

Fritz Röder

Auslegung, Installation und Qualifizierung von Pharmawasser-Systemen

Reinstwasser für Herstellung und Labor



GMP-Fachwissen TECHNIK



Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek:
Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der
Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im
Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

ISBN: 978-3-95807-173-5

1. Auflage 2019

Verlag: Maas & Peither AG – GMP-Verlag
Karlstraße 2
79650 Schopfheim (Germany)
Telefon +49 7622 66686-70
Telefax +49 7622 66686-77
service@gmp-verlag.de
www.gmp-verlag.de

Herausgeber: Thomas Peither, Maas & Peither AG
Redaktion, Lektorat: Susanne Sailer, Freie Wissenschaftsjournalistin,
Schopfheim, Thomas Peither, Maas & Peither AG
Umschlaggestaltung: Diana Sutter, Maas & Peither AG
Titelfoto: Bildagentur Fotolia
Satz: Computrain Marcus Bollenbach, Bad Krozingen

Wichtiger Hinweis:

Die Daten und Informationen in diesem Werk wurden mit größter Sorgfalt
erarbeitet und zusammengestellt. Verlag, Autoren und Übersetzer können
jedoch für eventuell verbliebene fehlerhafte Angaben und deren Folgen weder
eine juristische Verantwortung noch irgendeine Haftung übernehmen.

Das Werk, einschließlich seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt.
Jede Verwertung ist ohne Zustimmung des Verlages und des Autors unzulässig.
Dies gilt insbesondere für die elektronische oder sonstige Vervielfältigung,
Übersetzung, Verbreitung und öffentliche Zugänglichmachung.

Vorwort der Herausgeber

Ohne Wasser geht nichts – was für das Leben im Allgemeinen gilt, trifft auch für die Abläufe in Laboren oder der Pharmaproduktion im Speziellen zu. In der Arzneimittelherstellung braucht es Wasser für zahlreiche Prozesse, sei es als Bestandteil der Rezeptur, zur Formulierung oder Anlagenreinigung. Fallen Wassersysteme aus, steht der Pharmabetrieb meist früher als später still.

Die Buchreihe „Reinstwasser für Herstellung und Labor“ bietet Unterstützung, den reibungslosen Betrieb von Wasseranlagen sicherzustellen. In den ersten beiden Bänden wurden Betrieb, Überwachung, Inhaltsstoffe, Grenzwerte und Anlagenkonzepte diskutiert. Im dritten und letzten Band liegen die Schwerpunkte nun auf folgenden Themen:

- ▶ Lagerung und Verteilung
- ▶ Elektrotechnik und Automation
- ▶ Fertigung, Montage und Inbetriebnahme
- ▶ Qualifizierung und Validierung

Mit dem vorliegenden Buch haben wir – allen voran natürlich der Autor Fritz Röder – unser Projekt zu Ende gebracht, Anlagentechnikern wie Betreibern die größtmögliche Unterstützung rund um Wassersysteme anzubieten. So können auch Sie Ihr Projekt „Pharmawassersystem“ erfolgreich zum Abschluss bringen und in Ihrem Unternehmen die Grundlage für verlässliche und kontinuierliche Prozesse schaffen.

Schopfheim, Januar 2018

Barbara Peither, Thomas Peither

Autor

Dipl.-Ing. (FH) Fritz Röder

Neben einer Spezialisierung auf Reinstmedientechnik kann Fritz Röder auf eine breite Palette an Erfahrungen im GMP-Umfeld zurückblicken. Er war sowohl im Anlagenbau als auch auf der Seite des Beschaffers sowie des Betreibers tätig. Er kennt daher die Schwierigkeiten, die speziell die Beschaffung von Anlagen mit sich bringt. Außerdem verfügt Fritz Röder über Expertise im Bereich feste, halbfeste und flüssige (sterile) Arzneiformen. Zudem war er in den letzten Jahren an diversen Audits und Inspektionen sowohl als Auditor als auch als Auditierter beteiligt.



Bei einem Anlagenbauer für Reinstwassertechnik konnte sich Fritz Röder nach dem Studium die notwendigen technischen Grundlagen und Praxiserfahrungen aneignen. Danach war er sowohl als verantwortlicher Betreiber wie auch als Beschaffer für alle Wassersysteme bei einem Arzneimittelhersteller für feste Formen beschäftigt (heute: Allergan plc). Die nächste Station führte Fritz Röder zu Bayer AG Grenzach, wo er diverse größere Projekte bezüglich halbfester und flüssiger, steriler Arzneimittelformen leitete sowie bei einer bedeutsamen FDA-Inspektion (Pre Approval Inspection) mitwirkte. Nach einer weiteren Station bei Allergan plc arbeitet er heute beim Darmstädter Konzern Merck in der Qualitätssicherung.

Fritz Röder ist anerkannter Experte für Fragen in Sachen Wasser- und Reinstmedientechnik und führt Audits durch. Die verschiedenen beruflichen Stationen ermöglichen ihm ein tiefes Verständnis für verschiedene Standpunkte im Unternehmen und helfen, schnell die beste Lösung für das Unternehmen zu ermitteln und umzusetzen.

Besonderer Dank gilt den Korrekturlesern Achim Kudernatsch (Verfahrenstechnik Dampf), Dr. Viktoriya Mykhaylova (Mikrobiologie, GMP, APR), Andreas Nuhn (Qualifizierung), Prof. Dr. Günter Stein (Wasserchemie), Susanne Studinger (Computersystemvalidierung), Ulrich Träger (Verfahrenstechnik Wasser) und Erik Wünstel (Wasserchemie).

Inhaltsverzeichnis

Vorwort der Herausgeber	i
Autor	ii
1 Einleitung	3
2 Anforderungen an die Herstellung von Reinstwasser	4
2.A Sanitärtechnik	4
2.B Enthärtung	9
2.B.1 Zeitgesteuerte Regeneration	13
2.B.2 Volumengesteuerte Regeneration	14
2.B.3 Qualitätsgesteuerte Regeneration	14
2.C Filtration	14
2.D Entcarbonisierung	19
2.E Antiscaling	19
2.F Weitere Dosieranlagen	21
2.G Umkehrosmose	22
2.G.1 Scaling	29
2.G.2 Fouling	31
2.G.3 Chlor in Verbindung mit Umkehrosmosemembranen	32
2.G.4 Spülung der Membranen	32
2.H Entgasung	34
2.I Elektrodeionisation (EDI)	36
2.J Ionentausch	41
3 Lagerung und Verteilung von Reinstwasser	45
3.A Lagerung	45
3.A.1 Niveaumessung des Reinstwasserbehälters	51
3.B Verteilung	53
3.B.1 Verteilnetze	55
3.B.2 Abzweige und Teilstränge	58
3.B.3 Entnahmestellen	59
3.B.4 Schläuche an Entnahmestellen	64
3.C UV-System	65
3.D Enteisung	68
3.E Materialauswahl	70
4 Spezielle Anforderungen an Wasser für Injektionszwecke	79
4.A Einstufige oder mehrstufige Destillation	81
4.B Thermokompression	83

5	Spezielle Anforderungen an Rein- und Reinstdampf	86
6	Elektrotechnik und Automation	90
6.A	Schaltschränke	91
6.B	Messtechnik	93
6.C	Druck	97
6.C.1	Durchfluss	98
6.D	Regelungstechnik	102
6.E	Steuerungssysteme	106
6.E.1	Mikroprozessorsteuerungen	107
6.E.2	Speicherprogrammierbare Steuerungen (SPS)	109
6.E.3	Zugriffskontrolle	112
6.E.4	Störmeldungen	114
6.E.5	Leittechnik und Prozessautomation	117
6.E.6	Datenaufzeichnung und -aufbewahrung	120
7	Fertigung, Montage, Inbetriebnahme	121
7.A	Lastenheft	121
7.B	Pflichtenheft	122
7.C	Vom Papier zur Anlage – hydraulisch und elektrisch	124
7.D	Fertigungstests und FAT	126
7.E	Transport und Einbringen	128
7.F	Anschluss an bauseitige Medien	130
7.G	Erstinbetriebnahme	132
7.H	Site Acceptance Test	135
8	Qualifizierung und Validierung	136
8.A	Validierung	136
8.B	Qualifizierung	139
8.B.1	Design Qualification (DQ)	142
8.B.2	Risikoanalyse	143
8.B.3	Testplan/-protokoll	159
8.B.4	Installation Qualification (IQ)	159
8.B.5	Operational Qualification (OQ)	162
8.B.6	Performance Qualification (PQ)	163
8.C	Computersystemvalidierung (CSV)	165
8.D	Reinigungsvalidierung (CV)	176
9	GMP-Grundkurs	179
10	Fazit und Ausblick	184
11	Abkürzungsverzeichnis	186
	Index	189

1 Einleitung

Dieses Buch ist der dritte und letzte Teil der Buchreihe „Reinstwasser für Herstellung und Labor“. In den ersten beiden Bänden wurden bereits Betrieb, Überwachung, Inhaltsstoffe, Grenzwerte und Anlagenkonzepte diskutiert. Inhalt des vorliegenden Buches sind nun die einzelnen Verfahrensschritte, die Fertigung, Montage sowie Inbetriebnahme und Qualifizierung von Pharmawassersystemen. Dabei wurden aktuelle Gesetzesänderungen und Trends aufgenommen und eingearbeitet.

Reinstwasseranlagen sind durchaus komplexe Versorgungssysteme, die darüber hinaus im Pharmabereich speziellen Anforderungen genügen müssen. Dazu kommt der Umstand, dass Wasser in den meisten Fällen auch Bestandteil der Rezeptur für die Herstellung eines Arzneimittels ist. Mit anderen Worten: Wasser ist ein pharmazeutischer Hilfsstoff und somit auf Identität, Reinheit und Gehalt zu prüfen. Anders als bei den üblichen Hilfsstoffen können diese drei Parameter bei Wasser aber nicht einfach per Chromatographie ermittelt werden. Stattdessen sucht man geeignete Summenparameter für die unzähligen möglichen Verunreinigungen im Wasser. Das kann die Bestimmung der Leitfähigkeit oder des Total Organic Carbon sein. Wenn die Summe der Verunreinigungen gering genug ist, und das Wasser dazu noch farblos, klar und geruchlos erscheint, hat man den Vorschriften Genüge getan. Das Wasser kann dann für die Arzneimittelherstellung eingesetzt werden.

Da Wasseraufbereitungsanlagen rund um die Uhr in Betrieb sein müssen und kontinuierlich betrieben werden, ist auch deren Überwachung aufwendig. Im Gegensatz zu Mischern, Abfülllinien oder Verpackungsanlagen kann man Wasseraufbereitungsanlagen nicht einfach abstellen. Daher wird Wasser auch nicht in Batches hergestellt, wie es bei anderen Produktionsanlagen der Fall ist.

Zudem ist Wasser quasi für den Betrieb aller anderen Produktionsanlagen notwendig. Nicht nur die Formulierung der Arznei, auch die Maschinenreinigung erfordert Reinstwasser. Fällt die Versorgung aus, steht über kurz oder lang der gesamte Pharmabetrieb still. Aus diesem Grund ist der Betreiber der Anlage verpflichtet, eine entsprechende Ausfallsicherheit zu gewährleisten.

All diesen komplexen Anforderungen kann ein Pharmawassersystem nur gerecht werden, wenn die verantwortlichen Planer, Anlagenbauer und Betreiber über entsprechende Expertise verfügen. Dazu zählt Know-how auf dem Gebiet der Anlagentechnik ebenso wie das Wissen um die Abläufe und Herausforderungen im pharmazeutischen Herstellungsalltag. Das vorliegende Buch soll allen Beteiligten helfen, sich entsprechende Kenntnisse anzueignen und vorhandenes Wissen aufzufrischen oder zu vertiefen.

2 Anforderungen an die Herstellung von Reinstwasser

Nachdem das Speisewasser analysiert und die Verfahrensschritte festgelegt worden sind, beginnt das detaillierte Design der entsprechenden Wasseraufbereitungsanlage. Unter Berücksichtigung der verschiedenen Gegebenheiten wie Budget, Zeit, Platz, Anwendung etc. werden alle Teilstücke der Anlage separat betrachtet und geplant. In diesem Kapitel werden die einzelnen Verfahren und konstruktionstechnische Details beschrieben, um Hilfestellungen bei Konstruktion und Fertigung geben zu können.

2.A Sanitärtechnik

Bei der Konstruktion von Anlagen muss zunächst berücksichtigt werden, dass Reinstwasser für pharmazeutische Zwecke grundsätzlich aus Wasser mit Trinkwasserqualität gemäß WHO-Leitlinie¹ bzw. dem nationalen Recht, in Deutschland nach TrinkwV² gewonnen wird. Bezüglich dieser Anforderung sind sich international im Prinzip alle Regelwerke einig. Das bedeutet aber keineswegs, dass ein städtischer Versorger das Wasser liefern muss. Man darf es auch selbst aufbereiten. Allerdings muss man in dem Fall die entsprechenden Qualitätsparameter messen und einhalten.

Gemäß DIN EN 1717³ und FDA Guide to Inspections⁴ muss das Trinkwasser vor Verunreinigungen geschützt werden. Das heißt, es darf kein aufbereitetes Wasser in das Trinkwassernetz rückfließen. Daher ist eine Systemtrennung zwischen Trinkwasser und Aufbereitungsanlage vorzusehen, welche auch einer regelmäßigen Wartung zu unterziehen ist. Die anzuwendende Gefahrenklasse ist in der Norm nachzulesen und hängt von der Art der Wasseraufbereitung ab. Nicht zuletzt aus Gründen der Systemtrennung wird zusätzlich üblicherweise als erster Verfahrensschritt ein Rückspülfilter mit einer Trenngrenze von ca. 90 µm eingesetzt. Dieser hält grobe Verunreinigungen und Partikel zurück und schützt so Systemtrenner und nachgeschaltete Komponenten. Die Rückspülung kann manuell oder automatisch erfolgen. Eine automatische Rückspülung kann wahlweise zeitgesteuert oder aber über eine Differenzdruckmessung ausgelöst werden.

Bei der sanitärtechnischen Anlagenkonstruktion sind noch viele weitere Normen anzuwenden, unter anderem EN 806⁵ (plus nationale Ergänzungsnor-

1. WHO: *Guidelines for drinking water quality*, 2011, Annex 3, Seite 468-475

2. *Trinkwasserverordnung 2001*

3. DIN EN 1717:2011-08: *Schutz des Trinkwassers vor Verunreinigungen in Trinkwasser-Installationen und allgemeine Anforderungen an Sicherheitseinrichtungen zur Verhütung von Trinkwasserverunreinigungen durch Rückfließen*, Beuth-Verlag, Berlin

4. <http://www.fda.gov/ICECI/Inspections/InspectionGuides/ucm074905.htm>, abgerufen am 01.06.2017

men DIN 1988). Hier finden sich umfassende Anforderungen an den Bau von Trinkwassersystemen und zugehörigen Verteilnetzen. Einer Reinstwasseranlage und deren Verteilsystem liegen aber andere Prinzipien zugrunde als jene, die im Trinkwasserbereich gelten. Die Auslegung von Reinstwasserverteilnetzen ist in Kapitel 3.B *Verteilung* zu finden.

Einspeiseleitungen für Trinkwasser müssen gemäß Trinkwasserverordnung errichtet werden, was auch die Dimensionierung mit einschließt. Häufig wird ein Wasserzähler zu Beginn von Rohrsystemen eingebaut, um ein Monitoring zu betreiben. Je kontinuierlicher ein System Wasser produziert, umso zuverlässiger läuft es und desto besser ist die hergestellte Qualität. Daher sollte nicht nur die Produktwassermenge bekannt sein, sondern auch der Durchfluss des eingespeisten Wassers.

Wassersparen liegt allgemein im Trend. Dies ist aber nicht ausnahmslos sinnvoll, da erstens die städtebaulichen Gegebenheiten nicht dafür ausgelegt sind, und zweitens die Wasserhygiene in Gebäuden in der Praxis verschlechtert werden kann. So fordert beispielsweise VDI 6023⁶ in Kapitel 6.1 genau aus diesem Grund eine Wasserentnahme an jeder Zapfstelle einer Trinkwasserinstallation nach spätestens 72 Stunden. Das steht zunächst im Widerspruch zur Wassereinsparung. Nun muss man von Fall zu Fall entscheiden, wieviel Wassereinsparung auf Kosten der Hygiene sinnvoll ist. Die beiden Kriterien schließen sich zwar nicht zwangsläufig gegenseitig aus, doch gerade industrielle Trinkwassernetze unterliegen häufigen Veränderungen. Diese Veränderungen und betriebliche Randbedingungen beeinflussen die Auslegung des Rohrnetzes und damit die Wasserqualität.



Im Falle von Reinstwasseranlagen ist Wassersparen nur sinnvoll, wenn die mikrobiologische Qualität des Wassers nicht beeinträchtigt wird. Wird zu wenig Wasser nachproduziert, besteht Verkeimungsgefahr der Anlagen.

Näheres zum Thema „Kosteneinsparung in der Wasseraufbereitung“ siehe Buch „Pharmawassersysteme wirtschaftlich betreiben“⁷, Kapitel 7.

Ein Punkt, der bei der Anlagenkonstruktion eingehend betrachtet werden muss, ist die Werkstoffauswahl inklusive der verschiedenen Verbindungstechniken von Komponenten. Kritische Eigenschaften bei der Materialauswahl im Sanitärbereich sind:

- ▶ chemische und thermische Beständigkeit der Werkstoffe
- ▶ anwendungsbezogene Zulassung

5. DIN EN 806: Technische Regeln für Trinkwasser-Installationen, Beuth Verlag, Berlin

6. VDI 6023/DVGW: 2013-04, Hygiene in Trinkwasser-Installationen, Beuth Verlag, Berlin

7. Fritz Röder, 2016: Pharmawassersysteme wirtschaftlich betreiben. ISBN 978-3-95807-037-0, Seite 47ff, Maas & Peither AG – GMP-Verlag

- ▶ technische Eignung
- ▶ Ausdehnung
- ▶ Verfügbarkeit
- ▶ Qualität
- ▶ Preis

Verbindungen zwischen Komponenten können hergestellt werden durch:

- ▶ Schweißen
- ▶ Löten
- ▶ Kleben
- ▶ Steckverbindungen
- ▶ Gewinde
- ▶ Klemmen
- ▶ Flanschen

Jede Verbindungstechnik hat ihre Eigenarten. Der beste Weg, deren Details kennenzulernen, ist der praktische Umgang damit. Scheuen Sie sich also nicht, technischen Problemen in der Praxis beizuwohnen und diese genau zu untersuchen. Eine Verbindung ist dabei nach folgenden Kriterien auszuwählen:

- ▶ Druckbereich (maximal möglicher Druck)
- ▶ Wasserbeschaffenheit an dieser Stelle
- ▶ Reinheitsanforderungen
- ▶ Fließleistung
- ▶ Verfügbarkeit
- ▶ Zugänglichkeit und Bedienbarkeit

Werkstoffe für Trinkwasserzuleitungen müssen für die Verwendung in Verbindung mit Trinkwasser geeignet sein und den DVGW-Vorschriften W 541⁸ und W 543⁹ genügen.

Die Rohrlänge und Ausdehnungskoeffizienten des Materials sind zu beachten. Bei langen geraden Rohrleitungsstrecken könnte man sich für einen Werkstoff mit einem geringen Ausdehnungskoeffizienten (Raumtemperaturen betrachten!) entscheiden. Eine Kunststoffleitung käme in diesem Fall daher tendenziell eher nicht in Betracht. Es sei denn, entsprechende Gleitschellen oder Ausdehnungsbögen können platztechnisch vorgesehen werden. Das ist in Trassen oder Schächten jedoch nicht immer der Fall und muss daher berücksichtigt werden.

8. DVGW GW 541:2004-10, *Rohre aus nichtrostenden Stählen für die Gas- und Trinkwasser-Installation*, Beuth-Verlag, Berlin

9. DVGW GW 543:2005-05, *Druckfeste flexible Schlauchleitungen für Trinkwasser-Installationen*, Beuth-Verlag, Berlin

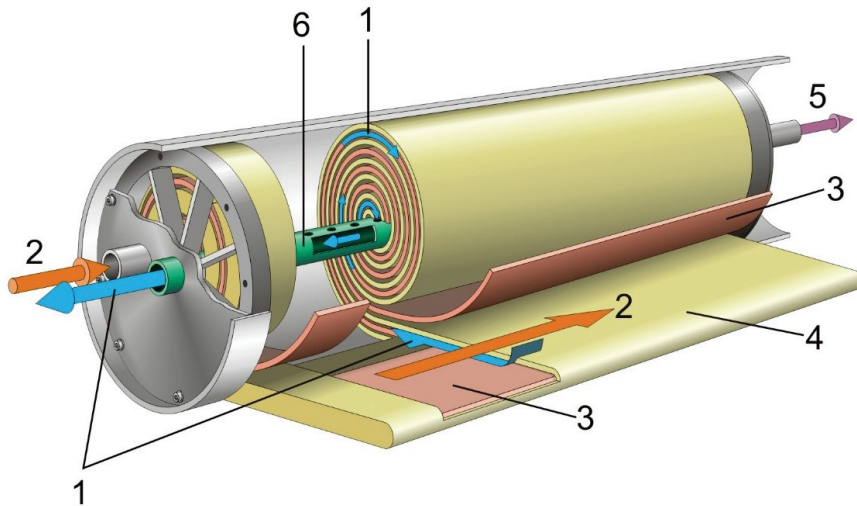


Abbildung 2-9 Darstellung eines Wickelmoduls;
1 Permeat, 2 Rohwasser, 3 Spacer, 4 Membrantasche, 5 Konzentrat, 6 Permeatsammelrohr; Quelle: http://www.gunt.de/networks/gunt/sites/s1/templates/scripts/picDetail.php?actEntry=4783&lang=1&dir=08353000&src=Zeichnung_Einzelheit_2.jpg&color=FFCC00&software=0, abgerufen am 01.06.2017

Es gibt eine Reihe von Membrantypen mit unterschiedlichen Eigenschaften und Vor- und Nachteilen. Welcher Typ eingesetzt wird, hängt vom Anwendungsfall ab. Es gelten folgende Kriterien:

- ▶ Energiebedarf
- ▶ Permeatqualität
- ▶ Fließrate
- ▶ Anfälligkeit für Fouling und Scaling
- ▶ Reinigbarkeit und Sanitisierbarkeit
- ▶ Abscheidung spezieller Substanzen wie z. B. Bor, Silikate usw.

Je nach Anwendung sind – wie bei der Auswahl der optimalen Membran – diese Kriterien unterschiedlich gewichtet. Nebenbei unterscheiden sich auch Membraneigenschaften von Hersteller zu Hersteller bei gleichem Modultyp.



Wichtig für den zuverlässigen Betrieb einer Umkehrosmoseanlage ist die Vermeidung von Scaling und Fouling auf der Membran, also das Ausfällen oder Aufkonzentrieren verschiedener unerwünschter Stoffe.

Die zweifelsfrei sicherste Methode ist die richtige Konditionierung des Wassers im Vorfeld, um solche Probleme gar nicht erst entstehen zu lassen. Weiterhin kann eine regelmäßige Reinigung von Membranen, ob chemisch oder thermisch, helfen, die Verblockung der Membranen (Abbildung 2-10) unter Kontrolle zu halten. Leider wird durch jegliche Reinigungsmaßnahmen die Lebensdauer der Membran reduziert. Eine weitere Gefahr für Umkehrosmosemembranen sind im Wasser enthaltene Chlorverbindungen, da sie das Material angreifen können. Die häufigsten möglichen Membranverunreinigungen werden nachfolgend kurz vorgestellt. Zusätzliche Informationen sind in VDMA-Einheitsblatt 24655 zu finden²³.

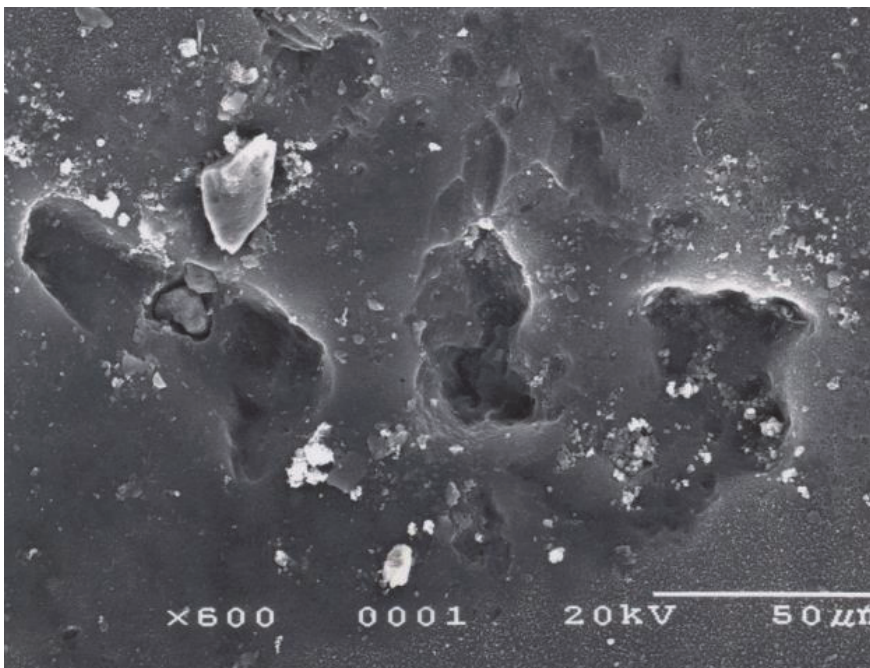


Abbildung 2-10 Partikel auf einer Umkehrosmosemembran, mikroskopische Aufnahme; Quelle: <http://www.hydranautics.com/docs/tsb/TSB105.pdf>, abgerufen am 01.06.2017

2.G.1 Scaling

Bei Scaling handelt es sich um die Anlagerung anorganischer Partikel an der Membran. Es tritt auf, wenn sich an der Oberfläche der Membran schlecht lösliche Verbindungen ansammeln (z. B. Calciumcarbonat oder Sulfatsalze). Nach

23. VDMA-Einheitsblatt 24655: Membrananlagen – Vermeidung und Verminderung von Scaling und Fouling, Beuth-Verlag, Berlin, März 2009

Überschreiten der Löslichkeitsgrenze fallen diese Verbindungen aus und belegen die Oberfläche der Membran (Abbildung 2-11). Die Folge ist zunächst ein erhöhter Energieverbrauch, dann eine Verblockung bzw. Schädigung der Membran durch abrasive Inhaltsstoffe. Um dies zu vermeiden, wird das Speisewasser im Vorfeld konditioniert, beispielsweise enthärtet.



Abbildung 2-11 Scaling auf einer Umkehrosmosemembran;
Quelle: <http://www.lenntech.com/>



Ist die Membran verblockt, kann man diese einer Reinigung unterziehen. Im Fall von Scaling wird häufig Zitronensäure als Reinigungsmittel eingesetzt, was sich bei häufiger Anwendung jedoch nachteilig auf die Lebensdauer der Membranen auswirkt.

Es besteht unter Umständen die Möglichkeit, ein Umkehrosmosesystem zur Reinwasserherstellung ohne Vorbehandlung zu betreiben. Üblich ist solch ein Vorgehen z. B. bei kleinen Anlagen in Arztpraxen, wo das Umkehrosmosesystem nur sporadisch in Betrieb ist. Im GMP-Bereich und im Labor ist diese Betriebsart jedoch nicht üblich. Abhängig von der Wasserbeschaffenheit ist eine regelmäßige Reinigung des Moduls erforderlich. Dem häufigeren Membranwechsel steht dann der Wegfall der Konditionierungssysteme entgegen, und eine wirtschaftliche Betrachtung sollte herangezogen werden. Es könnte sich im Einzelfall lohnen, diesen Weg zu wählen. Wichtig ist jedoch die Erkenntnis, dass das System während der Reinigungszyklen nicht verfügbar ist.

4 Spezielle Anforderungen an Wasser für Injektionszwecke

Im Falle der Herstellung von sterilen Arzneimitteln oder APIs ist gemäß „Note for Guidance on Quality of Water for pharmaceutical Use“³⁵ Wasser für Injektionszwecke (Water for Injection) zu verwenden. Ein gravierender Unterschied in den Grenzwerten zwischen Purified Water und Water for Injection besteht in den Anforderungen an die Keimzahlen (10 KBE/100 ml statt 100 KBE/ml) sowie in der Spezifizierung von Endotoxinen.

In der Fachwelt gab es eine jahrzehntelange Diskussion hinsichtlich des Herstellverfahrens von WFI. Die signifikante Besonderheit von WFI lag darin, dass es der einzige Stoff im gesamten (europäischen) Arzneibuch war, dessen Herstellungsverfahren bislang vorgeschrieben wurde, nämlich die Verdampfung.

2017 wurden die Rahmenbedingungen geändert, so dass der Arzneimittelhersteller zukünftig selbst entscheiden kann, wie er Wasser herstellen möchte. Die Grenzwerte können auch mit der herkömmlichen Membrantechnik in Kombination mit anderen Verfahren erreicht werden. Das muss allerdings validiert werden.

Die Vorteile der „kalten“ WFI-Herstellung liegen auf der Hand: Es entfallen ganze Anlagen, der Betrieb stellt nur noch eine Wasserqualität her: WFI. Damit werden dann alle Verbraucher versorgt, es winken erhebliche Einsparungen. Allerdings muss nun die Zuverlässigkeit der Anlagen in der Praxis nachgewiesen werden, wobei bereits viele Anlagen zur Herstellung von „Highly Purified Water“ lange zuverlässig laufen und ja dieselben Grenzwerte einzuhalten haben.

Befürworter der Verdampfung argumentieren damit, dass durch dieses Verfahren am Zuverlässigsten die mikrobielle Belastung kontrolliert werden kann.

Weitere Nachteile bei Verwendung von Membrantechnik sind der häufige Probezug sowie erhöhte Wartungskosten. Der Wartungsaufwand ist hierbei signifikant höher als bei einem PW-System³⁶. Insgesamt dürfte der Vergleich der Wirtschaftlichkeitsberechnung beider möglicher Verfahren sehr interessant werden.

Mit der Änderung der Monographie für WFI ist nun theoretisch die Wasserqualität „Highly Purified Water (HPW)“ überflüssig geworden. Diese hatte man im europäischen Arzneibuch eingeführt, um eine Zwischenstufe zu etablieren, die die gleichen Anforderungen wie WFI erfüllt, aber hinsichtlich des Herstellverfahrens nicht limitiert ist. Allerdings ist anzunehmen, dass die Monographie

35. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003394.pdf, abgerufen am 09.04.2014

36. Siehe auch: William Collentro: What are maintenance considerations for WFI systems without distillation?, *Ultrapure Water Journal* 04/2016, ISSN 0747-8291

noch einige Jahre im Arzneibuch aufgelistet bleibt, da viele Arzneimittel unter Verwendung von HPW bei den Behörden registriert und gelistet sind.

Anzunehmen ist, dass für die Herstellung von WFI ohne Verdampfung kein Oberflächenwasser verwendet werden sollte, da in dem Falle die organische Belastung tendenziell höher ist und schlecht kontrollierbaren Schwankungen unterliegt. Unter dem Strich sind nun wieder die Arzneimittelhersteller gefragt, die neuen Vorgaben in der Praxis umzusetzen und entsprechende Überwachungskonzepte zu entwickeln, welche die hohe Qualität von WFI nachweislich sicherstellen können. Diese lange geführte Diskussion wird daher in den nächsten Jahren vermutlich noch interessant bleiben.

In vielen Ländern außerhalb Europas gelten bereits entsprechende Vorgaben, wie sie nun auch in Europa umgesetzt werden. Gemäß Vorschrift für WFI in der USP³⁷ darf WFI auch mittels anderer Technologien hergestellt werden, sofern eine adäquate Validierung möglich ist. Themen wie Integrität der Umkehrosmosemembran, die Robustheit des Verfahrens, Probezug, Scaling und Fouling müssen hierbei intensiv geprüft und bewertet werden. Hierzu wurde seitens der EMA im Rahmen der europäischen Diskussion ein entsprechendes Reflection Paper herausgegeben³⁸. Außer in den USA sind auch in Japan andere Verfahren erlaubt, in Indien und China ist die Verdampfung aktuell das einzig zugelassene Verfahren. Stellt man also Arznei für Indien oder China her, bleibt es derzeit noch bei der Verdampfung.

Die Verdampfung des Wassers liefert zwar ein mikrobiologisch relativ sicheres Produkt, ist jedoch energetisch wesentlich teurer als die Herstellung von Purified Water. Zudem treten noch einige Nebeneffekte bei WFI auf:

- ▶ Solche Systeme erzeugen Abwärme in hohen Mengen. Im Falle von klimatisierten Räumen muss diese abgegebene Wärmelast mit gekühlt oder abgeführt werden.
- ▶ Ähnlich wie bei der Heißlagerung muss auch das WFI wieder abhängig vom Anwendungsfall heruntergekühlt werden. Natürlich wird WFI bei Kaltlagerung mittels Speisewasser heruntergekühlt, um den Energiebedarf zu minimieren.
- ▶ Heiße Systeme neigen zum Rouging, das heißt zur Bildung roter bis brauner Belagschichten auf Edelstahloberflächen.

Für die Herstellung von WFI per Verdampfung stehen zwei verfahrenstechnische Optionen zur Auswahl: die Destillation und die Thermokompression, wobei die Thermokompression ein abgewandeltes Verfahren der Destillation darstellt. Für welches Verfahren man sich zur WFI-Erzeugung entscheidet, hängt

37. *United States Pharmacopoeia 34: Official Monographs, Water for Injection*

38. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003403.pdf, abgerufen am 01.06.2017

Nachfolgend sind Sprungantworten der verschiedenen Regler dargestellt (Abbildung 6-9):

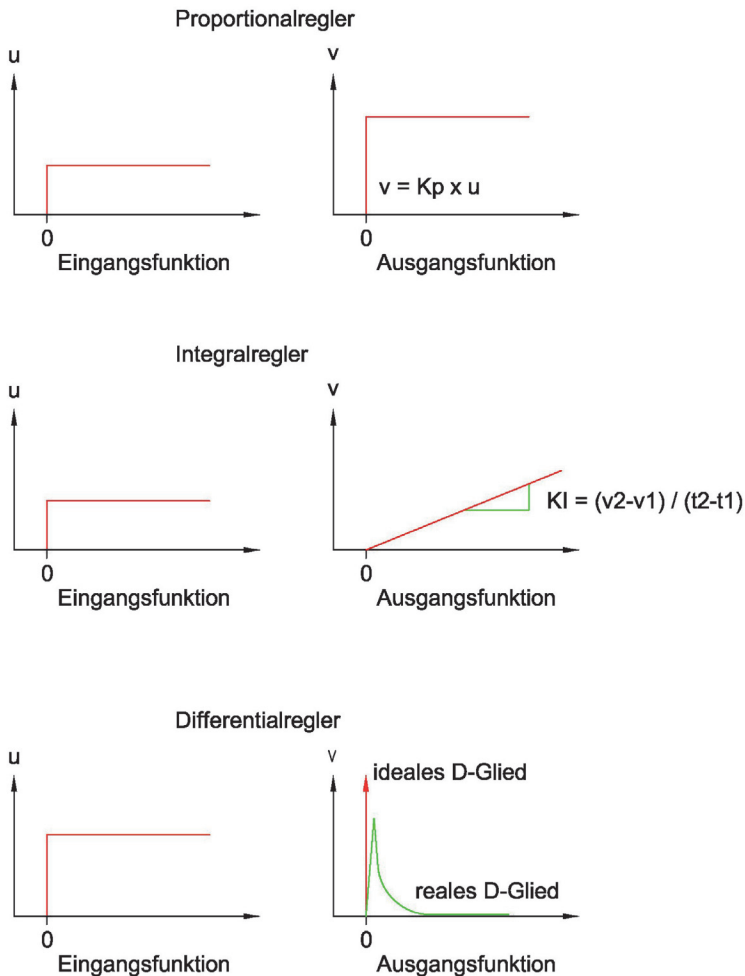


Abbildung 6-9 Sprungantworten verschiedener Regler

Regler haben immer eine Übertragungsfunktion. Hat man einen PID-Regler, so sind alle drei Anteile in der Übertragungsfunktion enthalten. Regler, die in der Praxis eingesetzt werden, sind bereits programmiert, lediglich die notwendigen Regelparameter müssen noch vorgegeben werden. In der Praxis sind für PID-Regler folgende Vorgaben zu machen⁴⁹:

49. Quelle: Dr. Daniel S. Christen, *Praxiswissen der chemischen Verfahrenstechnik*, Seite 633, Springer Verlag, ISBN 3-540-40322-1, 2005

- ▶ die Führungsgröße w
- ▶ die Reglerverstärkung K_R bzw. der Proportionalbereich X_P
- ▶ die Nachstellzeit T_n
- ▶ die Vorhaltezeit T_v
- ▶ die Bandbreite bei Strukturumschaltung $\Delta_{x \text{ Struktur}}$

Da mitunter sehr viel Zeit für die Einregelung benötigt wird, sind verschiedene Modelle zur Voreinstellung entwickelt worden, sogenannte Faustformelverfahren. Diese sind für stabile Regelungen geeignet. Gängige Verfahren sind das Ziegler-Nichols-Verfahren, das Chien-Hrones-Reswick-Verfahren und die T-Summenregel. So lassen sich ohne Berechnung auf empirischer Basis Vorgaben für die oben angegebenen Variablen ermitteln, welche jedoch in der Praxis noch angepasst werden müssen. Auf dem Markt sind sogar Programme erhältlich, welche in einer Regelung eigenständig mehrmals eine Sprungantwort auslösen und dabei die optimalen Regelparameter von alleine ermitteln.

Eine gute Regelung hat die folgenden Eigenschaften:

- ▶ Sie schwingt nicht.
- ▶ Sie regelt schnell nach, ohne instabil zu werden.
- ▶ Sie spricht schnell an.
- ▶ Der Überschwing der Funktion bei einer Sprungantwort ist klein und kurz.
- ▶ Sie ist robust und die Bauteile halten zuverlässig.

Diese Faktoren können zur Beurteilung und Überprüfung von Regelkreisen als Qualitätsmerkmale („Regelgüte“) spezifiziert werden. So hat man eine Vergleichsgrundlage. Im Zweifelsfall empfiehlt es sich in verfahrenstechnischen Prozessen, die Geschwindigkeit der Regelung zugunsten ihrer Stabilität zu verringern.

Mittels heutiger Prozessleittechnik können Regler auch problemlos simuliert werden, und die Regelung so voreingestellt, dass die für den verfahrenstechnischen Prozess notwendige Stabilität schon vor Inbetriebnahme weitgehend gegeben ist.

6.E Steuerungssysteme

Durch die Kommunikation von Sensoren (Messfühlern) mit ihren zugehörigen Transmittern (Messumformern) ist es möglich, die gesamte Regelung einer Anlage zentral zu steuern. Dazu existieren verschiedene Möglichkeiten. Mikroprozessorsteuerungen, SPS-Geräte, Industrie-PCs oder analoge Schalttechnik sind die am häufigsten verwendeten Geräte.

Bei kleinen Wasseraufbereitungssystemen, meist Laborsystemen, kommen häufig Mikroprozessorsteuerungen zum Einsatz. Bei zentralen Versorgungssystemen wird nach aktuellem Stand der Technik häufig eine SPS mit Touchpanel vorgesehen, um die Betriebszustände zu visualisieren und das System zu bedie-

8 Qualifizierung und Validierung

8.A Validierung

Dieses Kapitel betrifft sowohl Hersteller als auch Betreiber von GMP-Wassersystemen. Diese Systeme werden dazu verwendet, pharmazeutische Produkte oder Ausgangsstoffe herzustellen bzw. deren Qualität zu prüfen. Anlagen zur Speisung von raumlufttechnischen Geräten, Kesselspeisewasser oder für nicht-pharmazeutische Analytik unterliegen diesen Anforderungen nicht. Um das Thema „nicht-pharmazeutische Analytik“ zu präzisieren: Nicht-klinische gesundheits- und umweltrelevante Sicherheitsanforderungen⁶² fallen unter das Thema Laborwasser, was im zweiten Buch dieser Buchreihe erklärt ist⁶³.

Validierung ist definitionsgemäß der dokumentierte Nachweis, dass ein Prozess den vorher festgelegten Spezifikationen und Anforderungen entspricht. Sie ist gemäß GMP-Leitfaden, Annex 15⁶⁴, im Pharma- und Medizinbereich Pflicht. Validierung umfasst alle Prozesse, die im Arzneimittelbetrieb Einfluss auf die Produktqualität haben können. Auch Reinigungsprozesse werden validiert. Grundsätzlich werden die Begriffe Validierung und Qualifizierung wie folgt abgegrenzt:



Prozesse werden validiert, Anlagen immer nur qualifiziert. Die Validierung ist übergeordnet und beinhaltet auch die Anlagenqualifizierung.

Die Anwendungsbereiche der Qualifizierung und Validierung sind in Tabelle 8-1 dargestellt.

Qualifizierung	Validierung
• Equipment • Räume • Medien	• Prozesse • Verfahren • Analysenmethoden • Computersysteme

Tabelle 8-1 Einstufung Qualifizierung/Validierung

62. Quelle: [http://www.oecd.org/officialdocuments/displaydocument/?cote=env/mc/chem\(98\)17&doclanguage=de](http://www.oecd.org/officialdocuments/displaydocument/?cote=env/mc/chem(98)17&doclanguage=de), abgerufen am 10.12.2013

63. Fritz Röder: Pharmawasser – Inhaltsstoffe, Grenzwerte und Anlagenkonzepte, 1. Auflage, ISBN 978-3-95807-068-4, Kapitel 5, Maas & Peither AG – GMP-Verlag

64. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/pdfs-m/vol4_an15_de.pdf, abgerufen am 10.11.2014

Ein pharmazeutischer Herstellungsprozess kann in seiner Gesamtheit nicht als valide nachgewiesen werden, wenn die eingesetzten Geräte nicht dem vorgesehenen Zweck „angemessen“ (fit for purpose) sind, wie es die FDA beschreibt⁶⁵.



Abbildung 8-1 Teilbereiche der Validierung

Die Validierung (Abbildung 8-2) selbst ist Sache des Arzneimittelherstellers. Schließlich wird dabei der Herstellungsprozess betrachtet, der der Produktherstellung dient und von der Qualitätsabteilung geprüft und freigegeben werden muss. Ein Hersteller von Wasseraufbereitungsanlagen kann lediglich unterstützend mitwirken und das dafür verwendete Equipment qualifizieren. Somit weist er die Eignung der Geräte als Voraussetzung für einen validen Prozess nach. Insgesamt gehört zum Qualifizierungsprozess eine Reihe von Dokumenten, welche im nachfolgenden Unterkapitel (Kapitel 8.B *Qualifizierung*) genauer beschrieben werden.

Gerne greifen pharmazeutische Hersteller auf die Option zurück, die Qualifizierung weitgehend durch den Anlagenbauer durchführen zu lassen. Darunter fällt auch, sämtliche qualifizierungsrelevanten Dokumente zu erstellen. Der Betreiber tritt dann nur als Prüfer und Genehmiger auf. Diese Praxis birgt jedoch einige Probleme in sich: Anlagenbauer kennen sich technisch exzellent mit ihren Wassersystemen aus, sind aber pharmazeutisch eher weniger beschlagen. Bei den Betreibern ist es eher umgekehrt. Für eine hochwertige Qualifizierung müssen beide Parteien also eine Symbiose eingehen. Vor allem die Risikoanalyse sollte nach Ansicht des Autors immer von beiden Parteien, federführend jedoch vom Betreiber, erstellt werden. Schließlich muss der Betreiber später die Anlage bedienen und Fehler finden. Die Durchführung einer Qualifizierung mit eigenem Personal hilft ungemein, entsprechendes Know-how in den Betrieben aufzubauen.

In jedem pharmazeutischen Betrieb gibt es ein führendes Dokument, in dem Verantwortlichkeiten und Aktivitäten, die die Validierung betreffen, aufgeführt sind. Meistens wird das Dokument als Validierungsmasterplan (VMP) bezeichnet.

65. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM070336.pdf>, Seite 10, abgerufen am 10.11.2014

net. Zu qualifizierende Geräte müssen auch in einer Liste aufgeführt sein. Das muss nicht der VMP sein, es kann auch z. B. ein eigener Qualifizierungsmasterplan (QMP) erstellt werden.

Anlagen werden im pharmazeutischen Umfeld im Allgemeinen anhand des V-Modells qualifiziert (Abbildung 8-2). Die linke Seite des V-Modells entwickelt mittels GEP-Tools alle Anforderungen an das System. Das System wird aufbauend auf dieser Datenbasis errichtet, und im Rahmen der Qualifizierung auf genau diese erstellten Pläne abgeprüft.

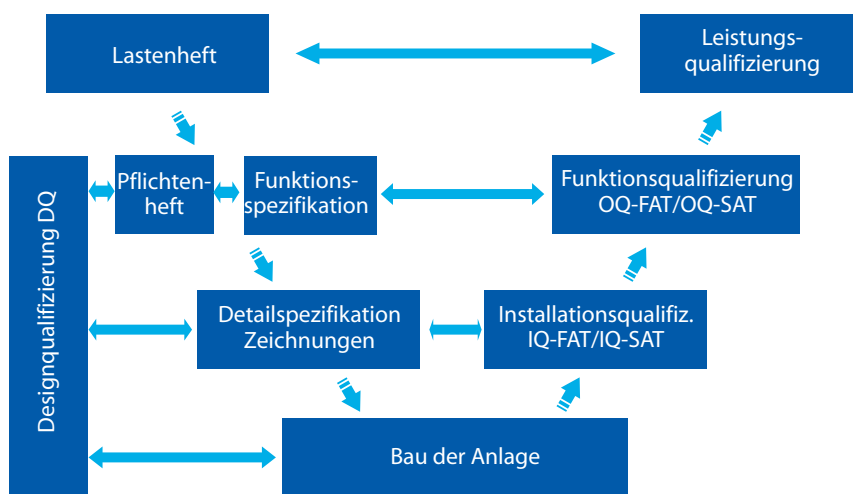


Abbildung 8-2 V-Modell, Quelle: T. Peither, Dr. P. Rempe, W. Büßing: Anlagenqualifizierung in der Pharmaindustrie, S. 279, ISBN 978-3-934971-46-2, Maas & Peither AG – GMP-Verlag

Bei pharmazeutischen Wasseranlagen ergibt sich im Hinblick auf die Validierung die Besonderheit, dass die Prüfungen, die man sonst bei einer Validierung durchführt, in der Leistungsqualifizierung (Performance Qualification, PQ) abgedeckt werden. Daher werden in Bezug auf Wasseranlagen die Begriffe „Prozessvalidierung“ und „Leistungsqualifizierung“ oft gleichbedeutend verwendet. Qualifizierung ist seit etwa 15 Jahren Thema in den pharmazeutischen Vorschriften. Damals mussten bestehende Anlagen nachträglich qualifiziert werden. Dazu existierte im Annex 15 „Qualification and Validation“ des EU-GMP-Leitfadens eine „Verification Qualification“, die eine retrospektive Betrachtung erlaubte. Im aktuell gültigen Annex 15⁶⁶ ist die retrospektive Betrachtung nicht mehr vorgesehen.

66. http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/eudralex/vol-4/2015-10_annex15.pdf, abgerufen am 17.07.2017

Failure Mode Effect and Criticality Analysis (FMECA)												
Projekt	Neue PW-Anlage	Datum	20.03.2015	System	PW-Anlage							
Auftraggeber	XY			Dokumente	URS, FDS, Fließbild, Layout, Ishikawa-Diagramm, Funktionsbeschreibung							
Verantwortlich	Fritz Röder	Projektleiter	XY	Teilnehmer	Teilnehmer 1, Projektmanagement Teilnehmer 2, Betriebstechnik Teilnehmer 3, Anlagenhersteller Teilnehmer 4, Mikrobiologie Teilnehmer 5, Qualitätssicherung							
Projektnummer	0815-4711											
B = Bedeutung; A = Auftretenswahrscheinlichkeit; E = Entdeckungswahrscheinlichkeit; RPZ = A x B x E; ab RPZ >=60 sind Maßnahmen erforderlich; Skala 1–10												
Nr.	Funktion	Fehler	Ursache	Auswirkung auf Prozess oder Produkt	B1	A1	E1	RPN1	Maßnahme	Risiko nach Implementierung der Maßnahme		
										B2	A2	RPN2
R01	Versorgungsmedien	Ausfall Speisewasser	Bedienfehler, Leckage, Ausleungsfehler, Bauteildefekt	Anlage stoppt, geht in Standby; bei längerem Stillstand Verkeimungsgefahr; keine Produktion von Reinstwasser	8	2	7	112	Überwachung des Speisewassersdrucks; Absetzen einer Störmeldung; Alarm- und Notfallkonzept	8	2	16

Tabelle 8-3 Beispiel einer FMECA