

# Total Organic Carbon-Messungen gemäß USP, EP und JP in Pharmawasser und Pharmadampf

Validierbare on- und offline-TOC/TIC-Messung – vom Trinkwasser bis zum Pharmawasser hinter der Zapfstelle – mittels NDIR-Detektion / Relevanz des Systemeignungstests in Verbindung mit der Validierung analytischer TOC-Methoden

Sarah Wilken und Hans-Hermann Letzner

Letzner Pharmawasseraufbereitung GmbH, Hückeswagen

## ■ ZUSAMMENFASSUNG

Ein bestandener Systemeignungstest (SST) gemäß EP 2. 2. 44 und USP 643 ist nur eine von vielen Voraussetzungen für verlässliche TOC-Werte (Total Organic Carbon). Die Anforderungen an die Validierung dieser analytischen Methode, inkl. Risikoanalyse und PQ (Performance Qualification) sind komplex. Die Messergebnisse von online-TOC-Sensoren weichen häufig stark von den Werten der Laboranalytoren ab. Dies liegt an Interferenzen organischer Verbindungen und dem Messprinzip einfacher Sensoren.

Die 15. Auflage des Japanischen Arzneibuchs verlangt daher die Auswahl des Gerätes in Abhängigkeit von der Reinheit des pharmazeutischen Wassers. Online-TOC-Sensoren können zur Prozessüberwachung eingesetzt werden; zu prüfen ist dabei die GLP-Fähigkeit für behördenrelevante Daten.

Eine Alternative sind online-NDIR-Analysatoren mit der Technologie von „Labor-TOC“-Geräten. Diese Technik gestattet ein umfangreiches Monitoring, beginnend mit dem Trinkwasser über die Erzeugung, Lagerung und Verteilung bis zur Probenahme hinter dem Schlauch, der in der pharmazeutischen Produktion Verwendung findet.

## Einleitung

Eine alte Analysenmethode, die Kaliumpermanganat-Reduktionszeit, wird als Maß der organischen Verunreinigungen durch die TOC-Messung ersetzt. Total Organic Carbon (TOC) ist definiert als kovalent gebundener Kohlenstoff in organischen Molekülen im Wasser. Total Inorganic Carbon (TIC) ist definiert als die Summe der Konzentrationen an CO<sub>2</sub>, Bicarbonat und Carbonat im Wasser. Die Summe von TOC und TIC ist der Total Carbon (TC). Daraus ergibt sich der TOC als die Differenz zwischen TC und TIC:

$$\text{TOC} = \text{TC} - \text{TIC}$$

Der TIC produziert einen Background in der TOC-Analyse und muss Berücksichtigung finden durch Entfernen oder Messen und Abziehen vom TC. Standardmäßig erfolgt die Analyse im Labor basierend auf der Verbrennungsmethode oder der UV-Oxidation. Bei beiden Verfahren erfolgt nach dem Aufschluss die Messung des durch den Aufschluss entstandenen Kohlendioxids mittels NDIR-Detektor (nicht-dispersive IR-Absorption).

Im Gegensatz zur Leitfähigkeitsmessung des Pharmawassers schreiben USP und EP bei der TOC-Messung keine Methode vor, sondern Verfahren zur Bewertung der gewählten Methode sowie das Vorgehen zur Interpretation der Ergebnisse.

TOC-Methoden, Einflussgrößen und Abhängigkeiten erfordern eine gründliche Validierung mit Risikoanalyse und PQ. Der Systemeignungstest zeigt eine nachlassende Aktivität des Katalysators (katalytische Hochtemperaturverbrennung) und der UV-Lampe (UV-Aufschluss), mehr jedoch nicht [1]. Bei Anlagen-Neuinstallationen sind Proben im Rahmen der PQ an allen Probenahmestellen zu nehmen. Wie beim mikrobiologischen Monitoring geht es darum, die Wasserqualität zu kennen, die im pharmazeutischen Prozess zum Einsatz kommt. So können TOC-Werte hinter einem Schlauch an der Zapfstelle außerhalb des Grenzwertes liegen (Herauslösen von Substanzen), obwohl das Pharmawasser in der Ringleitung den Anforderungen entspricht. Der TOC-Wert in der Ringleitung kann nur eine Aussage über den sicheren Produktionsmodus der Erzeugung machen und beispielsweise als Steuerungsfunktion einen Wasserverwurf nach Wartungs- und Reinigungsarbeiten, Tausch von Dichtungen und Ventilmembranen auslösen. Die Analyse des Wassers an den Zapfstellen bleibt nicht erspart. TOC-Sensoren wurden auch für die Halbleiterindustrie entwickelt und sind zum Teil sehr einfach aufgebaut – aus zwei Leitfähigkeitssonden und einer UV-Lampe. Für die in der Halbleiterindustrie typischen Fragestellungen

und Wasserqualitäten im Bereich von 0,05  $\mu\text{S}/\text{cm}$  (25 °C) liefern sie sehr gute Ergebnisse. Leitfähigkeiten in Pharmawasser-Ringleitungssystemen können deutlich höher liegen, beeinflusst z. B. durch  $\text{CO}_2$  über die Behälterbelüftung. Auch wenn die Erzeugung mit Elektrodeionisation Werte im 0,1  $\mu\text{S}/\text{cm}$ -Bereich liefert, kann gereinigtes Wasser in der Ringleitung 1 bis 2  $\mu\text{S}/\text{cm}$  (25 °C) haben.

Der Grenzwert gemäß EP beträgt 4,3  $\mu\text{S}/\text{cm}$  (20 °C). Damit liegt man aber bereits außerhalb des Messbereiches von manchen TOC-Sensoren. Der Einsatz im Rahmen der PQ stößt auch aus diesen Gründen schnell an seine Grenze, weil eine Wasserprobe begierig Kohlendioxid bis zur Sättigung aufnimmt und somit die Leitfähigkeit deutlich ansteigt.

### Warum fordern die Arzneibücher die Unterscheidung von TIC und TOC?

Kohlensäure kommt im Trinkwasser natürlich vor und ist auch nach der Erzeugungsanlage in Spuren vorhanden. Wie beschrieben, gelangt  $\text{CO}_2$  auch über die Behälterbelüftung in das Pharmawasser und führt über die Gleichgewichtsreaktion zum Bicarbonat ( $\text{HCO}_3^-$ ) und Carbonat ( $\text{CO}_3^{2-}$ ). Der TIC (anorganischer Kohlenstoff) ist in Form von Carbonat ( $\text{CO}_3^{2-}$ ), Bicarbonat ( $\text{HCO}_3^-$ ) und Kohlendioxid ( $\text{CO}_2$ ) im Wasser enthalten. Da sich das Gleichgewicht im leicht sauren Bereich in Richtung des gelösten  $\text{CO}_2$  verschiebt, wird der Gehalt an Kohlendioxid als Maß für den TIC verwendet. Je nach Beschaffenheit der Probe muss geprüft werden, ob diese ggf. angesäuert werden muss.

Bei allen TOC-Methoden führt der oxidative Aufschluss (Verbrennungsmethode oder UV-Oxidation) der organischen Verbindungen immer zur Bildung von Kohlendioxid. Daher ist der Anteil des Kohlendioxids, welches sich von vornherein in der Probe befindet (TIC), bereits vor dem Aufschluss zu messen bzw. zu entfernen, um den Anteil, der durch den Aufschluss entstanden ist, genau ermitteln zu können. USP und EP fordern deshalb, dass die Methode zwischen

anorganischem und organischem Kohlenstoff unterscheiden können muss. Manche TOC-Sensoren können den TIC nicht messen, weil sie nur die Leitfähigkeit vor und nach dem UV-Aufschluss messen. Die Hersteller argumentieren, die Leitfähigkeit vor der UV-Oxidation basiere ausschließlich auf dem anorganischen Kohlenstoff (TIC), andere Ionen oder leitfähige Inhaltsstoffe im Wasser werden dabei nicht berücksichtigt. Diese Methode kann in der Halbleiterindustrie zu korrekten Messergebnissen führen. Bei Pharmawasser sind jedoch erhebliche Interferenzen möglich, siehe Vergleichsstudien [2, 3]. Praxis-Erfahrungen der Autoren mit mehreren Dutzend Geräten zeigen erhebliche Unsicherheiten.

### Wie arbeiten Labor-TOC-Analysatoren?

#### 1. Schritt: TIC-Messung

Entfernung und Messung des  $\text{CO}_2$ -Anteils vor dem Aufschluss mittels NDIR Detektor

#### 2. Schritt: Aufschluss

- Verbrennung (katalytische Hochtemperaturverbrennung)
  - UV-Aufschluss (mit Hydroxyl-Radikalen, sehr großes Oxidationspotential, erzeugt durch UV-Licht von weniger als 190 nm Wellenlänge)
- Bei allen Methoden wird der organische Kohlenstoff umgewandelt zu Kohlendioxid. Dieses kann beim UV-Aufschluss auch „nasschemisch“ durch Persulfat unterstützt werden, zum Beispiel in der Umweltanalytik.

#### 3. Schritt: $\text{CO}_2$ -Detektion (TOC-Messung)

Messung des „umgewandelten“  $\text{CO}_2$  mittels NDIR-Detektion.

### Wie arbeiten Online-TOC-Sensoren?

Das durch den UV-Aufschluss entstandene Kohlendioxid führt zu einer Erhöhung der Leitfähigkeit (Gleichgewichtsreaktion). Diese Erhöhung wird gemessen. Folgende Methoden sind für Pharmawasser im Einsatz (Abb. 1):

### Leitfähigkeitsmessung im Durchfluss, Teilaufschluss

In Vergleichsstudien ([2, 3], Abb. 1) bezeichnet als „DC/UV Partial Oxidation“ (Direct Conductometric/Partial UV Oxidation-Methode)

Der Messstrom fließt kontinuierlich, somit möglichst ohne Druckschwankungen bzw. ohne Änderungen der Fließgeschwindigkeit an der Leitfähigkeitssonde vorbei.

Die Leitfähigkeitsmessung erfolgt temperaturkompensiert. Der Messstrom strömt an einer UV-Lampe vorbei. Eine zweite Leitfähigkeitsmessung erfasst die Veränderung der Leitfähigkeit, also in der Regel einen Leitfähigkeitsanstieg. Bei der Anwesenheit von schwachen Säuren kann die Leitfähigkeit auch geringer sein! Ob der Aufschluss komplett erfolgt ist, bleibt eine unbekannte Größe. Der Systemeignungstest wird bei intakter UV-Lampe in jedem Fall bestanden. Diese Messtechnik liefert im Halbleiterbereich zuverlässige Ergebnisse.

### Leitfähigkeitsmessung (DC/UV)

*Direct Conductometric-Complete UV Oxidation*

Der Messstrom fließt in einen Reaktor. Die Leitfähigkeit wird gemessen. Die UV-Lampe wird eingeschaltet und die Leitfähigkeit solange gemessen bis kein weiterer Anstieg erfolgt (Komplettaufschluss). Interferenzen durch schwache Säuren, Chloroform etc. beeinflussen das Ergebnis.

### Leitfähigkeitsmessung (MC/UV), $\text{CO}_2$ -Messung im separaten Messkreis

*Membrane-Conductometric-Complete UV Oxidation*

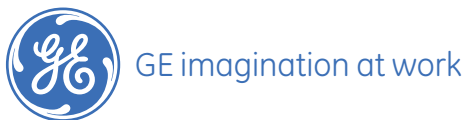
Der Messstrom fließt in einen Reaktor. Die Leitfähigkeit wird gemessen. Die UV-Lampe wird eingeschaltet und die Leitfähigkeit solange gemessen bis kein weiterer Anstieg erfolgt (Komplettaufschluss). Interferenzen durch schwache Säuren, Chloroform etc. werden eliminiert. Es wird nicht die Leitfähigkeitsänderung in der Probe, sondern das entstandene Kohlendioxid in einem separaten Messkreis bestimmt. Eine hydrophobe Membran trennt das Kohlendioxid von anderen Ionen, so-

## Bring Lab Confidence to Your Production Floor

The Sievers 500 RL On-Line Total Organic Carbon (TOC) Analyzer delivers the accuracy, automation, and confidence you need to transition from laboratory to on-line TOC for process and quality improvement. Featuring the innovative four-port Super iOS standards introduction device that fully automates system protocols, the Sievers 500 RL provides continuous quality assurance for real-time pharmaceutical water release, cleaning validation and PAT (Process Analytical Technology) initiatives.

GE Analytical Instruments supports Sievers instrumentation with unsurpassed applications expertise, validation documentation, certified TOC standards, and technical support.

Learn more, or schedule a demo at:  
[www.geinstruments.com](http://www.geinstruments.com) / [geai.europe@ge.com](mailto:geai.europe@ge.com)



ecv

### Praktische Aspekte im pharmazeutischen Betrieb

In englischer Sprache

#### Risk Management in the Pharmaceutical Industry

Regulatory Requirements / Overview on Risk Management Tools / Case Studies / Computer-assisted Risk Management

ISBN 978-3-87193-370-7

- € 64.00
- 1. Auflage 2008, 168 Seiten

#### FDA Requirements for cGMP Compliance

Inspections / FDA Warning Letter Report / Risk Analysis / Quality Control

ISBN 978-3-87193-363-9

- € 64,00
- 1. Auflage 2007, 144 Seiten


#### The Qualified Person

Legal Duties and Responsibilities within the Pharmaceutical Industry

ISBN 978-3-87193-368-4

- € 64.00
- 1. Auflage 2007, 128 Seiten



in Kooperation mit 

#### Zielgruppen

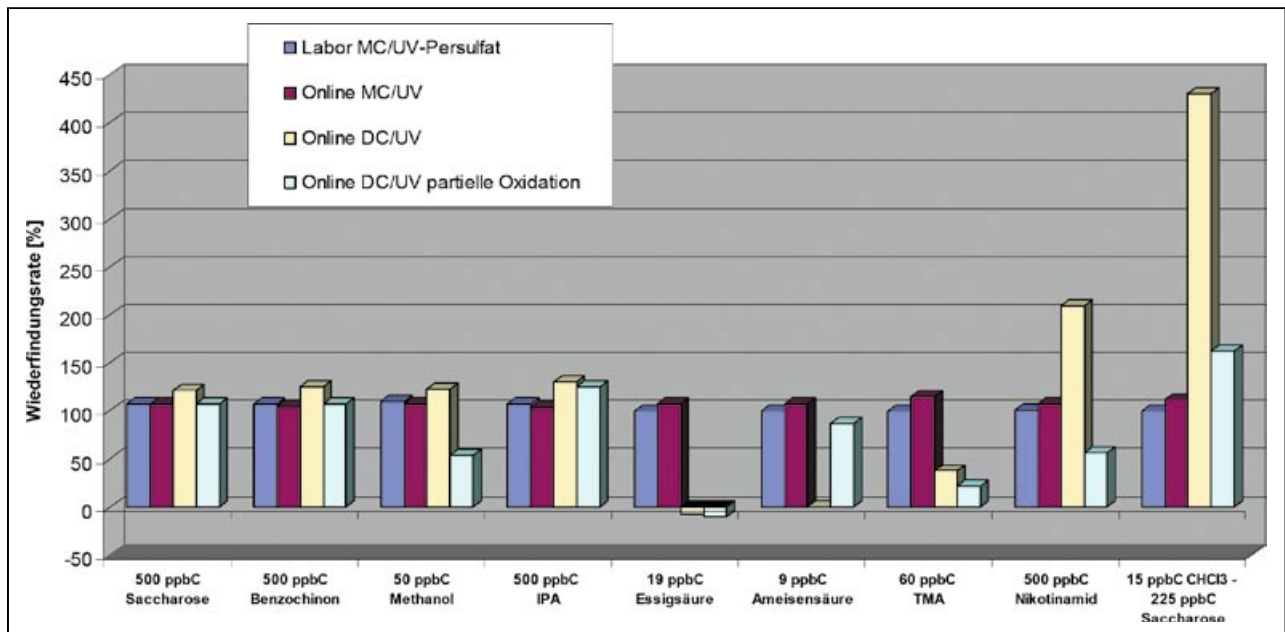
- Pharmaunternehmen
- Zulieferindustrie
- Behörden / Überwachungsämter
- Hochschulen / Universitäten
- Planungs- / Beratungsunternehmen

#### Bestellung:

Tel. +49 (0)7525-940 135, Fax: +49 (0)7525-940 147, eMail: [vertrieb@ecv.de](mailto:vertrieb@ecv.de)

Onlineshop, Leseproben und Inhaltsverzeichnisse – [www.ecv.de](http://www.ecv.de)

■ **Abbildung 1**



Ergebnisse der unterschiedlichen TOC-Bestimmungsmethoden [2, 3].

mit wird nur die Leitfähigkeitsänderung basierend auf CO<sub>2</sub> gemessen. Diese Sensortechnik erfüllt die Arzneibuchanforderungen, TIC von TOC unterscheiden zu können.

### Gründe für fehlerhafte TOC-Messwerte

In einem Vergleichstest [2, 3] wurden mehrere organische Substanzen (Tab. 1) mittels unterschiedlicher TOC-Methoden (Abb. 1) gemessen. Als Referenzgerät wurde ein Laborgerät mit UV-Persulfat-Aufschluss gewählt. Abb. 2 zeigt die Abhängigkeit der Ergebnisse vom Sauerstoffgehalt.

Es gibt eine Reihe von Substanzen, die, falls sie in die Pharmawasser-Ringleitung gelangen sollten, trotz des Einsatzes eines TOC-Sensors in der Ringleitung nicht erkannt oder aber falsch analysiert werden. Chemikalien können nicht nur durch das direkte Einbringen in die Ringleitung (z. B. Reinigung) ins Pharmawasser gelangen, auch das Einsaugen von Chemikalien, die zusammen mit dem Pharmawasser in der angeschlossenen Maschine verarbeitet werden, ist, vor allem bei Unachtsamkeit und Fehlbedienungen, möglich.

TOC-Sensoren zeigen geringere TOC-Werte als vorhanden an bei Beeinflussung durch

- Methanol [3, 4] (geringe UV-Absorption)
- Nicotinamid (bei Messung im Durchfluss)
- Amine
- schwache Säuren (haben vor der Oxidation eine höhere Leitfähigkeit als die Oxidationsprodukte)
- Trimethylamin (Bestandteil von Ionentauschern)
- Sauerstoffgehalt (Abb. 2) (bei geringem Sauerstoffgehalt)
- Temperaturschwankungen

- nicht ausreichende Oxidationszeit
- Rouging (Einfluss auf die Leitfähigkeitsmesssonde; TIC erhöht, TOC reduziert)

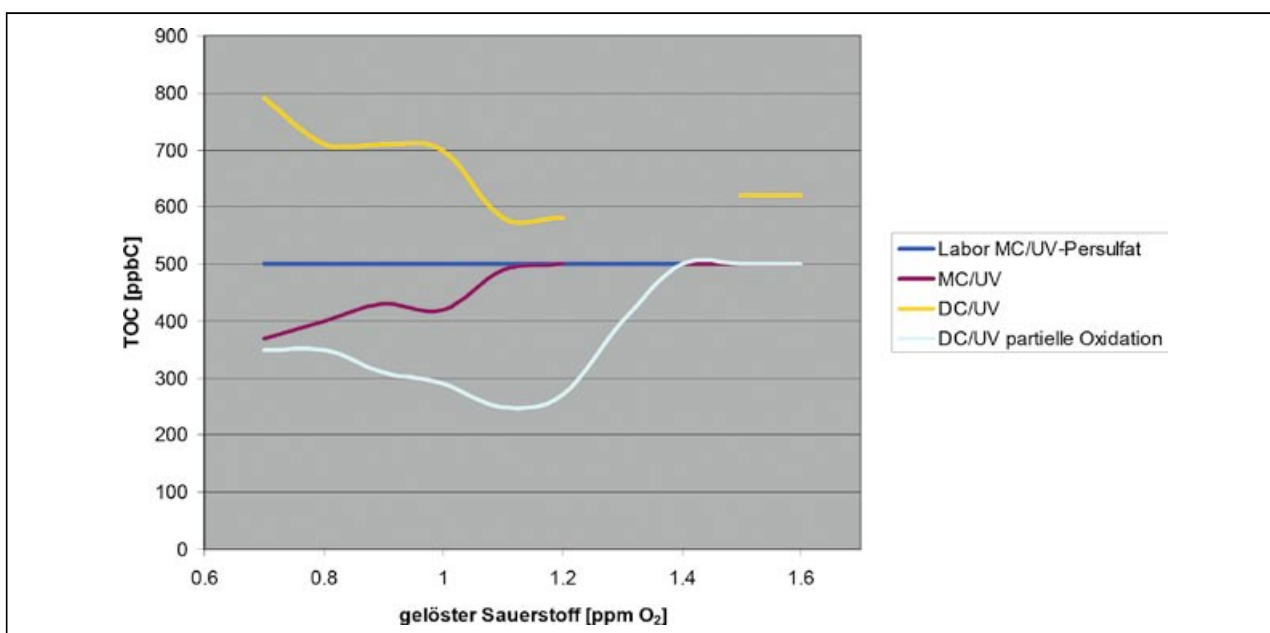
TOC-Sensoren zeigen höhere TOC Werte als vorhanden bei Beeinflussung durch

- Chlorverbindungen, Chloroform in Verbindung mit Chlorungen
  - Nicotinamid
- Ungenauere Ergebnisse bei TOC-Sensoren:
- Hoher TIC. Differenzmethode nur wenn das Verhältnis TOC zu TIC nicht größer ist als 1:10. Ein gro-

■ **Tabelle 1**

Getestete Substanzen [2, 3].

Substanz	Konzentration	Klassifizierung
Saccharose	500 ppb C	USP/EP
1,4-Benzochinon	500 ppb C	USP/EP
Nicotinamid	500 ppb C	Schwer Oxidierbar
Methanol	50 ppb C	Alkohol
Isopropanol (IPA)	500 ppb C	Alkohol
Essigsäure	19 ppb C (0,3 µS/cm)	Schwache org. Säure
Ameisensäure	9 ppb C (0,3 µS/cm)	Schwache org. Säure
TMA (Trimethylamin)	60 ppb C	Schwache org. Säure
CHCl <sub>3</sub> (Chloroform)	15 ppb C	Interferenz/Störsubstanz

■ **Abbildung 2**

**Abweichungen bei online-TOC-Sensoren. Ergebnisse für Benzochinon bei Sauerstoffkonzentrationen von 0,67 bis 1,6 ppm O<sub>2</sub> [3].**

ßer TIC-Wert besitzt einen großen Messfehler; wird dieser von einem vergleichsweise kleinen TOC abgezogen, ergeben sich für den TOC zu große Schwankungen [1].

- Leitfähigkeiten im 1–2 µS/cm-Bereich (Sensoren außerhalb Messbereich).

### **Einfluss von Rouging auf die TOC/TIC-Messung mit Sensoren basierend auf Leitfähigkeitsmessung**

Ein Hersteller [4] sieht bei Servicefällen ca. 60 % der Geräte mit leichten Belägen durch Rouging. 10 % der Geräte zeigten sogar starke Ablagerungen durch Rouging. Die Rouging-Partikel lagern sich an den Leitfähigkeits-Elektroden, an der Quarzwand der UV-Zelle und an Membranen ab. Die Ablagerungen vergrößern die Elektrodenoberfläche, was eine Verkleinerung der Zellkonstante nach sich zieht. Die beiden Elektroden können unterschiedlich stark vom Rouging beeinflusst sein. Sehr wahrscheinlich ist, dass die erste Leitfähigkeitsmesszelle (TIC-Bestimmung) stärker betroffen ist als die zweite (TOC-Bestimmung), da der Probenfluss

durch das Messgerät filtrierend wirkt. Der TIC-Wert kann somit höher ausfallen als real vorhanden, der resultierende TOC-Wert wird zu klein.

Rouging an der UV-Zelle reduziert die Intensität des UV-Lichtes. Dies führt zu einer Verlängerung der Oxidationszeit bis hin zum Time-out und zu einer verminderten TOC-Detektion aufgrund mangelhafter Oxidation. Ablagerungen an Membranen wirken sich negativ auf den CO<sub>2</sub>-Transfer durch die Membran aus und verfälschen auf diese Weise das Messergebnis [4].

Z. B. betragen die Oxidationszeiten für 500 ppb Sucrose ohne Rouging 921 s, mit Rouging 1854 s.

### **Online-TOC-Analysatoren ohne Interferenzen und fehlerhafte Messwerte**

Eine Weiterentwicklung kombiniert die robuste Labortechnik, den UV-Aufschluss mit der NDIR-Detektion, als Online-Gerät. Gemäß Arzneibuchanforderungen wird der TIC vor der Ermittlung des TOC gemessen. Interferenzen durch Wasserinhaltsstoffe werden aufgrund der direkten CO<sub>2</sub>-Messung eliminiert. Das Gerät

kann vollautomatisch unterschiedliche Wasserproben verarbeiten, sei es aus verschiedenen Ringleitungen oder Einzelproben im Rahmen der Performance Qualification (PQ). Einfache Bedienung und deutsche Menüführung gewährleisten eine sichere Durchführung der Kalibrierung und des Systemeignungstests. Aufgrund der NDIR-Technik kann die gesamte Wasseraufbereitung vom Trinkwasser bis zum Schlauch in der pharmazeutischen Produktion überwacht werden.

### **Validierung / Risikoanalyse / Qualifizierung**

ICH Q7A (Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients, Validation of Analytical Methods) fordert die Validierung der analytischen Methoden unter aktuellen Bedingungen. Wenn TOC-Geräte den Anforderungen des Kapitel 643 USP entsprechen und den Systemeignungstest (SST) bestanden haben, heißt das nicht, dass sie dann qualifiziert sind für die Anwendung. Welche Verunreinigungen werden erwartet? Welchen Einfluss haben sie auf das Messprinzip eines konkreten TOC-Gerätes?

**Woher stammt der organische Kohlenstoff?**

Die Trinkwasserverordnung könnte in Zukunft die Charakterisierung von Einzugsgebiet, Rohwasser sowie dessen quantitativer und qualitativer Belastung hinsichtlich Emission und Trinkwasserrelevanz fordern [5]. Die Risikoanalyse sollte das Einzugsgebiet und die Einflussfaktoren bis zur Aufbereitungsanlage berücksichtigen. Mögliche TOC-Quellen sind:

- Harnstoff (Uferfiltrat)
- Huminsäuren
- Polysaccharide (biologische Zersetzung)
- organische niedermolekulare Säuren und Basen (biologische Zersetzung)
- Alkohole (biologische Zersetzung)
- Chlorverbindungen durch Desinfektionsmaßnahmen (z. B. bei Rohrleitungsarbeiten)
- Belastung der Aquifere durch Abwasser-Rohrbruch
- kolloidale Fracht (Oberflächenwasser); wichtige Einflussgröße für den sicheren Betrieb einer Umkehrosioseanlage
- Polyphosphonsäuren (Härtestabilisierung)
- Pestizide, Herbizide, Biozide
- Chlorverbindungen
- Halogenkohlenwasserstoffe (THKWs) (Altlasten)
- Reinigungskemikalien
- Passivierung / Derouging-Maßnahmen
- Arzneimittelwirkstoffe
- extrahierbare Substanzen (Dichtungen)
- Lösungsmittel (z. B. Malerarbeiten im Wasseraufbereitungsraum)
- Ionentauscher-Harzqualität bzw. Harzwechsel (Anionentauscher benötigen u. U. 3 Wochen Spülung zum Erreichen von < 500 ppb)
- Frostschutzmittel aus neuen Umkehrosiosemodulen
- Konservierungsmittel aus neuen Umkehrosiosemodulen

Umkehrosioseanlagen und Elektrodeionisationsanlagen haben nur geringe Rückhalteraten für Alkohole, Chloroform etc. Membranentgasungsmodule können dafür sorgen, dass die für den UV-Aufschluss nötige

Sauerstoffkonzentration unterschritten wird. Die Elektrodeionisation reduziert kaum schwache Säuren und Basen. Chloroform und Trihalogenmethane entstehen bei der Desinfektion mit Chlor. Chloroform wird schlecht zurückgehalten durch Ionenaustauscher, Umkehrosiosesysteme und Destillationsanlagen.

**TOC- und TIC-Betrachtung der gesamten Pharmawasseraufbereitung****■ Risiken und deren Erkennung mittels TOC-Messung***Trinkwasser*

- Abwassereinbruch
- Chlorung Rohrnetz
- Kolloidale Fracht
- Veränderungen beim Uferfiltrat
- Belastungen durch Einzugsgebiet

*Vorbehandlung*

- Zersetzung Ionentauscher
- Überdosierung Härtestabilisator
- Ungenügende Spülung nach Reinigung oder Desinfektion

*Umkehrosiose*

- Ausspülen Frostschutzmittel
- Ungenügende Rückhaltung von Alkoholen und Chloroform
- Reinigung der Module
- Desinfektion der Module

*Elektrodeionisation*

- Ungenügende Rückhaltung
- Reinigung und Desinfektion
- Ausspülen Konservierungsmittel

*Membranentgasung*

- Ölhaltige Strippluft

*WFI/Reinstdampf-kondensat*

- Speisewasser
- Leckage beim Verdampfer oder Kühler
- Dichtungen
- Membranen von Ventilen

*Lagerung*

- Lösungsmittel, z. B. durch Malerarbeiten im Aufbereitungsraum

*Verteilung*

- Membranen von Ventilen
- Dichtungstausch
- Leckage über Wärmetauscher
- Reinigung / Passivierung der Rohrleitungen
- Schläuche an Zapfstellen

**■ Einflüsse und deren Erkennung durch TIC-Messung***Speisewasser*

- Konzentration CO<sub>2</sub>

*Umkehrosiose*

- Konzentration CO<sub>2</sub> auf Scalingverhalten / Ausbeute
- Konservierung mit CO<sub>2</sub>

*Membranentgasung*

- Entfernung von CO<sub>2</sub>

*Lagerung*

- Einfluss von CO<sub>2</sub> auf Leitfähigkeit

*Destillation*

- Entfernung von CO<sub>2</sub>; Anti-Rouging Konzept [6]

*Reinstdampfzeuger*

- Entfernung von CO<sub>2</sub>; Anti-Rouging Konzept [6]

**■ LITERATUR**

- [1] Stratesteffen T [Analytik Jena AG], Pospisil K [Impfstoffwerk Dessau Tornau GmbH]. TOC-Analytik von Reinstwasser. Erfahrungen mit der Performance Qualifikation (PQ) bei der TOC-Analytik von pharmazeutisch genutztem Wasser. Firmeninformation der Analytik Jena AG.
- [2] Kauffman JS [Lancaster Laboratories]. Robust analytical TOC method validation is essential to the success of any online TOC system, particularly systems that release pharmaceutical-grade water in real time. Meeting USP 643 or EP 2.2.44 specifications may not eliminate risk. *Pharmaceutical Manufacturing*. November/December 2006.
- [3] A Science Based Performance Comparison of On-Line TOC Analyzers. Firmeninformation der GE Water & Process Technologies Analytical Instruments.
- [4] Blair E, Stange T. Instruments; How rouge can impact On-Line TOC Analysers. *Hach Ultra Analytics. Ultrapure Water*. January/February 2008.
- [5] Exner M. [WHO Collaborating Centre for Health Promoting Water Management]. Moderne Risikoregulierung für Wasser für den menschlichen Gebrauch. Vortrag, 13. 05. 2009, Achema 2009, Messestand Fa. Letzner Pharmawasseraufbereitung GmbH, Hückeswagen.
- [6] Letzner HH. Wirksame Anti-Rouging-Konzepte für Pharmawasser- und Pharmadampfanlagen. *PharmaTec*. 1/2009.

**Korrespondenz:**

Hans-Hermann Letzner,  
Letzner Pharmawasseraufbereitung GmbH,  
Robert-Koch-Str. 1,  
42499 Hückeswagen (Germany),  
e-mail: hans-hermann.letzner@letzner.de