

Update: Finale Version des EMA-Q&A-Papiers zur WFI-Herstellung ohne Destillation



von Fritz Röder

Die finale Version des Q&A-Dokuments der EMA zur WFI-Erzeugung mit Membranverfahren ist im August 2017 veröffentlicht worden. Im Gegensatz zum Entwurf vom August 2016 sind deutliche Änderungen zu verzeichnen. Dieser Artikel zeigt auf:

- Was geändert wurde
- Welche Fragen noch offen sind
- Wie es zukünftig weitergeht

Mit der revidierten Monographie für Wasser für Injektionszwecke (WFI) des Europäischen Arzneibuchs vom April 2017 gibt es eine rechtliche Grundlage, Wasser für Injektionszwecke per Membranverfahren herzustellen. Wie das allerdings in der Praxis aussehen kann, ist nach wie vor nicht allumfassend geklärt. Im Vergleich zum Entwurfsdokument des Q&A-Papiers sind zahlreiche Aspekte aber mittlerweile verständlich oder tauchen in der finalen Version nicht mehr auf.

Über den Entwurf der Guideline hatten wir im [LOGFILE 36/2016](#) bereits ausführlich berichtet. Nach wie vor besteht das Q&A-Dokument aus zwei Teilen: *Herstellung von WFI mit Membrantechnik* und *Biofilmkontrollstrategien*. Aus der Gliederung lässt sich bereits erkennen, dass der Fokus klar auf der Betrachtung mikrobiologischer Risiken liegt. Das deckt sich auch mit der Meinung des Autors. Durch die fehlende Verdampfung des Wassers sind vor allem die mikrobiologischen Risiken anders zu bewerten. Nicht zuletzt aus diesem Grund wird mehrfach der Einsatz alternativer Schnellmethoden zur Keimzahl- und Endotoxinbestimmung empfohlen (Hinweis auf EP Kapitel 5.1.6).

Erster Teil: Herstellung von WFI mit Membrantechnik

Insgesamt fokussiert der erste Teil des Dokuments sehr stark auf die Umkehrosmose, die die Barriere für die Keime darstellt. Zusätzliche Kontrolleinrichtungen wie die Messung des Total Organic Carbon (TOC) an mehreren Stellen in der Aufbereitung oder eine Membranautopsie („destructive analysis“) werden erwähnt. Der Hinweis auf die Autopsie ist im finalen Dokument neu, genauso wie die Ermittlung maximaler Standzeiten für die Umkehrosmosemembranen.

Beim Monitoring wird nach wie vor ein sehr häufiger Probezug empfohlen („Daily sampling of the system should be employed for all user points utilised on the day...“). Hier hilft eine genaue Risikobetrachtung, um die Kritikalität der Auslässe zu bewerten. Wie der Probenehmer jedoch zu Beginn des Tages wissen soll, welche Auslässe an diesem Tag zu beproben sind, bleibt unklar.

Der Einsatz von (teurer) Online-Messtechnik wurde bereits intensiv in der Industrie diskutiert: Online-Keimzahlmessgeräte sind noch nicht lange auf dem Markt. Die gängigen Typen für das Wassermonitoring sind messtechnisch gesehen Partikelzähler mit einer zusätzlichen Einrichtung, die die ATP-Lumineszenz detektiert. Das Gerät kann daher zwischen lebenden und nichtlebenden Partikeln unterscheiden. Erste Erfahrungen von Arzneimittelherstellern haben allerdings gezeigt, dass diese Geräte noch nicht perfekt messen. Die erfolgreiche Validierung der Analysenmethode ist fraglich. Zudem würde man bei der klassischen Beprobung und Inkubation mit einem geeigneten Nährboden andere Keimzahlen erhalten als mit einem Online-Keimzahlmessgerät, was ja alle Organismen detektiert. Das heißt, die Gleichwertigkeit beider Methoden nachzuweisen dürfte schwierig werden. Fazit: Da die Wasser-Monographien die Keimzahlbestimmung nach der klassischen Methode fordern, ist diese auch für die Freigabe zu verwenden. Jegliche Online-Messtechnik kann daher derzeit nur als zusätzliche Inprozesskontrolle genutzt werden. Es bleibt zu hoffen, dass die neuen Messgeräte weiterentwickelt werden, um zukünftig noch besser genutzt werden zu können.

Auch die neuen Schnellverfahren zur Endotoxinbestimmung zeigen noch Schwierigkeiten bei der Vergleichbarkeit zum klassischen LAL-Test. Zudem muss bei einem LAL-Test nicht wie bei der Keimzahl über einige Tage inkubiert werden. Erste Messwerte sind somit auch beim klassischen Endotoxintest relativ schnell verfügbar.

Zweiter Teil: Biofilmkontrollstrategien

Der zweite Teil des Dokuments behandelt das Thema „Biofilme“ und deren Kontrolle. Daher wird ein flexibles Sanitisierungskonzept empfohlen, was den Einsatz mehrerer Verfahren erlaubt. Hierzu zählen die Heißwassersanitisierung und die chemischen Verfahren mittels Ozon, Wasserstoffperoxid, Natronlauge oder anderer Chemikalien. Abhängig von der Art eines eventuellen Befalls soll die geeignete Sanitisierungsmethode zum Einsatz kommen. Das setzt aber auch die Beständigkeit der Anlagenkomponenten für das Verfahren voraus.

Die Biofilmkontrollstrategie beinhaltet aber nicht nur die Sanitisierung, sondern ist ganzheitlich anzuwenden. Die folgenden Bereiche sollen gemäß des Dokuments mit eingebunden werden:

- Design
- Qualifizierung
- Training
- Rohmaterialien (Speisewasser, Materialien der Komponenten)
- Inprozesskontrollen
- Monitoring
- Vorbeugende Wartung
- Versorgungsmedien
- Qualitätsmanagementsystem (Abweichungsbearbeitung, Ursachenfindung, CAPA)

Das Dokument wurde bereits von den Fachleuten in der Industrie beurteilt und gemeinsam diskutiert. Grundsätzlich ist es zu begrüßen, dass durch die EMA ein solches Dokument nun publiziert wurde. Im Gegensatz zum amerikanischen Arzneibuch gibt es in den europäischen Regularien kaum Guidance zum Umgang mit Wassersystemen (z. B. Vorgehensweise zur Leistungsqualifizierung), und dieses neue Dokument leistet hier gute Dienste. Allerdings sind noch nicht alle Fragen geklärt, wozu sich die Experten von Anlagenbauern und Arzneimittelherstellern nun positionieren möchten. Außerdem wird auf die bestehende 15-jährige Erfahrung von Anlagen zur Erstellung

von „Highly Purified Water“ verwiesen, welche dieselben Grenzwerte einzuhalten haben, wie es bei WFI der Fall ist. Die nun geänderten Risiken werden seitens der Industrievertreter insgesamt etwas moderater bewertet, als es von den Behördenvertretern der Fall zu sein scheint.

Fazit und Ausblick

Unter dem Strich lässt sich sagen, dass mit dem finalen Dokument der EMA nun einige Zweifel zur zukünftigen WFI-Herstellung ausgeräumt wurden, aber nicht alle. Um diese Lücke zu schließen, sind die Experten aus der Industrie gefragt, die Anforderungen aus der Guideline in die Praxis umzusetzen. Sicherlich werden auch erste Erfahrungen mit Membrananlagen wertvolle Erkenntnisse zu dem Thema beisteuern.

Quelle:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2017/08/WC500232814.pdf

Autor:

Fritz Röder

Merck KGaA

E-Mail: roederfritz@googlemail.com

Weiterführende Literatur:

