine log-4-Reduktion von Mikroorganismen erzielen. Bei Destillationsanlagen geht die FDA von einer log-3-Reduktion von Endotoxinen aus. Hersteller von Destillationsanlagen geben eine log-5- bis log-6-Reduktion für Endotoxine an. Bei der UF wird die Ausschlussgrenze über den Cut-off mit der Einheit Dalton beschrieben. Der Cut-off wird definiert als die minimale *Molekülmasse* eines globulären Moleküls, welches durch die Membran zu 90 % zurückgehalten wird. Die von den Membranherstellern angebotenen Module werden i.d.R. mit einer Ausschlussgrenze von 10000, 30000 und 100000 Dalton angegeben, speziell für Pharmawasser werden auch 6000 Dalton genannt. Ob eine UF-Membran mit einem Cut-off von 6000 Dalton eine bessere Rückhaltung für Endotoxine aufweist als eine Membran mit 10000 oder 30000 ist zu prüfen, weil viele Parameter den Cut-off beeinflussen. Zurzeit gibt es leider keine einheitliche Testmethode zur Bestimmung des Cut-offs. Die Ergebnisse mit üblichen Testsubstanzen (Insulin, Globulin, Dextran), in Verbindung mit den Polarisierungseffekten, sind für die

Rückhaltung von Endotoxinen von geringer Aussagekraft. In Zukunft sollten die Membranlieferanten zumindest die Testmethode bekannt geben und einheitliche Testbedingungen anwenden. Zur Bewertung einer UF wäre auch die log-Reduktion von Endotoxinen unter definierten Bedingungen – analog dem Sterilfiltertest (log-Reduktion von Mikroorganismen) – relevant. Auch Destillationsanlagen werden im Rahmen der Anlagenentwicklung mit Endotoxinen beaufschlagt, um die Effektivität der Tröpfchenabscheidung zu prüfen und Aussagen zur Ermittlung der log-Reduktion von Pyrogenen zu treffen.

Risikobewertung UF

- Wie wirkt sich der Transmembrandruck auf den Cut-off aus?
- Welchen Einfluss hat die Überströmgeschwindigkeit?
- Wie wirken sich Druckstöße auf den Cut-off aus?
- Wie verändert sich der Cut-off über die Zeit? (Ein 3 Jahre altes 6000er-Modul zeigte im Test [6] die Werte von einem Modul mit einem Cut-off von 20000)
- Extractables mit toxikologischer Bewertung
- Leachables mit toxikologischer Bewertung
- Ist die Membran-Produktionsstätte pharmagerecht?
- Gibt es ein Change-Management-System beim Membran-/Modulhersteller?
- Einfluss des Einfrierens (Paketdienst)
- Einfluss des Transports der neuen Anlage (Installation von Dummy-Modulen) [7]
- Einfluss von Erschütterungen beim Transport neuer Module (Paketdienst), „*Membrane can be damaged even if the housing is not damaged*“ [7].
- Einfluss von Anlagenschwingungen, z.B. durch die Pumpe
- Wie soll ein regelmäßiger physikalischer Integritätstest durchgeführt werden? (z.B. Pin-Hole-Test [7])
- Ist vor der Inbetriebnahme und nach der Wartung ein Pin-Hole-Test durchzuführen [7]?
- Maximalzeit zur Durchführung des Integritätstests (Membranen sind/werden hydrophob)
- Welche Rolle spielen „trockene Bereiche im Modul“ (durch Modultest)?
- Einfluss des Vakuums nach der Dampfsterilisation
- Temperaturrampe beim Aufheizen und Abkühlen
- Einfluss der Wärmedehnung der UF-Kunststoff-Module beim Aufheizen und Abkühlen
- Einfluss des Sonnen-/UV-Lichts [7]
- Einfluss der Lagerung der unbenutzten Module/max. Lagerzeit
- Einfluss der Konservierungsmittel (neue Module)
- Einfluss der notwendigen jährlichen alkalischen Reinigung

Die UF ist die letzte Barriere für Endotoxine und Mikroorganismen, gleichzeitig stellt die große Membranoberfläche ein Risiko zur Biofilmbildung dar. Bei manchen Konzepten wird die UF sogar ohne eine Überströmung als „Dead-End-Filtration“ betrieben. Dabei werden die abgeschiedenen Wasserinhaltsstoffe – die organische Fracht und die Mi-

kroorganismen – nicht über das Konzentrat herausgespült, sondern angereichert. Kommt es zum Membranbruch, dann ist die Barriere UF aufgehoben und die angereicherten Verunreinigungen können in den WFI-Speicher gelangen. UF-Module sollten im Cross-Flow-Modus betrieben werden. Eine entsprechende Überströmung beugt auch einer Biofilmbildung vor. Der Integritätstest ist, wie bei der Sterilfiltration, für neue Module und bei der regelmäßigen Überprüfung entscheidend für den gesamten Prozess. Beim Sterilfilter-Beaufschlagungstest besteht eine direkte Korrelation zu den physikalischen Tests, bei denen der „Blasendruckpunkt-Test“ (Bubble-Point-Test) oder die Gas-Diffusionsrate über eine benetzte Membran gemessen wird. Es wird gemessen bei welchem Druck die Kapillarkräfte überwunden werden. Leider kann der Diffusionstest nicht auf die UF übertragen werden. Bei einer Sterilfilterpatrone mit 0,5 m² Fläche beträgt die Diffusionsrate wenige Milliliter, bei der UF sind es dutzende Liter pro Element! Um Hohlfasermodule zu überprüfen, testet man mit dem Pin-Hole-Test. Der eigentliche Test soll gemäß eines Herstellers [7] bei neuen Modulen durchgeführt werden oder wenn ein Leckage angenommen wird. Jedes Element ist einzeln zu testen. Der eigentliche Test soll nicht länger als 2 Minuten andauern, da sonst die Membran austrocknen könnte und das Modul in der Leistung abfällt. Zur Einschätzung des Pin-Hole-Tests – welcher sehr an den vor 30 Jahren durchgeführten Blasen-druckpunkt-Test für Sterilfilter erinnert – wird der Testablauf folgend beschrieben:

Für den Test wird die Wasseraufbereitungsanlage abgeschaltet, das Ventil nach dem EDI und vor dem UF-Modul, wird geschlossen. Das Ventil hinter der UF zum WFI-Tank ist geschlossen. Ein Schlauch wird zwischen dem UF-Modul und dem WFI-Tank an ein Probenahmeventil angeschlossen und führt in ein mit Wasser gefülltes Glasgefäß. Das Konzentratventil der UF wird geschlossen. Mit steriler Druckluft wird langsam der Druck vor dem Modul auf 1 bar erhöht.

Nach 2 Minuten wird der Blasenstrom im Glasgefäß geprüft. Ist kein kontinuierlicher Blasenstrom zu sehen, wird der Druck auf 3 bar erhöht. Sind auch dann keine kontinuierlichen Blasen zu sehen, ist der Test bestanden. Bei einer Druckluftbeaufschlagung ist der Pin-Hole-Test

- nicht bestanden bei: continuous air bubbles
- bestanden bei: no continuous air bubbles [7].

Liegen einzelne Fasern außerhalb der Spezifikation, kann dies mit dem Test nicht erkannt werden. Erfahrungen zeigen, dass Hohlfasermodule, die mit Dampf sterilisiert werden, nach kürzester Zeit defekt sind, auch aufgrund von Rissen im Epoxidblock [6]. Ansonsten sind sie max. für 2–3 Jahre zu benutzen.

Standpunkt eines Behördenvertreters

Auf dem Pharma-Kongress am 13. April 2016 in Düsseldorf (Anhang 1, [8]) und beim Webinar am 14. Oktober 2015 in Heidelberg (Anhang 2, [9]) hat Herr Klaus Feuerhelm seinen Standpunkt zur Änderung der Monografie vorgestellt.

Betriebskosten

Kosteneinsparungen sind zu erwarten, denn es können mit nur einer Wasserqualität und nur einer Ringleitung alle Verbraucher, auch die mit minderen Qualitätsansprüchen, versorgt werden. Investitions- und Monitoringkosten werden deutlich reduziert.

Allerdings ist bei der Betrachtung der Betriebskosten von konventionellen Destillationsanlagen zu beachten, dass diese, im Gegensatz zu Membranverfahren, nachts, am Wochenende und in den Betriebsferien – bzw. wann immer der WFI-Behälter voll ist – abgeschaltet werden können! Das Thema ist sehr umfangreich. Die Betriebskostenbewertung durch den Anlagenlieferanten erscheint nur dann sinnvoll, wenn diese auch Vertragsbestandteil ist. Das Thema Betriebskosten von kalt oder heiß erzeugtem WFI wird in einer weiteren Veröffentlichung zeitnah behandelt.

LITERATUR

- [1] Dr. Ing. Dipl.-Chem. Kunz G. Patentschrift DE 3329813C2:Vorrichtung und Verfahren zum Entsalzen wässriger Lösungen. Heiligenhaus; 1983.
- [2] EDQM. Press release: European Pharmacopoeia Commission adopts revised monograph on Water for Injections allowing production by non-distillation technologies water for injection. Strasbourg: EDQM; 18.3.2016. Available from: https://www.edqm.eu/sites/default/files/press_release_water_for_injections_march_2016_0.pdf
- [3] EDQM. Draft Monograph: Water For Injections. Pharmeuropa 27.2. [PA/PH/Exp. WAT/T (14) 7 ANP]. Strasbourg: EDQM; 8.Apr. 2015.
- [4] Natterer T. Projektarbeit im Rahmen der Weiterbildung zur Fachapothekerin für Pharmazeutische Analytik: Herstellung von Wasser für Injektionszwecke Ph. Eur./USP mittels Membranverfahren mit der bereits bestehenden Wasseraufbereitungsanlage der Firma Aug. Hedinger GmbH & Co. KG. 2016.
- [5] Aide mémoire. Überwachung von Sterilhersteller/Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz Expertenfachgruppe 03; 2014.
- [6] ISPE Workshop WFI. ISPE Fachdiskussion Pharmawasser und -Dampf HPW als Alternative zu WFI – letzte Stufe Ultrafiltration (UF) oder Destillation ? Bad Bubendorf; Sep. 2011.
- [7] ASAHI Kasei ultrafiltration membrane module; microsa VIP-3017 Operating Instruction 02401UF.
- [8] Feuerhelm K. Regierungspräsidium Tübingen Leitstelle Arzneimittelüberwachung Baden-Württemberg; Pharma Kongress 2016; 18. Pharmatechnik-Konferenz; WFI-Erzeugung mit Membranverfahren. Düsseldorf; 13.Apr. 2016.
- [9] Feuerhelm K. Regierungspräsidium Tübingen Leitstelle Arzneimittelüberwachung Baden-Württemberg; GMP-Webinar; WFI aus Membranverfahren. Heidelberg; 14.Okt. 2015.

Anhang 1: Auszüge aus der Präsentation nach Klaus Feuerhelm im Rahmen des Pharma-Kongresses am 13. April 2016 in Düsseldorf und Anhang 2: Anmerkungen zur UF-Membran-Integrität nach Klaus Feuerhelm beim GMP-Webinar am 14. Oktober 2015 in Heidelberg.

Anhang 1

Die neue Monographie

Wesentliche Hinweise im Dokument Pharmeuropa „Reverse osmosis in Ph. Eur. monograph Water for injections (0169)“

Hinweise und Daten, die die Änderung der Monographie unterstützen:

- Gleichbleibende Leistung von Systemen, die nicht nach dem Destillationsprinzip arbeiten.
- Die Umkehrosmose wird nicht als letzter Produktionsschritt verwendet.
- Anerkennung, dass Wassersysteme aus voneinander abhängigen Einzelsystemen bestehen, die jede für sich eine entscheidende Rolle für die Herstellung entsprechender Wasserqualitäten spielen.
- Fortschritte in der Technologie und den Materialien, die für die Produktion der Membranen verwendet werden.
- 20 Jahre Erfahrung mit Alternativsystemen zur Destillation
- Verbesserung im Systemdesign, um „dead legs“ zu vermeiden und Systementleerung und Sanitisierung zu gewährleisten.
- Fortschritte in der Prozesskontrolle und dem in-line Monitoring
- Verbesserung bei den mikrobiologischen Schnelltests
- Nachweis dass Alternativsysteme die WFI-Spezifikation einhalten

TOC

- Die TOC – Messung wird als wesentliches Kontrollelement eingeführt.
- Es müssen On-line TOC-Systeme an unterschiedlichen Stellen des Wassersystems vorhanden sein.
- Die Positionierung der On-line TOC Systeme ist über eine Risikobewertung zu begründen.
- Wo könnte ein TOC-System installiert werden?
ISPE Baseline Water and Steam Systems
 - Ausgangswasser
 - Nach RO, UV, Ozon-Generator
 - Nach der letzten Aufbereitungsstufe
 - Im Rücklauf des Verteilsystems
- AIM EFG 3:
 - Das Ansteigen des TOC-Wertes nach der Sanitisierung kann ein Hinweis auf das Vorliegen eines Biofilms sein. Bei GMP-gerechter Aufbereitung des Rohwassers liegt in einem hygienisch einwandfreien

System der TOC-Wert deutlich unter dem zulässigen Grenzwert (erfahrungsgemäß kleiner 50 ppb).

RO

- Zentrales Element der Aufbereitung ist die Umkehrosmose.
- Heißwassersanitisierung und chemische Sanitisierung sollte [Anmerkung der Redaktion: sollten] möglich sein
- Eine doppelte RO ist zu bevorzugen.
- Die Wartung und Kontrolle der Umkehrosmose wird eine wichtige Rolle spielen.
- Im Rahmen des Betriebs der Umkehrosmose sind folgende Kontrollen sinnvoll:
 - Messung der Druckdifferenz zwischen Speisewasser und Konzentratseite
 - Überprüfung der Permeatleistung
 - Überprüfung Leitfähigkeitswerte

GMP-gerechtes Anlagendesign

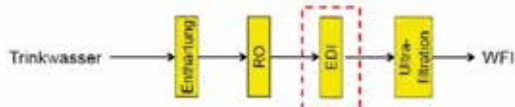
Biofilme

- Mit dem Design der Anlage wird eine wichtig [Anmerkung der Redaktion: wichtige] Basis für den Schutz vor Biofilmen festgelegt.
- Die Kontrolle der Biofilmbildung scheint ein wesentlicher Aspekt für die Akzeptanz der Anlage und des Anlagenbetriebs durch den Inspektor zu sein.

Entwurf Frage- und Antwortpapier zu „Wasser für Injektionszwecke (WFI) hergestellt durch Umkehrosmose (RO) und Biofilm-Kontroll-Strategien“

Verwendete Systemelemente

- Entsprechend dem momentanen Entwurf der Monographie sind neben der Ultrafiltration zusätzlich auch noch andere Methoden denkbar wie beispielsweise EDI.
- Monographie-Entwurf: *by reverse osmosis, which may be single-pass or double-pass, coupled with other suitable techniques such as deionisation and/or ultrafiltration.*
- In der Monographie HPW ist die Formulierung etwas anders: *Current production methods include, for example, double pass reverse osmosis coupled with other suitable techniques such as ultrafiltration and deionisation.*



- VDI 2083 Blatt 13.3 – Reinraumtechnik
Qualität, Erzeugung und Verteilung von Reinstwasser
Pharmazie und andere Life-Science-Anwendungen
 - Zur Herstellung von HPW sind zwei Membranstufen notwendig, z.B. eine einstufige Umkehrosmose mit nachgeschalteter EDI und Ultrafiltration.
- Weitere Hinweise zur EDI
 - Die Anlage sollte kontinuierlich in Betrieb sein
 - Die Stromaufnahme ist zu überwachen

Um eventuelle Verkeimungen der EDI zurückzuhalten
[Anmerkung der Redaktion: zurückzuhalten.] ist eine
nachgeschaltete Ultrafiltration zwingend erforderlich.

Sanitisierungskonzepte

Bedeutung für die WFI-Erzeugung durch Membranverfahren

- Die Sanitisierung der Aufbereitung sowie des Lager- und Verteilsystems wird bei solchen Anlagen eine zentrale Rolle bei Inspektionen spielen.
- Das Frage- und Antwortpapier zu „Wasser für Injektionszwecke (WFI) hergestellt durch Umkehrosmose (RO) und Biofilm-Kontroll-Strategien“ enthält viele Hinweise und Vorgaben zur Sanitisierung.
- Ein nicht ausreichendes Sanitisierungskonzept könnte fatale Konsequenzen für den Betrieb der Anlage haben.

Biofilme

Bedeutung

- Verhinderung und Umgang mit Biofilmen scheint ein zentrales Element zu sein, wenn WFI über Membranverfahren erzeugt werden soll.
- Wichtige Hinweise hierzu sind im Dokument Frage- und Antwortpapier zu „Wasser für Injektionszwecke (WFI) hergestellt durch Umkehrosmose (RO) und Biofilm-Kontroll-Strategien“ enthalten.
- Es herrscht noch Unklarheit, ob das Dokument überhaupt veröffentlicht werden soll.
- Das Dokument befasst sich mit der Verhinderung der Biofilmbildung, der Entfernung von vorhandenem Biofilm und Möglichkeiten der Entdeckung von Biofilm

ISPE: Ozone Sanitization in Pharmaceutical Water Systems

- Ozon und Biofilme werden kontrovers diskutiert.
- Ozon verhindert die Entstehung eines Biofilms, vorhandene Biofilme können jedoch kaum mit Ozon entfernt werden.
- Ozon soll nicht so effektiv sein wie Hitze
- Die Ozonkonzentration und Kontaktzeit wird als wesentliches Element im Zusammenhang mit der Zerstörung des Biofilms gesehen. (*Biofilms that have been allowed many weeks to develop can usually only be effectively killed by these high ozone levels (> 1 ppm).*)
- Once this has occurred [Anmerkung der Redaktion: occurred], all chemical sanitants, including ozone, are extremely challenged to kill these sequestered biofilms.

Anhang 2

UF, Membran-Integrität

UF

- Die UF sollte bevorzugt als zusätzliche Technologie verwendet werden.
- Zur Herstellung von HPW wird die Ultrafiltration mit vorgeschalteter EDI schon länger verwendet
- Die UF ist in Japan als Herstellungsverfahren für WFI zulässig
- Eine Sanitisierung der Filter mit Reinstdampf 121 °C ist möglich.

- Sanitisierungszyklen sind festzulegen und zu begründen.
- Die Ultrafiltration hält Keime und Endotoxine zurück.
- Eine regelmäßige Integritätsprüfung ist erforderlich.

Wird die EDI als letzter Verfahrensschritt eingesetzt, wird immer PW-Qualität [Anmerkung der Redaktion: PW-Qualität] erreicht. Zur Erreichung von HPW ist ein nachfolgender Schritt (z. B. Ultrafiltration) notwendig, der mikrobiologische Sicherheit bringt.