



Fachdiskussion Pharmawasser und -dampf

Thema Monitoring

ISPE rCoP D/A/CH Gruppe

Kontaktadresse:
Rolf Sopp
ISPE Affiliate Manager
(D/A/CH)
Deutschland / Österreich /
Schweiz
Rolf.Sopp@sanofi-aventis.com

Kapitel 1 Reinstdampf

Die 3. Fachdiskussion der rCoP für Pharmawasser und –dampf wurde von Montag, 5. November 2007 bis Dienstag 6. November 2007 abgehalten. An diesen Tagen wurde nach einigen Präsentationen ein Workshop mit den folgenden Themenschwerpunkten zum Thema Monitoring durchgeführt:

- Reinstdampf
- Online/Offline
- Ausfall Online/Offline Messgeräte
- Warn / Aktionslimits
- Probenahme
- TOC

An der Fachdiskussion nahmen annähernd 30 Fachleute aus verschiedenen relevanten Industrie- und Dienstleistungsbereichen, wie z.B. aus Anlagenbau, Anlagenplanung, Behörde, Messgeräteherstellung, Anlagenwartung, Beratung, Qualitätskontrolle, Pharmaproduktion, teil. Alle Teilnehmer arbeiteten aktiv im Workshop aller Themenbereiche mit.

In diesem Newsletter werden die Diskussionsinhalte und –resultate dargestellt. Sie können als Empfehlungen und/oder Leitfaden genutzt werden. Bei den dargestellten Sachverhalten handelt es sich um Beobachtungen, Erfahrungen und Überlegungen möglicher Ursachen oder Lösungen. Entsprechende technisch-wissenschaftliche Untersuchungen sind z.T. angestoßen aber noch nicht abgeschlossen.

Pharma-Reinstdampfsysteme - Regelwerke und Standards:

- Für Reinstdampf sollte die Vorgaben der USP 30 (2007) bzw. jeweils die aktuelle Version des Monographen „Pure Steam“ als Grundlage benutzt werden.
- Als Ausgangsqualität für die Speisewasseraufbereitung ist Trinkwasser (gemäss WHO-Spezifikationen) erforderlich, Purified Water kann als Speisewasser verwendet werden.

Weitere Regelwerke sind:

- EU-GMP Guide: Die Dampfqualität zu Sterilisationszwecken darf Produkte und Ausrüstungen nicht kontaminieren.
- EN 285: ist eine europäische Norm für Dampf-Gross-Sterilisatoren, die überwiegend im Gesundheitswesen zur

Sterilisation von Medizinprodukten und ihres Zubehörs in einer oder mehreren Sterilisierereinheiten verwendet werden. Diese Norm beschreibt u.a. die Dampfqualitätstests.

- HTM2010: UK Health Technical Memorandum 2010, Part 3 „Validation and Verification - Sterilization“, deckt die Validation und periodische Überprüfung von verschiedenen Sterilisationprozessen ab, die in Krankenhäusern, Laboratorien und anderen Gesundheitseinrichtungen zur Anwendung gelangen.
- ISPE Pharmaceutical Engineering Guideline, Baseline Vol. 4 „Water and Steam Systems“, (2001), Chapter : Pharmaceutical Steam
- DIN 58946 Regelwerk für Dampf-Sterilisatoren für medizinische Sterilisiergüter bzw. DIN 58950 Regelwerk für Dampfsterilisatoren für pharmazeutische Sterilisiergüter: Beinhaltet Dampfqualitäten wie Heißdampf, Sterilisierdampf und pharmazeutischen Reinstdampf mit Angaben zu den Qualitätsmerkmalen.

Empfohlene Messungen im Reinstdampf und einzuhaltende Mindestqualitäten:

Es sollten die Spezifikationen der Hersteller der Reinstdampferzeuger eingehalten werden.

Übliche empfohlene Mindestqualitäten von Speisewasser für Reinstdampferzeuger sind:

- Frei von Aminen und Chloriden
- Maximaler Silikatgehalt ≤ 1 ppm
- Gehalt an gelöstem CO₂ $\leq 0,2$ ppm
- Schwermetalle $\leq 0,1$ ppm
- Nitratgehalt $\leq 0,2$ ppm
- pH-Wert 5-7
- Leitfähigkeit bei 25 °C (± 1 °C) $\leq 5,0$ μ S/cm
- TOC ≤ 500 ppb
- Keime max. 100 KBE/ml
- Keine anderen Ablagerungen bildende Bestandteile

Die Reinstampfqualität, die vom Reinstampferzeuger unter Einhaltung der zuvor spezifizierten Mindestqualitäten für Speisewasserqualität produziert wird, kann wie folgt definiert werden:

Messart	Anforderungen der USP 30	Messung
Leitfähigkeit	entspricht Testkriterien (Messschritte 1 – 3) USP/Ph.Eur: 0.6 - 3.1 $\mu\text{S/cm}$ 0 -100 $^{\circ}\text{C}$	Inline/Offline Messung im Kondensat des Reinstampfes
TOC	$\leq 0,5 \text{ mgC/l}$ / 500 ppb	Offline oder Online Messung über TOC Messgerät
Endotoxine	$< 0,25 \text{ EU/ml}$	Offline
Nicht Kondensierbare Gase *	Grenzwerte sind entsprechend dem Verwendungszweck festzulegen	Offline** über Bürettenmethode (s. EN 285 S.27)

* Sind laut Pharmacopeia nicht für Pharma-Reinstampfsysteme gefordert jedoch schreibt die EN285 als Anteil an nicht-kondensierbaren Gasen $\leq 3,5 \text{ Vol-\%}$ für Dampfsterilisatoren in der Medizin vor.

** Onlinemessung ist möglich, jedoch mit hohen Investitionskosten bzgl. Mess- und Kontrolleinrichtungen verbunden.

Die tatsächliche Leitfähigkeit des Reinstampfs hängt maßgeblich von der Qualität des Speisewassers und von der Austrittstemperatur des Reinstampfdestillats bei unkompenzierter Messung ab.

Das Kondensat des Reinstampfs erfüllt die aktuellen Vorgaben der USP bzw. Ph. Eur. für "Water for Injection". Bezüglich Vorschläge für Messpunkte siehe Kapitel „Qualifizierung von Reinstampfsystemen“.

Erläuterung des Einflusses nichtkondensierbarer Gase NKG:

Für erhöhte Anforderungen an die Inertgasanteile im Reinstampf gemäß EN 285 und HTM 2010 mit einem Anteil an nicht-kondensierbaren Gasen mit $\leq 3,5 \text{ Vol-\%}$ kann eine Membrantgasungseinheit oder eine thermische Entgasungseinheit eingesetzt werden.

Die Anwesenheit von „Nicht kondensierbaren Gasen“ kann im ungünstigsten Fall zu einer Verminderung des Wärmeübergangs führen, dies würde bei gleicher Temperatur die Effektivität des Sterilisationsprozesses mindern, da die Kondensation an der Oberfläche gehemmt wird.

Beispiel: 2bar Sattedampf hat eine zugehörige Temperatur von 120,23°C. Nehmen wir aber an, dass 3,5% des Gemisches ein nk Gas sind, dann wäre der Partialdruck von Dampf in diesem Gemisch 1,93bar, der Druck der NK Gase 0,07 bar (Gesamtdruck=2bar). Wir würden also 2bar Überdruck messen, die

Kapitel 2

Online/ Offline

zugehörige Temperatur aufgrund des Dampfdruckes wäre aber lediglich 118,99°C.

Da viele Dampfsysteme druckgeführt sind, kann es in der Tat zu einer geringeren Temperatur kommen, obwohl der Druck stimmt. Allerdings wird die Temperatur normalerweise gleichzeitig überwacht, ich nehme daher an, dass es im Falle der NKG eher darum geht, einen gleichbleibenden Wärmeübergang zu gewährleisten und die Prozessschwankungen (und lokale Effekte wie "Luftpolster" innerhalb des Sterilisators) durch NKG auf ein Minimum zu begrenzen.

. Aus diesem Grund ist eine Begrenzung des Gehaltes an nichtkondensierbaren Gasen sinnvoll.

Bei Anteilen im Speisewasser bis zu 11 Vol-% an Inertgasen (überwiegend N₂ und O₂) kann der maximale Anteil an nichtkondensierbaren Gasen von ≤ 3,5 Vol-% mit den o.g. Entgasungsverfahren eingehalten werden.

Qualifizierung von Reinstdampfsystemen: PQ

Beprobung und mikrobiologische Untersuchungen von Neuanlagen kann sich an der im „FDA Guide to Inspection of High Purity Water Systems“ beschriebenen Methode (siehe unten Phase 1-3) orientieren. Im Monographen <1231> der USP sind Hinweise für die Probenahme für repräsentative Entnahmestellen verankert.

Phase 1: Tägliche Prüfung nach jeder Aufbereitungsstufe und an allen Entnahmestellen für 2-4 Wochen bis das System stabil ist und die SOP's existieren.

Phase 2: Tägliche Prüfung nach jeder Aufbereitungsstufe und an allen Entnahmestellen für 2-4 Wochen

Phase 3: Monitoring über ein Jahr um Saisoneinflüsse zu erfassen mit gegenüber der Phase 1 und 2 reduzierter Probenahme.

Empfohlene Probenahme nach Abschluss der Qualifizierung im laufenden Betrieb:

Probenahmeintervalle im laufenden Betrieb siehe Phase 3, kann aber mit weiteren Erfahrungswerten angepasst werden.

Ausgangslage:

Werden kritische Instrumente zur Überwachung eines Reinstmediensystems eingesetzt, sind diese einer Qualifizierung im Sinne der GMP zu unterstellen. Kritische Instrumente sind Meßeinrichtungen, welche Parameter überwachen, die einen Einfluss auf die Qualität des Reinstmediums haben können.

Generell gibt es keine regulatorische Anforderung für den Einsatz von Online-Instrumenten was bedeutet, dass die Überwachung eines Systems eine Zusammensetzung verschiedener Massnahmen beinhalten kann. Hier spielt auch die wirtschaftliche Betrachtung eine wesentliche Rolle, da der Einsatz von ausgebildetem Personal in Technik und Labor, die

Investitionskosten für eine Online Instrumentierung, das Vorhandensein eines internen Labors, die Analysenkosten und auch die Grösse des Betriebs und des Reinstmediensystems (Probenahmestellen) berücksichtigt werden muss.

Ein adequates Monitoring besteht also aus dem Zusammenspiel von Instrumentierung, visueller Inspektion - manueller Dokumentation und Laboranalysen.

Online / Offline:

In der Diskussion zwischen Anwender und Ingenieuren muss die Begriffsdefinition von Online/Offline klar sein, damit bei der Planung, Beschaffung und Ausführung eines Reinstmediensystems keine Missverständnisse zu nachträglichen Änderungen führen. Wir wollen die aktuell angewandten Begriffe erklären:

1. Online: Durch eine Messeinrichtung an der Anlage wird ein physikalischer / chemischer Parameter gemessen, an der Steuerungsanlage weiterverarbeitet in eine Steuer-/Regelfunktion/Alarmmeldung, registriert oder zur Weiterverarbeitung an ein übergeordnetes Kontroll-/Registriersystem geleitet. Die Messeinrichtung/Sonde ist fest an der Anlage installiert, wird gewartet und kalibriert. Befindet sich die Messsonde direkt im Produktstrom (Wasser, Reinstdampf) bzw. der produktführenden Einrichtung/Rohrleitung, wird zusätzlich von einer Inline-Messung gesprochen. Wird aus dem Produktstrom über eine Messleitung ein sogenanntes „Messwasser“ abgezweigt, mittels Messeinrichtung überwacht und anschliessend verworfen, sprechen wir auch von einer Online Instrumentierung, jedoch nicht von einer Inline-Messung.
2. Offline: Werden Parameter des zu untersuchenden Mediums nicht an der Anlage bzw. dem Reinstmediensystem gemessen und überwacht und die Daten elektronisch oder in Papierform weiterverarbeitet, sprechen wir von Offline. Sowohl Proben, welche im Labor auf Leitfähigkeit, pH, TOC untersucht werden wie auch hinsichtlich Mikrobiologie, verstehen sich unter dem Begriff Offline. Da keine regulatorische Anforderung betreffend Online-Monitoring besteht, könnte ein Reinstmediensystem theoretisch ausschliesslich Offline überwacht werden. Aufwendig und kritisch wäre hier die Findung der Überwachungsintervalle (Validierung/PQ), die Beweisführung und die Festlegung von Massnahmen im Zusammenhang mit einer OOS (Out of Specification).

Umfang eines Monitoringprogramms:

Ein Monitoringprogramm kann Onlinemessungen beinhalten und/oder besteht aus verschiedenen Tätigkeiten, die meist durch mehrere involvierte und geschulte Personen durchgeführt werden:

1. Online Instrumentierung mit Weiterverarbeitung der Messwerte zu

Steuer-/Regelfunktionen, Hinweismeldung und Alarmierung (Wartung und Kalibrierung)

2. Offline „Instrumentierung“ im Labor (Wartung und Kalibrierung)
3. Analytische Bemusterung im firmeneigenen Labor oder bei Vertrags-Labors, welche auditiert sind
4. Visuelle Kontrollen am Reinstmediensystem vor Ort und der Führung von entsprechenden Checklisten und einem Anlagenlogbuch
5. Wartung und Instandhaltung inklusive Kalibrierung

Festlegung der Prozedur und der Massnahmen für die Wiederinbetriebnahme und Freigabe des Systems nach Reparatur, Wartung, Kalibrierung.

Überwachung Parameter:

Nachfolgender minimaler Umfang an Instrumentierung muss frühzeitig mit dem Betreiber (User) diskutiert werden, da diese Parameter massgeblich an der einwandfreien Funktion, der Sicherstellung der Versorgung an den Entnahmestellen und letztendlich der Einhaltung der kritischen Qualitäts-Parameter des reinen Mediums beteiligt sind:

- Temperatur nach Aufbereitungsanlage
- Leitfähigkeit nach Aufbereitungsanlage
- Temperatur im Rücklauf der Ringleitung
- Leitfähigkeit im Rücklauf der Ringleitung
- Druck im Rücklauf der Ringleitung, falls Minimaldurchfluss über Drucküberwachung sichergestellt werden soll
- Füllstand im Lagerbehälter
- TOC Messung des Mediums im Rücklauf der Ringleitung oder Offline

Basis / Grundlagen, welche berücksichtigt werden müssen:

- Leitfähigkeit: Grenzwerte für Purified Water und WFI sind spezifiziert in der USP. Wird die Leitfähigkeit online mittels einer Inline-Messsonde ermittelt, ist zur Beurteilung der Wasserqualität der nicht-temperaturkompensierte Wert und die Temperatur aufzunehmen
- TOC: Grenzwerte ist spezifiziert in der USP. Oft wird der TOC am Ausgang der Aufbereitungsanlage und / oder im Rücklauf der Ringleitung mittels eines Online-Messgerätes gemessen. Mehrheitlich anzutreffen ist die Messung im Rücklauf der Ringleitung und der Verzicht auf zusätzliche Offline-Analytik. Spezielle Beachtung beim Einsatz solcher Geräte gilt der Mess-/Anzeigegenauigkeit, Messmethode und Kalibrierung
- pH: Wird in der USP nicht mehr spezifiziert und wird aufgrund der

	<p>niedrigen Leitfähigkeit von Purified Water und WFI nicht eingesetzt. Abhängig vom Aufbereitungskonzept kommen online pH-Messeinrichtungen innerhalb der Aufbereitungsanlage zur Anwendung</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ozon: Als Möglichkeit der Sanitisierung eines Lager- und Verteilsystems und im Sinne „to prevent microbiological growth“ ist der Einsatz von Ozon bei Kaltsystemen eine gängige Praxis, jedoch keine Forderung der USP. Beim Einsatz von Ozon ist auf jeden Fall zu beachten, dass kein Produkt/Wirkstoff durch mit Ozon in Kontakt gekommenes Wasser in seiner Qualität oder Ausbeute beeinflusst wird. Zu empfehlen ist der Einbau einer Messsonde, welche in Abhängigkeit vom Betriebszustand des Lager- und Verteilsystems nach dem Behälter-Austritt, nach dem UV-Brenner (zur Ozonzerstörung) und im Rücklauf der Ringleitung die Ozonkonzentration überwacht. - Durchfluss / Fließgeschwindigkeiten: Die Einhaltung einer minimalen Fließgeschwindigkeit im Verteilsystem kann durch eine Durchflussmesseinrichtung überwacht werden. Durch Sicherstellung einer minimalen Fließgeschwindigkeit kann ein mikrobiologisches Wachstum verhindert oder reduziert werden. Eine kontinuierliche Messung wird nicht gefordert, empfehlenswert ist die Überprüfung in der Qualifizierungsphase der OQ, unter Berücksichtigung bzw. Simulation von Verbrauchssituationen. - Temperatur: Messeinrichtungen zur Temperaturüberwachung sind dort zu empfehlen, wo heiss/warm sanitisiert wird. Die erfolgreiche Sanitisierung kann überwacht und dokumentiert werden. - Druck: Die Druckverhältnisse in einem Verteilsystem sind nicht als kritisch zu betrachten. Die Versorgungssicherheit von angeschlossenen maschinellen Verbrauchern ist zu gewährleisten. Zudem muss sichergestellt werden können, dass keine Kontamination des reinen Mediums durch die angeschlossenen Verbraucher verursacht werden kann – Stichwort „positive pressure“ im Loop und auch gegenüber den angeschlossenen, teils nicht abzusichernden Maschinen. - Niveau: Eine kontinuierliche Überwachung des Niveaus im Lagerbehälter ist nicht gefordert. Eine Niveauüberwachung dient zu Informationszwecken, zur Versorgungssicherheit und vor allem auch für die Planung beabsichtigter Systemerweiterungen (Reservekapazität).
--	---

Nachfolgende Matrix kann als Vorschlag für den Umfang der Messtechnik und als Grundlage für die Risikobetrachtung hinsichtlich „kritischer Parameter“ zugezogen werden.

Beispiel: Instrumentierung einer Aufbereitungsanlage für Highly Purified Water / WFI-USP.

GEP = Good Engineering Practice
GMP = Good Manufacturing Practice

Parameter Beschreibung	Relevanz		Anzeige		REGISTRIERUNG		ALARM	
	GEP	GMP	vor Ort	Steuer- schrank	Daten- speicher	Schreiber	Einzel	Sammel
Durchfluss Speisewasser vor erster Anlagenkomponente	X		X	X				
Druck Speisewasser vor erster Anlagenkomponente	X		X					
Druck Speisewasser nach Vorfiltrationsstufen	X		X					
Wasserhärte nach Enthärteranlage	X		X	X				X
Druck vor Sicherheitsfilter von Umkehrosioseanlage	X		X					
Druck nach Sicherheitsfilter vor Umkehrosioseanlage	X		X					
Durchfluss vor Umkehrosioseanlage	X		X					
Druck vor Pumpe Umkehrosioseanlage	X			X				X
Druck nach Pumpe Umkehrosioseanlage	X			X				X
Durchfluss nach Umkehrosioseanlage	X		X	X				X
Druck nach Umkehrosioseanlage	X			X				X
Leitfähigkeit nach Umkehrosioseanlage (temperaturkompensiert)	X			X		X		X
Druck Permeat nach jeder weiteren Aufbereitungsstufe	X			X				X
Leitfähigkeit Permeat nach jeder weiteren Aufbereitungsstufe (nicht temperaturkompensiert)		X		X		X		X
Durchfluss Permeat nach jeder weiteren Aufbereitungsstufe, ausser nach letzter Stufe	X		X					
Leitfähigkeit nach der Ultrafiltration (nicht temperaturkompensiert)		X		X		X		X
Temperatur nach Ultrafiltration		X				X		X
Durchfluss von relevanten Konzentratabflüssen	X		X					
Druck von weiteren, für die technisch einwandfreie Funktion wichtigen Einrichtungen	X			X				X
Niveau in notwendigen Dosierbehältern	X							X

	Beispiel: Instrumentierung eines Lager- und Verteilsystems für Highly Purified Water / WFI-USP							
Parameter	Relevanz		Anzeige		Registrierung		Alarm	
Beschreibung	GEP	GMP	vor Ort	Schaltchrank	Datenspeicher	Schreiber	Einzel	Sammel
Niveau Lagertank (aktueller Stand, EIN/AUS Erzeuger)	X			X		X		X
Niveau hoch Überfüllsicherung	X							X
Niveau tief Trockenlaufschutz	X							X
Druck nach Zirkulationspumpe	X		X					
Temperatur im Rücklauf der Ringleitung		X		X		X		X
Temperatur nach Erwärmer/Kühler	X			X				X
Leitfähigkeit im Rücklauf der Ringleitung (nicht temperaturkompensiert)		X		X		X		X
Durchfluss im Rücklauf der Ringleitung		X		X		X		X
Druck im Rücklauf der Ringleitung		X		X				
TOC im Rücklauf der Ringleitung		X	X	X		X		X
	<p>Intervall für Musterzug / Laboranalytik:</p> <p>Im Zusammenhang mit der Festlegung der Probenahmestellen ist frühzeitig mit dem Betreiber (User) festzulegen, an welcher Stelle eine Bemusterung erfolgen soll/wird. Aus Erfahrung wird diesem Aspekt bei der Planung und Ausführung oft zu wenig Rechnung getragen. Technische Änderungen am System werden dann erforderlich sein, wenn erst bei Abschluss der Installation und Festlegung des PQ-Umfangs das Fehlen von Probenahmestellen festgestellt wird.</p> <p>Bei der Festlegung von Probenahmestellen und des Bemusterungsintervalls in PQ1 ... PQ3, der anschliessenden Analyse und Definition des Routineprogramms, sind folgende Entscheidungskriterien von Bedeutung, wobei sich die Vorgehensweise ähnlich einer Risikobetrachtung gestalten lässt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Qualität des Speisewassers, Schwankungen und bereits eingeführte Überwachung - Zugabe und Qualität von sogenannten „added substances“ zwischen den einzelnen Aufreinigungsstufen einer Anlage (Säure, Lauge, Salze, Dosierchemikalien) - Einfluss / Veränderung beziehungsweise Qualität des Mediums vor und nach der betrachteten Aufreinigungsstufe 							

- Technische Ausführung der gesamten Anlage (sanitary design) und vor allem hinsichtlich Gestaltung/Ausführung der Entnahmestellen (point of use) und Probenahmestellen
- Sanitisierungskonzept der gesamten Erzeugeranlage und des Lager- und Verteilsystems (Chemie, Wärme, Ozon)

Beispiele dazu:

1. Ausführung der Anlage im „sanitary design“ → auf eine Bemusterung vor und nach Zirkulationspumpe kann verzichtet werden, eine Beeinträchtigung der Wasserqualität ist ausgeschlossen!
2. Im Loop sind an den Handentnahmestellen tottraumfreie Membranventile installiert → auf umfangreiche oder sogar tägliche Bemusterung in den ersten PQ-Phasen kann verzichtet werden, da der Einfluss auf die Qualität, ausgehend vom Wassersystem, nicht gegeben ist (das Wasser im Loop hat durchgehend die gleiche Qualität) → ein nicht konformes Analysenresultat kann praktisch zu 100% auf den Musterzug und den Umgang mit der Probe zurückgeführt werden !
3. Aufbereitungsanlage wird kontinuierlich durchspült (interne Zirkulation auch im „stand by mode“ – Lagerbehälter voll) → Bemusterungsumfang innerhalb Anlage bzw. zwischen den Stufen der Aufbereitung reduzieren!
4. Lager- und Verteilsystem im „sanitary design“, ohne zusätzlichen Aufbereitungsschritt ausgeführt und mit Online Instrumentierung der qualitätskritischen Parameter ausgerüstet → fast auszuschliessende chemisch / physikalische Veränderung, somit Intervall für Analysen vorwiegend auf die Mikrobiologie ausrichten!
5. Heiss-Lagerung und Verteilung „self sanitizing“ oder „nächtliche“ Sanitisierung mit Ozon → Erhebliche Reduktion des Bemusterungsumfangs von PQ1/PQ2 nach PQ3 anstreben!
6. Eine Probenahmestelle im Rücklauf einer Ringleitung hat bei den meisten Anlagenkonzepten die gleiche Aussage wie die letzte Entnahmestelle (point of use) → Eliminieren aus Bemusterungsplan!
7. Provokativ zur Diskussion: Eliminieren von Bemusterungs-Entnahmestellen aus dem Bemusterungsplan, wenn es sich um Handentnahmestellen handelt, welche mit tottraumfreien Membranventilen ausgerüstet sind?

Kapitel 3

Ausfall On- / Offline Messgeräte

Die Situation eines Ausfalls, einer Störung oder einer nicht vertrauenswürdigen Anzeige eines Messgerätes sollte in einer *Risikobetrachtung* für die jeweilige Messstelle diskutiert und erforderliche Aktionen darin beschrieben werden. Ferner ist in einer solchen Situation gerade für produktrelevante Qualitätsmessungen – dies sind in erster Linie die Leitfähigkeits- und TOC-Messung (gemäß USP und EP reguliert); je nach Systemverwendung aber ggf. auch andere Parameter – eine sinnvolle und praxisnahe SOP zu hinterlegen.

Diese SOP sollte mindestens folgende Punkte umfassen, nicht aber ausschließlich darauf limitiert sein:

1. Anlage in einen sicheren Betriebszustand bringen bzw. diesen trotz Fehlfunktion der (online)Messung bestätigen können
2. Austausch gegen Ersatzsensor und/oder –meßgerät
3. Reparatur des Messsystems
4. Periodischer Einsatz von Offline-Geräten zur Datenermittlung während Reparatur / Austauschphase
5. Bewertung bisheriger Daten anhand Plausibilitätsüberprüfung

Eine detaillierte Betrachtung dieser Punkte kann wie folgt aussehen:

1. Anlage in einen sicheren Betriebszustand bringen bzw. diesen trotz Fehlfunktion der Messung bestätigen können

Eine Fehlfunktion oder ein Ausfall eines Messgerätes zur Überwachung der Qualität des Wassers (qualitätsrelevant) ist nicht gleichbedeutend mit einer Verschlechterung des Wassers sofern das System als solches weiterhin normal funktioniert. Geeignete sinnvolle Maßnahmen zum Umgang mit einer solchen Situation sollten dennoch betrachtet werden.

Anders verhält es sich bei einer betriebskritischen Messung, welche zum Beispiel Anlagenteile wie Umkehrosmose, EDI oder Destille steuern. Dies können durchaus physikalische und für die Wasserqualität weniger bedeutsame Parameter sein wie z.B. Temperatur, Tankfüllstand, Druck oder Durchfluß (Volumenstrom).

Fällt eine für den sicheren Anlagenbetrieb notwendige Messung aus, so sollte die Anlage automatisch in einen sicheren Betriebszustand fahren, damit Schäden und/oder längere Ausfallzeiten des Systems verhindert werden. In aller Regel schaltet die Anlage oder die betreffende Komponente ab. Diese automatischen Betriebsweisen und Sicherheitsfunktionen können im Rahmen von FAT (Factory Acceptance Test) und SAT (Site Acceptance Test) bei einem neuen System sowohl simuliert als auch zum Teil real getestet werden. Bei qualifizierten Anlagenbauunternehmen sind diese Prozeduren heute standardisiert.

Ist eine Messung im Rahmen einer Risikobetrachtung weder als kritisch in Bezug auf die Anlagenfunktion noch für die produzierte Wasserqualität eingestuft, so kann eine formale Bestätigung der Fehlfunktion unter Einhaltung einer festgelegten erforderlichen Aktion ausreichend sein. Eine ausreichende Dokumentation mit Erläuterung des Vorgehens ist ratsam und erleichtert es, zeitlich zurückliegende Ereignisse

nachvollziehen zu können.

Beim Ausfall qualitätsrelevanter Messungen wie der Leitfähigkeits- oder TOC-Messung ist es von Vorteil, vorab geeignete Maßnahmen in einer SOP zu definieren und diese strikt einzuhalten.

2. Austausch gegen Ersatzsensor und/oder -messgerät

Störungen oder gar ein kompletter Ausfall eines Messgerätes können zu jeder Zeit auftreten (und sind nie ausgeschlossen). Es sollte daher das Ziel sein, geeignete Maßnahmen für einen raschen und problemlosen Austausch vorab zu definieren, möglichst ohne durch den Tausch den Betrieb des gesamten Systems zu beeinträchtigen. Ein Ersatzteil auf Lager zu haben kann hilfreich sein, sollte aber aufgrund der Bedeutung der Messung im Gesamtsystem betrachtet werden.

Periodischer, regelmäßiger Austausch eines Gerätes oder Sensors aufgrund von erwarteter Alterung oder erforderlicher Kalibrierung im Rahmen der Anlagenwartung kann sinnvoll sein, sollte aber in einer Risikobetrachtung diskutiert werden. Abzuwägen wären hier beispielsweise die Investitionskosten für Austauschgeräte gegenüber der Sicherung des Anlagenbetriebs.

Beim Messstellendesign ist es ratsam darauf zu achten, dass ein rascher und möglichst unkomplizierter Austausch erfolgen kann.

Ferner ist es sinnvoll zu beachten, dass für die Prozessanbindung nur standardisierte Verbindungen eingesetzt werden, damit eine Wiederbeschaffung nicht unnötig verzögert wird. Solche Verbindungen können u.a. sein: TriClamp®, Aseptikverbindungen nach DIN 11 864, etc.

3. Reparatur des Messsystems oder Teilen davon

Im Falle einer erforderlichen Reparatur von Messsystemen sollte auf entsprechende Dokumentation des Ereignisses geachtet werden. Was wurde warum repariert und was ergab die Analyse beim Hersteller (Root Cause Analysis).

War eine Reparatur erfolgreich und wirtschaftlich sinnvoll, kann dasselbe Bauteil nach entsprechender Prüfung wieder in die Anlage eingesetzt werden. Zu beachten ist hierbei, dass:

- qualitätsrelevante Messungen mit aktuellem Kalibrierzertifikat ausgestattet sind,
- betriebsrelevante und nicht kritische Messungen einwandfrei funktionieren.

4. Periodischer Einsatz von Offline-Geräten zur Datenermittlung während Reparatur / Austauschphase

Bei Ausfall von qualitätskritischen Messungen kann der alternative Einsatz eines (eventuell bereits vorhandenen oder ggf. gemieteten) Offline-Gerätes zur Überbrückung von Servicezeiten sinnvoll sein. Zu beachten gilt, dass das Offline-Gerät seitens des Messbereiches und der technischen Voraussetzungen und der Anwendung für die Applikation geeignet ist und aktuelle Kalibrierdokumente vorliegen.

Daten wie Gerätetyp, Seriennummer, etc. des Offline-Gerätes sollten zur Komplettierung der Anlagendokumentation erfasst und abgelegt werden.

Kapitel 4

Warn- und Aktions- limits

Generell gilt auch hier: Betrachtung eines solchen Einsatzes im Rahmen der Risikoanalyse sowie unter wirtschaftlichen und anlagenbetrieblichen Voraussetzungen.

5. Bewertung bisheriger Daten anhand Plausibilitätsüberprüfung

Online-Technologie erlaubt die nahezu lückenlose Überwachung vieler Anlagenparameter. Gerade für wichtige und besonders für qualitätsrelevante Parameter kann hier ein Datentrending hilfreich sein, um im Fall von Störungen oder gar Ausfällen der Geräte als Entscheidungshilfe für erforderliche Aktionen zu dienen.

Sollten die bisherigen Daten keinerlei Aufschluss über eine Anlagenfehlfunktion oder Qualitätsverschlechterung geben, so kann ein gewisser Zeitraum auch ohne den Einsatz der Online-Technologie und fehlende Messwerte überbrückt werden. In aktuellen Pharmakopöen sind keinerlei verpflichtende Aussagen hinsichtlich eines kontinuierlichen Monitorings beschrieben, obwohl dessen Vorteile auch hier gelistet sind.

Für alle wichtigen im Rahmen des Monitorings gemessenen Parameter, sowie für deren Trend, sollten geeignete Warn- und Aktionslimits definiert werden. Solche wichtigen Parameter sind z.B. die, deren Messung behördlich vorgeschrieben ist (Trinkwasserverordnung, Arzneibuch...) und die letztlich zur Freigabe des Wassers herangezogen werden.

Das Aktionslimit darf im Extremfall dem gesetzlich vorgeschriebenen Limit entsprechen. Das Aktionslimit darf aber nicht außerhalb des gesetzlich definierten Bereichs liegen.

Es kann ratsam sein, das Aktionslimit so festzulegen, dass es nicht mit dem behördlichen Limit zusammenfällt. z.B. weil bei der Verwendung des Wassers für ein bestimmtes Produkt ein Parameter strenger beurteilt werden muss als gesetzlich vorgeschrieben oder weil sich bei Langzeitbeobachtung des Wassersystems zeigt, dass ein Parameter permanent wesentlich besser liegt als das behördliche Limit erfordert.

Zusätzlich zu den Aktionslimits sollten Warnlimits definiert werden. Warnlimits sollten so festgelegt werden, dass rechtzeitig vor dem Erreichen des Aktionslimits Maßnahmen gesetzt werden können.

Die Monitoringergebnisse sollten von Zeit zu Zeit einer Trendbewertung unterzogen werden. Art der Durchführung und Frequenz sollten in einer SOP definiert sein.

Die Reaktionen auf Überschreitungen der Warn- oder Aktionslimits von Einzelwerten oder von Trends sollten ebenfalls in einer SOP festgelegt sein. In der SOP sollte auch speziell auf den Umgang mit wiederholten (Warnrenz-) Überschreitungen eingegangen werden. Maßnahmen für den Fall einer Warnrenzüberschreitung können sich an den Angaben in der USP (alert limit) orientieren.

Kapitel 5

Probenahme

Die Monitoringdaten sollten regelmäßig evaluiert werden. Dabei sollte auch bewertet werden, ob die bestehenden Warn- u. Aktionslimits für die Parameter und für deren Trends weiterhin sinnvoll erscheinen oder ob sie eventuell angepasst werden müssen.

Die Beurteilung der Wasserqualität erfolgt entweder durch online Messungen oder durch Zug einer Wasserprobe aus dem System. Da das entnommene Wasser zur Qualitätsbeurteilung des Wassersystems herangezogen wird, kommt den Probenahmen aus einem Reinstmediensystem eine besondere Bedeutung zu. Im Folgenden sollen die einzelnen Aspekte der Probenahme erläutert werden.

a) Planung

Um die Qualität eines Wassersystems beurteilen zu können sind bereits bei der Planung die notwendigen Probenahmestellen zu berücksichtigen. Diese beinhalten im Allgemeinen Probenahmestellen des Rohwassers, innerhalb der Wasseraufbereitung und im Verteilsystem + POU!

Des Weiteren können die Probenahmestellen nach „Routine-Monitoring Stellen“ und „technischen Probenahmestellen“ (für besondere Anlässe) unterteilt werden.

Bei der Planung der Probenahmestellen sind auch unterschiedliche Anlagenfahrweisen (Sanitisierung, Außerbetriebnahmen) zu berücksichtigen.

Es haben sich folgende Probenahmestellen bewährt:

Ort
Wasser am Anlageneingang
Hinter jeder Aufbereitungsstufe einer Anlage
Am Anlagenausgang
Lagertanks
Rücklauf der Ringleitungen
Pumpen (bei Pumpenwechsel)
Loopventil / Point of Use

Bezüglich der Beprobung der Wasseraufbereitung und des Monitoring der Wasserqualität lassen sich folgende Aussagen treffen:

Eine Aufbereitungsanlage wird für eine definierte Rohwasserqualität geplant. Änderungen der Rohwasserqualität haben Auswirkungen auf die Funktionalität der Anlage. Es genügt dabei nicht, die Rohwasserqualität des Lieferanten (Stadtwerke o.ä.) heranzuziehen, da das werkseigene Netz diese Qualität auch beeinflussen kann. Daher sind regelmäßige

Analysen der Rohwasserqualität zu empfehlen, auch um eine fundierte Datenbasis bezüglich des Anlagenverhaltens (Einflüsse von Rohwasserschwankungen auf die Anlage) zu erhalten.

Die Aufbereitungsstufen verbessern schrittweise die Wasserqualität bis zum Anlagenausgang. Auch wenn am Ende die Qualität am Anlagenausgang die entscheidende Qualität ist, macht es Sinn, hinter den jeweiligen Aufbereitungsstufen Proben zu ziehen. Diese Proben dienen insbesondere dazu, eine Veränderung in der Anlage frühzeitig zu bemerken und darauf reagieren zu können. Diese Probenahmestellen müssen für jede Anlage individuell festgelegt werden. Des Weiteren sollten diese Probenahmestellen nicht als Routine-Messstellen im Rahmen eines GMP-konformen Monitorings verstanden werden, sondern als Probenahmestellen für die Statuserhebung des Anlagenzustandes. Die im folgenden genannten Probenahmestellen haben keinen Anspruch auf Vollständigkeit:

- Anlageneingang
- Hinter einer Enthärtung
- Hinter einem Mischbett-Ionenaustauscher (= Vollentsalzung)
- Hinter einem Aktivkohlefilter
- Hinter einer UV-Lampe
- Hinter einer Osmose
- Hinter einer EDI
- Hinter einer UF
- Am Ausgang einer Destillationsanlage

b) Design

Die Probenahmestellen sind so zu planen und zu gestalten, dass eine Probenahme ohne Gefährdung des Personals und ohne Beeinträchtigung der Wasserqualität möglich ist. Dies bedeutet, dass die Probenahmestellen den technischen Anforderungen des Wassersystems entsprechen sollten. Insbesondere gilt dies für die Entleerbarkeit und Spülbarkeit der Probenahmeleitung. Für den Probenzug ist eine Spülung der Leitung mit dem zu beprobenden Wasser vorzusehen, entsprechende Abflüsse müssen vorhanden sein. Weiterhin sollte das Abwassersystem mit dem ggf. heiß gelagerten und verteilten Pharmawasser umgehen können.

Die Probenahmestelle sollte die Wasserqualität am Probenahmeort unverfälscht wiedergeben können. Dies bedeutet, dass sie so zu gestalten ist, dass beim Probenziehen möglichst gleiche Verhältnisse herrschen wie bei der Entnahme für den Prozess bzw. dass störende Umwelteinflüsse (Staub, Lösungsmittel, Desinfektionsmittel) weitgehend ausgeschlossen werden können. In Zeiten der Nicht-Benutzung darf die Probenahmestelle ihre qualitativen Eigenschaften nicht einbüßen (Korrosion, Stagnation und Verkeimung von Wasser-Resten in der Leitung). Ggf. ist das Leerlaufen der Probenahmeleitung durch eine Zwangsbelüftung zu ermöglichen.

Der Volumenstrom aus der Probenahmestelle sollte vom Bediener z.B. durch ein Membranventil eingestellt werden können. Die

Probenahmestellen müssen leicht zugänglich und gefahrlos zu bedienen sein, dies gilt insbesondere für heissgelagerte Medien.

c) Flexible Anschlüsse

Werden Behälter durch flexible Anschlüsse mit dem Wassersystem verbunden, so ist der Probenahmeort das Ende des flexiblen Anschlusses (Schlauch). Dies bedeutet, dass die Qualität des Schlauches (seine Reinigung) und des Anschlusses (Handling in der Umgebung) mit in die Beurteilung des Wassersystems einfließt. Der Gestaltung und Planung einer Probenahmestelle mit flexiblen Anschlüssen kommt daher eine besondere Bedeutung zu (kein stagnierendes Wasser). Sie muss sorgfältig geplant und die Probenahme eingehend geschult werden.

d) Probenzug

Durch die Probenahme, dem anschließenden Transport und der nachfolgenden Aufbereitung darf es zu keiner Beeinflussung der Wasserqualität kommen. Des Weiteren sind die Proben verwechslungsfrei zu kennzeichnen, um eine nachfolgende Zuordnung der ermittelten Qualität zum System zu ermöglichen. Daraus ergeben sich Forderungen für die Probenahme:

e) Das Probenahmegefäß

Darf aufgrund seiner Beschaffenheit (chemisch und physisch inert gegenüber dem Wasser) und Verarbeitung (Reinigung, Sterilisation, Verschluss) keinen Einfluss auf die Probe haben. Es muss eindeutig beschriftet sein, sich dem Probenahmeort und –zeitpunkt zuordnen lassen.

f) Der Probenehmer

Muss aufgrund seiner Qualifikation, Schulung, der Umgebung und seiner Kleidung in der Lage sein, die Probe zu ziehen ohne dass die Umgebung oder er selbst einen verändernden Einfluss auf die Probe haben. So sind ggf. während der Probenahme Handschuhe zu tragen (Einfluss von Handcreme und Hautschuppen) und das Sprechen hat zu unterbleiben (Schleimtropfen). Weiterhin darf das Probenahme-Gefäß nur solange geöffnet bleiben, wie es die Probenahme erfordert.

g) Der Transport

Die Probe ist nach Probenahmezug möglichst umgehend der Analyse zuzuführen. Sie darf während des Transports nicht in ihrer qualitativen Eigenschaft beeinflusst werden. Verwechslungen sind durch Beschriftungen auszuschließen.

h) Die Analyse

Die Probe ist durch geeignete Verfahren in ihrer Zusammensetzung zu analysieren. Die Analyseergebnisse müssen sich der jeweiligen Probe zweifelsfrei zuordnen lassen. Werden Probenahmefehler entdeckt, so sind deren Ursachen zu finden und abzustellen, um zukünftige Fehler

Kapitel 6

TOC Messung

dieser Art auszuschließen.

Die TOC-Messung in pharmazeutisch genutztem Wasser unterliegt Kriterien, welche von internationalen Arzneibüchern oder Pharmakopöen (USP/EP) festgelegt sind. Basierend auf diesen Minimalkriterien sind folgende wichtige Punkte zu beachten und diskutieren:

- Ein Systemeignungstest (engl. System Suitability Test [SST]) des verwendeten On- oder Offline-Gerätes in regelmäßigen Abständen ist zwingend durchzuführen. Hierbei wird das Oxidationsprinzip überprüft und die ermittelten Resultate in der Anlagendokumentation abgelegt. Sinnvolle SST-Intervalle können sein: 1-2 mal pro Jahr (einhergehend mit einer Kalibrierung), mindestens aber vor und nach Wartungsaktivitäten, die Einfluss auf das Oxidationsprinzip haben können (z.B. Tausch der UV-Lampe). Eine höhere Testfrequenz (kürzeres SST-Intervall) kann vom Anwender festgelegt werden.
- Bei Auswahl eines TOC-Messgerätes ist die Eignung der Technologie für den gewünschten Einsatzzweck zu prüfen und belegen. Umschliesst die Verwendung des Gerätes unterschiedliche Wasserqualitäten, so sollte die Eignung dafür sichergestellt und ggf. dokumentiert werden.
- Soll ein TOC-Messgerät für die USP-/EP-relevanten Messungen in Purified Water (PW) oder Wasser für Injektionszwecke (Wfl) eingesetzt werden, so muss sichergestellt werden, dass die ausgewählte Messtechnik mindestens den hierfür geltenden Kriterien des USP-Monographen <643> und/oder des EP-Monographen 2.2.44 entspricht.

Die Versionen beider Monographien sind in ihrer jeweils aktuellen Form zu verwenden.