

---

# ISPE Fachdiskussion

Pharmawasser und -dampf

---

## HPW als Alternative zu WFI – letzte Stufe Ultrafiltration (UF) oder Destillation?

---

### ISPE rCoP D/A/CH Gruppe

Kontaktadresse: Rolf Sopp  
ISPE Affiliate Manager (D/A/CH) Deutschland / Österreich / Schweiz

[Rolf.Sopp@ispe-dach.com](mailto:Rolf.Sopp@ispe-dach.com)

---

Die 5. Fachdiskussion der rCoP für Pharmawasser und –dampf hatte zum Thema:

„HPW als Alternative zu WFI“ Schwerpunkte hierbei waren:

- Richtlinien-Checkliste, Basisdaten, sinnvolle URS-Designpunkte, GMP- und wirtschaftliche Aspekte für die Planung & Auslegung von Reinstwasser-Systemen.
- Anforderungen an Erzeugeranlagen zur Herstellung von Reinstwasser und Reinstdampf
- Anforderung an Lager- & Verteilsysteme aus der Sicht der Betreiber und der Behörde

An der Fachdiskussion nahmen ca. 25 Fachleute aus verschiedenen relevanten Industrie- und Dienstleistungsbereichen, wie z.B. aus Anlagenbau, Anlagenplanung, Behörden, Messgerätheherstellung, Anlagenwartung, Beratung, Qualitätskontrolle und Pharmaproduktion teil. Alle Teilnehmer arbeiteten aktiv im Workshop aller Themenbereiche mit.

In dieser Zusammenfassung werden die Diskussionsinhalte und –resultate dargestellt. Sie können als Empfehlungen oder Leitfaden genutzt werden. Bei den dargestellten Sachverhalten handelt es sich um Beobachtungen, Erfahrungen und Überlegungen möglicher Ursachen und deren Lösungen.

---

---

## Kapitel 1:

# Risikobetrachtung, Monitoring, Note for Guidance, Rohwasser

---

## Risikobetrachtung

Folgende Themen sollten im Rahmen der Risikobetrachtung berücksichtigt werden:

- **Wartung / Instandhaltung**
  - Schulung von internen und externen Abteilungen / Personal (z.B. Hygiene, Sicherheit, Technik).
- **Monitoring**
  - Es sollte eine der Anlage entsprechende Sanitisierungsmethode festgelegt werden
- **Anlagentechnik – Was sollte man beachten?**
  - Betriebsweise: Heiss / kalt,
  - Dimensionierung der Rohrsysteme (Überdimensionierung vermeiden, z.B. Fließgeschwindigkeit  $Re > 8000$ ),
  - Probenahmestelle nach jeder Verfahrenstufe.
- **Probleme im Herstellungsprozess (Arzneimittel) – Destillations, Membranverfahren**
  - z.B. Schwankungen innerhalb bestimmter Betriebsparametern
    - Mögliche Gründe:
      - Wärmetauscher könnte defekt sein,
      - Destille schlämmt nicht ab,
      - Defekte Kondensatableiter,
      - Ungenügende Überwachung der Füllstände innerhalb der einzelnen Kolonnen.
- **UF – Membran – Laufende Überprüfung der Funktion**  
Monitoringmethode zur Überwachung der Module
  - Alarmgrenzen festlegen,
  - Integritätstest.
- **Personalsicherheit und Umweltschutz**
- **Definition des Qualifizierungsumfang, je nach Risiko.**

## Monitoring

Folgende Punkte können im Zusammenhang mit dem Monitoring relevant sein:

- **Basis, z.B.:** Guide to inspections of high purity water systems (FDA, 1993))
- **Externe Einflüsse auf die Trinkwasserqualität**
  - Starker Regen (Wetter generell)
  - Hochsommer (steigende Temperaturen im Trinkwasser)
  - Rohrbauarbeiten und Desinfektionen im öffentlichen Trinkwassernetz
  - Verschiedene Wasserquellen
  - Rohrqualitäten des Trinkwassers auf dem Gelände
- **Analysendaten sollten über mindestens 1 Jahr gesammelt werden**
  - Diese Daten dienen als Grundlage für die Anlagenauslegung.

- Wichtige Parameter: Ionen, pH-Wert, CO<sub>2</sub>, SiO<sub>2</sub>, Temperatur, Keime, Pyrogene und Eisen.
- Risikoanalyse in der festgehalten wird, welche Parameter zusätzlich zur Trinkwasseranalyse des Versorgers getestet werden sollen = empfohlen z.B. Leitfähigkeit, Kolloid-Index, Kieselsäure.
- Kontakt zu lokalem Trinkwasserversorger anstreben , um z.B. rechtzeitig Informationen über Arbeiten am Trinkwassersystem zu erhalten (z.B. Stosschlorungen).
- Regelmäßige Evaluierung der Ergebnisse
  - Basierend auf Erfahrungswerten kann die Testfrequenz angepasst werden (Achtung: bei kritischen „Points of Use“ ein adäquates Mindestmaß an Tests nicht unterschreiten)

---

## Note for Guidance on Water for Pharmaceutical Use (EMA) / Interne Standards

Es sollte eine Risikoanalyse erstellt werden, in welcher die erforderliche Wasserqualität für den jeweiligen Herstellungsprozess festgelegt wird. Eine Anlehnung an die „Note for Guidance on Water for Pharmaceutical Use“ der EMA wird empfohlen.

### Rohwasser

*Siehe auch Newsletter MONITORING.*

Da Membranverfahren in aller Regel recht empfindlich gegenüber oxidativen Substanzen sind, sollten vor Membranverfahren keine Oxidationsmittel zur Desinfektion eingesetzt werden bzw. sollten diese vor dem membranbasierten Aufbereitungsschritt wieder entfernt werden.

Bei Chlor ist zur Entfernung die Dosierung von Bisulfit verbreitet. Alternativ kann je nach Wasserqualität auch Aktivkohle oder UV-Bestrahlung (Spezialanwendung) zur Chlorentfernung genutzt werden.

Für den verlässlichen Betrieb von Membranverfahren ist die Einhaltung einer bestimmten Speisewasserqualität erforderlich.

Folgende Parameter sollten beispielsweise vor einer Umkehrosmose mit einer Anlagenausbeute von 80% eingehalten werden:

SDI(15min) < 3 %/min; SiO<sub>2</sub> < 20 mg/l , Gesamthärte < 0,1 °dH

Oxidationsmittelfrei (0,05 mg/l, übliche Nachweisgrenze)

---

## Kapitel 2:

### UF-Qualitäten auf dem Markt

---

Dieser Abschnitt fasst zusammen, nach welchen Merkmalen die UF am Markt eingeteilt werden können. Je nach Anwendungsfall sollte die UF vor der Anschaffung entsprechend spezifiziert werden.

Die hier erwähnten Merkmale können dafür als Anhaltspunkte verwendet werden.

Siehe Kapitel Nr. 4 - Empfehlung der zu erfüllenden Anforderungen von Hohlfasern, welche in HPW-Systemen eingesetzt werden sollten.

#### Trennprinzip:

- ➔ Druckgesteuerte Filtration mit der Möglichkeit zum „dead end“ oder „cross flow“ (querstrom) - Betrieb (querstrom bevorzugt - Siehe Kapitel Nr. 4 - Empfehlung der zu erfüllenden Anforderungen von Hohlfasern, welche in HPW-Systemen eingesetzt werden sollten).

#### Leistungsmerkmale:

- ➔ Ausreichende Pyrogenabscheidung
  - Der Cut-Off wird meist angegeben in kD (üblicherweise 6 kD oder 10 kD) (siehe Kapitel: UF-Modul-Konstruktion und technische Anforderungen)
  - Endotoxine haben eine Molekülgröße > 20 kD
- ➔ Endotoxinabscheidung zur Sicherstellung einer Konzentration unter 0,125 EU/ml im Permeat ist möglich (Limit in der aktuellen EP, USP und JP ist <0,25 EU/ml)
- ➔ Integritätstest
- ➔ Methode: Pinhole-Test (siehe Kapitel: UF-Modul-Konstruktion und technische Anforderungen)
- ➔ Alterungsbeständigkeit:  
Im Lauf des Gebrauchs können z.B. folgende Alterungserscheinungen auftreten:
  - Faserbruch
  - Änderung des Cut-Off (ab einem Einsatz von 3 Jahren eine spürbare Änderung des Cut-Off möglich)

Die Alterung wird maßgeblich durch die eingesetzte Sanitisierungsmethode beeinflusst (z.B. auftretender Wärmestress bei heißen Sanitisierungsmethoden oder Wechselwirkung mit den Chemikalien bei chemischer Desinfektion/Reinigung)

#### Modultypen:

- ➔ Wickelmodul
- ➔ Plate & Frame (Kassetten)
- ➔ Hohlfasermodule

Merkmale und Vorteile gegenüber Wickelmodulen und Kassetten (Siehe auch Kapitel UF-

Konstruktion):

- Gutes Hygiene-Design (keine nicht durchspülten Bereiche)
- Sehr gute Reinigbarkeit
- Geringerer Energieverbrauch bei gleicher Permeatproduktion
- Hohe chemische Beständigkeit
- Größere Filterfläche in Relation zu den Gesamtabmessungen
- Geeignet für die Abtrennung von kleinen Feststoffen
- Gute Skalierbarkeit (gut geeignet für einen allfälligen Ausbau der Gesamterzeugungsanlage)

→ Durchmesser

Die Module sind in verschiedenen Durchmessern erhältlich.

→ Hohlfaserausführung

Die Hohlfasern sind in unterschiedlichen Ausführungen erhältlich:

- Doppelschichtige Hohlfaser (Höhere Sicherheit bei Defekt. Siehe auch Kapitel UF-Konstruktion)
- Einschichtige Hohlfaser (bei dieser Konstruktionsweise ist die Außenschicht ein Trägermaterial ohne Wasserreinigungsfunktion)

Die Faserfassung sollte dabei bevorzugt durch Eingießen ins Modulrohr (=eingefasste Sektion) gedichtet werden und die Flussrichtung im Betrieb sollte von innen nach außen sein. Siehe auch Kapitel UF-Konstruktion.

→ Sanitisierung

Die Module sind je nach Bauart und Ausführung für unterschiedliche Sanitisierungsmethoden konzipiert:

- Dampfsanitisierung
- Heisswassersanitisierung
- Chemische Sanitisierung (zulässige Chemikalien und Reinigungslösungen sollten vom Lieferanten bekanntgegeben werden)

## Materialien / Werkstoffe:

Membranen können u.a. aus folgenden Materialien gefertigt werden:

- Polyacrylnitrile (PAN)
- Polysulphone (PS)
- PVDF
- Polyolefin
- Polyamid
- Keramik

Bei UF-Membranen für HPW-Anwendung ist die Ausführung in Doppelskin-Bauweise aus PS Stand der Technik.

→ Betriebstemperatur

Module sind für den Betrieb als Kaltsystem, aber je nach Angaben der Hersteller, auch für den Heißbetrieb geeignet.

Die Module sind je nach Bauart und Ausführung für unterschiedliche Sanitisierungsmethoden konzipiert bzw. erhältlich. Es sollte damit gerechnet werden, dass der Betrieb bei höheren Temperaturen die Lebensdauer der Module durch den Wärmestress verkürzt.

Typische Temperaturbereiche sind:

- Heißwassersanitisierung 80 – 90°C (vorübergehende Einwirkungsdauer)
- SIP 121 °C / dp 100 mbar (nur vorübergehende Einwirkungsdauer vorgesehen; dennoch muss mit massiver Verkürzung der Modul-Lebensdauer auf z.B. < 3 Jahre gerechnet werden)
- Dauerbetrieb 80°C (maximale Temperatur für diese Betriebsweise, je nach Herstellerangaben)

Der Verringerung der Lebensdauer der Module bei Heißbetrieb steht die höhere Anfälligkeit für mikrobiologisches Wachstum im Fall eines Kaltbetriebes gegenüber.

---

## Kapitel 3:

### Sanitisierung UF

<u>Heißwassersanitisierung der Ultrafiltrationsmodule</u>	
Motivation	<p>Nachhaltige Sicherstellung der geforderten mikrobiologischen Wasserqualität und Gewährleistung der Funktion der einzelnen Anlagenteile / Module bei gleichbleibendem Energieeintrag.</p> <p>Des Weiteren muss nach einer Öffnung des Systems (z.B. durch Wartungs- und Instandhaltungsarbeiten, sonstige Reparaturarbeiten) sichergestellt sein, dass durch die Umwelt eingetragene Kontaminationen (z.B. in Form von Partikeln und/oder Mikroorganismen) sicher entfernt werden.</p>
Zyklen / Frequenz	<p>Zyklen sollten im Vorfeld, während der Qualifizierung, spätestens jedoch mit Abschluss der PQ festgelegt werden.</p> <p>Durch ein akribisches Monitoring (sinnvoller Musterzugszyklus – z.B. 1 x pro Woche) können auch, mit zunehmender Erfahrung, die Sanitisierungszyklen angepasst werden.</p> <p>In der Regel werden für Wasseranlagen die Frequenzen einer Heißwassersanitisierung von mindestens 1 mal pro Jahr (nach einer Wartung und Instandhaltung) bis zu quartalsweise, auch in Abhängigkeit der Speisewasserqualität gewählt.</p>
Umfang	<p>Prinzipiell sollte das Gesamtsystem (Enthärtung, Umkehrosmose, Membrantentgasung, Elektrodeionisation und Ultrafiltration) heißwassersanisierbar sein. Es wird davon abgeraten die Ultrafiltration einzeln zu sanitisieren.</p> <p>Es sollte immer mindestens von der Umkehrosmose bis einschliesslich Ultrafiltration in einem festgelegten Zyklus heißwassersaniert werden. Die Enthärtung ist separat zu betrachten und hat wesentlichen Einfluss auf die mikrobiologische Speisewasserqualität vor der Umkehrosmose. Die Sanitisierung der Enthärtung erfolgt in aller Regel in kürzeren Intervallen.</p>
Zeit und Temperatur	<p>Eine Mindesttemperatur von 75°C an der kältesten Stelle im System (normalerweise gemessen vor dem Wärmetauscher) sollte mindestens 60 Minuten gehalten werden (Gängige Praxis).</p> <p>Nach dem Stand der Technik darf die Temperaturrampe bei Membransystemen maximal 2°C pro Minute betragen (aufheizen sowie auch abkühlen – als Start- bzw. Endtemperaturen werden hier die normalen Betriebstemperaturen der Wasseraufbereitung gesehen).</p>

<p>Weitere Maßnahmen (vor und nach einer Heißwassersanitisierung)</p>	<p>Maßnahmen <u>vor</u> einer Heißwassersanitisierung:</p> <p>In bestimmten Fällen (bei starker Verunreinigung oder Biofilmbildung) können zusätzliche Maßnahmen wie z.B.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ das Vorspülen durch Reduzierung des Wirkungsgrades oder</li> <li>▪ eine chemische Behandlung/Reinigung</li> </ul> <p>einen Vorteil bringen und so das Anbacken der vorhandenen Verunreinigungen an die Module durch die hohe Temperatur während einer Sanitisierung verhindern. Z.B. sind Module aus PS-Fasern mit vielen Reinigungsverfahren kompatibel und könnten z.B. mit 5000 ppm Natriumhypochlorit oder 4 % Natriumhydroxid gereinigt werden.</p> <p>Maßnahmen <u>nach</u> einer Heißwassersanitisierung:</p> <p>Je nach Menge des Wasserverwurfs während der Abkühlphase kann mit Beendigung der Heißwassersanitisierung ein weiterer Spülschritt von Vorteil sein (Verwurf über die Konzentratseite der Ultrafiltration).</p>
<p>Ziel und Zweck einer Heißwassersanitisierung</p>	<p>Entfernung von eingetragenen Verunreinigungen aus der Umgebung sowie von evtl. vorhandenen Wasserkeimen (z.B. Pseudomonas aeruginosa).</p>
<p>Abschließende Kontrolle</p>	<p>Um den Erfolg einer Heißwassersanitisierung nachweisen zu können, wird mit Abschluss dieser die Durchführung einer Probennahme empfohlen (diese kann z.B. auch am Folgetag durchgeführt werden, sollte aber vor Verwendung des Wassers für die Produktion erfolgen - es könnte durch die Sanitisierung zu einem Schaden bei einem Modul gekommen sein.)</p>



## Kapitel 4:

### UF-Modul-Konstruktion und technische Anforderungen

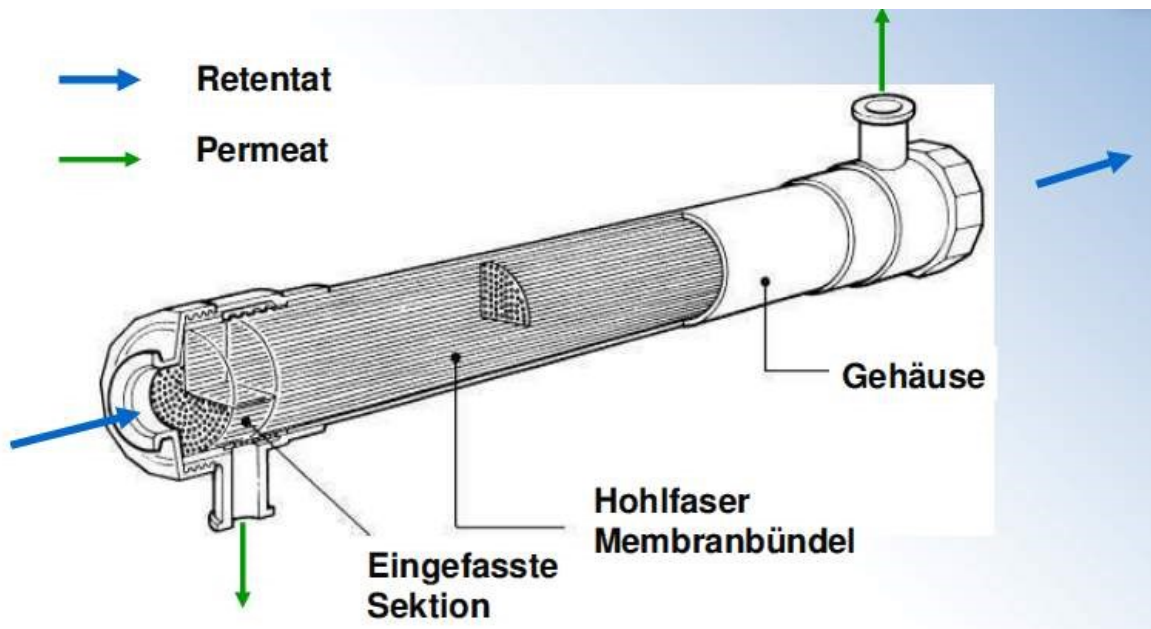
Für die Konstruktion von UF können folgende Modulbauarten zum Einsatz kommen:

Modulbauarten:

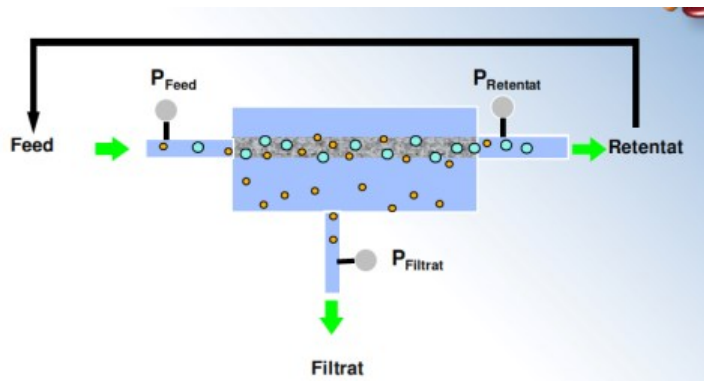
- Wickelmodule
- Plate and Frame (Kassetten)
- Hohlfasermodule

Bevorzugt sollte für UF der Hohlfaser-Typ verwendet werden (siehe unten unter den Hinweisen für die Planung einer Neuanlage). Daher geht dieses Kapitel in erster Linie auf den Holfasertyp ein:

#### Aufbau eines Hohlfasermodules



## Typischer Aufbau von Querstromsystemen (QS)



- QS können im Modus Innen→Aussen oder Aussen→Innen betrieben werden
- QS sind rückspülbar wenn Double-Skin Membranen verwendet werden

### Folgende Anforderungen sollten Hohlfasern erfüllen, die in HPW-Systemen eingesetzt werden sollen:

- Ausreichende Abreinigung von Pyrogenen
- Molekular Weight Cut-Off MWCO von 6 kD bzw. 10 kD, je nach Definition  
Zu beachten dabei:
  - Es gibt derzeit kein einheitliches Testverfahren auf dem Markt
  - Die Werte sind u.a. Druck- und Durchflussabhängig
- Die eingesetzten Kunststoffe sollten USP Klasse VI entsprechen (Class VI-121°, wie in der aktuellen USP <88> "Biological Reactivity Tests, in Vivo" angegeben)
- Die im Zuge der Herstellung der Membranen zum Einsatz kommenden Substanzen sollen dem US CFR Band 21, Abschnitte 170-189 entsprechen. In den Abschnitten werden zahlreiche Substanzen aufgeführt, welche keinesfalls verwendet werden dürfen.
- Niedriger Gehalt an extrahierbaren Bestandteilen.
- Hohe chemische Kompatibilität mit möglichst vielen Reinigungs- und Desinfektionsmitteln.
- Thermische Beständigkeit.

### Das Modul sollte auf Integrität testbar sein. Beim Hohlfasermodul kann ein Integritätstest nach folgendem Prinzip durchgeführt werden:

- Die hier beschriebene Testmethode ist ein Gasdiffusionstest der auch als „Pin Hole Test“ bezeichnet wird:
- Das gespülte Element wird mit Gas beaufschlagt (üblicherweise mit Druckluft oder Stickstoff)
- Ein Gasdurchtritt durch die Membran, erkennbar an der Bildung von Blasen oder Blasenketten, zeigt einen Defekt bzw. ein Pinhole an einem oder mehreren Fasern an.
- Die Druckbeaufschlagung erfolgt auf der Feed-Seite.
- Der Test erfolgt auf der Permeat-Seite.
- Typische Testdauer: 2 Minuten.
- Der Pinhole-Test kann auch automatisiert werden.
- Man sollte, z.B. bei Risikoabschätzungen, bedenken, dass der Pin Hole Test keinen Beweis für

den Cut-Off (z.B. 6 kD oder 10 kD) liefert.

Welche Merkmale von Lieferanten berücksichtigt werden sollen ist hier am Beispiel der Microza SIP/VIP Module angeführt:

Membranmaterial:	Polysulfon
Gehäusematerial:	Polysulfon
Vergussmasse:	Epoxidharz
MWCO:	6 kD
Max. kontinuierliche Temp:	80°C
Max. Sanitisierungstemp:	95°C
Dampfsterilisationsbedingungen:	121 °C / 100 mbar
Membrantyp:	Double Double-Skin Membran

Die Lieferanten von UF-Modulen sollten den Betreibern folgende Angaben und Anleitungen zur Verfügung stellen:

- Die Betriebsparameter, die zur Erreichung des besten Cut-Off eingehalten werden müssen.
- Ausgearbeitete Anleitungen zu folgenden Vorgängen:
  - Test für die Cut-Off Bestimmung
  - Sanitisierung
  - Vorgehen bei einer Wiederinbetriebnahme

Bei der Planung von Neuanlagen wird die Einhaltung bzw. Berücksichtigung folgender Punkte empfohlen:

- Es sollten Hohlfaser- und keine Wickelmodule verwendet werden (Grund: Bei Wickelmodulen ist kein Integritätstest möglich und es gibt nur eine trennaktive Schicht). Weitere Vorteile eines Hohlfasermoduls sind unter dem Kapitel "UF-Qualitäten am Markt" angeführt.
- Es sollten Module mit doppelt asymmetrischer Membran verwendet werden.(Grund: Höhere Sicherheit bei Defekt einer Membranschicht.)
- Stand der Technik bei der Strömungsrichtung ist von innen nach aussen, daraus ergibt sich eine höhere Sicherheit. Die Faserfassung sollte in das Modulrohr vergossen sein. Das entspricht dem Bereich der eingefassten Sektion in der Zeichnung oben. (Grund: Dies hat zum einen den Vorteil einer sichereren Abdichtung zwischen Speisewasser und Permeat zum anderen wirkt es sich auch positiv auf die Lebensdauer und Wartungsfreiheit der Module aus).
- Den Transmembrandruck berücksichtigen und die Anlage so auslegen, dass der Betrieb unter passender Druckbedingungen (Druckhöhe, Vermeidung von Druckschlägen) erfolgen kann.
- Auf Betriebsmöglichkeit mit geeigneter Überströmung achten. Die richtige Einstellung dieses Betriebsparameters trägt zur Unterdrückung von Ablagerungen bei, wie z.B. Biofilm.
- Betriebsmodus im Low Cross Flow (Ausbeute ca. 90 %) anstreben (dieser Betriebsmodus trägt zur Vermeidung der Biofilmbildung bei)

---

## Kapitel 5:

### UF - Lebensdauer

---

#### Einflussparameter

Zu den Einflussgrößen, welche die Lebensdauer einer Ultrafiltrationsmembran signifikant beeinflussen können, zählen die im Folgenden aufgelisteten Parameter. Dennoch ist von Fall zu Fall zu überlegen, ob weitere lokale Einflussparameter am Einbauort eine Rolle spielen können. Dies kann beispielsweise bereits im Rahmen einer Risikoanalyse vorab diskutiert und bewertet werden.

#### Lagerdauer der UF-Module

Hier sollte der Hersteller der Module Auskunft geben können. Zum Beispiel anhand der Batch- oder Seriennummer und eines darauf referenzierenden Belegs des Herstelldatums. Zudem sollte eine Angabe über die maximale Lagerdauer sowie dafür geeignete Umgebungsbedingungen in der Begleitdokumentation eines jeden Moduls, mindestens aber einer Verpackungseinheit enthalten sein. Diese Angabe sollte wenigstens eine Aussage über die Lagertemperatur sowie über die Konservierung beinhalten.

#### Hitzestress

Sowohl eine kontinuierliche als auch eine zyklische Beaufschlagung mit Hitze (Temperaturen grösser als die vom Hersteller spezifizierte Betriebstemperatur) beeinflussen die Lebensdauer des Moduls hinsichtlich Trenngrenze und Materialstabilität. Dieser Einflussfaktor sollte bedacht werden, sodass z.B. die Anzahl von Heißwasser-Sanitisierungen auf ein notwendiges Minimum beschränkt wird. Auch die Aufwärm- und Abkühlphase sollte sehr schonend durchgeführt werden. Im Allgemeinen kann eine Ultrafiltrationsanlage durchaus bei Temperaturen von ca. 20-25 °C oder darunter betrieben werden. Jedoch ist dabei zu beachten, dass - ähnlich wie bei Umkehrosiose-Membranen- die Temperatur einen nicht unerheblichen Einfluss auf die Ausbeute und Trenngrenze der Ultrafiltration haben kann. So ist bei niedrigen Temperaturen die Trenngrenze im Allgemeinen besser bei allerdings verringerter Ausbeute.

#### Einsatz von Chemikalien

Auch der Einsatz von Chemikalien zur Zwischenkonservierung bei längerem Stillstand oder zur Sanitisierung kann die Lebensdauer beeinträchtigen. Hier sollte mit dem Modulhersteller geklärt werden, wie, mit welchen Chemikalien und welchen Konzentrationen hier vorgegangen werden kann. Ziel sollte dabei sein, so wenig wie möglich aber so viel wie nötig einzusetzen.

#### Betriebsbedingungen

Von entscheidender Bedeutung für die Lebensdauer eines Ultrafiltrationsmoduls sind die Bedingungen, denen das Modul im Betrieb kontinuierlich ausgesetzt ist. Neben der Betriebstemperatur sind hier vor allem die Druckverhältnisse und der Durchfluss zu nennen. Je „sanfter“ das Modul an- bzw. abgefahren wird, desto positiver wirkt sich dies für die medienberührenden Materialien der UF-Membran und des Stützgerüsts sowie deren Aufhängung im Modul aus. Druckschläge sind daher möglichst zu vermeiden. Ferner sollten unbedingt die Angaben der technischen Spezifikation des UF-Modulherstellers hinsichtlich des maximal zulässigen Drucks sowie des maximalen Transmembrandruckes beachtet werden. Diese können

entweder beim Modullieferanten erfragt oder dessen technischem Datenblatt entnommen werden.

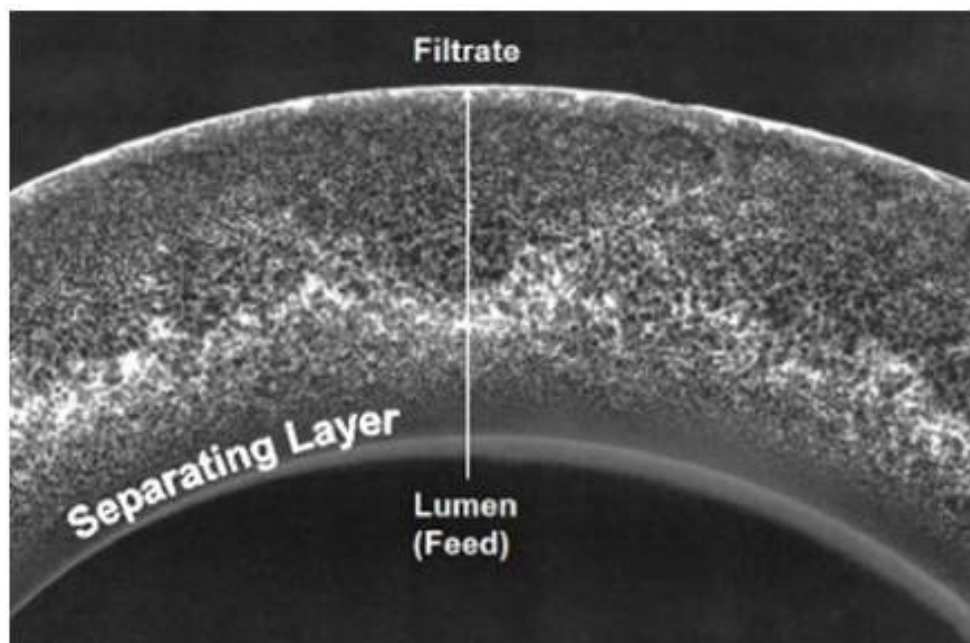
## Vorgeschaltete Aufbereitungsstufen

In einer Wasseraufbereitungsanlage zur Herstellung von HPW/WFI können zusätzliche Aufbereitungsprozesse in Kombination mit einer Ultrafiltration verwendet werden, um das gewünschte Resultat, hochreines Wasser mit WFI-Qualität nach geltendem Standard der Pharmakopöen, herzustellen. Bei der Auswahl und beim Betrieb dieser Prozessschritte, wie z.B. einer Umkehrosmose oder EDI, sollten die Betriebsbedingungen der Ultrafiltration berücksichtigt werden. Hier gilt es, die Ultrafiltration in ihren idealen Bedingungen zu betreiben, um einer vorzeitigen Alterung durch falschen Temperaturbereich, unangepasste Chemikalien sowie auch zu hohem Druck (Transmembrandruck) oder Durchfluss entgegenzuwirken.

Erfahrungswerte von Betreibern solcher Ultrafiltrationsanlagen im pharmazeutischen Umfeld haben gezeigt, dass bei entsprechender Fahrweise des Prozesses eine Lebensdauer von ca. 5 Jahren zu erreichen ist. Dies berücksichtigt besonders den hier diskutierten Einsatz als letzte Aufbereitungsstufe in der Kette der Verfahrenskombination zur HPW- bzw. WFI-Herstellung.

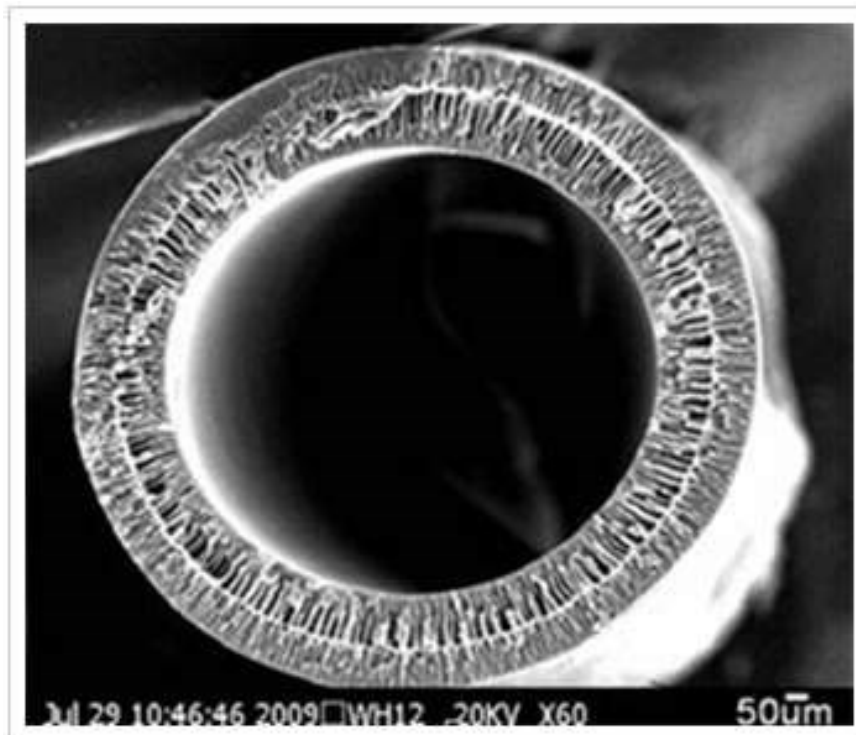
Zusatzinformationen zu Ultrafiltrationsmodulen:

**Bild 1:** Querschnitt durch eine Hohlfaser eines Ultrafiltrationsmoduls. Das gezeigte Beispiel stellt eine einwandige Hohlfaser mit Anströmung von innen nach aussen.

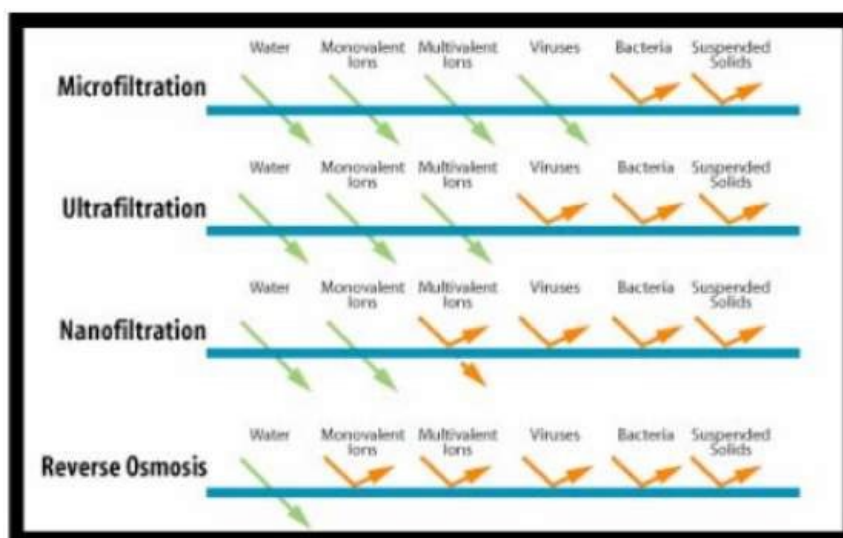


**Bild 2:** Dieses Bild zeigt die zu bevorzugende Variante des Doppelwand-Moduls mit einer

Trennmembran innen und aussen. Die Struktur zwischen den Membranen dient allein als Stützgerüst.



**Bild 3:** Übersicht der Membran- und Kerzenfiltrationsprozesse und deren Trenngrenzen.

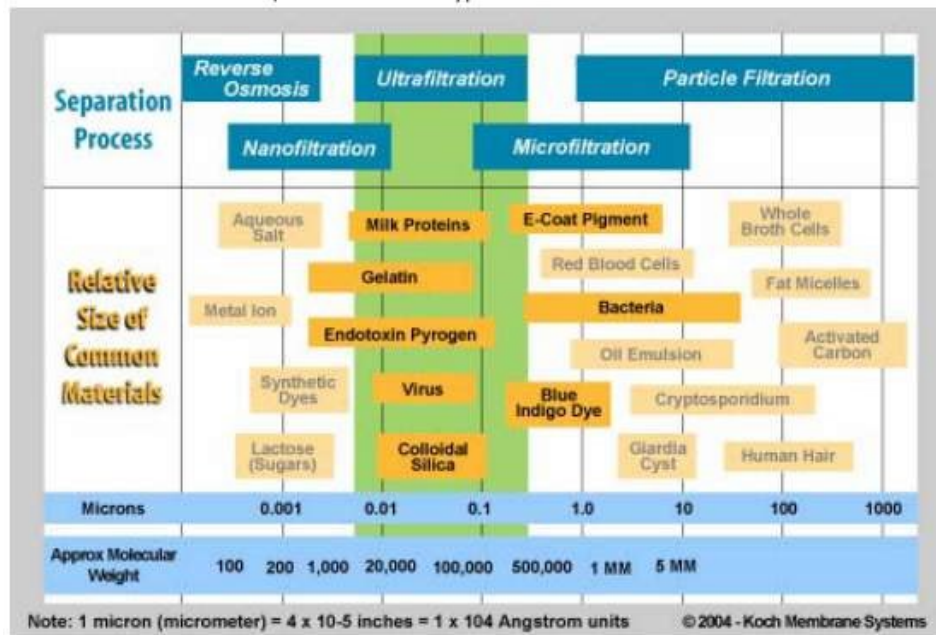


Membrane Process Characteristics

**Substances Removed From Water By Membrane Filtration Processes;**

[http://www.kochmembrane.com/sep\\_uf.html](http://www.kochmembrane.com/sep_uf.html)

**Bild 4:** Unterschiede verschiedener Membranfiltrationsprozesse hinsichtlich deren Fähigkeit der Rückhaltung bestimmter Substanzen und Stoffe.



**Size of Materials That Are Removed By Various Separation Processes;**  
[http://www.kochmembrane.com/sep\\_uf.html](http://www.kochmembrane.com/sep_uf.html)

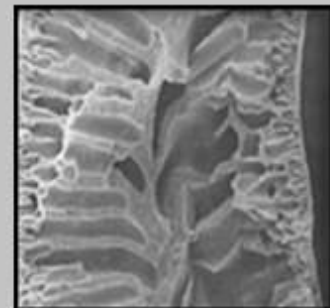
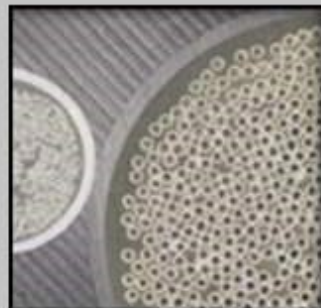
**Bild 5:** Beispiel einer UF-Modulspezifikation: Operating Parameters (Bsp. Pall Microza). Ähnliche Parameter und Werkstoffe für den Einsatz in einer pharmazeutisch genutzten Anlage bieten eine Reihe von Herstellern an.

		Modell 1	Modell 2	Modell 3
<b>Performance</b>				
<b>Molecular weight cut-off (nominal)</b>	daltons	6,000	6,000	6,000
<b>Initial clean permeate flow</b>	m <sup>4</sup> /h	16	16	16
	gpm	70	70	70
<b>Dimensions</b>				
<b>Fiber inner/outer diameter</b>	mm	0.6 / 1.0	0.6 / 1.0	0.6 / 1.0
<b>Membrane area</b>	m <sup>3</sup>	34	34	34
	ft <sup>3</sup>	366	366	366
<b>Module length</b>	mm	1,177	1,177	1,177
	in.	46.3	46.3	46.3
<b>Module diameter</b>	mm	172	181	172
	in.	6.8	7.1	6.8
<b>Weight</b>	kg	32	36	35
	lb	71	79	77
<b>Operating Conditions</b>				
<b>Maximum inlet pressure (40°C / 104°F)</b>	MPa	0.9	0.9	1.2
	psi	130	130	174
<b>Maximum transmembrane pressure</b>	MPa	0.3	0.3	0.3

<b>(40°C / 104°F)</b>	psi	45	45	45
<b>Maximum operating temperature</b>	°C	40	80	40
	°F	104	176	104
<b>Maximum sanitizing temperature</b>	°C	90	90	90
	°F	194	194	194
<b>pH range</b>		1-14	1-14	1-14
<b>Materials</b>				
<b>Membrane</b>	Polysulfone			
<b>Housing</b>	Polysulfone; V and S grades have outer fiberglass reinforcement			
<b>End caps</b>	Polyphenylsulfone			
<b>Collar nuts</b>	Fiberglass reinforced polyphenylene ether; S grade – aluminum			
<b>Cap nuts</b>	Fiberglass reinforced polyphenylene ether			
<b>Potting material</b>	Epoxy resin			
<b>Gasket</b>	Fluoropolymer elastomer			
<b>Antifreeze / bacteriostat</b>	Glycerin-ethanol-water			

**Bild 6:**

The heart of the DR series is our Hollow Fiber Ultrafiltration (UF) Membrane with a product turbidity of <0.1 NTU.



Ultrafiltration (UF) is a technique for separating dissolved solids, suspended solids, bacteria, viruses, endotoxins and other pathogens to produce water with very high purity and low silt density. This hollow-fiber ultrafiltration membrane was designed and manufactured to remove suspended particulates, colloidal material, bacteria and high molecular weight material greater than 0.1 micron.



---

## Kapitel 6:

### Dokumentation UF

---

Es sollte ein GMP-gerechte Dokumentation vorliegen, in der folgende Punkte berücksichtigt werden bzw. enthalten sind:

- Ein Teil der GMP-gerechten Dokumentation ist ein Analysenzertifikat

Das Analysenzertifikat sollte folgendes beinhalten:

- Teile-Nr.
  - Batch-Nr.
  - Integritätstest./Testmethode
  - Integritätstest/Bestätigung der Integrität
  - USP Class VI für alle Komponenten oder Leachables- und Extractables-Studien
  - Freigabekriterien
  - Freigabedatum (QC) des Herstellers
  - Unterschrift (QC) des Herstellers
- Endotoxin-Releasetest ist wünschenswert. Er sollte auch regelmäßig wiederholt werden.
  - Endotoxin-Rückhaltetest
  - Non Animal-Substance-Statement sollte vorliegen.  
z.B. BSE frei  
Viren frei  
TSE frei
  - Cut-Off/Testmethode
  - Cut-Off-Bestimmung
  - Aussagen über Shelf-Life (mögliche maximale Lagerdauer).

Der Hersteller sollte ein Change-Management-System etabliert haben und Änderungen bei Herstellung und Material an den Kunden weiterleiten.

---

## Kapitel 7:

### Mikrobiologische Sicherheit UF

---

Im Zuge der Diskussion über die Verwendung des HPW als Alternative zu WFI hat sich die Verwendung einer UF als letzter Aufbereitungsschritt als empfohlene Methode zur Vermeidung von Problemen mit der Mikrobiologie (=Verunreinigung durch Keime und Endotoxine) im HPW herausgestellt. Folgende Punkte, die zur Aufrechterhaltung und Überprüfung der Schutzfunktion beitragen, wurden besonders hervorgehoben:

Die UF muss so konzipiert werden, dass Endotoxine sicher abgeschieden werden. z.B. 6 kD Cut-Off, wie er in der Japanischen Pharmacopoe (JP) zur Herstellung von WFI zugelassen.

- Einheitliche Testmethoden zur Bestimmung des Cut-Offs sind wünschenswert (derzeit nicht gegeben).
    - Folgende Parameter und Materialien erscheinen für solche Testmethoden erforderlich und sollten bei deren Erstellung berücksichtigt werden:
      - Transmembrandruck
      - Temperatur
      - Überströmung
      - Testsubstanz
      - Eventuelle Zusatzsubstanzen
  - Der Lieferant sollte die Testmethode, die (zukünftig) idealerweise eine einheitliche sein soll (siehe oben), bekanntgeben.
  - Die genannten Parameter sollten vom Lieferanten aufgeführt werden (Dokumentation) und idealerweise unter einheitlichen Bedingungen bestimmt worden sein (eine SOP zum genauen Vorgehen sollte beim Lieferanten implementiert sein).
  - Vor Wiederinbetriebnahme nach einer Wartung wird ein Integritätstest (z.B. Pin-Hole-Test) empfohlen.
  - Nach Eingriffen in das System sollte abschließend ein Monitoring der mikrobiologischen Parameter erfolgen.
  - Der Lieferant sollte auch bekannt geben, in welchem Bereich sich die Betriebsparameter bewegen dürfen, damit der Cut-Off garantiert eingehalten wird (dies sollte auch in der Testdokumentation des Herstellers aufgeführt werden).
  - Der Betreiber sollte für den Routinebetrieb ein regelmäßiges Monitoring der MiBi-Parameter (vor und nach der UF) implementieren.
-