

Leistungsqualifizierung von Wasseranlagen

Eine Fallstudie

Dipl. Ing. (FH) Fritz Röder

Merck KGaA, Darmstadt

Reinstwasseranlagen zählen zu den wichtigsten Prozessanlagen in einem Arzneimittelbetrieb. Bei der Warner Chilcott Deutschland GmbH im südhessischen Weiterstadt wurde eine Erzeugungsanlage für Gereinigtes Wasser ersetzt. Der Artikel schildert, wie der Nachweis erbracht wurde, dass das System zuverlässig und robust Wasser für die Arzneimittelherstellung produziert.

1. Einleitung

Der Weiterstädter Betrieb gehört zum internationalen Allergan-Konzern und stellt feste, orale Arzneiformen her. Konkret werden Tabletten, Kapseln und Granulate produziert. Einige der Produkte verfügen über eine verzögerte Wirkstofffreisetzung, was durch eine lösemittelhaltige Beschichtung der Arznei erreicht wird. Die Vermarktung der Produkte erfolgt international, somit finden die europäischen und amerikanischen Arzneibücher Anwendung. Das Gereinigte Wasser wird für den Ansatz der Tablettenmasse und Beschichtungslösung sowie Reinigung und Analyse im Betrieb eingesetzt. Gemäß regulatorischer Vorgaben [1] wird demnach „Gereinigtes Wasser“ bzw. „Purified Water“ benötigt.

Der wichtigste Part bei der Anlagenbeschaffung ist zweifellos das Design: Wer an dieser Stelle viel Mühe investiert, wird belohnt. Nur so kann die erforderliche Qualität nachhaltig erreicht werden. So wurde das Design im Vorfeld akribisch geprüft und viele Dinge im Vergleich zum Altsystem optimiert und auf den neuesten Stand der Technik gebracht. Nach der Fertigung der neuen Erzeugungseinheit wurde vor Ort ein Factory Acceptance Test (FAT) durchgeführt und die Anlage einge-

bracht und installiert. Nach erfolgter Inbetriebnahme wurden Installation und Funktion der Anlage im Rahmen von Installation Qualification (IQ) und Operation Qualification (OQ) abgeprüft. Als diese beiden Qualifizierungsabschnitte bestanden waren, konnte die Leistungsqualifizierung (PQ: Performance Qualification) beginnen.

2. Regulatorischer Hintergrund

Es gilt zu beachten, dass sich die Regularien derzeit im Wandel befinden. Bisher gab es vonseiten der europäischen Behörden keine exakten Vorgaben zur Durchführung der Leistungsqualifizierung. Allerdings existieren mittlerweile Dokumente im Entwurf, die Informationen hierzu enthalten (z.B. die geplante Revision des Annex 1 [2] sowie das Q&A-Dokument zur WFI-Erzeugung mittels alternativer Verfahren [3]). Gemäß diesem Q&A-Dokument soll die Qualifizierung eine initiale Phase mit hochfrequenter Beprobung beinhalten sowie weitere Phasen, um langfristig die Prozessfähigkeit nachzuweisen. Das ist in zweierlei Hinsicht zu begrüßen: Zum einen existiert damit erstmalig eine dokumentierte Empfehlung von europäischer

Seite zu dem Thema. Zum anderen steht es dem Qualifizierer bzw. dem Projektleiter durch diese Formulierung frei, die Qualifizierungsphasen selbst einzuteilen. Hintergrund ist die Diskussion, ab wann das Wasser für die Arzneimittelherstellung freigegeben werden darf und ab wann der Probezugsumfang reduziert werden kann. Insgesamt ist diese Neuerung also zunächst zu begrüßen, auch wenn sie in einem Dokument aufgeführt ist, dass sich nur auf WFI bezieht.

Die amerikanischen Regularien beinhalten schon lange Hinweise und Empfehlungen zur Leistungsqualifizierung. Erstmals wurde mit dem „FDA Guide to Inspections“ im Jahr 1993 dazu Stellung bezogen (der PDA Report No. 4 von 1983 gilt nur für WFI). Mittlerweile wurde das Dokument von der Webseite der FDA entfernt, kann aber weiterhin eingesehen werden [4]. Darin ist von 3 Phasen die Rede (welche in der Praxis auch üblich sind). Die ersten beiden Phasen dauern je 2–4 Wochen und sind grundsätzlich gleich lang. Grund für diese Dauer ist, dass ein Biofilm etwa so lange benötigen würde, um sich im System zu etablieren [5]. Die seinerzeit spezifizierte Dauer ist auch heute noch üblich. Gemäß dem „FDA Guide to Inspections“ war die Freigabe des Wassers für die Herstellung nach Phase 2 der Leistungsqualifizierung vorgesehen.

Mit der neuen Fassung von USP <1231> [6] ist eine sehr detaillierte Handlungsanleitung für Wassertanksysteme erschienen. Die neue Guideline ist seit Dez. 2016 in Kraft und erlaubt theoretisch die Wasser-

freigabe *auf Risiko* nach Phase 1 (also passend zur europäischen Empfehlung des Q&A-Draft-Dokuments). Der theoretisch kürzeste Zeitraum vom Start der PQ bis zur Wasserfreigabe beträgt demnach 2 Wochen. Nach dem „FDA Guide to Inspections“ waren es noch rechnerisch mindestens 4 Wochen. Eine weitere Vereinfachung der PQ durch die neue USP <1231> besteht in der Erlaubnis, bereits nach der ersten Phase theoretisch die Probezugsfrequenz abzusenken, was sich auch mit dem Q&A-Dokument grundsätzlich decken würde. Dabei gilt es allerdings zu bedenken, dass eine schnelle Wasserfreigabe und ein reduzierter Probezug das wirtschaftliche Risiko des Arzneimittelbetriebs immer weiter erhöhen. Wie hoch das Risiko ist, dass der Arzneimittelhersteller bereit ist, einzugehen, muss er selbst bewerten und entscheiden. In vielen Fällen ist es in der Praxis üblich, das Wasser aus Si-

cherheitsgründen erst nach der zweiten Phase der PQ für die Arzneimittelherstellung freizugeben. So auch in der aktuellen Fallstudie. Als letzter Punkt wird angemerkt, dass die Wasserfreigabe, egal ob nach Phase 1 oder 2, grundsätzlich über einen Qualifizierungs-Zwischenbericht erfolgen muss. Dieser Bericht muss durch den verantwortlichen Qualitätssicherer genehmigt werden.

3. Die 3 Phasen der Leistungsqualifizierung

Die erste Phase der PQ dient dazu, geeignete Überwachungsparameter zu ermitteln. Dazu gehört das Festlegen des Überwachungskonzepts. Darunter fallen z.B. Sanitisierungsparameter (Einwirkzeit, Häufigkeit, Temperatur/Dosis), Warn- und Aktionslimits für kritische Parameter und sonstige überwachende Tätigkeiten (z.B. Ermittlung von Prozess-

daten). Da die Wasseranlage zu diesem Zeitpunkt i.d.R. noch nicht in das bauseitige Lager- und Verteilsystem einspeist, muss ein *realistischer* Wasserverbrauch simuliert werden. Auch in der aktuellen Fallstudie liefern die alte und die neue Wasseranlage so lange parallel, bis die neue Anlage Phase 2 der Leistungsqualifizierung bestanden hatte.

Die zweite Phase der PQ dient dazu, die in Phase 1 ermittelten Parameter zu bestätigen. Während dieser Phase darf das Überwachungskonzept nicht mehr verändert werden! Wird in Phase 1 oder 2 ein gesetztes Aktionslimit überschritten, so muss das gewählte Setup überdacht werden. In diesem Fall beginnt die Leistungsqualifizierung wieder bei Phase I! Daher wird empfohlen, die Limits gewissenhaft zu spezifizieren.

Die dritte Phase dient dem Nachweis, dass die Wasseranlage auch langfristig die geforderte Wasserqualität liefern kann. Sie dauert so lange,

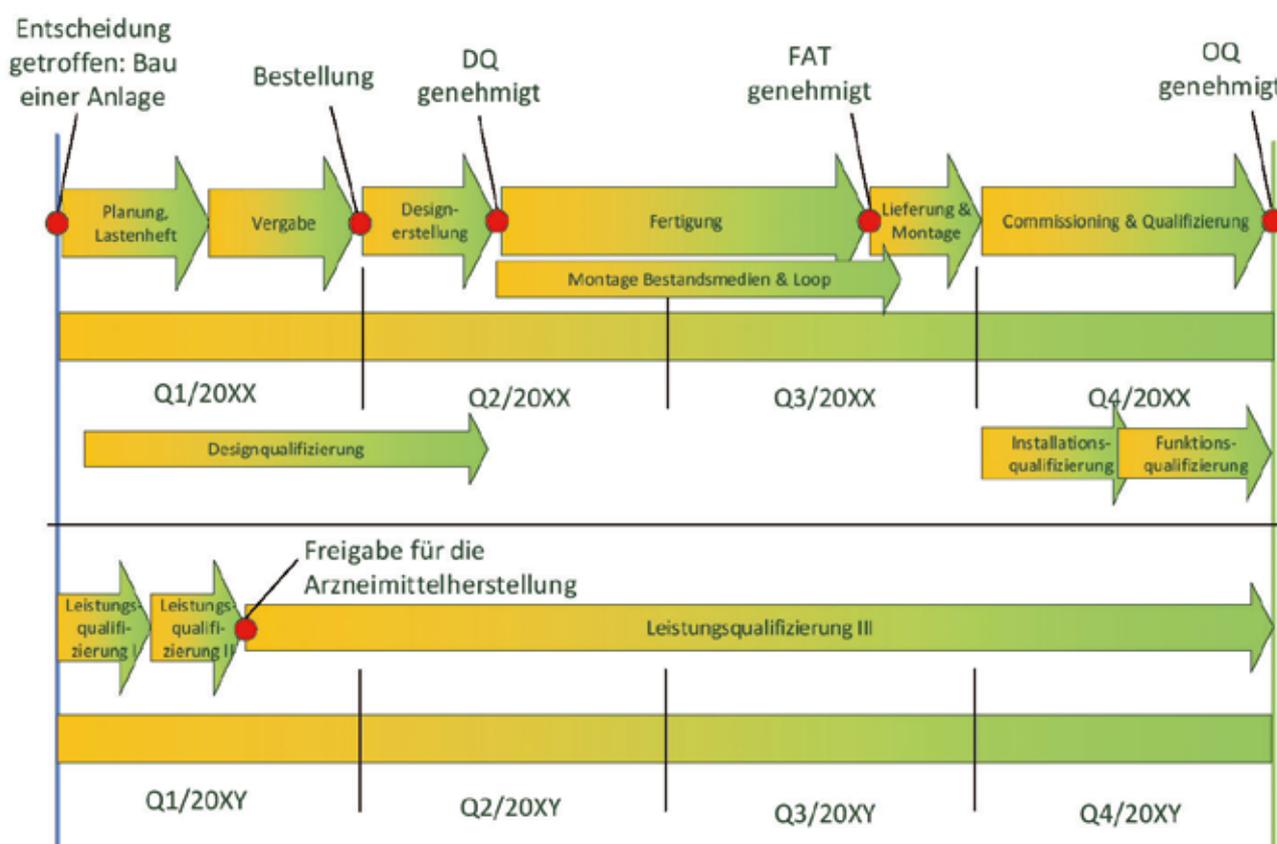


Abbildung 1: Möglicher Zeitplan der Beschaffung einer Wasseraufbereitungsanlage (Quelle der Abbildung: Röder Fritz, in GMP-BERATER, Kapitel 5.D Qualifizierung von Wasseranlagen, Maas & Peither AG GMP-Verlag, Schopfheim, 2017).

bis Daten über einen Zeitraum von einem Jahr vorliegen (die Daten aus Phase 1 und 2 können zur Auswertung mitverwendet werden). Hintergrund sind die saisonalen Veränderungen des Speisewassers, welches Trinkwasserqualität aufweisen muss. In diesem Zusammenhang ist besonders wichtig, im Vorfeld die Herkunft des Speisewassers zu überprüfen. Kommt es aus einer tiefen Quelle oder wird tiefliegendes Grundwasser eingespeist, unterliegt dieses deutlich geringeren Schwankungen über die verschiedenen Jahreszeiten hinweg. Dafür ist eventuell der Salzgehalt im Vergleich zu oberirdischen Quellen höher. Oberflächenwasser kann z.B. aus Uferfiltrat oder Talsperrern stammen. Dabei lässt sich schnell erkennen, dass dieses Wasser den äußeren Umweltbedingungen permanent ausgesetzt ist (z.B. Laub im Herbst) und sich die Inhaltsstoffe im Wasser ändern. In einem solchen Fall könnte das Speisewassermonitoring entsprechend angepasst werden.

Das Monitoring während der dritten Phase entspricht dem Routineprobezug, welcher nach Ablauf der Phase weiterbetrieben wird. Alle Daten der 3 Phasen werden final in einem Abschlussbericht zusammengefasst und analysiert. Dabei sollten eventuelle Abweichungen vom Soll und Trends hinsichtlich der Wasserqualität untersucht werden; ggf. sorgt ein Folge-CAPA für die Umsetzung von Folgemaßnahmen, die aus der Untersuchung resultieren. Mit Genehmigung des Abschlussberichts ist die Leistungsqualifizierung erfolgreich abgeschlossen.

Abbildung 1 zeigt, wie ein typischer Zeitplan der Beschaffung und Qualifizierung einer Wasseranlage aussehen könnte.

4. Umsetzung in die Praxis

Im Falle des Arzneimittelbetriebs von Warner Chilcott wurde die Erzeugungseinheit für Gereinigtes Wasser ausgetauscht, das Lager- und Verteilsystem wurde beibehal-

ten. Als Speisewasser wird Trinkwasser des städtischen Versorgers verwendet, das glücklicherweise aus tiefen Grundwasserquellen stammt. Daher war schon im Vorfeld bekannt, dass die organische Qualität relativ gleichbleibend ist. Die Mikrobiologie stellt bekanntermaßen den kritischsten Parameter bei Reinstwasser dar.

Das Weiterstädter Trinkwasser weist im Durchschnitt eine Leitfähigkeit von etwa 700 $\mu\text{S}/\text{cm}$ und eine Wasserhärte von ca. 23°dH ($\sim 4,1$ mmol/l) auf. Bei der Betrachtung der Speisewasserqualität der letzten Jahre fiel auf, dass sich der Kohlensäuregehalt im Trinkwasser zwischen 2013 und 2015 erhöht hatte. Im Jahr 2015 lag der Gehalt gemäß Trinkwasseranalyse bei 16 mg/l und damit so hoch, dass man sich für den Einbau einer Membranentgasung entschied.

Unter Berücksichtigung der Auslegungsdaten wurden einige prozesstechnische Feinheiten integriert.

Oberstes Ziel bei der Anlagenplanung war ein robuster Anlagenbetrieb ohne Qualitätseinbußen. Neben der Membranentgasung wurde außerdem ein automatischer, temperaturgesteuerter Verwurf in die Erzeugung eingebaut. Zusätzlich zirkuliert ein Teil des aufbereiteten Wassers aus dem Verteilsystem über die Elektrodeionisation zurück, um eine gleichbleibende Qualität im Loop aufrechtzuerhalten. So kann auch in betriebsfreien Zeiten der Wasseraustausch im System zumindest etwas aufrechterhalten werden. Schließlich gilt: Frisch aufbereitetes Wasser hat die beste Qualität.

Mit einer Leistung von 1200 l/h Gereinigtem Wasser, einem Lagertank von 5000 l und einer Looplänge von ca. 300 m dürfte dieses System relativ typisch für einen mittelgroßen Standort ausfallen. Nach der Planung der neuen Anlage wurde das System in den Betrieb eingebracht (Abb. 2) und Installation und Funktion der Anlage (Abb. 3) qualifiziert.



Abbildung 2: Einbringung der neuen Reinstwasseranlage in den Betrieb (Quelle der Abbildungen 2 und 3: der Autor mit freundlicher Genehmigung der Warner Chilcott Deutschland GmbH).



Abbildung 3: Aufgestellte Anlage.

ENVIOLET® UV-OXIDATION



- Elimination von Wirkstoffen aus Abwasser der Formulierung
 - Elimination of API in wastewater from formulation
- Behandlung von Abwasser aus der Synthese von Wirkstoffen und Intermediates
 - Treatment of wastewater from synthesis of API and intermediates
- Abbau von refraktärem CSB
 - Degradation of persistent COD
- Erhöhung der Bioverfügbarkeit von giftigem Abwasser
 - Increase of bio-availability of toxic wastewater
- Sterilisation von Pharmawasser (Microfloat® Pharma)
 - Sterilization of purified water by in-situ treatment

enviolet

enviolet GmbH · Schenkenburgstraße 18 · 76135 Karlsruhe · Germany

+49 721 59721-0

www.enviolet.com

Mit Beginn der Leistungsqualifizierung wurde ein Monitoringkonzept gestartet, bei dem die Parameter regelmäßig getestet wurden, die im Rahmen der Risikoanalyse als kritisch eingestuft wurden. Darunter fallen natürlich alle Parameter des Produktwassers, die im Arzneibuch spezifiziert sind (Tab. 1).

Sofern die Leitfähigkeit des Wassers WFI-Qualität ($\leq 1,3 \mu\text{S}/\text{cm}$ bei 25°C) erreicht, kann die Prüfung auf Schwermetalle gemäß europäischer Pharmakopöe entfallen. Der Autor vertritt die Meinung, dass aufgrund der Äquivalentleitfähigkeit auch Nitrate theoretisch nicht mehr bestimmt werden müssten. Abhängig von der Anwendung können noch weitere Parameter als kritisch eingestuft werden (z.B. Endotoxine, Partikel). Das war hier aber nicht der Fall.

Insgesamt befand man sich beim Aufsetzen der PQ-Strategie in folgender Situation: Das alte Bestandssystem lieferte unter Normalbedingungen zwar noch gute Werte, jedoch dauerte es z. B. nach Heißwassersanitisierungen relativ lange, bis sich wieder akzeptable Leitwerte im Verteilsystem etabliert hatten. Zudem war das Bestandssystem 1998 in den Routinebetrieb gegangen und hatte die übliche Lebensdauer einer Wasseraufbereitungsanlage schon länger er-

reicht. Tatsächlich war noch eine der ersten damals in Deutschland verfügbaren EDI-Zellen im System eingebaut und funktionsfähig. Die heutigen Technologien mit denen Reinstwasser erzeugt wird, sind jedoch deutlich robuster, sparen Wasser und Energie und können mit Heißwasser sanitisert werden.

5. Sanitisierungs- und Monitoringkonzept

Die wesentlichen Verfahrensschritte der neuen Reinstwasseranlage sind Enthärtung – Umkehrosmose – Membranentgasung – EDI. Vor und nach jedem dieser Verfahrensschritte wurden Probenahmeventile eingebaut, um die Anlage adäquat beproben und überwachen zu können. Die Aufbereitungsanlage ist in 2 Teilen heißwassersanitierbar. Im Rahmen der PQ wurde die Sanitisierung des Enthärterers zunächst testweise alle 2 Wochen durchgeführt, die PQ danach aber mit einem wöchentlichen Rhythmus gestartet. Die mikrobiologischen Ergebnisse hatten gezeigt, dass eine wöchentliche Sanitisierung des Enthärterers empfehlenswert ist. Die weiteren Aufbereitungsverfahren werden monatlich sanitiert. Bei der Sanitisierung von Umkehrosmose und EDI gilt zu beden-

ken, dass die thermische Behandlung die Materialien durchaus belastet. Aufgrund der bereits reduzierten Keimbelastung an dieser Stelle, ist die Festlegung seltenerer Intervalle durchaus zulässig und sinnvoll. Für das Lager- und Verteilsystem wird die Sanitisierung wie früher auch alle 2 Monate durchgeführt. Wie die Trendingberichte gezeigt hatten, hatte man damit bereits jahrelang gute Erfahrungen gemacht. Ein entsprechendes Rohrleitungsdesign (Hitzeverteilung?) sowie die turbulente Durchströmung der Rohrleitungen tragen ihren Teil zum sicheren Anlagenbetrieb bei.

Die 3 Bereiche (Enthärtung, Aufbereitung, Lager- und Verteilsystem) werden für die Dauer von einer Stunde auf 80°C aufgeheizt. Im Normalbetrieb wird der Loop auf $< 20^\circ\text{C}$ gekühlt, die Erzeugungseinheit verfügt über einen automatischen Verwurf, wenn das Wasser in der Anlage durch Zirkulation zu sehr aufgewärmt wird.

Das Monitoringkonzept in der PQ sah einen täglichen Probezug an allen Stellen der Erzeugung vor. Da zu diesem Zeitpunkt die Anlage noch nicht an das Verteilsystem angeschlossen war, herrschten im Verteilsystem noch Routinebedingungen. Phasen 1 und 2 der Leistungsqualifizierung wurden auf je 4 Wochen festgelegt, die Wasserfreigabe wurde nach Phase 2 vorgesehen. Insgesamt mussten 8 Wochen täglicher Probezug ohne Überschreitung des Aktionslimits erreicht werden, um die Anlage an das bestehende Verteilnetz anschließen zu können. Wie eingangs erwähnt, ist so viel Überwachung zwar regulatorisch nicht zwingend nötig, aber es existierte noch eine alte Erzeugungsanlage, die funktionierte. Der Betrieb konnte sich die Zeit nehmen, länger zu testen, um die spätere Sicherheit zu erhöhen.

Für die Überwachung der Mikrobiologie wurde für das Produktwasser ein dreistufiges Alarmkonzept etabliert. In Anlehnung an die Arzneibücher beträgt das Spezifikations-

■ Tabelle 1

Spezifikationen für Gereinigtes Wasser gemäß europäischer und amerikanischer Pharmakopöen.

Merkmal	USP	EP
Aussehen	Klare, farblose Flüssigkeit	
Herstellungsverfahren	Geeignetes Verfahren	Geeignetes Verfahren
Aerobe Keime [KBE/ml]	≤ 100	≤ 100
Leitfähigkeit [$\mu\text{S}/\text{cm}$] bei 25°C	$\leq 1,3$ (3-stufig)	.1 (1-stufig)
TOC [mg/l]	$\leq 0,5$	$\leq 0,5$ (alternativ: Prüfung auf oxidierbare Substanzen)
Nitrate [ppm]	n/a	$\leq 0,2$
Schwermetalle [ppm]	n/a	$\leq 0,1$

Online Prozessüberwachung für Sanitisierungen mit Ozon



AMI Codes-II O₃

Made in Switzerland



AMI Codes-II O₃
Kolorimetrische Standardmessmethode nach DIN 38408-3
Zuverlässige Messung auch nach längerer Abwesenheit von Ozon.
Einfache Verifikation mit Filterset, sofort betriebsbereit nach
Wartungen. Automatischer Nullpunktgleich vor jeder Messung.

www.swan.ch · SWAN ANALYTISCHE INSTRUMENTE AG · CH-8340 HINWIL · swan@swan.ch · Phone +41 44 943 63 00



ecv

Pharmawasser

Qualität · Anlagen · Produktion

H. Kudernatsch (Hrsg.)

ISBN 978-3-87193-430-8

- 72,76 €
- 2. überarbeitete und erweiterte Auflage, 2015
- 15,3 x 23 cm, Softcover, 312 Seiten

Zielgruppen

- Maschinen- / Anlagenbau
- Pharmazeutische Verfahrenstechnik
- Pharmazeutische Industrie
- Zulieferindustrie
- Hochschulen / Fachhochschulen
- Landesbehörden / Überwachungsämter

Alles Wissenswerte rund ums Pharmawasser: Unverzichtbar im Praxisalltag bietet das Grundlagenwerk einen weitreichenden Überblick, unter anderem zu Qualitätsanforderungen, Verfahren der Herstellung, Werkstoffen, Lagerung und Verteilung, Anlagensteuerung, Monitoring, Qualifizierung, Validierung sowie Inspektion der Systeme. Die vorliegende Neu-

auflage wurde durchgängig aktualisiert und überarbeitet sowie um das Thema Wartung und Instandhaltung erweitert.

Aus dem Inhalt:
Qualitätsanforderungen · Systeminspektion · Wasseraufbereitungsverfahren · Herstellungsanlagen · (Highly) Purified Water ·

TOC · Destillation · Reinstdampferzeugung · Edelstahlwerkstoffe · Polyvinylidenfluorid · Rouging · Ventilttechnik · Anlagenbau · Verrohrung · Desinfektion · Sanitisierung · Steuerung · Automatisierung · Mikrobiologisches Monitoring · Qualifizierung · Validierung · Wartung · Instandhaltung

limit 100 KBE/ml (in den Monografien allerdings als „Aktionslimit“ beschrieben), das Aktionslimit wurde mit 50 KBE/ml spezifiziert, das Warnlimit mit 20 KBE/ml. So können eventuelle Abweichungen erkannt werden, bevor das Wasser nicht mehr spezifikationskonform wäre. In den vorgeschalteten Konditionierungs- und Aufbereitungsstufen ist durch die Verfahrenstechnik bedingt mit höheren Keimzahlen zu rechnen, welche aber durch Umkehrosmose und EDI später zuverlässig wieder abgeschieden werden. Für das Prozesswasser vor der Umkehrosmose existieren daher ein Warnlimit von 150 KBE/ml und ein Aktionslimit von 300 KBE/ml. Nach der Umkehrosmose ist mit niedrigerer mikrobiologischer Belastung zu rechnen, daher sollten auch die Limits dort entsprechend niedriger gewählt werden, auch, wenn es sich noch nicht um Produktwasser handelt.

Als Ausschlusskeime wurden folgende Spezies definiert: *Pseudomonas aeruginosa* und *Escherichia Coli*. *P. aeruginosa*. Diese Spezies sind 2 der wenigen, die überhaupt in Reinstwasser lebensfähig sind [7]. *E. Coli* wurde ausgewählt, um eventuell unsachgemäße Handhabung des Systems oder unzulässige Verkeimung des Trinkwassers auszuschließen. Gemäß Trinkwasserverordnung darf *E. Coli* dort nicht vorkommen. Alle anderen Spezies, die in USP <62> [8] oder EP 2.6.13 [9] aufgeführt sind, sollten aus Sicht des Autors nicht als Ausschlusskeime für Reinstwasser verwendet werden, da sie im Reinstwasser nicht lebensfähig sind. Zudem beschreiben beide Pharmakopöen nur die Speziestestung an *Produkten*, nicht *Roh- oder Hilfsstoffen*. Wasser ist als Hilfsstoff zu betrachten. Auch auf die spezifizierten Ausschlusskeime wurde in den ersten beiden Phasen der Leistungsqualifizierung täglich getestet.

Im beschriebenen Fall ergab sich die Besonderheit, dass das Lager- und Verteilsystem nicht mit in die ersten beiden Phasen der PQ ein-

bezogen wurde, da es noch vom alten System gespeist wurde. Aus diesem Grund wurde nach dem Umschluss für weitere 2 Wochen eine erhöhte Testung gefahren, um auch dieses Risiko auszuschließen.

Nachdem die erhöhte Testung absolviert wurde, trat die Regelung für die Routinebeprobung in Kraft. Kritische Stellen werden dabei zweimal in der Woche beprobt (z.B. Vorlauf und Rücklauf im Loop, Einspeisung in den Tank, Enthärtung), unkritischere seltener (z.B. Speisung eines Dampfereizers).

Die Leitfähigkeit des Wassers wird an mehreren Stellen inline bestimmt. Somit verfügt man dauerhaft über zuverlässige Messwerte. Alle qualitätsrelevanten Messstellen sind rückverfolgbar kalibriert und die Messdatenablage ist validiert. Im Rücklauf des Verteilsystems wird zusätzlich der TOC-Wert gemessen. Der TOC-Wert im Loop ist vor wie nach dem Anschluss der neuen Anlage mit durchschnittlich 4 ppb vergleichsweise niedrig. Auch die Leitwerte der neuen Anlage liegen permanent am theoretischen Minimum von 0,055 $\mu\text{S}/\text{cm}$ bei 25 °C.

Nitrate, Aussehen und Geruch des Gereinigten Wassers werden nach wie vor offline durch das Probezugspersonal bestimmt und entsprachen immer den Anforderungen.

Insgesamt zeichnet sich ab, dass die neue Reinstwasseranlage dauerhaft und robust Wasser zur Arzneimittelherstellung herstellen kann. Die Keimzahlen sind konstant niedrig, die chemischen Parameter der Anlage exzellent.

6. Fazit

Die Wasseraufbereitungsanlage zeigte in allen Phasen der Leistungsqualifizierung zuverlässige Ergebnisse. Nach Auswahl geeigneter Betriebs- und Überwachungsparameter konnte kurz- und langfristig ein robuster Betrieb nachgewiesen werden.

Der Schlüssel zu einer dauerhaft niedrigen Keimbelastung im Verteilsystem liegt im Entzug der Nahrungsquelle. Dazu gehören z.B. niedrige TOC-Werte (z.B. < 10 ppb), aber auch andere organische Stoffe. Wenn es dem Betreiber gelingt, das Nahrungsangebot zu reduzieren, hat auch kein Mikroorganismus eine Chance, lange zu überleben.

LITERATUR

- [1] EMEA: Note for Guidance on the Quality of Water for Pharmaceutical Use. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003394.pdf
- [2] EMA: Concept paper on the revision of annex 1 of the guidelines on good manufacturing practice – manufacture of sterile medicinal products. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/02/WC500181863.pdf
- [3] EMA: Questions and answers on production of water for injections by non-distillation methods – reverse osmosis and biofilms and control strategies: Draft. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/08/WC500211657.pdf
- [4] Bioprocessing Piping and Equipment Design: A Companion Guide for the ASME BPE Standard: Appendix C: Guide to Inspections of High Purity Water Systems. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781119284260.app3/pdf>
- [5] US Pharmacopoeia 39: Second supplement: Kapitel <1231>: Water for pharmaceutical purposes, Abschnitt 4.2.5.
- [6] US Pharmacopoeia 39: Second supplement: Kapitel <1231>: Water for pharmaceutical purposes.
- [7] Teri C. Soli: "Water System Mythology: Common False Beliefs for Microbial Control and Monitoring", Webinar, 2016.
- [8] US Pharmacopoeia 39: Second supplement: Kapitel <62>: Microbiological examination of nonsterile products: tests for specified microorganisms.
- [9] European Pharmacopoeia 8.0: Kapitel 2.6.13: Microbiological examination of nonsterile products: tests for specified microorganisms.

Alle Links wurden zuletzt am 19. Juni 2017 abgerufen.

Korrespondenz:

Dipl. Ing. (FH) Fritz Röder
Merck KGaA
Frankfurter Str. 250
64293 Darmstadt (Germany)
e-mail: roederfritz@gmail.com