

Herstellung von Wasser für den pharmazeutischen Gebrauch

Teil 2: Purified Water – Vergleich zweier Erzeugungssysteme^{*)}

Tom Jünemann^a, Sebastian Diers^b, Peter Czermak^c und Frank Runkel^c

Engelhard Arzneimittel GmbH & Co. KG, Qualitätssicherung^a, Niederdorfelden, Rhein Biotech GmbH, Prozeßentwicklung^b, Düsseldorf, und Institut für Biopharmazeutische Technologie^c, Fachhochschule Gießen-Friedberg, Gießen

Zusammenfassung

Nachdem in Teil 1 dieser Veröffentlichung die Grundlagen der zur Erzeugung von Pharmawasser eingesetzten Technologien abgehandelt wurden, werden im folgenden Teil zwei verschiedene Wassersysteme einander gegenübergestellt. Die beiden Systeme sind dabei in einigen Punkten hinsichtlich Konstruktion und Sanitisierungskonzept unterschiedlich aufgebaut. In beiden Fällen handelt es sich um Systeme zur Erzeugung von Aqua purificata/Purified Water (AP/PW). Zugrundegelegt wird, sofern nicht anders erwähnt, das Europäische Arzneibuch.

Die Eigenschaften des erzeugten Wassers werden im Rahmen dieses Vergleiches ebenfalls gegenübergestellt. Neben einer zusammenfassenden Darstellung der jeweiligen Anlagenkonzeption werden weiterhin Ausführungen zum Qualifizierungsaufwand beider Anlagen gemacht. Die Inspektion beider Anlagen und deren Qualifizierung durch die zuständigen Behörden ist ebenfalls Teil des Beitrages.

Summary

Preparation of Water for Pharmaceutical Use / Part 2: Comparison of two different water systems

Part 1 of this article discussed the state of the art of pharmaceutical water production. In the following part, two different water systems are confronted with each other. The two systems are composed of different components and are operating with different concepts of san-

itation. Both are used for the production of aqua purificata / purified water (AP/PW). Unless otherwise noted, all water specifications are based on the European Pharmacopoeia. The biological and chemical characteristics of the produced waters are compared. Furthermore, the configuration of each system is described and an outline of the qualification is given. The results of a GMP inspection will also be discussed.

Key words

- Destillation
- Ionenaustauscher
- Membranen
- Reinstwasser
- Trinkwasser
- Umkehrosmose

Pharm. Ind. 67, Nr. 9, 1101–1106 (2005)

1. Einleitung

Wie im ersten Teil dieser Veröffentlichung [1] erwähnt, können – abhängig von Rohwasserqualität, Konstruktions- und Sanitisierungskonzept eines Wassersystems – deutliche Unterschiede hinsichtlich der erzeugten Wasserqualitäten bestehen, was insbesondere auf die mikrobiologischen Eigenschaften des Wassers zutrifft. In diesem Beitrag werden zwei Wasseraufberei-

tungssysteme hinsichtlich Konzeption und erzeugter Wasserqualität einander gegenübergestellt.

2. Beschreibung der Anlagen

2.1. Verwendungszweck

EA (Engelhard Arzneimittel): Die bei Engelhard Arzneimittel betriebene Reinstwassererzeugungsanlage der Fa. Christ (Vaihingen) dient der Herstellung von Purified Water (PW) [2] zu Produktions- und Reinigungszwecken. Die Anlage versorgt den gesamten Ansatz- und Produktionsbereich zu Herstellungszwecken sowie

^{*)} Teil 1 siehe Pharm. Ind. 67, Nr. 8, S. 958–965 (2005).

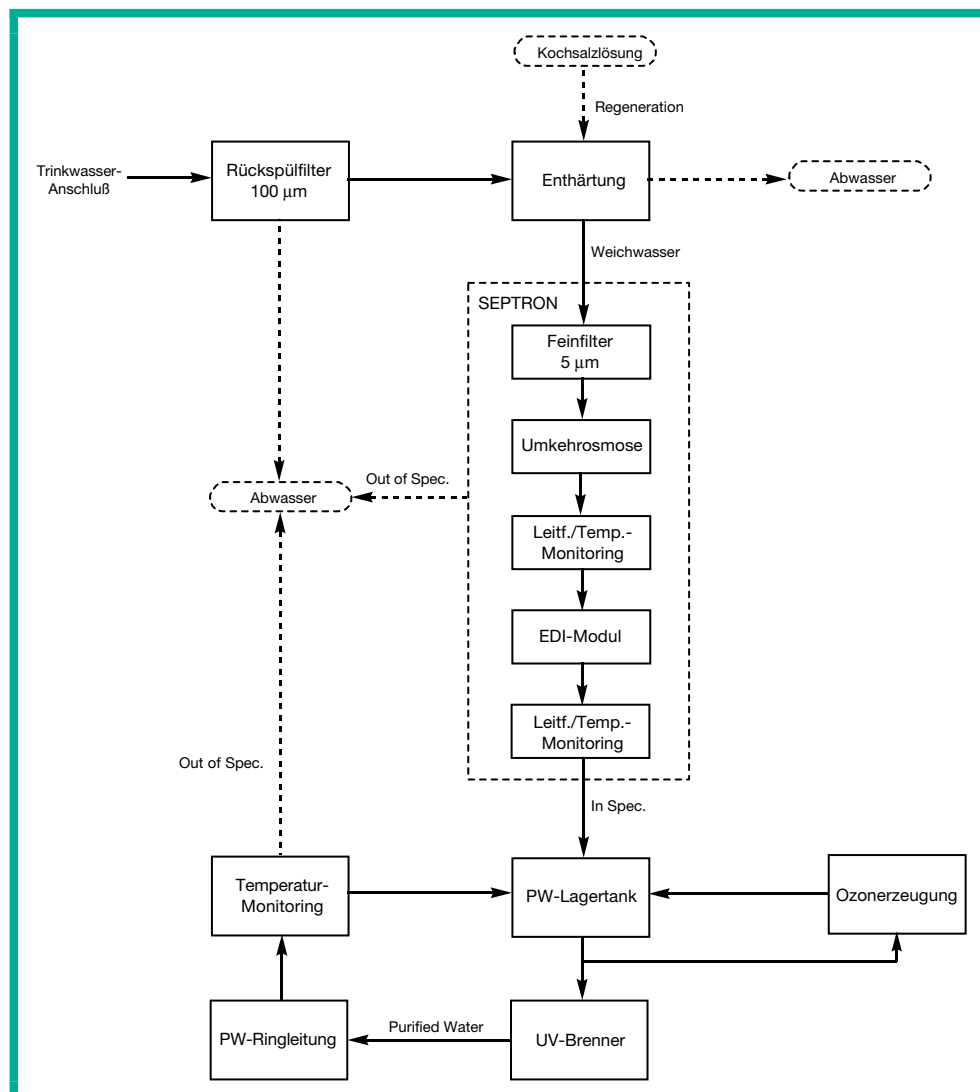


Abb. 1: Grundfließbild der Wasseraufbereitungsanlage Engelhard Arzneimittel.

zu Reinigungszwecken mit Wasser. Der Hauptwasserverbrauch liegt bei der Herstellung flüssiger Arzneiformen sowie bei der Herstellung von Gelen und Salben. Die Gesamtanlage besteht aus den in Abb. 1 dargestellten Komponenten.

RB (Rhein Biotech): Die bei Rhein Biotech durch die Fa. Letzner Pharmawasseraufbereitung (Hückeswagen) installierte Reinstwasseranlage wird zur Erzeugung von PW [2] verwendet und versorgt den Ansatz-, Produktions- und Reinigungsbereich. Das erzeugte Reinstwasser wird zum Ansatz von Fermentationsmedien sowie Puffern benutzt und für die Reinigung z. B. zur Versorgung der CIP-Anlage verwendet. Zusätzlich werden aus der Anlage ein Reinstdampfzeuger [3] und eine Destillationsanlage zur Erzeugung von Water for Injections (WFI) [1, 4] gespeist. Der schematische Aufbau der Anlage ist in Abb. 2 dargestellt.

2.2. Aufbau

EA: Über die Rohwasserleitung mit vorgeschaltetem Druckminderer und einem 100-µm-Rückspülfilter zur Rückhaltung grober Verunreinigungen wird Trinkwasser

in die Wasseraufbereitung eingespeist. Das Rohwasser wird anschließend über einen stark sauren Kationenaustauscher (KAT) als Pendelenthärter ohne Unterbrechung enthärtet [5, 6]. Die Regeneration des Ionenaustauschers wird per Entnahmemenge unabhängig von der Tageszeit ausgelöst. Das erzeugte Weichwasser wird anschließend über einen 5-µm-Feinfilter in die Umkehrosmose- (RO) und Elektrodeionisationseinheit (EDI) geführt, dort vollentsalzt (Christ SEPTRON®) [7] und direkt in den Speichertank geleitet.

Die Überwachung des Behälterinhaltes erfolgt durch Füllstandsgrenzschalter, welche die Wasserproduktion abhängig vom aktuellen Wasservorrat ein- oder ausschalten und bei Minimal-Niveau ein Bezugsverbot einleiten. Ein Temperatursensor in der Ringleitung überwacht online die Wassertemperatur und löst bei Temperaturen über 30 °C, die auf den Energieeintrag der Kreiselpumpe bei längeren Entnahmepausen (z. B. über das Wochenende) zurückzuführen sind, eine Verwurfschaltung aus. In diesem Fall werden 1000 Liter PW verworfen und die Temperatur durch Nachproduktion von kaltem PW gesenkt.

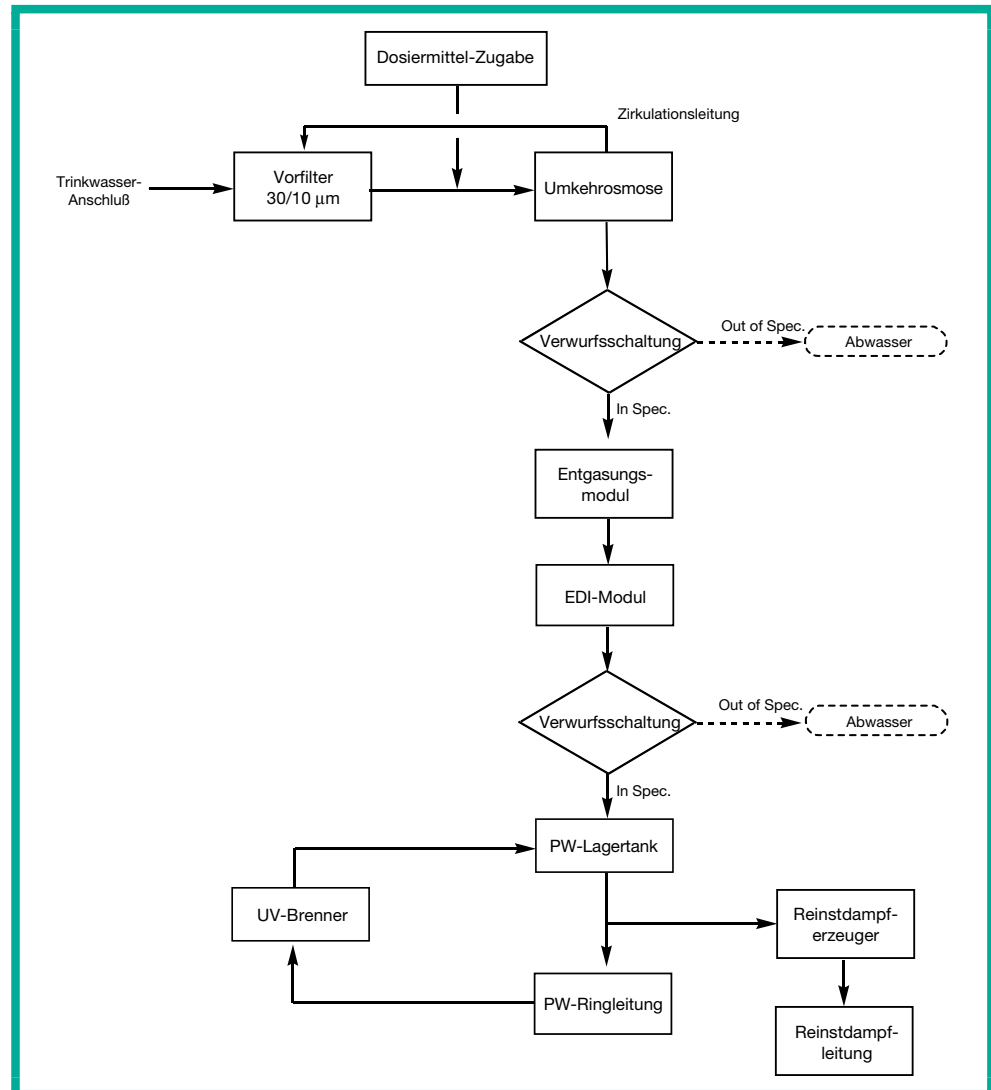


Abb. 2: Grundfließbild der Wasseraufbereitungsanlage Rhein Biotech GmbH.

Die Belüftung des Tankes beim Befüllen bzw. bei der Wasserentnahme erfolgt über einen Sterilfilter. Bei max. Wasserproduktion versorgt die Anlage den Speichertank mit 1200 Liter/h, wobei dieser einen Nutzinhalt von 5800 Liter besitzt. Die Steuerung der gesamten Anlage erfolgt vollautomatisch durch die angebundene SPS-Steuerung und die integrierte Steuerung der RO/EDI-Anlage. Diese verfügt über ein integriertes Touchscreen-Display, über das Prozeßdaten abgerufen oder Störungen quittiert werden können. Bei Abweichungen der einzelnen Prozesse von den vorgegebenen Parametern gibt die Anlage Alarm bzw. geht auf Störung und schaltet sich, falls nötig, ab. Alle Wartungsarbeiten werden durch eine SOP geregelt bzw. durch jährliche externe Wartungen sichergestellt.

Das gesamte Reinstwassersystem wurde tottraumarm ausgeführt; es wurden Stähle des Typs 1.4404 mit Rauigkeiten $< 0,8 \mu\text{m}$ eingesetzt. Alle Rohrleitungen wurden orbital verschweißt und dokumentiert. Eine Kreiselpumpe fördert das PW mit einem Volumenstrom von ca. $8 \text{ m}^3/\text{h}$. Eine turbulente Durchströmung des Ringsystems wird über ein installiertes Druckhalteventil sowie

durch Begrenzung der Entnahmemengen an den einzelnen Verbrauchsstellen aufrechterhalten.

RB: Das einströmende Speisewasser passiert zwei 20“-Filterpatronen, mit 30 bzw. 10 μm Porengröße. Durch diese Filter werden größere Partikel, die einen abrasiven Einfluß auf die Umkehrosmosemembran haben, zurückgehalten. Anschließend wird mittels einer Dosiermittelpumpe ein Härtestabilisator der Fa. Letzner Pharmawasseraufbereitung in das Wasser gegeben. Dieser verhindert Härteausschlägen an der Konzentratseite der Umkehrosmosemembran, welche durch die Aufkonzentrierung der Härtebildner, insbesondere Ca^{2+} und Mg^{2+} , vorkommen können. Durch die Zugabe eines Härtestabilisators kann auf eine Vorbehandlung des Speisewassers durch Ionentauscher, die zu Verkeimung neigen, verzichtet werden [7–9].

Bei dem an der Umkehrosmose anfallenden Permeat wird permanent der Leitwert sowie die Temperatur überwacht. Die Rückhalterate der Umkehrosmose liegt bei etwa 99,6 %.

Solange der Leitwert nicht dem vorgegebenen Wert entspricht, wird das Permeat über eine Verwurfsschal-

tung verworfen. Wird der Leitwert unterschritten, wird das Permeat durch Öffnen des Freigabeventiles zu der Membranentgasung weitergeleitet. Das anfallende Konzentrat wird permanent abgeleitet. Ein Teilstrom wird zur besseren Ausnutzung wieder vor die Umkehroschmose zurückgeführt, der nicht zurückgeführte Teil verworfen.

Durch die Membranentgasung wird dem teilsalzen Wasser noch restliches CO₂ entzogen, um den Leitwert weiter zu erniedrigen. Anschließend gelangt das Wasser in das Elektrodeionisationsmodul. Dort werden die restlichen Ionen aus dem Wasser entfernt. Im Diluat werden ständig Leitwert und Temperatur gemessen. Wie bei der Messung nach der Umkehroschmose wird das Diluat solange verworfen, bis der eingestellte Leitwert unterschritten ist. Da das EDI-Modul die letzte Aufbereitungsstufe vor der Lagerung des Wassers ist, muß es ab hier den Anforderungen für Purified Water [2] entsprechen. Die Produktionsleistung der Anlage liegt bei 250 Liter/h.

Nach dem EDI-Modul gelangt das PW in den max. 1500 Liter fassenden Lagerbehälter. Dieser ist mit einer Füllstandsmessung, einer Berstscheibe mit Integritätsüberwachung sowie mit einem Sterilfilter ausgestattet. Zusätzlich ist am Sterilfilter noch eine CO₂-Falle angebracht, damit sich kein CO₂ aus der Luft in dem PW lösen kann und zu einem Leitwertanstieg führt.

Über die Ringleitung wird das Reinstwasser an die einzelnen Entnahmestellen geleitet. Im Ringleitungsvorlauf befindet sich ein Wärmetauscher in DTS-Bauweise (double tube sheet, Doppelrohrbodenwärmetauscher). Der Wärmetauscher kann wahlweise mit Kühlwasser (um das Reinstwasser zu kühlen) oder durch Anschluß eines Paßstückes mit Reinstdampf (zur Pasteurisierung des Lagertanks und der Ringleitung) betrieben werden. Weiterhin befindet sich im Ringleitungsvorlauf ein UV-Brenner mit einer Wellenlänge von 254 nm, um das Keimwachstum zu minimieren und vorhandene Keime abzutöten, sowie eine Temperaturmessung.

Im Ringleitungsrücklauf sind Leitwert- und Temperaturmessung eingebaut, die mit einer Verwurfsschaltung gekoppelt sind. Damit ist sichergestellt, daß kein Wasser, das nicht den Leitwertspezifikationen entspricht, wieder zurück in den Lagertank gelangt. Zusätzlich befindet sich im Rücklauf ein Drucksensor, der die frequenzgesteuerte Ringleitungspumpe ansteuert, um Druckschwankungen, hervorgerufen durch z. B. Reinstwasserentnahme, auszugleichen.

Die Anlage ist tottraumarm konzipiert. Als Material wurde Edelstahl des Typs 1.4404 verwendet. Die Schweißverbindungen wurden orbital ausgeführt und dokumentiert.

Weiterhin ist die Reinstwasser-/Reinstdampfanlage mit einer Visualisierung ausgestattet. Darin werden aktuelle Werte wie z. B. Leitwert und Temperatur nach der Umkehroschmose, dem EDI-Modul, dem Tank und der Ringleitung angezeigt. Zusätzlich sind die Schaltzustände der Ventile aus dem Fließbild zu erkennen. Über

Tab. 1: Technische Gegenüberstellung der Wassersysteme.

Komponente	Engelhard Arzneimittel	Rhein Biotech
Rohwasservorbehandlung	Vorfiltration 100 µm, rückspülbar	Vorfiltration 30 µm und 10 µm
Enthärtung	Pendelenthärter, stark saurer KAT	Härtstabilisator Letzcon plus
Entsalzung	Christ SEPTRON®, RO/EDI	Letzner RO/EDI Membranentgasung
Sanitisierung/Desinfektion	Ozon/UV	UV/Heißwasser-sanitisation
Qualifizierung	DQ retrospektiv IQ, OQ, PQ	DQ, IQ, OQ während Planung und Bau der Anlage PQ retrospektiv

Tab. 2: Gegenüberstellung der Wasserqualitäten beider Systeme.

Parameter	Engelhard Arzneimittel	Rhein Biotech GmbH
Keimzahl	<3 KBE/100 ml	<150/100 ml
Leitfähigkeit (20 °C)	<0,06 µS/cm	<0,08 µS/cm
TOC	<70 ppb ^{a)}	<40 ppb
Bakterien-Endotoxine	<0,06 I.E./ml ^{a)}	<0,02 I.E./ml

a) Nachweisgrenze der verwendeten Analysenmethoden.

die Visualisierung kann auch auf die SPS-Steuerung zugegriffen werden. Über diese Steuerung können anlagenspezifische Parameter, wie z. B. max. Leitwert, max. Temperatur, Tankniveau etc. eingestellt werden. Um einen unerlaubten Zugriff zu verhindern, können bestimmte Optionen nur nach Eingabe eines Paßwortes durchgeführt werden.

Eine technische Gegenüberstellung der beiden Wassersysteme zeigt Tab. 1, während in Tab. 2 die Wasserqualitäten aufgeführt sind.

2.3. Sanitisierung im Routinebetrieb

EA: Der 100-µm-Rückspülfilter wird jeden zweiten Tag rückgespült und das 5-µm-Filterelement innerhalb der RO/EDI-Anlage alle drei Monate ausgetauscht. Die zur Tankbelüftung vorgesehenen Sterilfilter werden monatlich autoklaviert und jährlich vollständig durch neue Filterelemente ersetzt. So werden die max. zulässigen Autoklavierzyklen des Filterherstellers (max. 20 bis 30) noch deutlich unterschritten. Die Reinigung der RO/EDI-Anlage erfolgt automatisch durch programmierte Spülvorgänge, wobei die EDI-Module durch die extremen Betriebsbedingungen weitestgehend vor mikrobiologischem Befall geschützt sind. Auf eine Spülung der Umkehroschmosemodule im Rahmen der jährlichen Wartung wird verzichtet, im Bedarfsfall erfolgt der direkte Austausch gegen neue RO-Module (bisher nicht der Fall). Die Sanitisierung des Lager- und Verteilsystems erfolgt zeitgesteuert durch kontinuierliche Ozonerzeugung außerhalb und innerhalb der Produktionszeiten.

Die Restozonvernichtung erfolgt innerhalb der Produktionszeiten durch kontinuierliche UV-Bestrahlung. Darüber hinaus erfolgt eine zusätzliche Sanitisierung des Systems durch die antimikrobielle Wirkung der UV-Strahlung. Einer Verkeimung der Enthärtungsanlage, bei der die Verkeimungsgefahr erfahrungsgemäß groß ist, soll durch kurze Regenerationsintervalle entgegen gewirkt werden [1].

RB: Die in der Anlage verbauten Vorfilter werden alle sechs Wochen ausgewechselt. Im Rahmen der quartalsmäßigen Wartung erfolgt eine Spülung der Umkehros-mose. Zusätzlich kann bei Bedarf eine Desinfektion der Umkehros-mose und des EDI-Moduls durchgeführt werden. Um mikrobielles Wachstum während der Bereitschaftszeiten (Standzeiten) der Anlage zu unterdrücken, erfolgt eine durch die Fa. Letzner Pharmawasseraufbe-reitung patentierte CO₂-Überlagerung der Umkehros-mose [7, 8, 10]. Das eingeleitete CO₂ bewirkt eine pH-Wert-Absenkung, die das mikrobielle Wachstum unter-drückt. Weiterhin wird während der Bereitschaftszeiten ein Teilstrom aus der Ringleitung über das EDI-Modul geleitet. Durch diese Maßnahme wird nicht nur eine ständige Verbesserung des Leitwertes in der Ringleitung erreicht, es ist auch sichergestellt, daß das EDI-Modul ständig in Betrieb ist und somit einer Verkeimung vor-gebeugt wird. In der Ringleitung des Lager- und Verteil-systems sorgt ein UV-Brenner für die Reduktion der mi-krobiellen Belastung. Zusätzlich wird das Lager- und Verteilsystem in regelmäßigen Abständen sanitisiert. Hierzu wird das im Tank befindliche Wasser für 90 min über einen Wärmetauscher auf über 75 °C erhitzt. Auf eine Ozonisierung des Wassers kann verzichtet werden.

2.4. Qualifizierung

EA: Das Wasseraufbereitungssystem bei Engelhard Arzneimittel wurde retrospektiv qualifiziert. Eine ausführliche Dokumentation war bereits vorhanden, auf eine Designqualifizierung (DQ) konnte aufgrund dieser Tat-sache verzichtet werden. Eine Bestandsaufnahme der vorhandenen Dokumentation und der technischen Ausrüstung mit daraus folgender Definition des Soll-Zustandes wurde im Rahmen der Installationsqualifi-zierung (IQ) abgearbeitet. Diese Vorgehensweise wurde auch von den Behörden als positiv und durchaus sinn-voll bewertet. Im Rahmen der IQ wurde der Installationsstatus überprüft, fehlende Komponentenbeschrif-tungen ergänzt, die Dokumentation ergänzt und wic-htige Standardarbeitsanweisungen inklusive Wartungs-vorschriften überarbeitet. Weiterhin wurde das R&I-Fließbild der Gesamtanlage neu gezeichnet. Zu Beginn der Funktionsqualifizierung (OQ) wurde eine Risikobe-wertung nach der HACCP-Methode durchgeführt [11, 12]. HACCP wurde gegenüber anderen Methoden der Risikobewertung aufgrund der Tatsache bevorzugt, daß die Wasseraufbereitungsanlage automatisch und konti-nuierlich produziert und größtenteils online überwacht wird. Eine Risikobewertung unter dem Gesichtspunkt Risiko – kein Risiko wurde gegenüber einer quantitati-

Tab. 3: EP/USP-Spezifikationen für Purified Water (Bulk).

Prüfparameter	Spezifikation nach EP 4.05	Spezifikation nach USP 27
Eigenschaften	Klar, farblos, ohne Geruch und Geschmack	–
Keimzahl	<100 KBE/ml	<100 KBE/ml
Nitrat	<0,2 ppm	–
Leitwert (20 °C)	<4,3 µS/cm	<1,1 µS/cm
Schwermetalle	<0,1 ppm	–
TOC	<0,5 ppm	<0,5 ppm
Additive	–	„no added substances“

ven Bewertung der identifizierten Risiken, wie bei der FMEA-Methode üblich, bevorzugt. Das HACCP-System stellte nach leichter Anpassung des Bewertungssystems die optimale Lösung dar. Im Rahmen der OQ mußten letztendlich einige Zusatzprüfungen durchgeführt werden, die als Folge dieser Risikoanalyse notwendig waren und allesamt mikrobiologische Gesichtspunkte betrafen. Die bestehenden Betriebsdatenprotokolle und die ausführlichen Laboranalysen zur Wasserqualität seit Inbetriebnahme der Anlage im Jahr 2002 konnten eine umfangreiche Leistungsqualifizierung (PQ) bzw. Validierungsphase ersetzen. Die vom Arzneibuch geforder-ten Grenzwerte für PW wurden ausnahmslos und zu-dem auch sehr deutlich unterschritten. Das erzeugte Wasser lag zusätzlich deutlich unter den geforderten Spezifikationen für Highly Purified Water (HPW) [2].

RB: Die benötigten Dokumente für DQ, IQ und OQ wurden von der Fa. Letzner Pharmawasseraufbereitung erstellt und während der Planungs- bzw. Installations-phase der Anlage zusammen mit Mitarbeitern von Rhein Biotech abgearbeitet. Die PQ erfolgte retrospek-tiv.

Zu Beginn der PQ erfolgte eine Durchsicht der DQ-, IQ- und OQ-Unterlagen, um sicherzustellen, daß die Dokumentation dem aktuellen Stand entspricht. Die Ri-sikoanalyse wurde nach dem HACCP-Konzept [11, 12] durchgeführt, da bei diesem die Möglichkeit besteht, die in der Anlage vorhandenen Steuerungsmöglichkei-ten (z. B. Verwurfsschaltungen) mit einzubeziehen. Die aus der Risikoanalyse gewonnenen Ergebnisse wurden in den Qualifizierungsplan integriert. Zusätzlich wur-den vor Beginn der PQ die benötigten SOPs erstellt. Bei der Qualifizierung der Anlage wurden sowohl die Grenzwerte der Ph.Eur. als auch der USP berücksichtigt [2, 13]. Bei voneinander abweichenden Grenzwerten wurde das schärfere Kriterium ausgewählt (Tab. 3).

Die eigentliche PQ teilte sich in drei Phasen auf. Während der Phasen 1 u. 2, die sich jeweils über einen Zeitraum von drei Wochen erstreckten, erfolgte eine tägliche Beprobung aller Probenahme-/Entnahmestel-len. Nach Abschluß der ersten beiden Phasen wurden die Ergebnisse in einem Zwischenbericht zusammenge-faßt und bewertet. Aufgrund der Ergebnisse wurde eine

vorläufige Freigabe der Anlage erteilt. In Phase 3, die sich über einen Zeitraum von einem Jahr erstreckte, wurden alle Probenahme-/Entnahmestellen mindestens einmal wöchentlich beprobt. Die gezogenen Proben wurden auf Gesamtkeimzahl, TOC, Endotoxingehalt sowie Nitrat- und Schwermetallgehalt getestet.

Die von der Ph.Eur. und der USP vorgegebenen Grenzwerte wurden deutlich unterschritten.

2.5. Inspektion

EA: Im Rahmen einer GMP-Inspektion durch die zuständigen Behörden wurde das Qualifizierungskonzept abgenommen.

RB: Die Qualifizierung der Anlage wurde im Rahmen einer GMP-Inspektion ohne Beanstandungen abgenommen.

3. Fazit

Durch die vorgenommene Gegenüberstellung wird anschaulich deutlich, inwiefern unterschiedliche Konzepte zur Herstellung von Purified Water zum geforderten Ergebnis führen können. Beide oben beschriebenen Wassersysteme liefern ausnahmslos und mit höchster Sicherheit Purified Water, das den Anforderungen des Europäischen Arzneibuches entspricht. Dennoch sind hinsichtlich der mikrobiologischen Eigenschaften des erzeugten Wassers deutliche Unterschiede auszumachen. Die bei Engelhard Arzneimittel installierte Anlage, d. h. die Kombination der RO/EDI-Anlage mit der chemisch-physikalischen Desinfektion des Ringsystemes durch Ozon/UV-Einwirkung führt zweifelsohne zu Gesamtkeimzahlen, die selbst im Einklang mit den Grenzwerten von Highly Purified Water stehen. Die bei Rhein Biotech installierte Anlage erreicht diese Keimzahlen zwar nicht, allerdings stellt deren erzeugte Wasserqualität hinsichtlich ihres Verwendungszweckes – der Speisung einer WFI- bzw. Reinstdampfanlage – eine zweckmäßige Lösung dar. Eine Erklärung der höheren Keimzahlwerte kann vermutlich auf diskontinuierliche thermische Sanitisierung und somit nicht permanenten Hitzeeinwirkung auf das Ring- und Lagersystem zurückgeführt werden. Unterschiede, die sich in den technischen Details der beiden Anlagen begründen, bedürfen einer zusätzlichen spezifischeren Analyse.

Die Frage einer zweckdienlichen und sowohl wirtschaftlichen Wasseraufbereitung muß aufgrund individueller Gesichtspunkte beurteilt werden. Dabei sind Aspekte wie erforderlicher Reinstwasserbedarf, Rohwasserqualität, geforderte Reinstwasserqualität, Wartungs- und Instandhaltungsaufwand sowie Betriebskosten zu berücksichtigen. Ausschlaggebend ist hierbei, inwieweit man gewillt ist, für eine Erhöhung der mikrobiologischen Wasserqualität über die festgelegten Grenzwerte hinaus einen höheren technischen Aufwand und damit verbunden größere Investitions- sowie Betriebskosten in Kauf zu nehmen.

4. Literatur

- [1] Jünemann, T., Czermak, P., Runkel, F., Herstellung von Wasser für den pharmazeutischen Gebrauch – Teil 1: Stand der Technik und wichtige Betriebsparameter, *Pharm. Ind.* **67**, 958 (2005)
- [2] Europäisches Arzneibuch, 4. Ausg., 5. Nachtrag vom 1. Februar 2004, S. 3140–3142, Deutscher Apotheker-Verlag, Stuttgart
- [3] Bandau, N., Pommeranz, S., Betriebs- und Reindampf im pharmazeutischen Produktionsprozeß, *Pharm. Ind.* **61**, 953 (1999)
- [4] Gail, L., Hortig, H. P., Reinraumtechnik, 1. Aufl., Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (2002)
- [5] Bendlin, H., Reinstwasser von A bis Z, 1. Aufl., VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim (1995)
- [6] Haberer, K., Wasserversorgungstechnik für Ingenieure und Naturwissenschaftler, Kurs 6: Wasseraufbereitungstechnik für Ingenieure, 3. Aufl., Deutscher Verein des Gas- und Wasserfachs e.V., Eschborn (1987)
- [7] Kudernatsch, H., Rückblick auf die TechnoPharm 2004, *Pharm. Ind.* **66**, 459 (2004)
- [8] Kudernatsch, H., Rückblick auf dieACHEMA 2000, *Pharm. Ind.* **62**, 447 u. 619 (2000)
- [9] Schmidt-Nawrot, J., Innovative Verfahren zur Herstellung von Gereinigtem Wasser, *Pharm. Ind.* **62**, 464 (2000)
- [10] Schrankler, S., Platt, D. B., Reverse Osmosis, Pre-treatment and cleaning of RO systems with carbon dioxide for the pharmaceutical and the food industry, *Ultrapure Water* **10** (1998)
- [11] Altenschmidt, W., Risikoanalyse – Die Grundlage einer erfolgreichen Validierung, *Pharm. Ind.* **64**, 488 (2002)
- [12] Kühn, K. D., Jahnke, M., Anwendung der „Hazard Analysis and Critical Control Points“ – Risikoanalyse am Beispiel eines parenteralen Medizinproduktes, *Pharm. Ind.* **64**, 179 (2002)
- [13] United States Pharmacopoeia, 27. Aufl., 1. Supplement 2004, S. 1949, The United States Pharmacopoeial Convention, Rockville (MD)

Korrespondenz:

Prof. Dr. Frank Runkel,
 Institut für Biopharmazeutische Technologie,
 Fachhochschule Gießen-Friedberg,
 Wiesenstr. 14,
 35390 Gießen (Germany),
 e-mail: frank.runkel@tg.fh-giessen.de