
■ AMNOG-Preisfindung

„Mischpreisurteil“: ein Senat auf Abwegen

■ Pharmaverpackung

Einfluss von Packmitteln auf die Arzneimittelqualität

■ Qualitätskontrolle

Planung und Inbetriebnahme einer Laborerweiterung
in Zeiten von Lean-Management

■ Analytics

Extractable and Leachable Studies on Immediate
Container Closure Systems

■ Fälschungsschutz

Serialisierung für kleine Produktionsvolumina

Membranbasierte WFI-Erzeugung

Regulatorische Anforderungen, Prozessdesign und Testergebnisse

Andreas Minzenmay

BWT Pharma & Biotech GmbH, Bietigheim-Bissingen

Die überarbeitete Monographie (0169) in der Ph. Eur. und das Q&A-Dokument der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) stellen derzeit die einzig verfügbaren Informationsquellen betreffend der Anforderungen an membranbasierte Erzeugungssysteme für Wasser für Injektionszwecke (WFI) dar. Die Aussagen und Spezifizierungen lassen viel Freiraum für Interpretationen. Der Wunsch in der Branche nach klaren Leitlinien ist groß. Der vorliegende Beitrag diskutiert wichtige Aspekte und Anforderungen, die sich aus den oben genannten Dokumenten ergeben, unter Einbeziehung der Diskussionen eines Workshops der ISPE-D/A/CH-Gruppe „Pharmawasser- und Dampfsysteme“ im Oktober 2017 zu diesem Thema.

Des Weiteren wird ein Anlagenkonzept für eine membranbasierte WFI-Erzeugungsanlage, basierend auf den Diskussionspunkten, vorgestellt. Anhand von Untersuchungen und Ergebnissen aus dem Testbetrieb einer Anlage nach dem vorgestellten Konzept wird die Zuverlässigkeit des Verfahrens demonstriert und aufgezeigt, dass WFI sicher mit membranbasierten Systemen erzeugt werden kann. Am Ende werden die Betriebskosten verglichen. Daraus wird die Attraktivität der membranbasierten WFI-Erzeugung ersichtlich.

1. Diskussion der überarbeiteten Ph.-Eur.-Monographie (0169) für WFI und des finalen Q&A-Dokuments der EMA

■ 1.1 Der Weg zur Überarbeitung der Monographie (0169) in der Ph. Eur.

Es war ein langer Weg. Diskussionen und Bestrebungen zum Einsatz von Membransystemen zur Herstellung von Wasser für Injektionszwecke (WFI) gibt es bereits seit vielen Jahren. Im Jahr 2002 wurde die Ph.-Eur.-Monographie (1927) für hochgereinigtes Wasser (HPW) eingeführt. In den Folgejahren gab es weitere Diskussionen und Beratungen. Es wurden Monitoring-Daten von Mem-

bransystemen gesammelt und Workshops organisiert, bis im April 2017 schlussendlich die überarbeitete Ph.-Eur.-Monographie (0169) für Wasser für Injektionszwecke in Kraft trat.

Man könnte nun sagen: Was lange währt, wird endlich gut. Allerdings sind die Angaben im überarbeiteten Monograph 0169 sehr kurz und lassen Interpretationsspielraum. Aktuell (Stand Herbst 2017) stehen viele, z.T. auch konträr zueinander gerichtete Meinungen im Raum. Die Gründe dafür sind vielfältig und reichen von positiven oder negativen Erfahrungen aus der Vergangenheit und festen Überzeugungen bis hin zu Positionen, welche vertriebsgetrieben vertreten werden, z.B. mangels Expertise oder Zugriff auf bestimmte Technologien.

■ 1.2 Das Fragen- & Antwortpapier der EMA

Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) verfasste zur weiteren Klärung und Erläuterung ein Questions-&-Answers(Q&A)-Dokument, dessen finale Fassung am 1. Aug. 2017 veröffentlicht wurde. Doch auch dieses Dokument führt nicht zur Klärung aller Fragen bzw. wirft zusätzliche Fragen auf. Weitere für den EU-Raum anwendbare, unterstützende Dokumente stehen derzeit nicht zur Verfügung.

Das EMA-Q&A-Dokument dient bis zur Verfügbarkeit des in Überarbeitung befindlichen Annex I des EU-GMP-Leitfadens als vorläufige Leitlinie. Allerdings ist offen, wann der überarbeitete Annex I verfügbar sein wird und wie umfangreich und detailliert die Ausführungen zum Thema WFI mit (kalten) Nichtdestillationsverfahren sein werden.

■ 1.3 Engagement der regionalen ISPE D/A/CH und Workshop in Penzberg

Die Nachfrage nach klaren Leitlinien zur Handhabung der neuen Monographie 0169 und des EMA-Q&A-Dokuments ist groß. Deshalb veranstaltete die ISPE-Affiliate D/A/CH – regionale Community of Practice „Pharmawasser- und Dampfsysteme“ Anfang Oktober 2017 über 2 Tage eine Fachdiskussion und Workshops mit Fachleuten aus der Branche. Das Ziel war es, die wichtigsten Punkte als Grundstein für die Erstellung einer Guideline für die Herstellung von WFI auf Basis der Membrantechnik auszuarbeiten.

In den Arbeitsgruppen wurde über Prozesstechnik/Anforderungen an die finale Aufbereitungsstufe, Lagerung & Verteilung, Qualifizierung &

Monitoring und Sanitisierung diskutiert.

1.4 Überblick über die wichtigsten Punkte von Ph. Eur., EMA und ISPE-Workshop

Die Erfahrungen aus der Halbleiterindustrie und mit der Pharmawasserqualität HPW zeigen, dass mit membranbasierten Aufbereitungssystemen WFI-Qualität zuverlässig erzeugt werden kann. Entsprechende Systeme sind in diesen Bereichen seit vielen Jahren im Einsatz. Auch auf Basis dieser Erfahrungen trafen die zuständigen Experten die Entscheidung, in der Europäischen Pharmakopöe die membranbasierte Erzeugung von WFI zuzulassen.

Worin bestehen nun die Risiken und welche Anforderungen ergeben sich aus den verfügbaren Dokumenten Ph. Eur. Monograph 0169 und EMA-Q&A-Dokument?

Umkehrosroseanlagen arbeiten üblicherweise bei Umgebungstemperatur und sind daher anfällig für mikrobiologisches Wachstum. Die Aufrechterhaltung der mikrobiologischen Qualität, mikrobiologisches Wachstum und die Bildung von Biofilmen wird daher als Hauptrisiko bei membranbasierten WFI-Erzeugungsanlagen identifiziert.

Die wesentliche Schlussfolgerung daraus ist, dass das System so zu konzipieren und zu betreiben ist, dass dieses Risiko bestmöglich reduziert wird. Im EMA-Q&A-Dokument wird eine Kontrollstrategie gefordert, die basierend auf Risikobetrachtungen die Risiken und Probleme identifiziert und daraus entsprechende Maßnahmen ableitet.

Doch was heißt Kontrollstrategie und risikobasierter Ansatz im Kontext der Minimierung des mikrobiologischen Risikos konkret? Neben dem Design der Anlage wird die Bedeutung des Monitorings, der Wartung und Qualifizierung hervorgehoben.

Im nachfolgenden Abschnitt werden einige Kernpunkte zur Ausführung von membranbasierten WFI-Er-

zeugungsanlagen angesprochen und auf Diskussionspunkte aus dem ISPE-Workshop eingegangen.

2. Ausführung membranbasierter WFI-Erzeuger und Diskussionspunkte aus dem ISPE-Workshop

2.1 Prozessdesign

Entscheidend für die ordnungsgemäße Funktion einer membranbasierten WFI-Erzeugungsanlage ist die richtige Verfahrensauswahl und Anlagendimensionierung.

Die Festlegung der Verfahrenskombination hängt maßgeblich von der Speisewasserqualität ab. Neben den üblichen Parametern ist ein besonderes Augenmerk auf diejenigen Parameter zu legen, die die mikrobiologische Qualität beeinflussen. Dies sind wesentlich der Total Organic Carbon (TOC), die Temperatur und die Mikrobiologie (Keimbildende Einheiten - KBE).

Schwankungen der Speisewasserqualität sind unbedingt zu beachten und bei der Verfahrenskombination zu berücksichtigen. Dies können z. B. saisonale Schwankungen sein oder auch Schwankungen durch unterschiedliche Versorgungsnetze mit unterschiedlichen Wasserqualitäten. Die Verfügbarkeit entsprechender Grundlagendaten ist eine wesentliche Voraussetzung für das richtige Anlagenkonzept.

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die Anlagenkapazität. Viele Pharmawasseranlagen sind überdimensioniert und mit sehr viel „Reservekapazität“ ausgelegt. Dies führt jedoch dazu, dass die Anlage häufig auf Stand-by steht bzw. intern zirkuliert. Hierdurch kommt es zu Stillstand oder zu Erwärmung, was mikrobiologisches Wachstum begünstigt. Das Ziel sollte daher sein, die Anlage so auszulegen, dass ein möglichst kontinuierlicher Produktionsbetrieb gegeben ist. Hierbei spielt natürlich das Verbraucherverhalten für WFI in der Produktion eine wesentliche Rol-

le. Die Ermittlung eines Verbrauchsprofils ermöglicht die optimale Auslegung und Abstimmung von Erzeugerkapazität, Lagertankgröße und Kapazität des Ringleitungssystems.

Zukünftige Kapazitätserweiterungen können über modular erweiterbare Systeme und bei Bedarf zusätzliche Erzeugereinheiten abgedeckt werden. Dies bringt einerseits mehr Sicherheit bezüglich mikrobiologischen Wachstums und führt andererseits zu mehr Betriebssicherheit durch Redundanz.

2.1.1 Vorbehandlung

Das EMA-Q&A-Dokument hebt hervor, dass die richtige Wahl der Vorbehandlungsverfahren entscheidend dazu beiträgt, dass die nachgeschaltete Umkehrosrosestufe ordnungsgemäß arbeitet. Es erfordert ein entsprechendes Fachwissen, um anhand der erforderlichen Grundlagendaten (z. B. Speisewasseranalyse) die optimale Verfahrenskombination auszuwählen. Einige der wichtigsten Vorbehandlungstechniken sind:

- Mehrschichtfiltration zur Partikelabscheidung
- Ultrafiltration zur Abscheidung kolloidaler Stoffe und Partikeln
- UV-Bestrahlung zur Entkeimung, zum Abbau oxidativer Stoffe oder von TOC (Anmerkung: Auslegung unterscheidet sich nach Einsatzzweck)
- Bisulfit-Dosierung zum Abbau von freiem Chlor
- Aktivkohlefiltration zum Abbau oxidativer Stoffe oder von TOC
- Enthärtung zur Entfernung von Härtebildnern
- Antiscalant(AS)-Dosierung zur Härtestabilisierung oder bei Kieselsäure

Entsprechend der Diskussionen des ISPE-Workshops kommen im Wesentlichen folgende Haupt-Verfahrenskombinationen zur Herstellung von WFI in Betracht:

- (Vorbehandlung (Pre)) > Enthärtung (E) > Reverse Osmosis (RO) > Membranentgasung (MEG) > Elektrodeionisation (EDI) > Ultrafiltration (UF)

- (Pre) > Dosierung AS > RO > RO > MEG > EDI > UF

Diese werden bei Erfordernis durch zusätzliche Verfahrensstufen ergänzt (z. B. UV).

2.1.2 Umkehrosrose und CO₂-Entfernung

Während die WFI-Monographie 0169 ausführt „... Reverse Osmosis may be single-pass or double-pass ...“ [1], wird im EMA-Q&A-Dokument die zweistufige Umkehrosrose als zusätzliche Barriere und Sicherheit hervorgehoben: „Use of double pass RO membranes should be considered as an added assurance of the maintenance of the quality of the water produced“ [2].

Insbesondere in Kombination mit der Verwendung von Härtestabilisatoren kommt die zweistufige Umkehrosrose zum Einsatz. Dies hat den Vorteil einer zusätzlichen Keimbarriere bei gleichzeitigem Wegfall der mikrobiologisch häufig kritischen Enthärtung und führt so zu einer Reduzierung des mikrobiologischen Risikos. Der Einsatz heißwassersensibilisierbarer Full-Fit-RO-Elemente führt durch die Vermeidung von Totzonen zu einer weiteren Reduzierung des mikrobiologischen Risikos in der RO-Stufe und zu einer entsprechenden Überströmung zwischen RO-Element und Druckrohr.

Die Entfernung von freiem CO₂ ist häufig notwendig, um einen verlässlichen Betrieb der nachgeschalteten EDI sicherzustellen. Die zulässigen CO₂-Konzentrationen sind herstellereinspezifisch. Membranentgasung ist ein häufig verwendeter Prozessschritt zur CO₂-Abscheidung. Als Strippgas zur CO₂-Entfernung wird meist Luft verwendet.

■ Tabelle 1

Zu erwartende Werte nach EDI.

Leitwert (µS/cm) bei 25 °C	< 0,1
TOC (ppb)	< 50
Aerobe Keime (KBE/ml)	< 1
Endotoxine (EU/ml)	< 0,25

Des Weiteren wurde im ISPE-Workshop darauf hingewiesen, dass mit einem vakuumunterstützten Betrieb gleichzeitig leicht flüchtige Kohlenwasserstoffe entfernt werden können [3].

2.1.3 Elektrodeionisation, Nano- und Ultrafiltration

Die WFI-Monographie 0169 führt weiter aus: „... Reverse Osmosis, which may be single-pass or double-pass, coupled with other appropriate techniques such as electro-deionisation, ultrafiltration or nanofiltration, is suitable.“

Üblicherweise wird der RO/MEG eine EDI nachgeschaltet, in der die weitere Restentsalzung und der weitere Abbau von TOC, SiO₂ und CO₂ erfolgen.

In der Pharmaindustrie häufig eingesetzte EDI-Module sind entweder in der sog. Sandwich-Platten-Weise oder als Spiralwicklung (Abb. 1) aufgebaut.

Tabelle 1 zeigt typische Werte, die nach der EDI erreicht werden können.

Die physikalischen/chemischen Anforderungen an WFI werden bereits sicher nach der EDI-Stufe erfüllt. Ziel der letzten Aufbereitungsstufe ist die Rückhaltung von Mi-

kroorganismen und Endotoxinen/Pyrogenen. Der in der WFI-Monographie 0169 und im EMA-Q&A-Dokument aufgeführten Nanofiltration wurde im ISPE-Workshop eine untergeordnete Bedeutung zugeschrieben. Als letzte Verfahrensstufe wurde die UF als geeignetes Verfahren favorisiert. Der geringere Cut-off der Nanofiltration bietet keinen Vorteil, da die Rückhaltung mittels UF gesichert erfolgt (Abb. 2). Ungünstigere Betriebsbedingungen, z. B. höhere Betriebsdrücke, und andere Fragestellungen, z. B. Integritätstestbarkeit, begünstigen die UF.

Die UF ist in der Herstellung von HPW bereits die mit Erfolg bewährte letzte Aufbereitungsstufe und seit vielen Jahren im Einsatz.

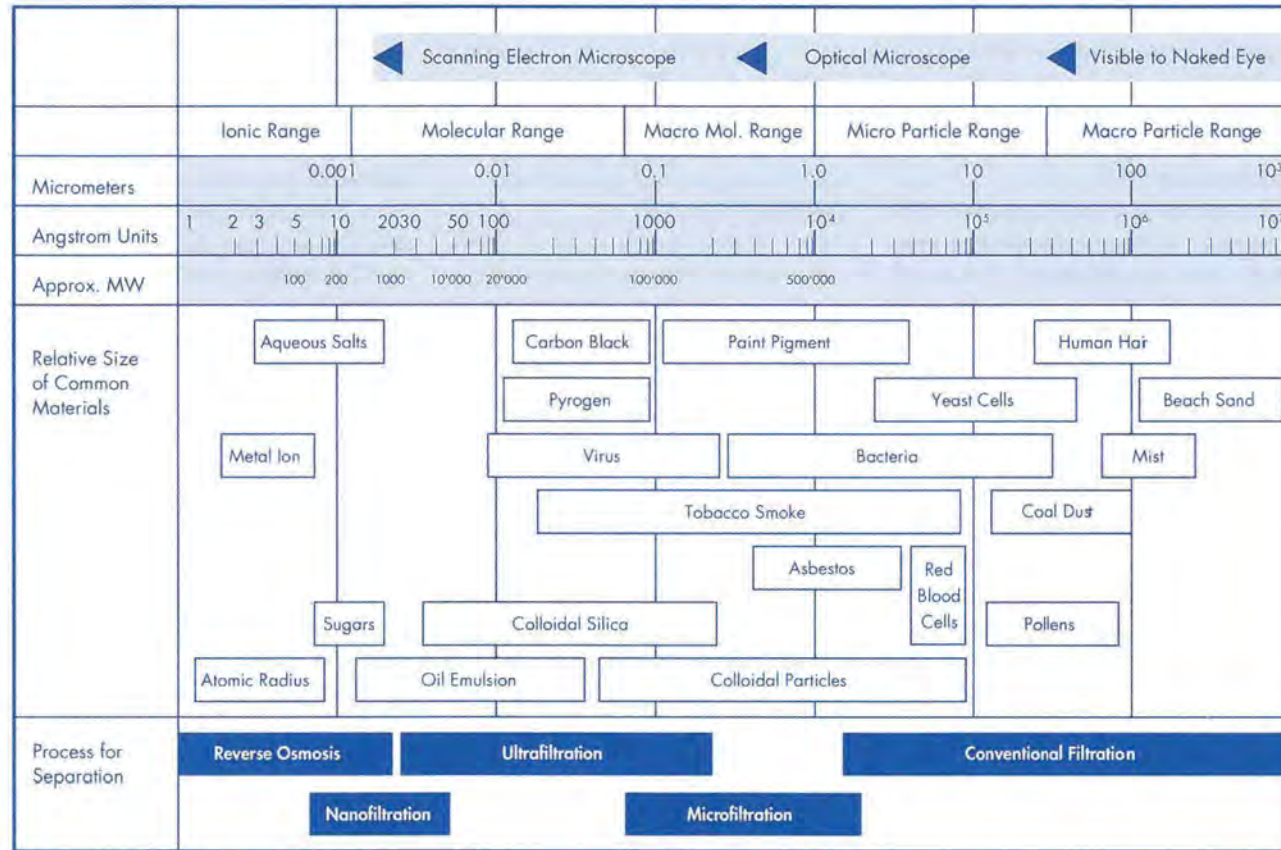
Bei der UF wird zwischen den verschiedenen Modultypen Hohlfasermodule, Wickelmodule, Keramikmodule und den Betriebsweisen Cross-Flow oder Dead-End-Betrieb und dem Cut-off unterschieden.

Zur Endotoxin/Pyrogenabscheidung in Pharmawasser werden typischerweise Ultrafilter mit einem Cut-off im Bereich von 10000-20000 Da eingesetzt [4]. Einige im Markt verfügbare UF-Membranen in Pharmawasseranwendungen haben einen Cut-off von 6000 Da. Es ist allerdings infrage



Abbildung 1: Kombiniertes EDI-/UF-Modul in kompakter Bauweise für Dead-End-Betrieb (Quelle der Abbildungen 1, 3, 6-8: der Autor/BWT Pharma & Biotech GmbH).

Spectrum



1 Angstrom Unit = 10⁻⁴ Micrometer = 10⁻¹⁰ Meter

Abbildung 2: Trenngrenzen der verschiedenen Filtrationsverfahren (Quelle der Abbildung: der Autor basierend auf https://en.wikipedia.org/wiki/Membrane_technology).

zu stellen, inwieweit diese Membranen eine bessere Rückhaltung von Endotoxinen oder Pyrogenen aufweisen. Ein der Betriebsweise angepasster Cut-off-Sicherheitspuffer sollte jedoch vorgesehen werden, da Teilnehmer des ISPE-Workshops von Cut-off-Veränderungen (Erhöhungen) bei langen Lebensdauern bei Hohlfasermodulen berichteten. Außerdem wird der Cut-off durch Betriebsparameter, wie z.B. Druck, Temperatur und Durchfluss beeinflusst.

Die bei der UF tatsächlichen Vorteile und möglichen Risiken sind daher auch immer im Kontext des eingesetzten Modultyps, der Betriebsweise, der Lebensdauer und weiterer Randbedingungen zu sehen. Ein im Cross-Flow betriebenes Hohlfaser-UF-Modul mag eine längere Lebensdauer haben. Mit zunehmender Lebensdauer

steigt jedoch auch das Risiko einer Cut-off-Erhöhung oder eines Defekts, z.B. durch häufige Druckschwankungen bedingt durch häufige Schaltzyklen im Betrieb, vielfach wiederholte Integritätstests oder Sanitisierungen. Während bei einem im Dead-End-Betrieb betriebenen UF-Modul durch die kürzere Lebensdauer dieses Risiko geringer ist.

Zur Integritätsüberprüfung der UF-Module gibt es verschiedene Testverfahren. Je nach UF-Modulbauweise sind der Pin-Hole-Test, der Gasdiffusionstest oder andere Testverfahren möglich. Im ISPE-Workshop wurde der Gasdiffusionstest als eine der Möglichkeiten diskutiert. Hierbei wird die UF-Membran mit einem Testgas (Sterilluft) beaufschlagt und die Gasdiffusionsrate gemessen und bewertet.

Eine automatisierte Online-Durchführung des Integritätstests an Anlagen erscheint schwierig, da dies mit einem hohen apparativen Aufwand verbunden ist. Um einzelne Module zu testen, müssen die Messapparaturen i.d.R. manuell angeschlossen werden. Häufig sind mehrere UF-Module in einem Rack zusammengeschaltet. Bei dieser Bauweise müssen, um einzelne Module zu testen, diese aus der Anlage entnommen werden. Empfehlenswert ist eine technische Lösung, bei der die Integrität der UF-Module im eingebauten Zustand getestet werden kann.

Beim ISPE-Workshop gab es den gemeinsamen Konsens, dass die UF als letzte Verfahrensstufe zu favorisieren ist. Gleichzeitig sind weitergehende Fragen gestellt und Verbes-

serungspotenziale identifiziert worden:

- Unterschiedliche Lösungsansätze und eine offene Diskussion gab es bei der Frage, wie die Integrität der Membran im Betrieb sichergestellt wird sowie wann und wie häufig Integritätstests vorzunehmen sind.
- Welche maximale Lebensdauer kann z. B. im Hinblick auf eine Cut-off-Erhöhung bei langer Betriebsdauer von Hohlfaser-UF-Modulen angesetzt werden?
- Da es aktuell keinen einheitlichen, allgemeingültigen Standard gibt, prüft jeder Hersteller den Cut-off nach eigenem Werksstandard. Hier besteht der Wunsch nach standardisierten Cut-off-Bestimmungsmethoden.
- Wie ist die Freiheit von Leachables, Extractables (z. B. Weichmacher aus Kunststoffen) sichergestellt und durch die Hersteller zertifiziert?
- Verfügbarkeit entsprechender Dokumentation (Zeugnisse, Zertifikate) vonseiten der Hersteller

■ 2.2 Anlagendesign

Es ist keine neue Erkenntnis, dass ein „hygienisches“ Design der Anlage das Risiko von mikrobiologischem Wachstum reduziert. Einer GMP-konformen Ausführung kommt demnach eine große Bedeutung zu. Hierunter fallen u. a. die Minimierung von Toträumen, die Optimierung der Rohrleitungsführung, die Entleerbarkeit, der Einsatz pharmakonformer Komponenten, pharmakonforme Verbindungstechnik, entsprechende produktberührte Oberflächenqualität (Rauigkeit), turbulente Durchströmung, Schweißtechnik und vieles Weitere mehr.

Aber auch hier führt eine Risikobetrachtung zu der Erkenntnis, dass ein hygienisches Design in den einzelnen Verfahrensstufen z. B. bei einer Enthärtung nur bedingt eine Risikoreduzierung mit sich bringt. In einer Enthärtung ist das Risiko der Verkeimung des Harzbetts aufgrund der großen Oberfläche des Ionenaustauscherharzes bei Weitem größer

als das Risiko durch ein nicht vollumfänglich hygienisches Design. Bei diesem konkreten Beispiel sind andere Lösungen zur Reduzierung des Risikos – wie der möglichst kontinuierliche Betrieb, die Umschaltung zwischen Arbeits- und Sicherheitszelle und eine regelmäßige Sanitisierung – entscheidend.

Zu den Werkstoffen ist im EMA-Q&A-Dokument vermerkt: „*The materials of construction must not be reactive, additive or absorptive ...*“ [2]. Diesbezüglich und auch hinsichtlich der Oberflächenanforderungen sind keine Unterschiede zum generellen Standard in der Pharmawasseraufbereitung zu sehen. Das EMA-Q&A-Dokument erwähnt 316L, PVDF und PP, wobei PP sicher eine untergeordnete Bedeutung in membranbasierten WFI-Erzeugungssystemen spielt. Dichtungs- und Membranwerkstoffe werden entsprechend der thermischen und chemischen Belastung ausgewählt.

■ 2.3 Sanitisierung/Reinigung

Gemäß EMA-Q&A-Dokument ist ein entsprechendes Routine-Sanitisierungskonzept als Teil der Kontrollstrategie vorzusehen. Eine Kombination von chemischer und thermischer Sanitisierung (> 75 °C) wird empfohlen [2].

In Abhängigkeit der ausgewählten Vorbehandlungsverfahren und der damit evtl. eingeschränkten thermischen Beständigkeit ist eine thermische Sanitisierung bei Vorbehandlungsverfahren ggf. nicht möglich. Eine entsprechende Risikoabschätzung und der Einsatz geeigneter chemischer Sanitisierungsverfahren ist erforderlich.

Für die Enthärtung als sehr häufig vorkommende, jedoch mikrobiologisch kritische Vorbehandlungsstufe und alle nachgeschalteten Verfahrensstufen (RO, MEG, EDI, UF) wurde im ISPE-Workshop die Heißwasser-sanitisierung als sinnvoll und notwendig eingestuft. Daneben gibt es weitere Verfahren zur chemischen Sanitisierung der Enthärtung, darunter fällt auch z. B. die In-situ-Erzeugung

von freiem Chlor während der Regeneration. In diesem Zusammenhang muss auf die Biozidverordnung EU 528/2012 hingewiesen werden, unter die auch in situ produzierte Biozide (im Beispielfall elektrolytisch erzeugtes freies Chlor) fallen. Die entsprechenden Genehmigungsverfahren laufen derzeit noch und es gelten Übergangsbestimmungen. Mit der Erteilung der Genehmigungen enden die Übergangsbestimmungen und die entsprechenden Anwendungen benötigen dann eine Zulassung. Bei Einsatz solcher Verfahren ist es daher wichtig darauf zu achten, dass der Hersteller Zugang zu der entsprechenden Zulassung hat.

Die geeigneten Sanisierungszyklen zur Aufrechterhaltung der mikrobiologischen Qualität des Systems müssen im Zuge der Qualifizierung der Anlage ermittelt werden. Auch die Bestimmung einzelner Keimspezies wird im EMA-Q&A-Dokument angemerkt und soll in die Strategie eingebunden werden, um das Sanisierungskonzept ggf. anzupassen.

Sinnvoll ist auch, dass Teile einer Anlage einzeln sanitisiert werden können. Der Hauptteil der mikrobiologischen Last wird von der RO-Stufe zurückgehalten. Diese sollte also einzeln – da häufiger – sanitisiert werden können, ohne die nachgelagerten Stufen unnötig zu belasten.

■ 2.4 Monitoring

Neben den üblichen Prozessparametern spielen die qualitätsrelevanten Parameter TOC und Mikrobiologie bei der membranbasierten WFI-Erzeugung eine wesentliche Rolle.

TOC stellt ein Nährstoffangebot für Mikroorganismen dar. Der Entfernung des TOC und dem entsprechenden Monitoring kommt daher eine besondere Bedeutung zu [3].

Während die WFI-Monographie 0169 allgemein „*regular monitoring of total organic carbon*“ vorgibt, fordert das EMA-Q&A-Dokument Online-TOC-Monitoring an verschiedenen Stellen innerhalb des Systems basierend auf Risikobetrachtungen.

In die Überlegungen, an welchen Stellen Online-TOC-Monitoring erforderlich ist, fließen die Speisewasserqualität und die ausgewählte Verfahrenskombination mit ein. Bei konstanter und bekannter Speisewasserqualität ist Online-TOC-Monitoring im Speisewasser sicherlich nicht notwendig, während es bei starken saisonalen oder anderen Schwankungen angezeigt ist. Ein Online-Monitoring des TOC nach der Vorbehandlungsstufe macht nur dann Sinn, wenn die Vorbehandlungsstufe für einen TOC-Abbau ausgelegt ist. Die TOC-Rückhaltung erfolgt großteils an der RO-Stufe. Online-TOC-Monitoring ist daher nach der RO-Stufe und nach der letzten Verfahrensstufe zur Überprüfung der WFI-Qualität sinnvoll.

Anzumerken ist, dass der aktuelle Grenzwert für TOC von 500 ppb in Pharmawasseranlagen bei Weitem unterschritten wird. Es werden TOC-Werte von bis zu < 10 ppb erreicht. Inwieweit der Grenzwert noch sinnvoll und zeitgemäß ist, muss in Frage gestellt werden.

Das EMA-Q&A-Dokument hebt die Bedeutung von Rapid Microbiological Test Methods (RMM) hervor. Die zugrunde liegenden Methoden basieren auf Biolumineszenz, laserin-

duzierter Fluoreszenz und anderen Effekten. Es sind seit geraumer Zeit Geräte am Markt, die nach diesen Methoden arbeiten und die die Keimzahl (cell count) online bestimmen (Real Time Microbiology Systems > RMS).

Die Möglichkeit eines mikrobiologischen Online-Monitorings bietet große Vorteile, denn die Ergebnisse stehen ohne Zeitverzögerung in Echtzeit zur Verfügung. Bei Abweichungen können sofort entsprechende Maßnahmen eingeleitet werden, ohne den Zeitaufwand und die damit verbundene Zeitverzögerung der konventionellen Methoden. So sind z. B. die kontinuierliche Überwachung der WFI-Qualität und die Integrität der letzten Verfahrensstufe (UF) möglich.

Allerdings ist diese Messtechnik in der Pharma- und Biotechindustrie noch wenig verbreitet. Aus diesem Grund gibt es wenige Erfahrungen, aber dafür offene Fragen z. B. hinsichtlich der Interpretation der Messergebnisse, der Vergleichbarkeit zu konventionellen Methoden (KBE-Bestimmung) und der Validierung. Aktuell besteht noch Zurückhaltung in der Branche beim Einsatz dieser Geräte, wenngleich seit Jahren Branchenvertreter in der OWBA Workgroup organisiert sind und die Vor-

■ Tabelle 2

Beispiel Speisewasserqualität.

Leitfähigkeit	< 1000 µS/cm
SDI ₁₅	< 3 %/min
Trübung	< 0,5 FTU
TOC	< 1,5 ppm
Härte	< 270 ppm CaCO ₃
SiO ₂	< 40 ppm
CO ₂	< 200 ppm
Freies Chlor	< 2 ppm
pH	7...7,5
Temperatur	12...18 °C
Mikrobiologie	< 100 KBE/ml (Trinkwasserqualität)
Wasserherkunft	Grundwasser mit moderaten saisonalen Schwankungen

teile und Verbreitung der Online-Systeme unterstützen [5]. Hier sind die Hersteller gefordert, die Unsicherheiten abzubauen und entsprechende Informationen und Hilfen zur Verfügung zu stellen.

Grundsätzlich muss jedoch festgestellt werden, dass diese Online-Messtechnik (RMM/RMS) mit der Möglichkeit der kontinuierlichen Überwachung der erzeugten WFI-Qualität zu weiterer Sicherheit bei membranbasierten WFI-Systemen führt und in Zukunft mit Sicherheit an Bedeutung gewinnt.

2.5 Vorbeugende Wartung

Die Bedeutung der (vorbeugenden) Wartung wird sowohl in der WFI-Monographie 0169 als auch im EMA-Q&A-Dokument hervorgehoben.

Regelmäßige Regeneration/Rückspülen, präventiver Harzwechsel, Filterwechsel, Dichtungs-/Membranwechsel, Austausch von RO- und UF-Membran in Abhängigkeit der maximalen Lebensdauer sowie Routine-Sanitisation werden genannt. Wenn die Wartungsarbeiten durch externe Firmen vorgenommen werden, gewinnt die Auswahl eines entsprechend qualifizierten Partners an Bedeutung.

Die entsprechenden Sanitierungs- bzw. Austauschzyklen sind im Zuge der Qualifizierung zu bestimmen. Die Heißwassersanitisation bietet den Vorteil, dass ein au-

tomatisierter Ablauf möglich ist, während bei einer chemischen Sanitisation das Ausspülen der Sanitierungschemikalie überprüft und qualifiziert werden muss.

Durch entsprechendes Monitoring und entsprechende Überwachungseinrichtungen – z.B. Differenzdrucküberwachung oder Flux bei Filtern, RO- oder UF-Stufe – ist es möglich, frühzeitig Trends zu erkennen und präventive Maßnahmen einzuleiten.

Bei jeder einzelnen Maßnahme ist darauf zu achten, die hohen Anforderungen an WFI-Systeme zu erfüllen. So sollte z.B. der Dichtungs- und Membranwechsel nachvollziehbar dokumentiert werden. Hierbei unterstützen intelligente Lösungen, z.B. für jeden Einbauort einzeln verpackte und mittels QR-Code gekennzeichnete Dichtungen. Damit wird sichergestellt, dass tatsächlich jede Dichtung wie geplant ausgetauscht und an jeder Stelle die korrekte Dichtung verbaut wird – ohne aus einer Kiste verschiedene Typen auszuprobieren – und dies am Ende auch in der Dokumentation „as maintained“ festzuhalten.

3. Das Konzept einer membranbasierten WFI-Erzeugungsanlage

Wie im vorangegangenen Abschnitt beschrieben, basiert die optimale

Verfahrenskombination immer auf verschiedenen Grundlegenden und Randbedingungen. Für das nachfolgend beschriebene Anlagenkonzept wurden die in Tab.2 aufgeführten Speisewasserbasiswerte zugrunde gelegt.

Mit einem SDI < 3 und einer Trübung von < 0,5 FTU sind keine spezifischen Vorbehandlungsschritte hinsichtlich kolloidaler Wasserinhaltsstoffe oder Feststoffe erforderlich. Üblicherweise wird ein Vorfilter (90...100 µm) zum Schutz der Anlage gegen grobe Partikel und Feststoffe (Rost, Sand etc.) installiert.

Vor der RO-Stufe muss die Härte entweder abgebaut oder mittels Härtestabilisator (AS) in Lösung gehalten werden, um Härteausfällungen auf der RO-Membran zu vermeiden.

Da ionenaustauscherbasierte Enthärter, wie im vorangegangenen Abschnitt schon beschrieben, häufig mikrobiologisch kritisch sind, wird zur Reduzierung des mikrobiologischen Risikos auf diese verzichtet. Stattdessen wird ein Härtestabilisator eingesetzt. Dies hat weitere Vorteile: geringerer Platzbedarf, Entfallen des Regenerats aus der Enthärtung und damit Entfallen der Umweltbelastung, kein Salzhandlung. Allerdings ist bei Einsatz von AS erfahrungsgemäß eine regelmäßige chemische Reinigung der nachfolgenden RO-Stufe erforderlich.

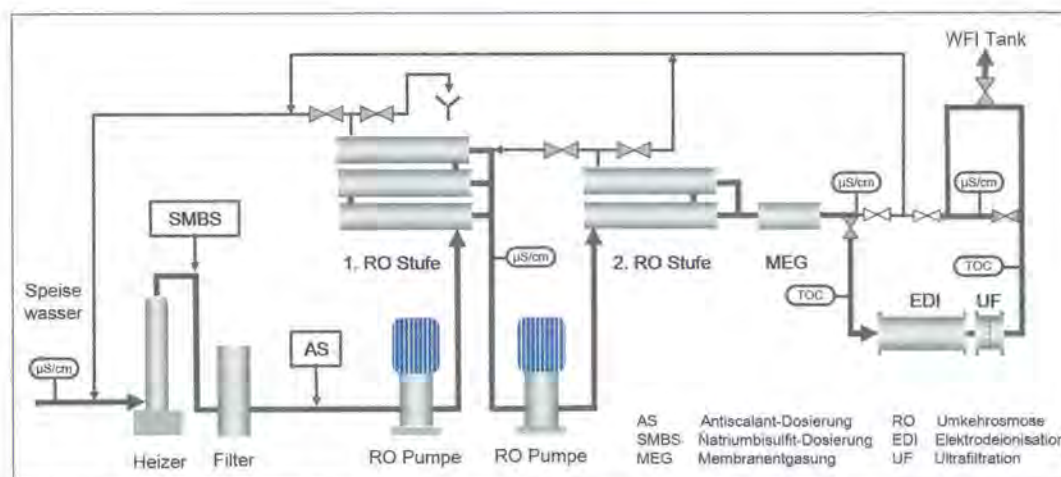


Abbildung 3: Prozessschema einer membranbasierten WFI-Erzeugungsanlage.

Freies Chlor als Oxidationsmittel schädigt Membran und muss deswegen vor der RO-Stufe abgebaut werden. Dies kann mittels Aktivkohle, UV-Technik oder Bisulfit-Dosierung erfolgen. Aktivkohle ist hinsichtlich des mikrobiologischen Risikos kritisch. Der Abbau von freiem Chlor durch UV ist mit einem vergleichsweise hohen Energieaufwand und einer kostenintensiven UV-Technik verbunden. Für das vorliegende Anlagenkonzept wird daher eine redox-regelte Bisulfit-Dosierung ausgewählt. In Abhängigkeit der Randbedingungen kann jedoch auch UV-Technik bevorzugt werden. Dies führt gleichzeitig zu einer Keimreduzierung.

Zum Schutz der RO-Membranen vor Partikeln ist ein 5-µm-Filter der RO-Stufe vorgeschaltet.

In Verbindung mit der AS-Dosierung wird die RO-Stufe zweistufig ausgeführt und das Konzentrat der zweiten Stufe rezirkuliert. Dies erlaubt hohe Systemausbeuten und lässt auch Speisewasser mit höherem Salzgehalt zu. Gleichzeitig existiert eine doppelte Keimbarriere, die zusätzliche Sicherheit und Risikominimierung bedeutet.

Die Reduzierung des CO₂ – bis unter das zum Betrieb der EDI erforderliche Niveau – erfolgt mittels Membranentgasung. Als Stripppgas wird Luft verwendet.

Die Restentsalzung erfolgt mittels EDI in dichtungsfreier Spiralwickeltechnik. Mit dieser Technik wird eine sehr gute Abscheidung von verbliebenem CO₂, SiO₂, Boron und TOC erzielt. Die Vermeidung von Dichtungen und Toträumen führt zu einer weiteren mikrobiologischen Risikominimierung.

In der finalen Ultrafiltrationsstufe kommen Hohlfasermembranen mit einem Cut-off von 15000 Da zum Einsatz, die im Dead-End-Betrieb betrieben werden. Das UF-Modul ist dabei direkt an das EDI-Modul angeflanscht (Abb. 1). Dieses Konzept zeichnet sich durch eine kompakte Bauweise und niedrige Kosten pro m³ erzeugtem WFI aus. Der Aus-

tausch des UF-Einsatzes erfolgt präventiv im Zuge der routinemäßigen Wartung. Das Risiko von Alterungserscheinungen (Integritätsverlust, Cut-off-Verschiebungen) wird durch den präventiven Austausch in Zyklen von 1–2 Jahren minimiert.

Die gesamte Anlage ist heißwassersanitierbar bei ≥ 80 °C. Eine chemische Sanitisation bzw. Reinigung ist ebenfalls möglich. Im Hinblick auf die Betriebsweise mit AS ist die erste RO Stufe mit Anschlüssen zum Anschluss einer externen CIP-Einheit konzipiert. Abbildung 3 zeigt das Prozessschema des beschriebenen Konzepts.

4. Erfahrungen aus Untersuchungen und dem Betrieb einer Testanlage nach dem vorgestellten Anlagenkonzept

Aufgrund der Tatsache, dass erst seit April 2017 die 3 wichtigsten Pharmakopöen harmonisiert sind und membranbasierte WFI-Erzeugung zulassen, gibt es bisher sehr wenige WFI-Anlagen nach diesem Konzept

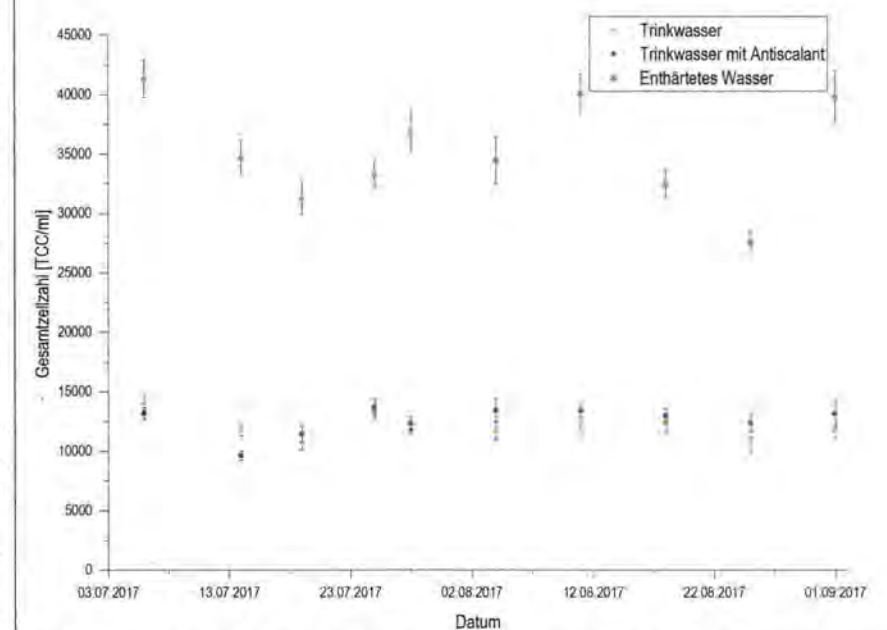


Abbildung 4: Mikrobiologische Daten von 2 Testanlagen (Trinkwasser, Trinkwasser mit Antiscalant, enthärtetes Wasser; Quelle der Abbildungen 4 und 5: Felix Frederic Thiele/BWT AQUA AG).

im Feld. Erfahrungen gibt es jedoch aus vergleichbar konzipierten PW- und HPW-Anlagen. Tabelle 3 zeigt typische Werte, die mit dem vorgestellten Anlagenkonzept dauerhaft im Betrieb erzielt werden können.

Im Hinblick auf einen Vergleich des mikrobiologischen Risikos von Enthärtung versus AS-Dosierung wurden Versuche an 2 baugleichen einstufigen RO-Testanlagen vorgenommen. Die Anlagen wurden parallel betrieben, wobei der einen Anlage eine konventionelle Enthärtung vorgeschaltet war und vor der anderen Anlage AS zur Härtestabilisierung dosiert wurde. Die Untersuchungen erfolgten im Rahmen einer Masterthesis in Kooperation mit einer Schweizer Hochschule. Die Mikro-

■ Tabelle 3

Zu erwartende Werte im WFI.

Leitwert (µS/cm) bei 25 °C	< 0,1
TOC (ppb)	< 20
Aerobe Keime (KBE/100 ml)	< 1
Endotoxine (EU/ml)	< 0,06

biologie wurde u.a. quantitativ mittels Durchflusszytometrie gemessen. Die Durchflusszytometrie ist ein fluoreszenzbasiertes RMM-Verfahren, die Gesamtzellzahl (Total Cell Count) wird in TCC/ml ermittelt. Die Probenahme erfolgte im Speisewasser, am Eintritt der RO-Anlagen – d.h. nach der Enthärtung bzw. nach der AS-Dosierung – und im Permeat der beiden RO-Anlagen. Abbildungen 4 und 5 zeigen den mikrobiologischen Vergleich.

Die gemessenen Werte sind durchschnittlich um den Faktor 100 größer als bei konventionellen Platten-Tests.

Abbildung 4 zeigt, dass die Werte im Trinkwasser und bei AS-Dosierung nahezu identisch sind, während im enthärteten Wasser wesentlich höhere Werte auftreten. Dies verdeutlicht das höhere mikrobiologische Risiko einer Enthärtung.

Die mikrobiologische Qualität des Permeats beider Testanlagen liegt auf vergleichbarem Niveau. Bei der mit AS betriebenen Anlage sind die Werte etwas niedriger, der Unterschied ist allerdings statistisch nicht signifikant.

Dies zeigt, dass auch bei höheren mikrobiologischen Belastungen die erste RO-Stufe als erste Keimbarriere bereits die Hauptlast der mikrobiologischen Belastung zurückhält.

Das vorgestellte Anlagenkonzept zur membranbasierten WFI-Herstellung im vorangegangenen Abschnitt enthält eine 3-fache Membranbarriere. Zur Überprüfung der mikrobiologischen Sicherheit dieses Konzepts wurden an einer Testanlage Challenge-Tests durchgeführt. Dazu wurde am Eintritt der Anlage eine konzentrierte Lösung von Bakterien des Stammes *Enterococcus faecium* impulsartig aufgegeben und der mikrobiologische Verlauf über die verschiedenen Verfahrensstufen der Anlage und über die Zeit ermittelt.

In Abb. 6 sind die mittels Durchflusszytometrie ermittelten mikrobiologischen Ergebnisse an den verschiedenen Probenahmestellen und über die Zeit zu sehen. Der Bakte-

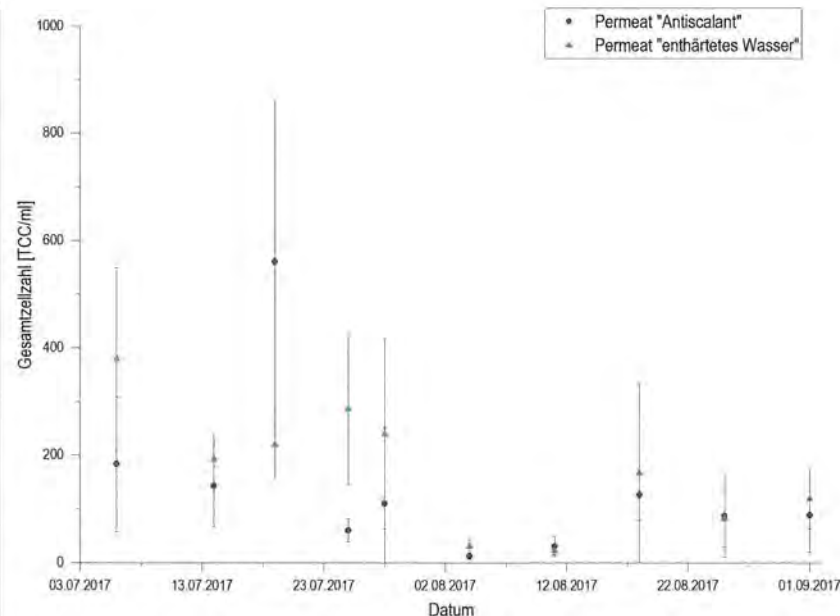


Abbildung 5: Mikrobiologische Daten von 2 Testanlagen (Permeat „Antiscalant“, Permeat „enthärtetes Wasser“).

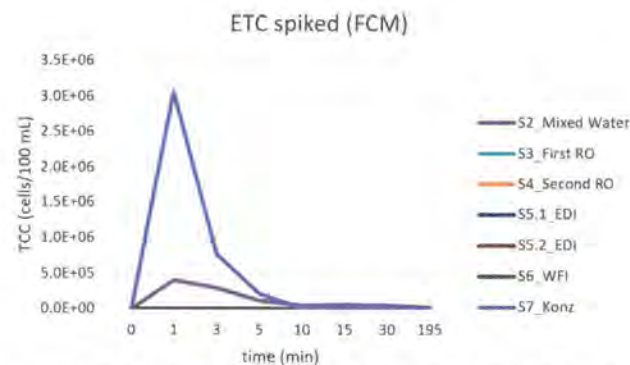


Abbildung 6: Mikrobiologische Daten eines Challenge-Tests mit *Enterococcus faecium*.

■ Tabelle 4

Basisdaten zur Betriebskostenberechnung.

Beschreibung	Einheit
Produktionsstunden pro Tag	16 Std./Tag
Produktionstage pro Woche	5 Tage/Woche
Produktionswochen pro Jahr	50 Wochen/Jahr
Trinkwasser	1,25 Euro/m ³
Abwasser	1,90 Euro/m ³
Heizdampf	41,50 Euro/t
Kühlwasser	0,032 Euro/kWh
elektrische Energie	0,11 Euro/kWh
Regeneriersalz	0,20 Euro/kg
Dosierchemikalien (AS)	15,10 Euro/kg

rienpeak kann im mit Bakterien gespikten Mischwasser (S2) und im RO-Konzentrat (S7) klar nachvollzogen werden. Bereits nach der ersten RO-Stufe (S3) tritt nur einmalig nach 3 min. ein minimaler Anstieg (auf ca. 1000 TCC/100 ml) auf, der in der Grafik aufgrund der Skalierung nicht sichtbar ist.

Nach der zweiten RO-Stufe (S4), nach EDI (S5.1, S5.2) und nach UF im WFI (S6) treten keine erhöhten Werte auf. Dies bestätigt, dass die erste RO-Stufe auch bei höherer mikrobiologischer Belastung als sichere Barriere wirkt. Die zweite RO-Stufe und die nachgeschaltete UF wirken als zusätzliche Sicherheitsbarrieren.

Die Aufrechterhaltung der mikrobiologischen Qualität, der Verlauf des mikrobiologischen Wachstums und die Bildung von Biofilmen über einen längeren Betriebszeitraum stellen weitere Untersuchungsaspekte dar. Hierzu werden an der Testanlage Langzeittests durchgeführt, die zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Beitrags (Stand 10/2017) noch laufen. Über die entsprechenden Ergebnisse kann nach Abschluss der Tests berichtet werden.

5. Betriebskostenvergleich

Zum Vergleich der Betriebskosten wurde eine Beispielrechnung mit Multieffekt-Destillation (MED) und einer membranbasierten WFI-Erzeugungsanlage nach dem vorgestellten Anlagenkonzept, basierend auf einer Anlagenleistung von 10 m³/h, vorgenommen. Dabei wurden die in Tab.4 aufgelisteten Produktionsrandbedingungen und Basiskosten zugrunde gelegt.

Die verschiedenen Verfahren haben unterschiedliche Anforderungen an die Speisewasserqualität. Für die Kostenbetrachtung wurde angenommen, dass die MED mit Permeat aus einer einstufigen RO gespeist wird. Die Kosten für dessen Erzeugung müssen bei der Kostenbetrachtung mitberücksichtigt werden. Die membranbasierte WFI-Erzeugungs-

anlage wird mit Trinkwasser gespeist.

Daneben spielt bei einer Kostenbetrachtung die Lebensdauer der

eingesetzten Komponenten eine wesentliche Rolle. Während bei den heißen Verfahren bedingt durch die thermische Belastung der regelmä-

■ Tabelle 5

Betriebskosten pro m³ erzeugtem WFI und pro Jahr.

WFI-Kapazität 10000 l/h	MED 6 Kolonnen	MED 8 Kolonnen	RO-basierte WFI-Erzeugung
Gesamt pro m ³	12,59 Euro/m ³	10,46 Euro/m ³	3,73 Euro/m ³
Kosten für WFI pro Jahr	503.600 €/Jahr	418.400 Euro/Jahr	149.200 Euro/Jahr

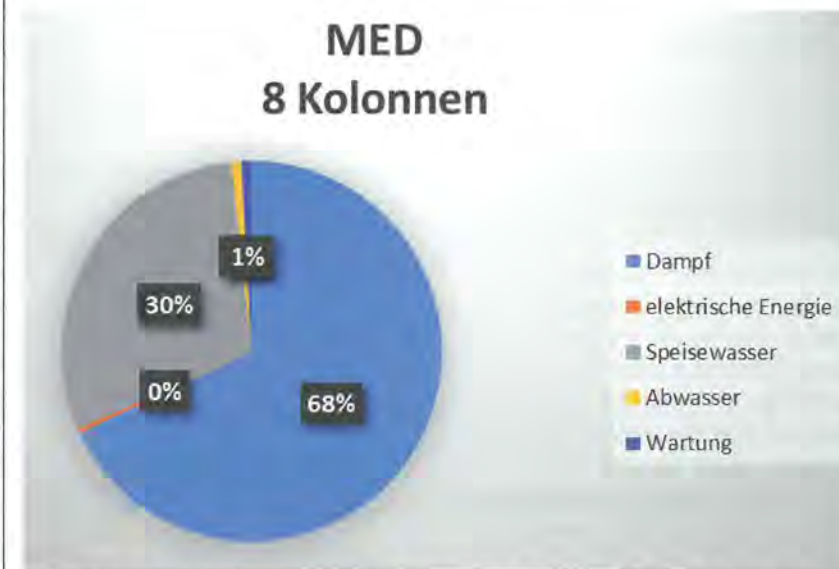


Abbildung 7: Betriebskostenverteilung für eine 8-Kolonnen Multieffekt-Destillationsanlage.



Abbildung 8: Betriebskostenverteilung für eine RO-basierte WFI-Erzeugungsanlage

ßige Austausch von Dichtungen und Ventilmembranen anfällt, haben bei membranbasierten WFI-Erzeugungssystemen die Lebensdauer von Umkehrosmose-Membranen, Membrantgasungsmodulen, EDI-Modulen und Ultrafiltrationsmodulen einen wesentlichen Einfluss. Folgende Lebensdauer wurde zugrunde gelegt:

- RO-Membranen: 5 Jahre (Die Elemente der ersten RO-Stufe haben dabei sicher eine kürzere Lebensdauer, während für die Elemente der zweiten RO-Stufe eine längere Lebensdauer angesetzt werden kann.)
- EDI und MEG: 6 Jahre
- UF: 2 Jahre

Arbeitskosten und Anlagenabschreibung wurden in der Betriebskostenbetrachtung nicht berücksichtigt.

Tabelle 5 zeigt die Betriebskosten pro m³ erzeugtem WFI. Es wird deutlich, dass die Betriebskosten der Destillation mit steigender Zahl der Kolonnen abnehmen, da der Prozess energieeffizienter wird. Den größten Kostenblock stellen die Heizdampfkosten mit 68 % dar (Abb. 7). Das bedeutet, je niedriger die Heizdampfkosten sind, desto kostengünstiger kann WFI mittels MED erzeugt werden.

Die Betriebskosten der membranbasierten WFI-Erzeugung liegen im Beispiel im Bereich von 30–36 % und damit ca. um den Faktor 3 unter den Kosten für MED.

Den größten Kostenblock stellen die Speisewasserkosten mit 47 %, gefolgt von den Abwasserkosten mit 20 % und den Energiekosten mit 19 % dar. Im Wesentlichen durch den erforderlichen Austauschzyklus der oben genannten Bauteile bedingt, ist der Anteil der Wartungskosten mit 12 % signifikant höher als bei MED (Abb. 8).

Anzumerken ist, dass ein Betriebskostenvergleich immer von den zugrunde gelegten Randbedingungen abhängig ist. Bei veränderten Randbedingungen kann eine Verschiebung der Kosten auftreten. Jedoch zeigt der Vergleich deutlich den großen Betriebskostenvorteil der membranbasierten WFI-Erzeugung gegenüber konventioneller MED.

■ LITERATUR

- [1] EUROPEAN PHARMACOPEIA 9.1, Monograph 0169, Water for Injections, 04/2017.
- [2] Questions and answers on production of water for injections by non-distillation methods – reverse osmosis and biofilms and control strategies (final), European Medicines Agency (EMA), 01 August 2017.

- [3] Jochen Schmidt-Nawrot. Revision der WFI-Monographie in der Europäischen Pharmakopöe, Pharm. Ind. 77, Nr. 11, 1640–1651 (2015).
- [4] Second supplement to USP39-NF34, General Information, (1231) Water for Pharmaceutical Purposes, United States Pharmacopeial Convention, December 1, 2016, p. 8389.
- [5] Anthony Cundell, Oliver Gordon, Nick Haycocks, Joe Johnston, Michelle Luebke, Neil Lewis, et al. Novel Concept for Online Water Bioburden Analysis: Key Considerations, Applications, and Business Benefits for Microbiological Risk Reduction. www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/140513-Novel-Concept-for-Online-Water-Bioburden-Analysis-Key-Considerations-Applications-and-Business-Benefits-for-Microbiological-Risk-Reduction/

■ WEITERFÜHRENDE LITERATUR

Evaluation of Antiscalant Suitability for the Production of Cold WFI. Masterthesis by Felix Frederic Thiele, University of Applied Sciences and Arts Northwestern Switzerland, School of Life Sciences, 10/2017.

Korrespondenz:

Andreas Minzenmay
BWT Pharma & Biotech GmbH
Produktmanager
Carl-Benz-Str. 4
74321 Bietigheim-Bissingen (Germany)
e-mail:
Andreas.minzenmay@bwt-pharma.com