

# Fachübersetzung der vorläufigen EMA Leitlinie WFI Ph. Eur. aus Membranverfahren



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

1 August 2017  
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

Final

Adopted by GMP/GDP IWG	May 2016
Start of public consultation	5 August 2016
End of consultation (deadline for comments)	4 November 2016

This set of questions and answers is intended to provide preliminary guidance until such time the on-going revision of Annex I of the GMP guide is complete.

Keywords	Water for Injections, reverse osmosis, Biofilms, Control Strategies
----------	---------------------------------------------------------------------

WFI Ph. Eur. aus Membranverfahren  
Vorläufige Leitlinie der Europäischen Arzneimittelagentur

Fragen und Antworten zur Herstellung von Wasser für  
Injektionszwecke ohne Destillation - Umkehrosmose,  
Biofilme und Kontrollstrategien

Final

Stichwörter	Wasser zu Injektionszwecken, Umkehrosmose, Biofilme, Kontrollstrategien
-------------	-------------------------------------------------------------------------

## Einleitung

Nach den in den letzten 2-3 Jahren geführten Diskussionen im Zusammenhang mit der Überarbeitung des Europäischen Arzneibuchs (Ph.Eur.) Wasser für Injektionszwecke (WFI) Monografie (0169) kam der Wasserarbeitskreis zu dem Schluss, dass genügend Anhaltspunkte gegeben seien, eine Überarbeitung der Monografie zu unterstützen. Er schlägt daher vor, aktuelle Herstellungsverfahren unter Anwendung anderer Methoden als der Destillation zur Herstellung von Wasser injizierbarer Qualität zu berücksichtigen.

Die Ph. Eur. Monografie (Monografie 169) wurde überarbeitet und umfasst nun zusätzlich zur Destillation die Umkehrosmose (RO) in Verbindung mit den geeigneten Technologien für die Produktion von WFI.

Die WFI-Monografie 169 besagt:

### Herstellung

Wasser für Injektionszwecke als Bulk wird aus Wasser gewonnen, das den von den zuständigen Behörden erlassenen Bestimmungen für Wasser für den menschlichen Verzehr entspricht, oder aus gereinigtem Wasser.

Hergestellt wird es entweder:

- durch Destillation in einem Gerät, dessen mit Wasser in Berührung kommende Teile aus neutralem Glas, Quarzglas oder einem geeigneten Metall bestehen, und die mit einer wirksamen Vorrichtung zur Verhinderung des Mitreißens von Tröpfchen ausgestattet sind; oder
- Mithilfe eines der Destillation gleichwertigen Aufreinigungsprozesses. Geeignet ist die einstufige oder zweistufige Umkehrosmose in Verbindung mit anderen geeigneten Techniken, wie der Elektroionisierung, der Ultrafiltration oder der Nanofiltration. Vor Einführung der jeweiligen Methode ist die Aufsichtsbehörde des Herstellers zu informieren.

Für alle Herstellmethoden ist die korrekte Funktionsüberwachung und Wartung des Systems von entscheidender Bedeutung. Zur Sicherstellung der geeigneten Wasserqualität kommen validierte Methoden, prozessinterne Überwachung der Leitfähigkeit und regelmäßige Kontrollen von TOC und mikrobiologischen Kontaminationen zum Einsatz.

Nach Inbetriebnahme der Anlage ist der erste Teil des Wassers zu verwerfen.

Wasser für Injektionszwecke als Bulk wird unter Bedingungen gespeichert und verteilt, die darauf ausgelegt sind, das Wachstum von Mikroorganismen zu verhindern und sonstige Kontaminationen zu vermeiden.

Zweck dieser Fragen und Antworten ist es, Erläuterungen und Anleitung in Bezug auf den Einsatz der Umkehrosmose zur Herstellung von WFI (Teil I) zu bieten sowie eine detailliertere Anleitung zur Kontrolle von Biofilmen (Teil II).

## **Teil I Herstellung von WFI mithilfe von Nichtdestillationsverfahren - Umkehrosmose in Verbindung mit anderen geeigneten Technologien**

### **1. Die Monografie schreibt vor, dass vor der Einführung die Aufsichtsbehörde des Herstellers zu informieren ist. Wer ist die Aufsichtsbehörde?**

Für einen in der Europäischen Union ansässigen Produktionsstandort gilt die Aufsichtsbehörde als entsprechende zuständige Behörde, die für die GMP-Aufsicht im betreffenden Mitgliedstaat verantwortlich ist.

Für einen in einem Drittland ansässigen Produktionsstandort, dessen Tätigkeitsfeld die Herstellung von (mit WFI produzierten) Arzneimitteln ist, die in die Europäische Union exportiert werden, ist es die entsprechende zuständige Behörde, die für die GMP-Aufsicht in dem betreffenden Mitgliedsstaat des Importeurs in der Europäischen Union verantwortlich ist. Werden die betroffenen Produkte direkt in mehr als einen Mitgliedsstaat der Europäischen Union exportiert, sollte eine der zuständigen Aufsichtsbehörden benachrichtigt werden. Die Benachrichtigung erfolgt unbeschadet ähnlicher Verpflichtungen, die der Hersteller gegenüber den zuständigen Behörden des Landes haben kann, in dem er ansässig ist.

Analog dazu und zum alleinigen Zweck dieser Anleitung ist die entsprechende zuständige Behörde für einen in einem Drittland ansässigen Produktionsstandort, dessen Tätigkeitsfeld die Herstellung von (mit WFI produzierten) Arzneimitteln ist, die in die Europäische Union exportiert werden, und für den eine Vereinbarung über die Gegenseitige Anerkennung oder eine gleichwertige Vereinbarung zwischen dem betroffenen Land und der Europäischen Union besteht und die betroffenen Produkte innerhalb des Geltungsbereichs der Vereinbarung liegen, die Behörde, die für die GMP-Aufsicht im betroffenen Land zuständig ist.

### **2. Was sind die wesentlichen Bedenken im Zusammenhang mit der Anwendung der Umkehrosmose zur Herstellung von WFI?**

Die wesentlichen Bedenken im Zusammenhang mit der Anwendung von Nichtdestillationsverfahren - Umkehrosmose zur Herstellung von WFI - beziehen sich auf die mikrobiologische Qualität des hergestellten Wassers sowie auf die vorhandenen Kontrollmechanismen zur Minimierung der mit der mikrobiologischen Verbreitung und/oder den Nebenprodukten (z.B. Endotoxin, Exotoxin) verbundenen Risiken innerhalb eines solchen Systems, deren Nachweis womöglich nicht einfach ist. RO-Systeme arbeiten typischerweise bei Umgebungstemperatur und bieten als solche eine ideale Umgebung zur Bildung eines Biofilms. Biofilme sind bekanntermaßen schwer zu entfernen, weil sie die enthaltene Flora vor der Wirkung der Scherkräfte und der Desinfektionsmittel schützen. Darüber hinaus führen unvollständig entfernte Biofilme zu einem raschen Neuaufbau und einer raschen Verbreitung sowie zur erhöhten Wahrscheinlichkeit mikrobiologischer Nebenprodukte im gesamten System.

Der Reinigungsprozess, d.h. die Umkehrosmose in Verbindung mit der Anwendung geeigneter Technologien, sollte nachweislich gleichwertig oder besser sein als die Destillation.

### **3. Was sind die wichtigsten Elemente, die beim Systemdesign zu berücksichtigen sind?**

Das Systemdesign sollte die Minimierung des Risikos einer mikrobiologischen Kontamination und Verbreitung vorsehen. Nanofiltration, Elektroentionisierung, thermische Sanitisierung, Ozonisierung, UV-Behandlung und Mikrofiltration sollten in der Designphase berücksichtigt werden, um die Qualität des hergestellten Wassers sicherzustellen und gleichzeitig die Membran zu schützen, Membran-Degradation zu minimieren und zur Minimierung der mit mikrobiologischer Verbreitung und Biofilm-Bildung verbundenen Risiken beizutragen.

### **Kontrollstrategie:**

Parallel zu den Designüberlegungen sollte eine solide Kontrollstrategie entwickelt und dokumentiert werden. Die Kontrollstrategie sollte die mit dem Einsatz von Nichtdestillationsmethoden zur Herstellung von WFI verbundenen Risiken berücksichtigen sowie die zur Bekämpfung solcher Risiken zu treffenden Maßnahmen, darüber hinaus auch die verschiedenen Kontrollmaßnahmen, die eingeführt werden müssen, um die Wasserqualität angemessen gewährleisten zu können. Zu berücksichtigen ist auch, dass mit den bereits vorhandenen, spezifischen Kontrollmaßnahmen die Erkennung aller Probleme möglich sein sollte, die die Qualität des hergestellten Wassers beeinträchtigen könnten.

Des Weiteren sollte die Möglichkeit der Biofilm-Bildung entsprechend bewertet und Maßnahmen ergriffen werden, um die Bildung von Biofilmen in einem System zu minimieren. Siehe Teil II - Strategie zur Biofilm-Kontrolle.

### **Konstruktionswerkstoffe:**

Die Konstruktionswerkstoffe für die Gewinnungs- und Verteilungssysteme dürfen nicht so reaktiv, additiv oder absorptiv sein, dass sie die Qualität des hergestellten Wassers negativ beeinflussen. Beispiele geeigneter Materialien sind u.a. Edelstahl 316L oder Thermokunststoffe, wie Polyvinylidenfluorid (PVDF) und Polypropylen (PP).

Die Verteilungs- und Lagersysteme sollten so gestaltet sein, dass sie eine laufende thermische Sanitisierung (Reinstdampf oder Heißwasser/überhitztes Wasser) und/oder laufende chemische Sanitisierung erlauben und anderen guten technischen Designpraktiken entsprechen, damit die Bereiche verminderter Strömung minimiert werden.

### **Vorbehandlung:**

Mikroorganismen, die in eine RO-Anlage gelangen, treffen auf eine große Membranoberfläche, wo die gelösten organischen Nährstoffe des Wassers konzentriert werden. Die Qualität des Wassers, das in die Anlage gelangt, ist daher wichtig.

Eine entsprechende Vorbehandlung ist erforderlich:

- um die angemessene Beseitigung organischer Partikel (Autor: Kolloide), Stoffe, und mikrobiologischer Verunreinigungen zu gewährleisten - Der Einsatz oxidierender Substanzen (z.B. Ozon) ist zu erwägen, da diese die Kontrolle des mikrobiellen Wachstums unterstützen und durch Oxidation die Konzentration organischer Stoffe reduzieren. Der Einsatz oxidierender Substanzen wie Ozon erfordert kompatible Konstruktionswerkstoffe für das Wassersystem.
- für das „Scaling“-Monitoring (Autor: primär Härtebildner) - erfolgt üblicherweise mithilfe von Enthärtungsanlagen oder geeigneten Technologien, die der Membran vorgeschaltet sind.
- für das „Fouling“-Monitoring (Autor: primär Kolloide) - erfolgt üblicherweise durch Einsatz sanitisierbarer Tiefen- oder Medienfiltration und ist oftmals der erste Schritt in einer Vorbehandlungsanlage.
- zur Entfernung mikrobieller „control agents“ - oxidierende Substanzen, wie Chlor, können die Degradation der Membrane verursachen und müssen entfernt werden - üblicherweise werden sie in den späteren Phasen der Vorbehandlung entfernt, da ihre antimikrobiellen Eigenschaften zur Verringerung der mikrobiellen Verbreitung während der gesamten Vorbehandlung beitragen.

- Der Chlorüberschuss kann mithilfe eines sanitisierbaren Aktivkohlefilters oder chemischen Reduktionsmitteln, wie Natriummetabisulfit (SMBS) oder anderen geeigneten Technologien reduziert werden.

Der Chlorüberschuss kann mit Oxidations-Reduktionspotential-Elektroden (ORP) nachgewiesen werden. Es wird empfohlen, die Oxidationsmittel vor der RO zu überwachen. Nachweisverfahren sind u.a. die Messung des Oxidations-Reduktionspotentials (ORP), Instrumente mit elektrochemischen Sensoren und automatische Titriergeräte, mit ihren jeweiligen Vorteilen und Einschränkungen. Auch andere oxidierende Substanzen, wie Chlordioxid, Wasserstoffperoxid, Ozon und Permanganat können die RO-Membrane bei unsachgemäßer Verwendung beschädigen.

Die Vorbehandlung des Wassers ist sehr wichtig, um die Auswirkungen auf die Umkehrosmose-Membrane zu minimieren. Techniken, wie die Entionisierung, Rohwasser-Ultrafiltration, Electrolytic Scale Reduction (ESR), Wasserenthärtung, Entkalkung, Vorfiltrierung und Entgasung (kann zwischen den Stufen einer zweistufigen RO-Anlage vorgesehen sein) sollten in Erwägung gezogen werden.

Die Qualität des Speisewassers sollte überwacht werden.

#### **RO-Membranen:**

Umkehrosmose-Membranen sollten robust genug sein, eine Heißwasser-Sanitierung zusammen mit routinemäßiger chemischen Sanitierung zu erlauben.

Es sollten Systeme vorhanden sein, z.B. In-line Leitfähigkeitsüberwachung des Permeats und Überwachung des Differenzdrucks, um Membranen routinemäßig auf potentielle Beschädigungen zu untersuchen, die zu einem schweren Kontaminationsereignis führen könnten.

#### **Zusätzlich zu berücksichtigende Techniken:**

- Zusammen mit diesen sollten nach der RO-Membrane(n) weitere Techniken, wie die Ultrafiltration (bekannt für ihre Fähigkeit Endotoxine zu reduzieren), in Betracht gezogen werden.
- Der Einsatz einer zweistufigen Umkehrosmoseanlage sollte als eine zusätzliche Sicherung der Wahrung der Qualität des produzierten Wassers in Betracht gezogen werden.
- Nanofiltration, Elektroentionisierung und Ultrafiltration.
- Mikrofiltration (MF)/Ultrafiltration (UF) bieten Vorteile, weil sie Mikroorganismen beseitigen können, die mit Standardverfahren bisweilen sehr schwer zu beseitigen sind. Die MF/UF-Membranen sollten aus einem chlorstabilen Werkstoff gefertigt sein, der für eine routinemäßige thermische und chemische Sanitierung und Spülung ausgelegt ist.

#### **Gesamter Organischer Kohlenstoff - Total Organic Carbon (TOC):**

Im Rahmen der Kontrollstrategie ist eine On-line TOC-Instrumentierung in Betracht zu ziehen. Sie sollte den Leitlinien des Qualitätsrisikomanagements entsprechend an unterschiedlichen Stellen innerhalb des RO-Wassersystems angebracht sein. Der Positionierung des On-line TOC sollte die Risikobewertung zugrunde liegen.

Zu berücksichtigende Positionen:

- Speisewasserüberwachung - auf saisonale oder unerwartete Qualitätsveränderungen prüfen, die einen negativen Einfluss auf die Systemfähigkeiten der Vorbehandlung haben oder einen signifikanten Anstieg des Membran-Fouling verursachen können.
- Überwachung nach der Vorbehandlung - kann beim Nachweis des zufriedenstellenden Anlagenbetriebs und als Vorwarnung für eine Verschlechterung der Vorbehandlungsanlagen hilfreich sein.
- Überwachung nach RO-Membrane(n) und UV-Lampen - kann bei der Erkennung beschädigter Membranen hilfreich sein oder der Erkennung eines notwendigen Austauschs von UV-Lampen dienen.
- Überwachung nach dem letzten Behandlungsschritt zur Verifizierung der akzeptablen Wasserqualität vor der Einspeisung in den Speicherbehälter. TOC-Messgeräte werden oft im Rücklauf des Verteilungssystems, vor der Rückführung in den Speicherbehälter angebracht.

Das Systemdesign sollte die Möglichkeit bieten, das Wasser über ein Rückführsystem durch einen Teil oder den gesamten Vorbehandlungsprozess zurückzuleiten oder abzuleiten, wenn die Endqualität des produzierten Wassers außerhalb der akzeptablen Grenzen liegt. Dies sollte nach dem pharmazeutischen Qualitätssystem auch zu einer Meldung führen, so dass die Häufigkeit solcher Abweichungen überwacht und die Ursache entsprechend untersucht werden kann.

Sollten die dem letzten Reinigungsschritt nachgeschalteten online TOC-Systeme ausfallen, sind solide Korrekturmaßnahmen zu ergreifen, um die gleichbleibende Qualität des produzierten Wassers zu gewährleisten (z.B. At-line-Messungen mit einem mobilen Lab-TOC-System, Ersatz-TOC-System, Probenahme für offline TOC-Messungen).

Auf Basis der bei Anlagenleistung in den Qualifizierungsphasen erfassten Daten sowie gemäß den betrieblichen Möglichkeiten der Anlage sind angemessene Warnwerte festzulegen. Die Warnwerte sind regelmäßig neu zu überprüfen, um, wo möglich, eine Neubewertung dieser Kontrollgrenzen vornehmen zu können. Eine Anhebung dieser Grenzen empfiehlt sich nicht und verschleiert möglicherweise den Defekt einer Anlage. Routinemäßige Überprüfungen der TOC-Daten sind erforderlich sowie angemessene Maßnahmen gegen negative Tendenzen, oder falls Anzeichen für einen Kontrollverlust festgestellt werden.

### **Leitfähigkeit:**

Als Teil der Kontrollstrategie sollte die On-line Leitfähigkeitsmessung in Betracht gezogen und an verschiedenen Positionen innerhalb der RO-Anlage ausgeführt werden, wie dies den Leitlinien des Qualitätsrisikomanagements gemäß vorgesehen ist. Bei der Positionierung dieser Messgeräte sollten die oben unter TOC spezifizierten Positionen berücksichtigt, aber auch die Überwachung des RO-Permeats in Betracht gezogen werden, um zu Bestimmung und Trending der Rückhalterate der im Betrieb befindlichen Anlage beizutragen. Veränderungen der Rückhalterate können ein Zeichen für ein Membrandefekt, Dichtungsversagen, einen unzulässigen pH-Wert, Förderdruckprobleme und erhöhtes Scaling oder Fouling sein.

Trenddaten sollten regelmäßig überprüft werden, damit das Potential einer Verschlechterung des Systems erkannt werden kann. Ermitteln die On-line Leitfähigkeitssysteme ein sich verschlechterndes Ergebnis für das zu testende Wasser, sollten solide Korrekturmaßnahmen ergriffen werden, um für die gleichbleibende Qualität des produzierten Wassers zu sorgen.



### **Sanitisierung:**

Das System sollte so ausgelegt sein, dass eine regelmäßige Sanitisierung möglich ist. Die Häufigkeit sollte auf Basis der Grundsätze des Qualitätsrisikomanagements festgelegt werden sowie auf Basis der im Rahmen der Qualifizierung des Systems erfassten Daten.

Die Überwachung der im System vorhandenen Flora ist zu erwägen, um eine Anpassung des Sanisierungsverfahrens entsprechend der Wirksamkeit der Sanisierungsverfahren bei den betreffenden Mikroorganismen zu ermöglichen.

Die Probenahme muss im Anschluss an die Enthärtung und Aktivkohlefilter erfolgen. Es ist nachzuweisen, dass das Sanisierungsverfahren den Gehalt an Mikroorganismen steuert, damit diese sich nicht über das im Speisewasser enthaltene Niveau hinaus vermehren.

Die Verteilungs- und Speichersysteme sollten so konzipiert sein, dass eine regelmäßige thermische Sanitisierung und/oder regelmäßige chemische Sanitisierung möglich ist. Sie sollten auch anderen guten Konstruktionspraktiken entsprechen, um Bereiche mit verminderter Strömung zu minimieren. Die RO-Membranen sind derzeit nicht auf Druckdampfbeständigkeit ausgelegt, aber es stehen hochtemperaturbeständige Ausführungen zur Verfügung. Diese sollten zum Einsatz kommen, um regelmäßige Heißwasserspülungen des Systems zusammen mit einer regelmäßigen chemischen Sanitisierung zu ermöglichen.

Die nachfolgenden chemischen Sanisierungsmittel sind Beispiele, die im Rahmen der Kontrollstrategie berücksichtigt werden sollten: Peressigsäure, Natriumhypochlorit, Wasserstoffperoxid. Angemessene Einwirkzeiten sind nachzuweisen.

Auch der Einsatz von Ozon sollte beim Anlagendesign als Sanisierungsmittel erwogen werden. Ozon ist als Oxidationsmittel noch stärker als Chlor und ist leicht abbaubar. Die Ozonbeständigkeit der Konstruktionsmaterialien ist zu berücksichtigen. Normalerweise wird Edelstahl verwendet; es ist unwahrscheinlich, dass ein Verteilsystem mit Bauteilen aus nichtrostfreiem Stahl akzeptabel wäre. Ozon kann ein breites Spektrum an anorganischen und organischen Inhaltsstoffen entfernen und für die Aufrechterhaltung eines angemessenen mikrobiologischen Kontrollniveaus sorgen. Die Deozonisierung muss sorgfältig durchgeführt werden, um die Zapfstellen (Verbraucher) während der Produktion vor oxidierenden Substanzen zu schützen, insbesondere Kunststoffe, die mit dem ozonisierten Wasser in Kontakt kommen, wie Membrane von Ventilen und Dichtungen (TC-Verbindungen, Messinstrumente. Diese sollten aus ozonstabilem Material bestehen (z.B. PTFE). Zu diesem Zweck wird üblicherweise UV-Strahlung eingesetzt.

### **4. Wie sollte die Qualifizierung eines solchen Systems erfolgen?**

Die Inbetriebnahme- und Qualifizierungsmethode des Systems sollte gemäß den guten Ingenieurspraktiken folgen. Die entwickelte Methode sollte den erforderlichen Nachweis erbringen, dass das Design des Wassersystems seiner Bestimmung entspricht, damit die Qualität des während des normalen Betriebs produzierten Wassers sichergestellt werden kann.

Die Leistung der Anlage muss über einen längeren Zeitraum belegt werden und das angewandte Probenahmeprogramm muss dafür zuverlässig genug sein.

Es sollten maximale Fristen für die Verwendung von RO-Membranen definiert werden. Bei der Qualifizierung sollte die nichtzerstörungsfreie Analyse von RO-Membranen berücksichtigt werden, um die Abwesenheit von Biofilmen zu gewährleisten, oder aller anderen Oberflächen, die nicht regelmäßig visuell inspiziert werden können.



Die Erstvalidierungsphase des Wassersystems, in der Tests an allen Stellen durchgeführt werden, sollte nachweisen, dass das System bestimmungsgemäß funktioniert.

Nachfolgende Phasen der Systemvalidierung sollten ebenfalls solide sein und wichtige Daten erfassen, um die Verifizierung der kontinuierlichen Leistungsfähigkeit des Systems zu ermöglichen.

## **5. Welche Art von Probenahmeverfahren sollte bei der Qualifizierung und während des Betriebs angewandt werden?**

Die hier genannten Details dienen lediglich als Orientierungshilfe. Bei Durchführung des Probenahmeverfahrens und der Qualifizierungsstrategie sollten die Leitlinien des Qualitätsrisikomanagements berücksichtigt werden. Das Probenahmeverfahren sollte während der Anfangsphasen der Qualifizierung die kritischen Punkte im System berücksichtigen und den Leitlinien des Qualitätsrisikomanagements folgen. Beispiele für zu berücksichtigende Probenahmestellen sind:

- Speisewasserquellen.
- Vorbehandlungsstufen.
- Vor und nach der Umkehrosmosemembran.
- Nach der letzten Reinigungsphase.
- Speicherbehälter.
- Alle Zapfstellen.
- Ringleitungsrücklauf, nach der letzten Zapfstelle.

In der Anfangsphase sollten typischerweise alle Probenahmestellen täglich für einen bestimmten Zeitraum beprobt werden, um die korrekte Installation und den korrekten Betrieb des Systems zu gewährleisten.

Es sollte eine Begründung dokumentiert werden, die das angewandte Probenahmeverfahren rechtfertigt.

Bei der nachfolgenden Probenahmephase sollten ebenfalls die oben genannten Probenahmestellen berücksichtigt werden. Die Häufigkeit der Probenahme sollte darauf ausgelegt sein, eine zufriedenstellende Leistung des Systems über einen längeren Zeitraum zu gewährleisten. Normalerweise erfolgt sie über ein Jahr, um beispielsweise saisonale Schwankungen in Verbindung mit der Speisewasserzufuhr mit einzubeziehen.

Während des Routinebetriebs sollte das Probenahmeverfahren (Häufigkeit und Probenahmestellen) so ausgelegt sein, dass eine zufriedenstellende beständige Leistung des Systems und letztlich die Qualität des produzierten Wassers sichergestellt ist.

Eine tägliche Beprobung des Systems sollte an allen Zapfstellen erfolgen, die während des Tages genutzt wurden. Ebenfalls berücksichtigt werden sollten der Ringleitungsrücklauf und die Probenahmestellen vor und nach der RO-Membrane.

Die für das mikrobiologische Monitoring gezogenen Probenmengen sollten gerechtfertigt sein und den Testanforderungen entsprechen.

## **6. Welche Tests sollten bei der Probenahme in der ersten Phase der Qualifizierung und während des laufenden Betriebs durchgeführt werden?**

Die Tests sollten gemäß Ph.Eur. Monografie 169 „Wasser für Injektionszwecke“ durchgeführt werden.

Im Rahmen der Kontrollstrategie sollte der Einsatz mikrobiologischer Schnellmethoden erwogen werden, um schnelle Reaktionen auf eine Verschlechterung des Systems zu erhalten.

Artikel 23 der Richtlinie 2001/83/EG besagt „...der Zulassungsinhaber muss hinsichtlich der Herstellungs- und Kontrollmethoden...den wissenschaftlichen und technischen Fortschritt berücksichtigen...“.

Folgende Methoden sollten berücksichtigt werden:

- Schnelle Endotoxintests – Einsatz sensiblerer Testmethoden und Methoden am Verbrauchsort.
- Quantitative mikrobiologische Testmethoden – gemäß Ph.Eur. 5.1.6 Monografie „Alternative Methoden zur Kontrolle der mikrobiologischen Qualität“.
- Leitfähigkeit.
- TOC.

Gebührende Berücksichtigung sollte die Anwendung alternativer Methoden zur schnellen quantitativen Bestimmung des Verschmutzungsgrads innerhalb des Wassersystems erfahren. Die Validierung dieses Systems sollte gemäß der oben genannten Monografie erfolgen.

Der Einsatz alternativer/schneller mikrobiologischer Testmethoden sollte im Rahmen der Gesamtkontrollstrategie des Systems erfolgen.

Es sollten angemessene Warnwerte auf Basis statistischer Datenanalysen definiert werden. Trenddaten sollten regelmäßig überprüft werden und jede negative Entwicklung sollte entsprechend untersucht werden. Bei der Überprüfung von Trenddaten sollten nicht nur die auftretenden prozentualen Warnwerte und prozentualen Aktionswerte berücksichtigt werden, sondern auch die quantitativen und qualitativen (Identifizierungen) Rohdaten.

Warnwerte sollten regelmäßig neu bewertet werden, um, wo möglich, eine Verschärfung dieser Kontrollgrenzen zu ermöglichen.

Eine Anhebung dieser Grenzen empfiehlt sich nicht und verschleiert möglicherweise den Defekt einer Anlage.

## **7. Welche Erwartungen werden an eine vorbeugende Wartung von Umkehrosmose-Anlagen für die Produktion von WFI gestellt?**

Im Rahmen einer Kontrollstrategie sollte ein solides Verfahren der vorbeugenden Wartung solcher Systeme entwickelt werden, um die Risiken im Zusammenhang mit der Vermehrung von mikrobiologischen und/oder Nebenprodukten zu minimieren.

Das geplante Wartungskonzept sollte die regelmäßige Regenerierung der Vorbehandlungssysteme, (bei Bedarf) das Nachfüllen von Ionenaustauscherharz, den Austausch von Filtern, Dichtungen und RO-Membranen in einem definierten Rhythmus oder nach negativen Anzeichen sowie nach routinemäßiger thermischer und/oder chemischer Sanitisierung solcher Systeme vorsehen. Detaillierte Inspektionskontrollen sollten in die routinemäßig geplante Wartung integriert werden, um die mögliche Bildung von Biofilm im System berücksichtigen zu können: z.B. Inspektion auf Leckagen im System, Inspektion der Dichtung.

---

Fachübersetzung der vorläufigen EMA Leitlinie:

Questions and answers on production of water for injections by non-distillation methods - reverse osmosis and biofilms and control strategies

Auch die Leistung der RO-Membrane(n) sollte im Rahmen der routinemäßig geplanten Wartung bewertet werden. Dies umfasst auch die Feststellung, dass Drücke und Durchflussmengen einem zufriedenstellenden Betrieb des Systems entsprechen, damit die Qualität des Wassers, das nach der entsprechenden Norm produziert wurde, gewahrt bleiben kann.

## **Teil II      Biofilme und Kontrollstrategien**

### **1. Was ist ein Biofilm?**

Biofilme treten in der Natur und in industriellen Umgebungen auf.

Typischerweise findet man sie in Druckluftkompressor- und -verteilersystemen, Wassersystemen, Wärmetauschern, RO-Membranen, Ionenaustauscherharzen, Leitungssystemen, O-Ringen, Dichtungen und mehr oder weniger überall, wo eine wässrige oder feuchte Umgebung vorliegt.

Biofilme können sich auf allen Arten von Oberflächen bilden: auf über- und unterirdischen Naturmaterialien, Metallen, Kunststoffen, medizinischen Implantatwerkstoffen - auch auf pflanzlichen und Körpergeweben. Wo immer eine Kombination aus Feuchtigkeit, Nährstoffen und einer Fläche zu finden ist, findet sich wahrscheinlich auch ein Biofilm.

Typischerweise handelt es sich um eine Anhäufung oder Gruppe verschiedener Arten von Mikroorganismen. Sie bilden sich, wenn diese Organismen in einer feuchten Umgebung anhaften. Diese wiederum sondern extrazelluläre polymere Substanzen (EPS) ab, die sowohl an der Oberfläche als auch an anderen Mikroorganismen verschiedener Spezies als Anker fungieren. Dadurch entwickeln sie sich zu komplexen, dreidimensionalen Strukturen oder Gemeinschaften.

Biofilme folgen bei ihrer Bildung und Verbreitung typischerweise ähnlichen Wegen:

- Anhaftung
- Besiedelung
- Wachstum
- Ablösung

Die Entwicklung von Biofilmen auf ansonsten sauberen Oberflächen (d.h., Oberflächen, die frei von organischen und anorganischen Verunreinigungen sind) durchläuft einen 4-stufigen Prozess:

1. Sorption von Spuren organischer und anorganischer Verbindungen zur Bildung eines Konditionierfilms, der in den ersten Phasen der Anhaftung als Erkennungsfaktor für Organismen dienen kann.
2. Eine primäre reversible Anhaftung, herbeigeführt durch advective Transportprozesse und/oder Chemotaxis, also der Bewegung eines Organismus in Reaktion auf einen chemischen Gradienten.
3. Oberflächenteilung, auch Kolonisation genannt.
4. Synthese von EPS, was die sessile Population stabilisiert.

Solche Biofilm-Gemeinschaften kommunizieren durch Quorum sensing (Übersetzer: die Fähigkeit von Einzellern, mittels chemischer Kommunikation die Zelldichte der Population zu messen) und lösen bei bestimmten Gefahren oder Tod, die Sekretion schützender Stoffwechselprodukte innerhalb der Struktur des Biofilms aus. So signalisieren und induzieren sie eine Art Schutz für die Lagen innerhalb der Biofilmschicht.

Über die extrazellulären polymeren Substanzen und Metaboliten, die von diesen Organismen produziert werden, sowie über die Zelltrümmer, die nach dem Zelltod zurückbleiben, ist noch wenig bekannt. Es gibt keine spezifizierten Ph.Eur.-Tests zur Untersuchung auf einige dieser EPS und Metaboliten. Einige davon enthalten Exotoxine und Bakteriozine (Piozine, Colizine) sowie Endotoxine (für die es eine Reihe von Testmethoden gibt, die in der Ph.Eur. vorgeschrieben sind).

Aktuelle Methoden zur Kontrolle der Keimbelastung beruhen auf der Kontrolle der im getesteten System, Material oder Produkt vorhandenen planktonischen Organismen. Biofilme sind typischerweise sessil (anhaltend oder befestigt), können aber auch in frei fließender Form vorkommen, beispielsweise während der Ablösung. Es ist möglicherweise schwierig, sie in einem System/Prozess zu ermitteln, da ihr Vorhandensein normalerweise solange relativ unbekannt ist, bis ein außerhalb der Spezifikation liegendes Ergebnis auftritt. Der Grund dafür ist die Tatsache, dass die Verunreinigung des Wassers, bei dem ein Teil des Biofilms weggebrochen ist, sporadisch und willkürlich sein kann und deshalb durch den Einsatz von „Zufallsproben“-Techniken nicht leicht zu ermitteln ist.

Deshalb sollten Hersteller Maßnahmen zur Einführung wissenschaftlich begründeter Mechanismen ergreifen, um die Biofilmkontrolle solcher Systeme und Prozesse aufrechtzuerhalten und dann die Bildung solcher Biofilme mithilfe bewährter Methoden zur Reinigung und Sanitisierung zu verhindern.

## **2. Welcher Ansatz sollte verfolgt werden, um Systeme, die durch Biofilme beeinträchtigt werden können, unter Kontrolle zu halten?**

Es sollte eine Kontrollstrategie zur Bewertung des Risikos im Zusammenhang mit den aktuell angewandten Herstellprozessen sowie zur Bestimmung der Akzeptanz vorhandener Kontrollmaßnahmen entwickelt werden. Die Effektivität des vor Ort angewandten Probenahme- und Testprogramms sollte auch im Zusammenhang mit der Entwicklung einer Kontrollstrategie kritisch geprüft werden.

## **3. Was ist eine Kontrollstrategie im Kontext einer Biofilm- und Kontaminationskontrolle?**

Eine Kontrollstrategie sollte das Prozessdesign und die zur Kontrolle einzuführenden Mechanismen berücksichtigen und schließlich die Kontaminationsgefahr verhindern oder minimieren.

Eine solche Strategie erfordert folgendes gründliches Prozesswissen, unter Berücksichtigung aller Aspekte der Kontaminationskontrolle und -verhinderung, wie u.a.:

- Design
  - Speisewassersystem
    - Design
    - Qualität

- Design des Aufbereitungssystems z.B.:
  - Turbulente Strömung
  - keine Toträume
  - Entleerung
  - Konstruktionsmaterialien und Oberflächenrauigkeit (Edelstahl, Kunststoffe, Dichtungen, Vermeidung von rauen Oberflächen und Elastomeren)
  - Schweißnähte
  - Luftfilter (inkl. Integrität)
- Reinigungs- und Sanisierungsverfahren
- Qualifizierung des Wassersystems
- Mitarbeiterqualifizierung/-schulung
- Ausgangsstoffe, z.B.
  - Wasserversorgung
  - Ionenaustauschermaterial
  - Reinigungs- und Sanisierungsmaterial
- Kontrollstrategie, einschließlich prozessbegleitender Kontrolle, angewandt auf
  - Ausgangsstoffe
  - Speisewassersystem
  - Aufbereitungssystem
- im Rahmen der Kontrollstrategie eingesetzte Monitoring-Systeme
- Vorbeugende Wartung auf einem Niveau, durch das in Bezug auf die Kontamination keine zusätzlichen Risiken entstehen
  - Speisewassersystem
  - Aufbereitungssystem
  - Räumlichkeiten, in denen das System installiert ist
  - Andere benachbarte Systeme, die das Wassersystem kontaminieren könnten

- Betriebsmittel, z.B.
  - Druckluft
  - Anlagenbelüftung
- Solides QMS
  - Abweichungsmanagement
  - Ursachenanalyse (Untersuchungen)
  - CAPA

Bei der Kontaminationskontrolle und der zur Minimierung des Kontaminationsrisikos unternommenen Schritte handelt es sich um eine Reihe miteinander verknüpfter Ereignisse/Maßnahmen. Zur Bestimmung kritischer Kontrollpunkte können Instrumente des Qualitätsmanagements in Verbindung mit wissenschaftlichen Beurteilungen angewandt werden.

Eine Strategie zur Kontaminationskontrolle soll all diese Maßnahmen beinhalten, um zu gewährleisten, dass in Hinblick auf die Verhinderung und Kontrolle mikrobiologischer Kontamination ein umfassenderer Ansatz verfolgt wird.

Eine solche Strategie sollte zur Einführung eines Kontrollprogramms führen, bei dem es sich um einen iterativen Prozess handelt, der alle Daten während des gesamten Lebenszyklus der Produkte und Prozesse berücksichtigt.

#### **4. Welche Schritte können unternommen werden, um einen möglicherweise vorhandenen Biofilm zu beseitigen oder zu entfernen?**

Die Methode der Biofilmbeseitigung kann je nach Komplexität des Systems und der Schwere der Biofilm-Bildung variieren.

Ein wirksames Mittel zur Inaktivierung eines Biofilms kann die thermische Inaktivierung sein, aber diese Methode erfordert üblicherweise eine wiederholte und/oder erweiterte Temperaturerhöhung im Vergleich zum regelmäßigen Sanitisierungszyklus. Der Einsatz einer Heißwasserspülung durch die Systeme zur Minimierung der in einem System existierenden planktonischen Kontaminationen und Biofilme gilt zwar als akzeptabel, es ist jedoch bekannt, dass er bei der Beseitigung von Biofilmmasse nicht voll wirksam ist.

Im Rahmen einer effektiven Kontrollstrategie sollte die Verwendung chemischer Sanitisierungsmittel erwogen werden.

Der Einsatz chemischer Sanitisierungsmittel ist eine effektive Methode zur Biofilmbeseitigung, birgt aber das Risiko, dass Chemikalienrückstände im Wassersystem zurückbleiben. Deshalb sollte die Überwachung nach der chemischen Sanitisierung erfolgen, um sicherzustellen, dass die Chemikalien aus dem System beseitigt wurden.

Die ideale Wirkungsweise chemischer Sanitisierungsmittel im Zusammenhang mit Biofilmen besteht sowohl im Durchdringen als auch im Abtöten der fraglichen Organismen. Eine angemessene Geschwindigkeit beim Spülen unterstützt die Beseitigung von Rückständen und Chemikalien.

Werden Heißwasser oder chemische Sanitisierungsmittel auf diese Weise eingesetzt, ist es wichtig, dafür zu sorgen, dass die rezirkulierenden oder fließenden Systeme sowie die verwendeten Sanitisierungsmittel nicht in ein System eingebracht werden, um ihre Wirkungsweise in einem passiven Mechanismus auszuüben.

---

Fachübersetzung der vorläufigen EMA Leitlinie:

Questions and answers on production of water for injections by non-distillation methods - reverse osmosis and biofilms and control strategies

Physikalische Beseitigungsmethoden sollten aufgrund der großen Gefahr der Oberflächenbeschädigung mit Vorsicht angewandt werden, da diese zu einem erhöhten Risiko für Rekolonisationsstellen und/oder Korrosionsangriff (Aufrauhung im Fall von Edelstahl) führen kann.

Die angemessene Beseitigung von Zelltrümmern, beispielsweise durch Entleeren und Auffüllen des gesamten Systems mit Frischwasser, sollte ebenfalls berücksichtigt werden, da übermäßig anfallende Zelltrümmer zu erhöhten Endotoxin-/Exotoxinspiegeln usw. im System führen kann.

Häufige Rotation von Desinfektions- und Reinigungsmitteln sowie die Einbeziehung sporozider Mittel sollten im Rahmen einer soliden Strategie erwogen werden.

Es ist zu beachten, dass ein Biofilm, nachdem er sich gebildet hat, mithilfe der oben genannten Methoden möglicherweise schwer zu beseitigen ist. Der Beseitigung eines Biofilms sollte ein Zeitraum intensiver Überwachung folgen, bevor das System wieder genutzt wird, um sicherzustellen, dass der Biofilm effektiv beseitigt wurde und die Wasserqualität der Spezifikation entspricht.

Ein solides Programm der vorbeugenden Wartung ist wichtig, um Ausrüstung und Räumlichkeiten auf einem Niveau zu halten, durch das in Bezug auf die Kontamination keine zusätzlichen Risiken entstehen.

Sorgen Sie für regelmäßige Prüfung der Betriebsmittel, Prozessausrüstung und Transferanlagen auf offensichtliche Anzeichen der Verschlechterung - O-Ringe, Dichtungen - regelmäßige Inspektion und Austausch.

## **5. Welche spezifischen Mittel können im Rahmen der Kontrollstrategie verwendet werden?**

Beispiele sind Natriumhypochlorit, Wasserstoffperoxid/Peressigsäurelösungen, Natriumhydroxid. Es sind angemessene Kontaktzeiten festzulegen.

Darüber hinaus können in der Kontrollstrategie auch bevorzugte chemische Passivierungsmethoden berücksichtigt werden.

Für Ring- und Verteilsysteme von WFI-Wasser sollte auch die Ozonisierung erwogen werden. Die Zerstörung des Ozons kann mithilfe von UV-Bestrahlung/-Behandlung erfolgen.

Wo möglich, ist auch die thermische Sanitisierung zu berücksichtigen. Im Allgemeinen sollten Temperaturen über 75 °C verwendet werden.

Es sollte eine Methode zum Einsatz kommen, bei der mindestens ein zweigliedriger Ansatz verwendet wird, z.B. thermische Sanitisierung in Verbindung mit einer chemischen Sanitisierung bei einer festgelegten Häufigkeit auf Basis einer soliden Risikobewertung.

## **6. Gibt es zusätzliche Maßnahmen, die zu erwägen sind, um die Wahrscheinlichkeit der Erkennung des Vorhandenseins von Biofilmen zu erhöhen?**

Ein Erfordernis ist ein solider Probenahmeplan. Ein solcher Probenahmeplan ist Teil der Bewertung der Wirksamkeit von Kontrollstrategien, die zur Minimierung solcher Biofilmriskiken und allgemeiner Kontaminationsprobleme angewandt werden. Jede potentielle Kontaminationsquelle sollte in ein solches Probenahmeverfahren aufgenommen werden. Es sollte eine ständige Auswertung durchgeführt werden, mit deren Hilfe das Eintreten eines negativen Trends erkannt werden kann. Die auftretende Saisonschwankung kann nur im Zuge der jährlichen Trendermittlung bestimmt werden. Die Wirksamkeit eines Umweltüberwachungsprogramms sollte mindestens jährlich formell bewertet werden.

---

Fachübersetzung der vorläufigen EMA Leitlinie:

Questions and answers on production of water for injections by non-distillation methods - reverse osmosis and biofilms and control strategies



Während der gesamten Wassererzeugung sollten Probenahmeprogramme für Wassersysteme der Qualität der Wasserversorgung zum System sowie der Bewertungspunkte Rechnung tragen. Die Wasserqualität wird am besten mithilfe einer festgelegten, systematischen Methode bewertet. Der Ringrücklauf sollte an jedem Tag beprobt werden, an dem das System genutzt wird, um eine zusätzliche Sicherung der Qualität des in Fertigungsprozessen verwendeten Wassers zu bieten. Alle Stellen sollten auf Rotationsbasis beprobt werden, damit gewährleistet ist, dass alle Systemzapfstellen mindestens einmal pro Woche beprobt werden.

Wichtig ist auch die regelmäßige Bestimmung von Verunreinigungen, die im Rahmen der Monitoring-Aktivitäten isoliert wurden. Dadurch kann festgestellt werden, ob es eine Verlagerung oder eine Veränderung der in der Anlage vorliegenden Flora gab oder ob bestimmte spezifische Spezies stärker zunehmen.

Der Einsatz sensiblerer Endotoxin-Erkennungsmethoden sollte ebenfalls berücksichtigt werden. Warnwerte sollten auf Basis der Systemfähigkeit festgelegt werden und jede Änderung oder jeder negative Trend sollte entsprechend untersucht werden.

Die Häufigkeit der Trendanalyse und die Nutzung der Trenddaten sind wichtig. Die Anwendung mikrobiologischer Schnelltestmethoden und -systeme sollte erwogen werden, um die Wahrscheinlichkeit der Früherkennung zu verbessern oder zu erhöhen und rechtzeitig Maßnahmen ergreifen zu können.