

Kalte WFI-Herstellung

Teil 1: Rahmenbedingungen und Vorgehensweise im Projekt

Thomas Rücker und Melanie Cole • Letzner Pharmawasseraufbereitung GmbH, Hückeswagen

Korrespondenz: Thomas Rücker, geschäftsführender Gesellschafter, Letzner Pharmawasseraufbereitung GmbH, Robert-Koch-Str. 1, 42499 Hückeswagen; **e-mail:** Thomas.Ruecker@letzner.de

Zusammenfassung

Eine Änderung in der Europäischen Pharmacopoeia macht die nicht-destillative Herstellung von kaltem Water for Injection (WFI) seit 1. Apr. 2017 möglich. Die European Medicines Agency (EMA) hat im Aug. 2017 ein Q&A-Papier als Preliminary Guideline veröffentlicht, welches Fragen und Antworten zu geeigneten Technologien und Biofilm-Kontrollstrategien bereitstellt. Dieser Beitrag beschäftigt sich mit der konkreten Implementierung der Inhalte aus dem EMA-Papier unter Einbindung des Good-Manufacturing-Practice(GMP)-Annex 15 der EU in Form der Projektierung einer alternativen WFI-Erzeugeranlage von der Risikoanalyse bis zum Factory Acceptance Test (FAT). Hierbei werden Risiken und die Chancen der alternativen Herstellungstechnik beleuchtet und ein erster Stand der Technik zur Diskussion gestellt.

Key Words

- M-WFI
- Annex 15
- mikrobiologisches Monitoring
- Ultrafiltration
- Hygienic Design

Ausgangslage

Eine aus kalt erzeugtem Water for Injection (WFI) hergestellte Infusionslösung – ist das vorstellbar? Ist es vorstellbar, zuverlässige, robuste und bewährte Technologie wie die Destillation durch alternative Verfahren zu ersetzen – basierend auf einer Risikobewertung oder Erfahrung? Diese spannende Herausforderung bringt die Änderung der europäischen Monografie mit sich, gemäß derer die Erzeugung von WFI nicht mehr länger ausschließlich per Destillation erlaubt ist. Explizit wird bei der Benennung alternativer Methoden hierbei die Umkehrosmose-Technologie als zentrale Aufbereitungsstufe benannt. Diese soll mit weiteren Verfahrensschritten wie der Elektro-Deionisation (EDI) und der Ultrafiltration (UF) zu einem Herstellungsprozess zusammengeslossen werden, welcher gleichwertig zur Destillation zu sehen ist. Gleichwertig? Jawohl, gleichwertig – in Bezug auf Robustheit und Zuverlässigkeit in allen denkbaren Betriebszuständen mit unterschied-

lichsten Voraussetzungen hinsichtlich Bedienpersonal, Aufstellort und vor allem Speisewasser.

Mit dem Q&A-Papier der European Medicines Agency (EMA) gibt es in der finalen Version der Preliminary Guideline Leitlinien, in denen sich ein Projektdesign bewegen kann. Jedoch fehlt eine handfeste

Beschreibung, an der sich eindeutige Verfahrensschritte ableiten ließen. Hierdurch bedingt sich ein gewisses Umdenken in der Bewertung der Ausgangssituationen zu neuen Projekten, da es an sich keinen „Stand der Technik“ zu dieser Anwendung gibt. Die unmittelbare Nähe zum Patienten erfordert eine exakte Ab-

Autoren



Thomas Rücker

Thomas Rücker schloss im Jahr 2005 sein Masterstudium im Bereich Wirtschaftsingenieurwesen ab. Im Jahr 2007 startete er als Projektleiter bei der Letzner Pharmawasseraufbereitung GmbH, wo er 2010 intern in den Vertrieb wechselte. Seit 2015 ist er geschäftsführender Gesellschafter.



Melanie Cole

Melanie Cole arbeitete im Forschungslabor der Uni Köln als Biologisch-Technische Assistentin, bevor sie 2012 ihr Studium der Verfahrenstechnik als Dipl. Ing. (FH) abschloss. Seit 2014 ist sie als Projektleiterin für die Letzner Pharmawasseraufbereitung GmbH tätig und projektierte aktuell die erste M-WFI-Anlage zur Herstellung von kaltem WFI im Hause.

stimmung zwischen Qualität, Herstellung, Mikrobiologie und Technik. Somit sind alle Experten im Projektteam gefordert, im Sinne der Patientensicherheit. Eine neue Art der integrativen Projektarbeit ist gefragt.

Welche Änderungen ergeben sich?

Wie wirken sich diese Änderungen aus? Diese spannenden Fragen sind wie immer mit unterschiedlichen Meinungsbildern versehen, daher polarisiert das Thema besonders. Unterschiedliche Ansichtsweisen und Interpretationen sind garantiert. Mit Blick auf die wichtigsten Fragestellungen rund um die Patientensicherheit gilt es diese aus allen Perspektiven zu bewerten. Für das allgemeine Verständnis kommt erschwerend hinzu, dass das EMA-Papier nur in englischer Sprache zur Verfügung steht. Zunächst einmal sollten diese Hürde genommen und die unterschiedlichen Fremdsprachenkenntnisse eliminiert werden. Eine entsprechende Übersetzung in die landeseigene Fachsprache ist eine unabdingbare Voraussetzung, damit ein sicheres und taugliches Konzept gegenüber den Behörden angezeigt werden kann [1]. Als wesentliche Planungsgrundlage im Basic Design kann eine gemeinsam mit einem Fachunternehmen erstellte Failure Mode and Effect Analysis (FMEA) oder Risikoanalyse die wesentlichen Designmerkmale des Projektes definieren.

Die abgeleiteten User Requirement Specifications (URS) und die Konzept- und Qualifizierungsstrategie des Annex 15 mit dem risikobasierten Ansatz über den Lebenszyklus des Produktes hinweg können im Hinblick auf Utilities & Process [2] somit die technische Ausgangslage des Projektes bilden.

Es folgen die wichtigsten Themen und Aussagen des EMA-Papiers im Überblick.

Anlagendesign

Bei der Gestaltung des Anlagendesigns wird besonders auf das Risiko

der Biofilmbildung hingewiesen. Daraus ergeben sich für den Betrieb der Anlagen u. a. eine kontinuierliche Durchströmung aller Anlagenteile und eine entsprechende Sanierungsstrategie. Explizit wird im Zusammenhang mit der Sanierungsstrategie neben der thermischen Sanitisierung zusätzlich auf die chemische Sanitisierung verwiesen. Hieraus lässt sich für das Anlagenkonzept eine Materialauswahl zugunsten des Edelstahls 316 L ableiten, obgleich auch Kunststoffe als Alternativen erlaubt sein sollen. Eine weitere Voraussetzung ist das Hygienic Design, welches die Oberflächenbeschaffenheit, die Verbindungstechnik von Rohrleitungen und Komponenten sowie die Turbulenz und Durchströmung im gesamten System maßgeblich definiert.

Eine weitere zentrale Rolle nimmt die Nährstoffreduktion im Speisewasser ein – mit dem Ziel, mikrobielles Wachstum zu hemmen. Im Anlagendesign besteht somit die Herausforderung, die richtige Auswahl der verfahrenstechnischen Komponenten orientiert an der Speisewasseranalyse zu wählen und diese mit o. g. Maßnahmen zu kombinieren und zu ergänzen.

Monitoring und Automation

Ein zentrales Thema nimmt das Monitoring ein, insbesondere die Benennung von Total-Organic-Carbon (TOC)-Messungen und Echtzeit-Keimzahlbestimmung. Die TOC-Werte sollen in der Anlage an mehreren Stellen regelmäßig erfasst werden. Eine Messung der WFI-Qualität sollte online eingebunden werden. Im Speisewasser soll ebenfalls die Erfassung der Leitfähigkeit sowie anderer wichtiger Kenngrößen möglich sein und es so erlauben, über schwankende Werte informiert zu sein.

Die Echtzeit-Keimzahlbestimmung soll zur Qualitätsüberwachung des produzierten WFI zum Einsatz kommen und online das klassische mikrobiologische Monitoring unterstützen. Ein Trending ist

durch den Einsatz dieser neuen Methode möglich.

Ein hoher Grad an Automation und eine entsprechende Alarmierungsstrategie über Warn- und Aktionswerte für den sicheren Betrieb sind notwendig. Hierzu gehören z. B. die Differenzdruckmessung über die Umkehrosmoseeinheit und die Automatisierung des Integritätstests der UF.

Mikrobiologie

Das wichtigste Thema rund um die kalte Erzeugung von WFI stellt die Nähe zum Patienten dar. Bei der Destillation sorgen das Temperaturniveau und der Phasenwechsel für Sicherheit. Im Vergleich hierzu soll durch eine kontinuierliche Betriebsweise, präventive Sanisierungen, entsprechende Messtechnik und Monitoring ein ebenbürtiger Prozess geschaffen werden. Abgeleitet aus dem Papier geht damit ein intensives Monitoring einher. Als Maßnahmen zur Entfernung eines Biofilms werden die chemische und die thermische Sanitisierung empfohlen. Wiederholungen der Maßnahmen und die Anpassung von Parametern in Bezug auf Zeit, Intensität und Temperatur werden angeraten. Nach einer Biofilmentfernung soll eine Periode intensiven Monitorings folgen, bevor das WFI wieder verwendet werden darf.

Wartung und Instandhaltung

Ein besonderes Augenmerk wird auf die Wartung und Instandhaltung der WFI-Erzeugung gelegt. Hierbei spielen die Auswahl von Komponenten eine Rolle sowie deren Serviceintervalle. In einem präventiven Wartungs- und Instandhaltungsplan sind somit viele Komponenten mit unterschiedlichen Verschleißzeiten zu berücksichtigen. Ebenso spielen die Verfügbarkeit von Komponenten sowie deren Lagerung und Handhabung eine Rolle. Grundsatz ist, geschultes Good-Manufacturing-Practice (GMP)-Personal für die Durchführung von Wartungen einzusetzen.

Annex15

Im Annex 15 des EU-GMP-Leitfadens werden Einfluss und Bedeutung einer aussagekräftigen und fachlich fundierten URS über den gesamten Lebenszyklus eines pharmazeutischen Herstellungsprozesses hinweg hervorgehoben [2, Kap. 3+4]. Die Strategie zur Qualifizierung und Validierung für das gesamte Lebenszyklusmanagement soll auf dieses Dokument zurückgeführt werden [2, Kap. 1.1]. Zusätzlich soll ein Validierungsmasterplan einen Überblick über alle Aktivitäten rund um die Prozessvalidierung darlegen und auf Themen wie Change Management eingehen. Ebenso wichtig ist die Beschreibung, wie Akzeptanzkriterien entwickelt werden und auf welche Dokumente im Allgemeinen zurückgegriffen wird [2, Kap. 1.5]. In der Praxis bedeutet das, für Planung und Engineering nicht nur mehr Zeit zu berücksichtigen, sondern v. a. auch, mehr Fachkompetenz zu Beginn eines Projektes einfließen zu lassen. Hierdurch kommen auch auf Fachfirmen und Anlagenbau neue Aufgaben zu, besonders in der Darlegung der Fachkompetenz und Beratung zur Risikobewertung [3, Kap. 2.1].

Ein moderner Ansatz zur Qualifizierungsstrategie sollte für ein neues Anlagenkonzept somit maßgeblich sein. Mit diesen Ansätzen gehen nicht nur eine umfangreiche Risikoanalyse und die Beratung durch Fachpersonal einher, sondern insbesondere auch die Auswahl eines möglichen Lieferanten und dessen Qualifizierung im Hinblick auf die Fachkompetenz.

Lieferantenqualifizierung

Die Lieferantenqualifizierung sollte das Qualitätsrisikomanagement im Fokus haben und alle geforderten Disziplinen und Aufgabengebiete auf der Lieferantenseite nachfolgend bewerten [3, Kap. 3]. Wie sollte eine ordentliche Lieferantenqualifizierung im Hinblick auf das Thema kalte WFI-Herstellung aussehen?

Von großer Bedeutung dürfte die Spezialisierung des Lieferanten sein. Hiermit ist nicht nur die rein physische Erstellung einer solchen Anlage gemeint, sondern insbesondere auch die Fähigkeit, alle Dienstleistungen und Produkte über einen risikobasierten Ansatz in ein Projekt einzubringen. Somit stehen v. a. die Qualifizierungsstrategie und die Produkt- und Dienstleistungsphilosophie eines Lieferanten im Vordergrund, wenn es darum geht, über einen ersten Risikoworkshop ein behörden-taugliches Konzept auf die Beine zu stellen. Diese Faktoren sollten über ein GMP-orientiertes Qualitätsmanagementsystem beschrieben und in Projektverläufen nachvollziehbar gestaltet sein. Die Realisierung eines Projektes rückt die Fachabteilungen rund um das Engineering, die Automation und die Fertigung in den Fokus. Insbesondere die Schnittstellenbetrachtungen zur Organisation ex-

terner Leistungserbringer sind zu untersuchen und zu bewerten. Im Sinne des Lebenszyklusmanagements sollten nicht nur die Projektierung und Erstellung einer Anlage betrachtet werden, sondern auch das Thema Service und Wartung einen hohen Stellenwert genießen.

Risikoworkshop – FMEA mit Anlagenbauer

Der erste Schritt auf dem Weg zur Installation einer kalten WFI-Erzeugung ist der Risikoworkshop zur Benennung der wichtigsten Einflussgrößen rund um ein Projekt. In solch einem Workshop werden verschiedene Schwerpunkte und ihre Inhalte behandelt (Abb. 1).

Der systematische Ansatz für das Qualitäts-Risikomanagement umfasst im Wesentlichen die zyklische Risikoidentifizierung, deren Bewertung und resultierende Steuerung

Risikoworkshop 1 - Schwerpunkte

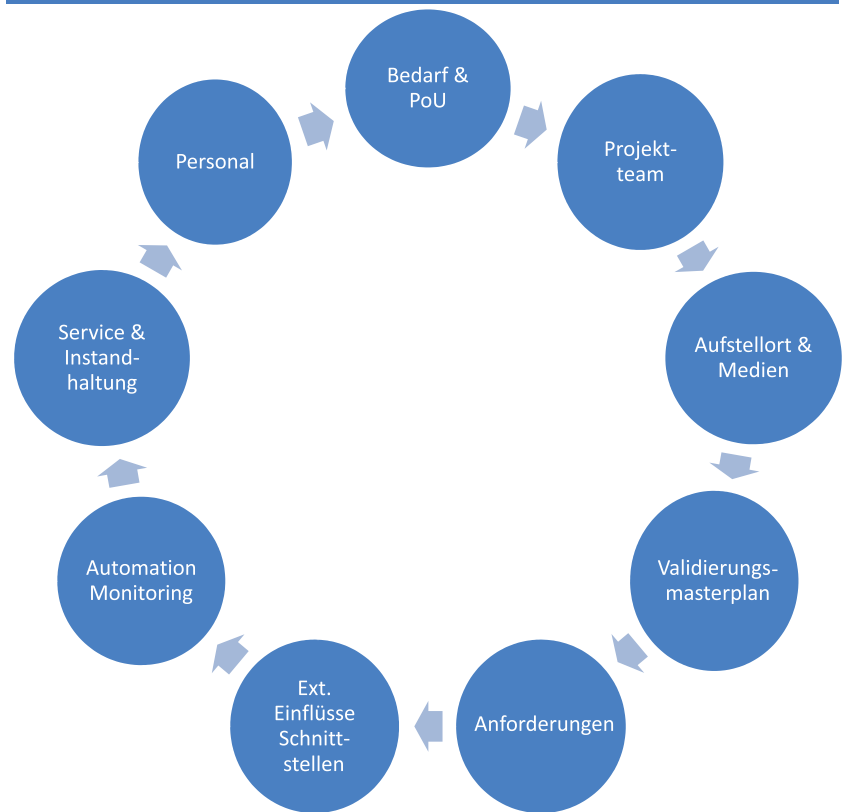


Abbildung 1: Schwerpunkte eines ersten Risikoworkshops (Quelle aller Abbildungen: Letzner Pharmawasseraufbereitung GmbH).

Nur für den privaten oder firmeninternen Gebrauch / For private or internal corporate use only

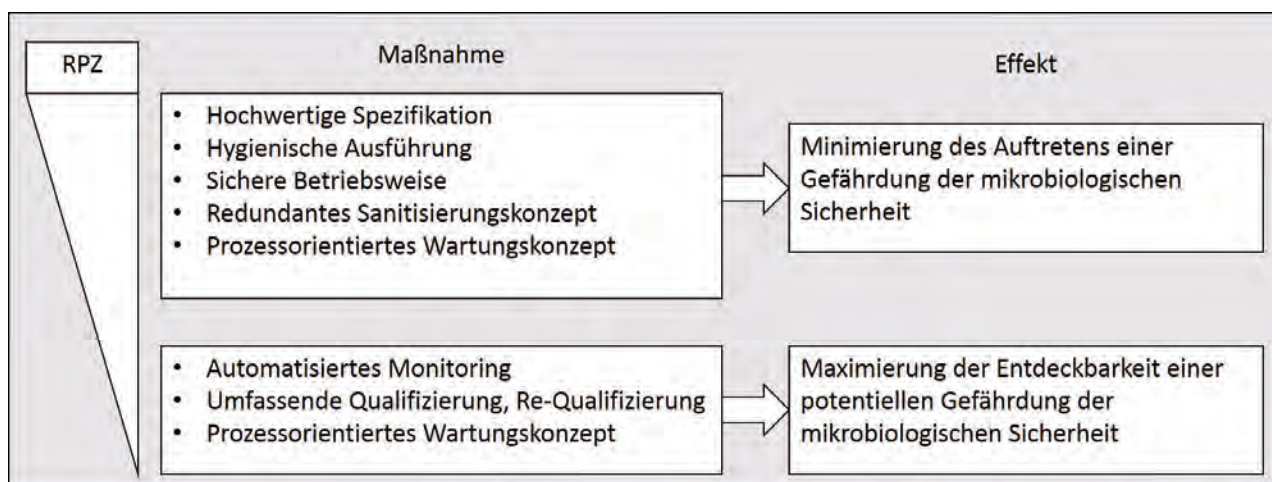


Abbildung 2: Minimierung der Risikoprioritätszahl.

bis zur Akzeptanz [4]. Aus den einzelnen Themengebieten lässt sich eine prozessorientierte Risikoanalyse nach FMEA im Rahmen eines weiteren Workshops erstellen. Diese hilft bei der Identifizierung und Vermeidung solcher Einflussgrößen, welche die mikrobiologische Sicherheit des WFI gefährden [3]. Diese Fehler sind von höchster Bedeutung und tragen somit die höchste Risikoprioritätszahl (RPZ). Das Gesamtrisiko – bestehend aus dem Produkt der Risikopotenzialzahlen Bedeutung, Entdeckbarkeit und Eintrittswahrscheinlichkeit eines betrachteten Risikoaspekts – lässt sich somit nur durch Minimierung des Auftretens und/oder Maximierung der Entdeckbarkeit auf ein akzeptables Maß senken. Im Zusammenspiel des Betreibers mit dem Anlagenbauer ergibt sich die Chance der beidseitigen Sensibilisierung für betreiber-spezifische Randbedingungen oder anlagenspezifische Besonderheiten, die etwa in einer konstruktiven Berücksichtigung im Anlagenlayout, in besonderen Qualifizierungsmaßnahmen oder aber in Maßnahmen für die spätere operative Betreuung der Anlage resultieren können (Abb. 2).

Natürlich gibt es rund um den Anlagenbetrieb weitere Risikopotenziale (Abb. 1). In Bezug auf die externen Schnittstellen und deren Risikobewertung ist z. B. das Speisewasser besonders zu betrachten. Zu einer

umfangreichen Analyse gehören nicht nur die Berücksichtigung der saisonalen Einflüsse, sondern auch die Beurteilung der Wasserquelle und deren Versorgungssicherheit. Vorstellbar ist in diesem Zusammenhang ein Lieferantenaudit beim Wasserwerk. Ein effektives Risikomanagement bietet den Behörden zuverlässige Informationen darüber, wie gut ein Unternehmen potenzielle Risiken bewältigen kann [4]. Bemerkenswert ist hierzu auch die Tendenz der U. S. Food and Drug Administration (FDA), das Thema *Objectionable Microorganisms* (engl. für unerwünschte Mikroorganismen – nicht im Bereich des Speisewassers, sondern auf das Produkt bezogen) im Speisewasser zu betrachten [5]. Analysen und Expertisen haben gezeigt, dass es im Bereich der Bewertung und Handhabung von Wasserproben große Defizite gibt [5]. Dies ist ein gewichtiger Grund für ein risikominimierendes Anlagendesign und eine entsprechende Herangehensweise.

Anlagendesign einer kalten WFI-Erzeugung

Mit den Ergebnissen des Risiko-Workshops und der FMEA liegt der Fokus im Anlagendesign fest: Es müssen Maßnahmen getroffen werden, welche ein mikrobiologisches Wachstum vermeiden. Die Qualität

des Speisewassers legt das Risiko-Niveau zur Vermehrung von Mikroorganismen fest. Bereits hier beginnt die GMP-kritische Betrachtung, weshalb alle beschriebenen Maßnahmen konsequent von der Einspeisung bis zum Produkt eingehalten werden sollten. Die wichtigsten Aspekte hierzu finden sich im Hygienic Design wieder. Eine Turbulenz mit Reynoldszahlen $> 2\ 300$ ist bei der verfahrenstechnischen Auslegung der Anlage anzustreben. Daher empfiehlt sich eine Ausführung der Erzeugeranlage mit stufenloser Leistungsregulierung bei permanenter Zirkulation unter Einsatz geringer Rohrenweiten. Die Einhaltung einer definierten Oberflächenrauigkeit ($< 0,8\ \mu\text{m}$) aller Komponenten in der Materialqualität 316 L und eine verbindungsarme Ausführung mit aseptischen Verbindungen sind wesentlich bei der Spezifikation der Anlagenbauteile. Die Vorgabe der Vermeidung von Toträumen bei vollständiger Entleerbarkeit der Anlage minimiert zusätzlich das Risiko mikrobiellen Wachstums im Erzeugungssystem. Im gesamten Anlagenverbund stellt die Vorbehandlung das höchste Risiko zur Kontamination durch Mikroorganismen dar, woraus sich das Augenmerk auf diesen Anlagenteil einfach ableiten lässt. In der Vorbehandlung wird über einen Vorfilter das Speisewasser in ei-

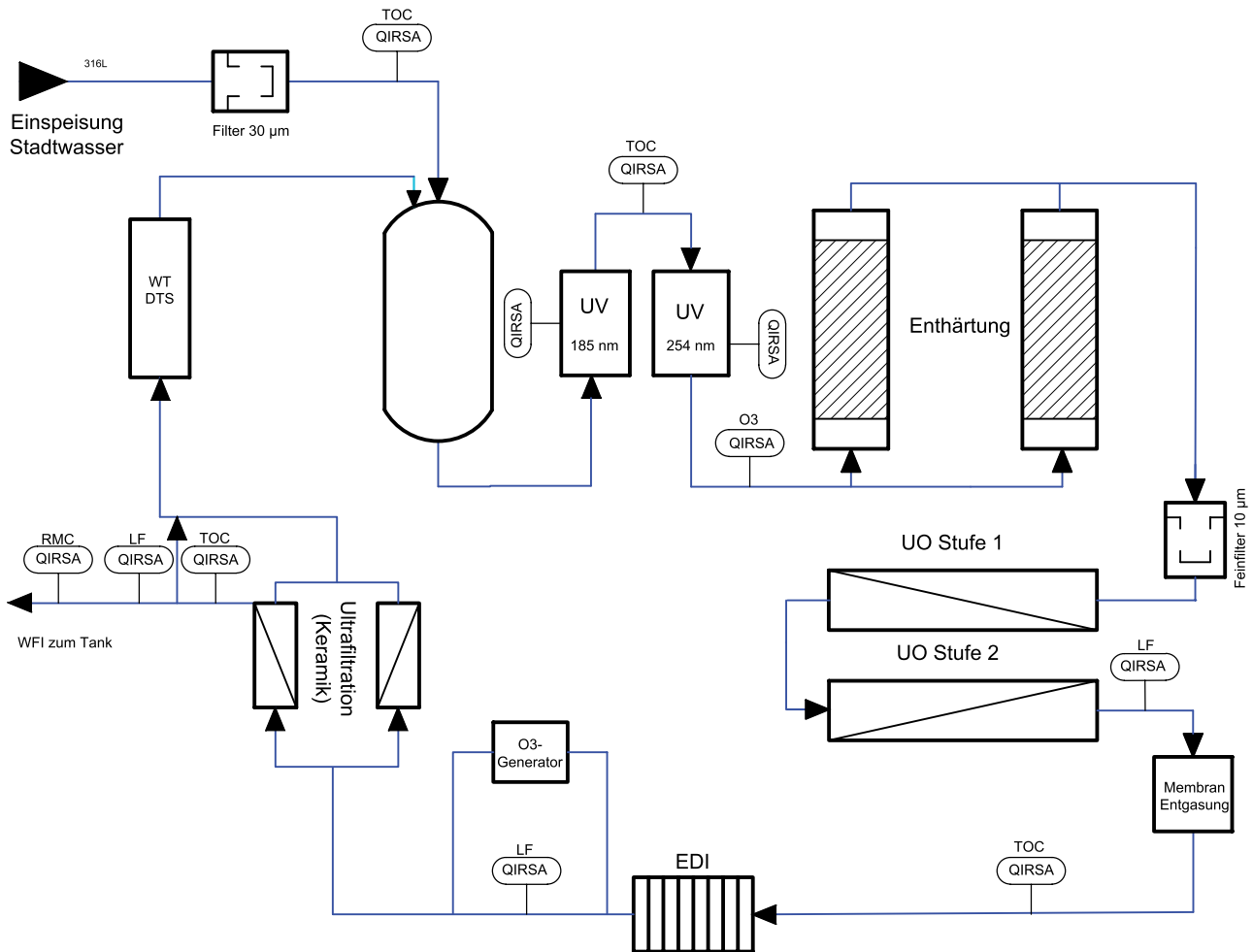


Abbildung 3: Verfahrensfließbild Membran-WFI-Anlage (Patentanmeldung).

nen Netztrennbehälter eingespeist. Eine Ultraviolett(UV)-Bestrahlung reduziert im weiteren Prozess wirksam die Keimfracht. Zusätzlich wird eine weitere Einheit zur UV-induzierten Reduzierung des TOC-Gehalts im Speisewasser eingesetzt. Hierüber wird den Mikroorganismen die Nährstoffgrundlage entzogen. Im weiteren Verlauf der Vorbehandlung wird über eine Enthärtungsanlage das Speisewasser enthärtet. Alternativ kann ein Härtestabilisator eingesetzt werden. Hierdurch wird die große Oberfläche der Enthärtungsharze durch ein Dosiersystem ersetzt. Ein Feinfilter schützt im Rahmen der Vorbehandlung abschließend die Umkehrosmose. Die Umkehrosmosestufe dient im Herstellungsprozess neben der Aufreinigung als echte Barriere für die Mikrobiologie. Eine zweistufige Ausführung kann nach-

folgende empfindliche Komponenten schützen, etwa die Membrantgasung (ME) und die EDI. Als finalen Aufbereitungsschritt dient die UF als letzte Barriere zur Herstellung von WFI (Abb. 3).

Die UF hält die auf Membranen und Ionenaustauscherharzen entstandene mikrobielle Belastung und pyrogene Bestandteile zurück. Dafür ist es erforderlich, die Integrität des verwendeten Ultrafilters nachzuweisen. Eine vollautomatische und protokollierte Anwendung im Betrieb sorgt für den entsprechenden Nachweis. Generell lässt sich feststellen, dass es keine standardisierten Testunterlagen und Definitionen bei den Herstellern gibt. Insbesondere eine einheitliche Definition des Cut-Off fehlt. Über eine entsprechende Materialwahl ist es möglich, über oxidative Verfahren einen zusätzlichen

Schutz der UF zu gewährleisten. Eine Überlagerung der UF mit Ozon reduziert somit ein wesentliches Risiko im Zusammenhang mit der Integrität der UF-Membran als letzte Barriere (Patentanmeldung). Ein Teilstrom des ozonhaltigen WFI wird bis in den Netztrennbehälter zurückgeführt. Auf diese Art und Weise verhilft das Ozon bereits in der Vorbehandlung zu einer mikrobiologischen Kontrolle.

Das Design einer kalten WFI-Erzeugung sollte somit den bewährten Stand der Technik zur Herstellung von Gereinigtem Wasser beinhalten, ergänzt um die sorgfältige Umsetzung der beschriebenen Aspekte zur Reduzierung mikrobiologischen Wachstums, der Etablierung einer umfassenden Sanitisierungsstrategie sowie einer umfassenden Überwachung.

Nur für den privaten oder firmeninternen Gebrauch / For private or internal corporate use only

Designqualifizierung

Aus der Risikoanalyse und der verfahrenstechnischen Umsetzung aller Aspekte im Design durch den Anlagenbauer entsteht ein Anlagenlayout, welches im Detail dem Betreiber vorgestellt und von diesem zum Bau freigegeben wird. Zur umfassenden Beurteilung des Anlagenkonzeptes gehören die Dokumente und Datenblätter zur Spezifikation der Komponenten, ein Verfahrensschema, ein Anlagenlayout, die Risikoanalyse, eine Messstellenliste, die Hard- und Softwaredesignspezifikation und die Traceability-Matrix aus den Vorgaben des Lastenheftes. Des Weiteren sollten im Designabgleich bereits Dokumente im Hinblick auf die Sanierungsstrategie und ein Instandhaltungs- und Wartungskonzept abgefragt werden, welches den Lebenszyklus begleitet. Die protokollierte Durchführung des Designabgleichs zwischen Betreiber und Anlagenbauer sichert im Ergebnis die Transparenz der Projektierung und die Absicherung der Übereinstimmung vereinbarter Kriterien.

Factory Acceptance Test (FAT)

Ein weiterer Schwerpunkt des Annex 15 ist der FAT. Hierbei soll ein Augenmerk auf die Prüfung der Funktionalität sowie auf die Einhaltung aller Designkriterien gelegt werden.

Im FAT lässt sich ein Großteil der Tests zur Einhaltung der vereinbarten Kriterien bereits durchführen. Eine der wesentlichen Voraussetzungen hierfür ist die Möglichkeit, an einem Teststand die Anlagenleistung zu demonstrieren. Konsequenzen aus dieser Prozedur sind eine anschließende Betrachtung der Stillstandszeit sowie die Lieferung zum Aufstellort bis hin zur Wiederinbetriebnahme. Ein passendes Konzept – risikobasiert – ist nach dem FAT abzuarbeiten. Die FAT-Tests an sich umfassen die Überprüfung der Installation bzgl. der festgelegten Spe-

zifikation mit Dokumentation und Datenblättern, der Entsprechung des Fließbildes, der Kalibrierung und der Erfüllung der installierten Anforderungen (Totraumfreiheit, Entleerbarkeit usw.). Darüber hinaus lässt sich aber auch bereits die Funktionalität der Anlage während des FAT weitgehend testen hinsichtlich der Instrumentierung, der Programmabläufe, der Alarmgebung, der Protokollierung der betriebssicheren Parameter und der zu erwartenden Produktqualität. Korrektive Maßnahmen können so bei Bedarf noch vor Auslieferung der Anlage durchgeführt werden. Alle erfolgreich durchgeführten und nicht wiederholungsbedürftigen Tests verschlanken in Konsequenz die Qualifizierungsmaßnahmen beim Site Acceptance Test (SAT) und ermöglichen so eine praktische Fokussierung auf die sichere Inbetriebnahme unter betreiberspezifischen Bedingungen [3]. Ein weiterer positiver Aspekt der intensiven FAT-Prüfung ist die Möglichkeit, den Betreiber bereits im Umgang mit der Anlage zu schulen. So erworbene anlagenspezifische Fachkenntnisse minimieren spätere Bedienfehler und ungewollten Einfluss auf die Produktqualität.

Ergebnisse und Ausblick

Jeder Beteiligte wird aus seiner Sicht bzw. seiner fachlichen Blickrichtung unterschiedliche Bewertungen und Gewichtungen haben. Aus diesem Grund ist es unerlässlich, alle wichtigen Themen und Spannungsfelder vor der ersten Risikoanalyse darzulegen und alle Sichtweisen in die Bewertung einfließen zu lassen.

Hierbei spielen vor allem auch Dinge eine Rolle, welche man auf den ersten Blick nicht präsent hat, z. B. das Thema Schulung und Ausbildung der Mitarbeiter, die technische Ausrüstung am Standort, die Verfügbarkeit von Ersatzteilen oder hygienisches Verständnis im Zusammenhang mit dem Tausch von Teilen im laufenden Betrieb oder bei Wartungen.

Die Möglichkeit der kalten WFI-Erzeugung bietet die Chance, Ener-

gie und Kosten einzusparen. Demgegenüber steht die Notwendigkeit, einen robusten Prozess zu gestalten. Ein interdisziplinäres Team von Planern, Lieferanten und Betreibern hilft, sämtliche Projektdetails zu betrachten.

Über eine intensive Designphase werden alle Risikopotenziale identifiziert und geeignete Maßnahmen definiert. Das Hauptaugenmerk liegt in diesem Zusammenhang auf der Gestaltung der Vorbehandlung, einem kontinuierlichen Betrieb der Anlage und der Sicherung der finalen Aufbereitungsstufe – der UF. Die Integrität der UF und deren Nachweisbarkeit wird eine der größten Herausforderungen bei der Etablierung der Verfahrenstechnik zur kalten WFI-Erzeugung darstellen.

Im weiteren Verlauf dieser Beitragsreihe schließen sich Betrachtungen zu einem kalten Lager- und Verteilsystem an, was die Wirtschaftlichkeit des gesamten Prozesses nochmals verbessern wird. Diese Betrachtung und die Anforderungen an ein kaltes Lager- und Verteilsystem finden sich im zweiten Teil in Ausgabe 3/2018. Im dritten und letzten Teil in Ausgabe 5/2018 werden die Installation, Inbetriebnahme und Qualifizierung des Gesamtsystems beschrieben.

Teil 2 dieser Serie wird in Ausgabe 3/2018 erscheinen.

Literatur

- [1] EMA/INS/GMP/443117/2017, GMP/GDP Inspectors Working Group, Questions and answers on production of water for injections by non-distillation methods – reverse osmosis and biofilms and control strategies. Erschienen am 1. Aug. 2017, gültig bis zur finalen Revision des Annex 1 des GMP-Guide.
- [2] EU-Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Volume 4 – Annex 15: Qualification and Validation. Gültig ab 1. Okt. 2015.
- [3] Brandes R. Qualität 5.0. Pharm Ind. 2015; 77(12), 1776–1782.
- [4] Anhang 20 zum EU-GMP-Leitfaden (Qualitäts-Risikomanagement), BMG 18. Juli 2008 (BAnz. 2798).
- [5] Dr. rer. nat. Kramer T., PD Dr. med. Schwarzkopf A., Dipl. oec. Troph. Weiß C. Objectionables im Pharmawasser. Pharm Ind. 2017; 79(7), 1008–1014.