

# Qualifizierung pharmazeutischer Wasseranlagen

## Anforderungen und Praxiserfahrungen

Kristina Schlegel, Peter Bappert

gempex GmbH, Mannheim

**Korrespondenz:** Peter Bappert, gempex GmbH, Besselstr. 6, 68219 Mannheim (Germany), e-mail: public-relation@gempex.com

### Zusammenfassung

Wasser ist einer der wichtigsten Rohstoffe der pharmazeutischen Industrie und wird für unterschiedliche Anwendungen benötigt. Die Qualität des Wassers ist dabei von großer Bedeutung und wird definiert durch nachweislich einzuhaltende Grenzwerte für verschiedene chemische sowie mikrobiologische Verunreinigungen. Aufgrund der Anfälligkeit des Wassers für mikrobiologische Kontamination und Schwankungen in der Wasserqualität kommt es immer wieder zu Qualitätsproblemen, deren Konsequenzen bis zum Rückruf von Produkten reichen können. Wie diese Qualitätsprobleme vermieden werden können, ist in den GMP-Regularien beschrieben, die die Anforderungen an die Erzeugung von Wasser detailliert darstellen. Neben den entsprechenden Guidelines der FDA, EMEA, PIC/S und ISPE geben auch die Monographien zu den verschiedenen Wasserqualitäten in den Arzneibüchern Auskunft über die Anforderungen.

Der Nachweis, dass eine Wasseranlage geeignet ist, kontinuierlich Wasser der gewünschten Qualität zu liefern, wird durch die Qualifizierung erbracht, die in den Regularien ausdrücklich gefordert wird. Bei der Qualifizierung von Wasseranlagen

gibt es einige Prüfpunkte, die neben den üblichen Anforderungen an die Qualifizierung speziell für Wasseranlagen zu beachten sind. Dies betrifft insbesondere die sogenannte Leistungsqualifizierung (Performance Qualification = PQ). Sie zeichnet sich bei Wasseranlagen durch die ungewöhnlich lange Dauer von einem Jahr aus. Innerhalb dieses Jahres werden in der PQ drei Phasen durchlaufen, in denen in vordefinierten Intervallen Proben gezogen und analysiert werden. Nach Abschluss der Qualifizierung wird die Wasserqualität weiterhin durch ein kontinuierliches Monitoring kontrolliert. Die Praxis zeigt, dass bei der Qualifizierung von Wasseranlagen Schwierigkeiten häufig beim formalen Ablauf auftreten. So sind beispielsweise die Akzeptanzkriterien nicht klar definiert, die Dokumentation unvollständig, kritische Komponenten nicht ausreichend spezifiziert oder Schnittstellen nicht eindeutig abgegrenzt. Mit einer systematischen Vorgehensweise bei der Qualifizierung lassen sich viele Fehler vermeiden. Die nachfolgende Arbeit beschreibt die Anforderungen an die Qualifizierung von Wasseranlagen, zeigt die häufigsten Fehler aus der Praxis und gibt Tipps zu deren Vermeidung.

### Key words

- Qualifizierung
- Reinstwasser
- Validierung
- Wasseranlagen

Pharm. Ind. 70, Nr. 7, 890–896 (2008)

### Abstract

Validation of Pharmaceutical Water Systems / Requirements and practical experience

Water is one of the most important raw materials in pharmaceutical industry and is used for different applications. Water quality is of vital importance and is defined by limits for different chemical and microbiological impurities which have to be met demonstrably. Due to water being susceptible to microbiological contamination and variability in water quality, quality problems occur frequently, leading to consequences culminating in product recall. GMP Guidelines describe how to avoid such quality problems and characterise the requirements for

high purity water systems in detail. In addition to the respective FDA, EMEA, PIC/S and ISPE Guidelines the pharmacopoeia monographs also inform about the requirements on production of water.

To prove that a water system is capable of constantly producing water of the desired quality, water systems have to be validated, which is explicitly requested by the guidelines. Besides the usual requirements on validation there are some test points which need special attention during validation of water systems. This applies mainly to the so called performance qualification (PQ). For water systems it is characterised by the exceptionally long duration of a whole year. During this year three PQ phases are passed in which sam-

ples are taken and analysed in predefined intervals. After the end of validation water quality is further on monitored continuously. Practical experience shows that during validation of water systems problems often occur in the formal course of validation. For example, acceptance criteria are not defined precisely, documentation is incomplete, critical components are not specified sufficiently or interfaces have not been clearly differentiated. A systematic approach to validation helps prevent many mistakes. The following paper describes the requirements on validation of water systems, shows the most frequent mistakes and gives advice on how to prevent them.

## Bedeutung von Wasser im GMP-Bereich

Wasser in unterschiedlichen Formen ist einer der wichtigsten Rohstoffe der pharmazeutischen Produktion. Es wird verwendet als Hilfsstoff in flüssigen Präparaten, während der Synthese von Ausgangsstoffen sowie als Reinigungsmittel für Anlagen und Primärpackmittel. Die gleichbleibende Qualität des verwendeten Wassers ist daher von großer Bedeutung, da diese die Qualität des Endprodukts auf unterschiedlichste Weise beeinflussen kann. Wie kritisch die Wasserqualität für die Pharmaproduktion ist, zeigt sich auch darin, dass Wassersysteme bei Inspektionen immer wieder bemängelt werden und oft auch der Grund von Abweichungen bis hin zu Rückrufen sind. So sind Qualitätsprobleme des eingesetzten Wassers die häufigste Ursache für Rückrufe von Parenteralia [1].

Warum gibt es gerade beim Rohstoff Wasser so häufig Qualitätsprobleme? Ein Hauptgrund dafür ist sicher die Anfälligkeit für mikrobiologische Kontaminationen, die für Wasser grundsätzlich stets gegeben ist. Für Reinstwasser kommt darüber hinaus die Problematik hinzu, dass – bedingt durch den geringen Nährstoffgehalt des Reinstwassers – viele Keime eine spezielle Überlebensform ausbilden und sich als Biofilme ansiedeln, in denen die Keime weitgehend vor äußeren Einflüssen geschützt sind. Wasser wird so zum idealen Milieu, besonders stehendes Wasser, weshalb dieses unbedingt zu vermeiden ist. Darüber hinaus unterliegt die Qualität des aufzubereitenden Wassers stärkeren jahreszeitlichen Schwankungen als andere Rohstoffe. Schwankungen der Rohwasserqualität und des Reinstwasserverbrauchs haben in der Regel direkten Einfluss auf die Qualität des erzeugten Reinstwassers. Auch Verbrauchs- und Entnahmespezifika wie z. B. Menge oder Häufigkeit können Schwankungen der Wasserqualität hervorrufen.

## Regulatorische Vorgaben

Die GMP-Anforderungen an Wasseranlagen und deren Qualifizierung sind im Gegensatz zu vielen anderen GMP-Anforderungen vergleichsweise detailliert beschrieben.

Die wichtigsten Guidelines bzw. Regelwerke zum Thema Pharmawasser sind:

- FDA, Guide to Inspections of High purity Water Systems, 7/1993
- USP [1231], Water for Pharmaceutical Purposes
- PIC/S PI 009-03 – Aide Memoire Inspection of Utilities
- EMEA, Note for Guidance on Quality of Water for Pharmaceutical Use, 5/2005
- ISPE Baseline Vol. 4 – Water and Steam Systems
- ISPE Good Practice Guide, Commissioning and Qualification of Pharmaceutical Water and Steam Systems

Neben den oben genannten Guidelines geben auch Arzneibücher in Form von Monographien für verschiedene Wasserqualitäten Auskunft über die Anforderungen. In den verschiedenen monographierten Wasserqualitäten spiegeln sich die verschiedenen Anforderungen an die Reinheit des Wassers wieder, die durch die unterschiedlichen Verwendungen von Wasser in der pharmazeuti-

schen Industrie gestellt werden. Im Arzneibuch der USA (US Pharmacopeia = USP) [2] sind zwei Wasserqualitäten monographiert: „Purified Water“ (PW, gereinigtes Wasser), das für späte Prozessstufen sowie zur Reinigung verwendet wird, und „Water for Injection“ (WFI) zur Herstellung von Parenteralia. Die Anforderungen an WFI im Hinblick auf Leitfähigkeit und mikrobielle Reinheit sind dabei höher als an PW. Das Europäische Arzneibuch (PharmEur) [3] kennt darüber hinaus noch eine dritte Wasserqualität, das sogenannte Highly Purified Water (HPW). Es unterliegt den gleichen Anforderungen im Bezug auf die Wasserqualität wie WFI. HPW wird für Anwendungen eingesetzt, bei denen die mikrobiologischen Anforderungen hoch sind, aber regulatorisch nicht zwingend WFI verwendet werden muss, welches in Europa einzig mittels Destillation hergestellt werden darf, während für HPW auch alternative Verfahren denkbar sind (z.B. 2-stufige Umkehrosmose). In der USP ist HPW als Wasserqualität nicht aufgeführt, da in den USA die Herstellung von WFI auch mittels 2-stufiger Umkehrosmose anerkannt ist. In beiden Pharmakopöen gibt es zusätzlich zu den Hauptgruppen auch Nebengruppen von Wasserqualitäten für bestimmte Anwendungen (z. B. „Sterile Water for Inhalation“ in der USP) oder Abgabeformen (z.B. „Purified Water in Containers“ in der PharmEur). Allen Wasserqualitäten ist gemeinsam, dass sie durch Aufbereitung von Trinkwasser hergestellt werden müssen. Die Qualität des Trinkwassers ist durch landespezifische Regelungen (in Deutschland die Trinkwasserverordnung TVO) festgelegt, welche wiederum den Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) folgen. Auch Trinkwasser wird zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet, z.B. für frühe Prozessstufen (Wirkstoffherstellung) und Oralien. Vorgaben, welche Wasserqualität für welche Anwendung verwendet werden sollte, finden sich für Europa im „Note for Guidance on Quality of Water for Pharmaceutical Use“ der EMEA [4]. Für die USA ist dieses Thema im Kapitel „Water for Pharmaceutical Purposes“ der USP [5] beschrieben.

Die Wasserqualitäten sind in den Arzneibüchern durch folgende Parameter definiert:

- Der *Total Organic Carbon* (TOC) ist ein Summenparameter, der die Belastung des Wassers mit organischen Stoffen widerspiegelt. Bei einer TOC-Messung wird der gesamte Gehalt an organisch gebundenem Kohlenstoff bestimmt.
- Die *Leitfähigkeit* gibt Auskunft über die Menge an Verunreinigungen, die als Ionen im Wasser vorliegen.
- Die Anzahl der Keime im Wasser wird als Anzahl der *Kolonien-bildenden Einheiten* (KBE) ausgedrückt, da die Auswertung meist durch Ausstreichen des Wassers auf verschiedenen Nährböden und Auszählen der Kolonien erfolgt.
- *Nitrat* ist an sich ungiftig, ist jedoch das Abbauprodukt aller stickstoffhaltigen Verunreinigungen und wird daher als Indikator für die Wasserqualität verwendet.
- Die Grenzwerte für *Schwermetalle* beruhen dagegen direkt auf der schädlichen Wirkung der Schwermetalle.

Ein weiterer wichtiger Parameter für die Qualität von WFI sind die bakteriellen *Endotoxine*. Dabei handelt es sich um Lipopolysaccharide, die Bestandteil der äußeren Zellmembran von gramnegativen Bakterien sind und beim Zerfall von Bakterien frei werden. Die Gefahr von Endotoxinen für den Patienten besteht darin, dass diese Stoffe zu den Pyrogenen gehören. Als Pyrogene bezeichnet man Stoffe, die entzündlich wirken und bei parenteraler Gabe Fieber auslösen (abgeleitet vom griechischen Wort pyros = Feuer) [8].

## Vorgaben zur Qualifizierung

Die Qualifizierung von Pharma-Wasseranlagen wird in den Regularien ausdrücklich gefordert. Dies zeigt stellvertretend z. B. die USP im Kapitel „Water for pharmaceutical purposes“: „Water for Injection Systems must be validated to reliably and consistently produce and distribute this quality of water“. Im EG-GMP-Leitfaden [6] findet man im Kapitel „Gebäude und Anlagen“ einen Abschnitt über Wasser, in dem gefordert wird: „Wird das für den Prozess verwendete Wasser vom Hersteller zwecks Erreichen einer bestimmten Qualität aufbereitet, sollte der Aufbereitungsprozess validiert und unter Festlegung geeigneter Aktionsgrenzen überwacht werden.“ Für die Qualifizierung von Wasseranlagen gelten grundsätzlich die Anforderungen, die in allgemeinen Qualifizierungsrichtlinien (z. B. PIC/S PI 006-3, Recommendations on VMP, IQ and OQ, Non-Sterile Process Validation, Cleaning Validation; ZLG, Aide-Memoire, Qualifizierung und Validierung, EG-GMP-Leitfaden) beschrieben sind. Zusätzlich gibt es spezifische Vorgaben für die Qualifizierung von Wasseranlagen; so widmet z.B. der „Guide to Inspections of high purity water systems“ der FDA [7] ein ganzes Kapitel der Qualifizierung (Kapitel II: „System Validation“). Neben der Prüfung der Dokumentation, insbesondere einer Zeichnung, wird hier ausdrücklich eine PQ in drei Phasen gefordert. Die dritte Phase sollte sich dabei über ein ganzes Jahr erstrecken, um auch saisonale Schwankungen in der Qualität des Rohwassers mit zu erfassen. Die ISPE Baseline Vol. 4 – „Water and Steam Systems“ [8] folgt diesen Vorgaben und gibt zusätzlich detaillierte Hinweise zur erforderlichen Dokumentation und zu Dauer und Bedeutung der drei PQ-Phasen. Die Akzeptanzkriterien für die PQ richten sich dabei nach den Vorgaben des jeweils gültigen Arzneibuchs für die Qualität des produzierten Wassers (PW oder WFI). Der Good Practice Guide der ISPE „Commissioning and Qualification of Pharmaceutical Water and Steam Systems“ empfiehlt einen risikobasierten Ansatz bei der Qualifizierung von Wassersystemen. Kritische Parameter werden genannt und diskutiert, darüber hinaus findet man Hilfestellung zu projekttechnischen Abläufen.

## Grundsätzlicher Ablauf der Qualifizierung

Abb. 1 zeigt den üblichen Ablauf eines Qualifizierungsprojekts, das sich in eine Planungs- und eine Umsetzungs-

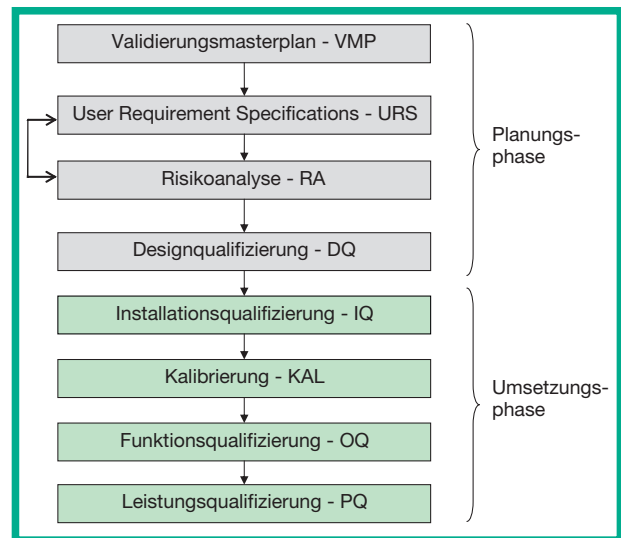


Abb. 1: Ablauf eines Qualifizierungsprojekts.

zungsphase gliedert. Bei größeren Projekten, die mehr als nur die Errichtung eines Wassersystems beinhalten, wird meist ein übergeordneter Validierungsmasterplan (VMP) erstellt, so dass die Erstellung eines VMP speziell für das Wassersystem entfallen kann. Der VMP beschreibt die grundsätzliche Herangehensweise des Unternehmens an die Qualifizierung und Validierung innerhalb eines Projekts. Er enthält die Information, was, wann und wie qualifiziert wird, üblicherweise in Form einer Liste der zu qualifizierenden Ausrüstungsgegenstände und der zu validierenden Prozesse mit Angaben zum zeitlichen Ablauf.

Speziell für Wassersysteme ist eine User Requirement Specification (URS), auch als Lastenheft bezeichnet, ratsam. Im Lastenheft werden alle Anforderungen des Benutzers an einen Ausrüstungsgegenstand zusammengestellt, im Fall einer Wasseranlage z. B. benötigte Wasserqualitäten, Anzahl und Position der Entnahmestellen sowie die benötigte Wassermenge. Da das Lastenheft die Grundlage sowohl für die Beschaffung der Wasseranlage als auch für deren Qualifizierung darstellt, ist die rechtzeitige Erstellung von entscheidender Bedeutung.

Ein weiteres wichtiges Dokument der Planungsphase ist die Risikoanalyse, die in den GMP-Regularien eindeutig gefordert wird und speziell für Wassersysteme zwingend vorliegen sollte. Dabei kann die Risikoanalyse für die Wasseranlage separat durchgeführt werden oder in eine übergeordnete Risikoanalyse zur Gesamtanlage oder zum Gesamtprozess eingebunden werden. Auch die Form oder Methode zur Risikoanalyse kann frei gewählt werden. Entscheidend ist, dass alle Risiken identifiziert und bewertet werden und dass entsprechende Maßnahmen zur Minimierung der Risiken definiert werden. Wichtig ist zudem, dass die Risikoanalyse in Absprache mit allen involvierten Personenkreisen erfolgt. Dies ist zwar zeitaufwändig, kann die nachfolgende Qualifizierung jedoch erheblich erleichtern.

**Tab. 1: Wesentliche Prüfpunkte bei der Qualifizierung von Wasseranlagen.**

DQ	IQ	OQ
Festlegung / Überprüfung von – Wasserqualität (Spezifikation) – Aufbereitungstechnik – Verteilung – Betrieb (Abnehmer, Mengen, Zeitpunkte) – Werkstoffe, Oberflächen – Rohrleitungen, Armaturen – Messeinrichtungen – Dokumentation (Nachweise) – Prüfumfang (Protokolle) – Routinebetrieb (Standardarbeitsanweisungen = SOPs)	Prüfung der Dokumentation – Systembeschreibung / -spezifikation – Rohrleitungs- und Instrumentenfließbild (Abgleich mit Ist-Zustand) – Detailzeichnungen – Aufstellungspläne – Isometrien – Schweißnahtdokumentation – Materialzertifikate für produktberührte Materialien – Rauheitsnachweise – Nachweise über Werkstoffbehandlungen (Elektropolitur, Beizen, Passivierung) – Bedienungsanleitungen der Lieferanten – Hardware- / Softwarespezifikation Prüfung der Installation – Anschlüsse – Kennzeichnung – Gesamtzustand	Prüfung – aller automatischen Funktionen – der spezifizierten Lagertemperatur – der Durchflussgeschwindigkeit im Verteilersystem – der Entleerbarkeit – der Dichtheit der Rohrleitungen – des Anlagenverhaltens bei Stromausfall / Not-Aus und beim Wiederanfahren – der Sicherheitseinrichtungen – der Sanitisierungsmethode

Die Qualifizierung selbst gliedert sich in vier Phasen (siehe Abb. 1). Die Design Qualifizierung (DQ) stellt laut Annex 15 des EG-GMP-Leitfadens sicher, „dass das für Einrichtungen, Anlagen und Ausrüstung vorgesehene Design für den entsprechenden Verwendungszweck geeignet ist.“ Üblicherweise erfolgt in dieser Phase auch ein Abgleich zwischen Lasten- und Pflichtenheft. Dabei wird überprüft, ob die Anforderungen wie z. B. Werkstoffe und deren Verarbeitung vom gewählten Lieferanten erfüllt werden können.

Ob die Anlage wie vorgesehen installiert wurde und den vorgegebenen Spezifikationen entspricht, wird in der Installationsqualifizierung (IQ) geprüft. Der EG-GMP-Leitfaden definiert die IQ als „dokumentierte Verifizierung, dass Einrichtungen, Anlagen und Ausrüstung, so wie sie installiert oder modifiziert wurden, mit dem genehmigten Design und den Empfehlungen des Herstellers übereinstimmen“. Wichtige Punkte einer IQ sind z. B. die Prüfung der Anlage auf Übereinstimmung mit dem entsprechenden R&I-Schema (Rohrleitungs- und Instrumenten-Schema) und die Prüfung der technischen Dokumentation inklusive Werkstoffnachweise und Schweißnahtdokumentation.

Bevor mit der Funktionsqualifizierung (Operational Qualification = OQ) begonnen wird, sind die qualitätsrelevanten Messeinrichtungen zu kalibrieren. Welche Messeinrichtungen qualitätsrelevant sind, sollte zuvor als Ergebnis der Risikoanalyse in Form einer Liste erfasst werden, die zu jedem Messgerät auch Angaben wie Funktion innerhalb der Anlage, Arbeitsbereich, Messbereich, Genauigkeit und Kalibrierintervall enthält.

In der OQ werden dann die kritischen Anlagenfunktionen überprüft, oft in Form einer „Probefahrt“. Dies beinhaltet u.a. die Prüfung manuell und mechanisch bewegter Teile, Prüfung auf Dichtheit des Systems und die Prüfung von Mess- und Überwachungseinrichtungen. Vor allem kritische Betriebsparameter – im Fall von Wasseranlagen z. B. Sanitisierungstemperatur und Durchflussgeschwindigkeit im Rücklauf – werden innerhalb der OQ überprüft.

Die abschließende Qualifizierungsphase ist die Performance Qualification (PQ), auch Leistungsqualifizierung genannt. Sie ist laut EG-GMP-Leitfaden „eine dokumentierte Verifizierung, dass Einrichtungen, Anlagen und Ausrüstung, so wie sie miteinander verbunden wurden, auf der Grundlage der genehmigten Prozessmethode und Produktspezifikationen effektiv und reproduzierbar funktionieren“. Die PQ erstreckt sich demnach über einen Anlagenverbund und ist prozessorientiert. Wird nach Qualifizierung der Anlagenteile eine Prozessvalidierung durchgeführt, kann die PQ oft entfallen, für Wasseranlagen ist sie jedoch zwingend vorgeschrieben und der Ablauf ist detailliert beschrieben. Da die PQ ein Charakteristikum für die Qualifizierung von Wasseranlagen darstellt, wird darauf im folgenden Kapitel genauer eingegangen.

## Besonderheiten bei der Qualifizierung von Wasseranlagen

Bei der Qualifizierung von Wasseranlagen werden in den einzelnen Qualifizierungsphasen viele Punkte geprüft, die zum Standardprogramm einer Qualifizierung gehören und auch bei anderen Anlagen geprüft werden. Einen Überblick über die wesentlichen Prüfpunkte gibt Tab. 1. Die dort aufgeführten Punkte sind weder alle zwingend durchzuführen noch sind damit alle im individuellen Fall zu prüfenden Punkte abgedeckt. Einige Prüfpunkte stellen eine Besonderheit bei der Qualifizierung von Wasseranlagen dar oder sind im Fall von Wassersystemen besonders zu beachten.

### Besonderheiten bei IQ und OQ

In den Regelwerken wird die innerhalb der IQ stattfindende Prüfung des R&I-Schemas auf Übereinstimmung mit dem Vor-Ort-Aufbau der Anlage hervorgehoben. Mit gutem Grund – das R&I-Schema ist auch für die weiteren Qualifizierungsschritte ein grundlegendes Dokument. Bei der Prüfung des R&I-Schemas ist darauf zu achten,

dass alle Teilsysteme vom Speisewasser bis zu den Entnahmepunkten abgebildet und alle Messeinrichtungen zum Monitoring sowie alle Probenahmestellen korrekt eingezeichnet sind. Ohne Übersicht über die Positionen der Probenahme- und Entnahmestellen ist eine sinnvolle Planung der PQ-Phasen nicht möglich.

Auch in der OQ-Phase sind einige für Wasseranlagen spezifische Tests durchzuführen. In vielen Verteilersystemen wird das aufbereitete Wasser zur Vermeidung von mikrobiologischer Kontamination heiß gelagert. Ob die gewünschte Temperatur – meist werden 80 °C gewählt – auch an allen Stellen des Verteilersystems erreicht wird, muss in der OQ überprüft werden. Ein weiterer wichtiger OQ-Prüfpunkt ist die Prüfung der Durchflussgeschwindigkeit. Die Strömungsgeschwindigkeit im Verteilersystem muss deutlich turbulent sein, nur dann bilden sich ausreichend Verwirbelungen, die das Medium in sich selbst vermischen und auch an die Rohrwandungen spülen. Dadurch wird die Ablagerung von Keimen an den Rohrwandungen erschwert und somit einer Verkeimung des Systems vorgebeugt. Die Messung der Strömungsgeschwindigkeit muss vor allem im Rücklauf des Verteilerrings erfolgen, da dort die Geschwindigkeit am niedrigsten ist. Liegt die Geschwindigkeit dort über dem minimal akzeptablen Wert, ist sichergestellt, dass auch die Geschwindigkeit im Rest des Systems im akzeptieren Bereich liegt. Als Mindestgeschwindigkeit im Rücklauf werden in der ISPE Baseline Vol. 4 – Water and Steam Systems 3 Fuß/Sekunde (entspricht etwa 1 m/s) empfohlen. Die ISPE weist jedoch auch darauf hin, dass diese Geschwindigkeit nicht ausreicht, um bereits bestehende Biofilme von der Rohrwandung abzulösen. Dazu wären Geschwindigkeiten nötig, die in einer Wasseranlage technisch nicht praktikabel sind ( $> 5$  m/s). Zum gleichen Schluss kommt eine Studie zum Thema Selbstreinigung von Rohrleitungen in Wasseranlagen [9]. Dies wird hier damit begründet, dass zur Ablösung von Biofilmen je nach Art des Mikroorganismus und Beschaffenheit der Oberfläche Scherkräfte zwischen 2 und 130 N/m<sup>2</sup> notwendig sind, während die Scherkraft an der Rohrwandung bei einer Durchflussgeschwindigkeit von 1 m/s unter 3 N/m<sup>2</sup> liegt. Darüber hinaus ist die laminare Grenzschicht an der Rohrwandung auch bei hohen Geschwindigkeiten um ein Vielfaches dicker als die abzulösenden Biofilme, so dass diese von der turbulenten Strömung nicht erfasst werden. Aufgrund dieser Berechnungen wird hier auch die Empfehlung der ISPE für die Mindestgeschwindigkeit angezweifelt. Auch ein Transport von Mikroorganismen von der Rohrwand zur Mitte der Rohrleitung, der die Entstehung von Biofilmen vermeiden würde, sei selbst bei hohen Geschwindigkeiten nicht zu erwarten. Die in der Studie durchgeführten Berechnungen zeigen, dass im turbulenten Bereich die Geschwindigkeit in der Nähe der Rohrwandung unabhängig von der Reynolds-Zahl ist, eine turbulente Strömung kann demnach nicht durch Erhöhung der Geschwindigkeit „turbulenter“ gemacht werden. Daher reiche es aus, eine turbulente Strömung zu bewirken. Eine weitere Erhöhung der Durchflussgeschwindigkeit

werde demnach keinen Nutzen bringen. Die minimale Reynolds-Zahl, ab der eine turbulente Strömung vorliegt, liegt für Rohrleitungen bei ca. 2500. Um diese zu erreichen wäre in einer Rohrleitung mit einem Durchmesser von 40 mm, die von Wasser bei 20 °C durchströmt wird, nur eine Geschwindigkeit von 0,06 m/s notwendig. Diese Berechnung gilt jedoch nur für gerade Rohrleitungen ohne Einbauten und ist somit für die Praxis wenig hilfreich. Diese Tatsache zeigt jedoch auch, dass überflüssige Einbauten, Armaturen und Rohrbiegungen vermieden werden sollten. Dies sei nach Aussage der Studie sinnvoller als die Durchflussgeschwindigkeit zu erhöhen. Die Aussage, dass lediglich eine turbulente Strömung notwendig ist, um das Verkeimungsrisiko gering zu halten, findet sich auch an anderen Literaturstellen [10]. Die Empfehlung der ISPE für die Mindestgeschwindigkeit ist daher umstritten. In der Praxis ist man damit jedoch „auf der sicheren Seite“ – nicht nur bei Inspektionen.

Die OQ soll sicherstellen, dass vordefinierte Parameter wie Mindestgeschwindigkeit und Mindestdruck im System in jedem Fall erreicht werden können. Dazu sollten auch Tests unter „worst case“-Bedingungen (z. B. minimale und maximale Entnahmemenge/Zeit) durchgeführt werden. Dabei darf es nicht zu größeren Druckunterschieden, Druckabfall im System oder Unterschreitung der festgelegten Minimalgeschwindigkeit kommen. Auch im „worst case“ der maximalen Entnahmemenge muss der vordefinierte Minimal-Druck an allen Punkten innerhalb des Systems erreicht werden. Je nach Art der Sanitisierung im Routinebetrieb sind in der OQ zusätzliche Tests durchzuführen. Erfolgt die Sanitisierung mit Heißwasser oder Dampf, so ist in der OQ zu verifizieren, dass die spezifizierte Temperatur an allen Punkten erreicht wird. Im Falle einer Sanitisierung mit Ozon ist die Erzeugung und Aufrechterhaltung des vordefinierten Ozongehalts während der Sanitisierung zu bestätigen. Außerdem ist zu prüfen, ob der Ozongehalt nach der Sanitisierung durch die UV-Lampe auf den vordefinierten Wert gesenkt werden kann. Ob die gewählte Temperatur bzw. der gewählte Ozongehalt sowie Dauer und Häufigkeit der Sanitisierung ausreichen, um das gewünschte Ergebnis zu erzielen, wird innerhalb der PQ betrachtet.

### PQ von Wasseranlagen

Die größte Besonderheit bei der Qualifizierung von Wassersystemen stellt sicherlich die PQ dar. Im Gegensatz zu anderen Anlagen ist sie für Wasseranlagen nicht nur verbindlich vorgeschrieben, ihr Ablauf ist sogar in mehreren Dokumenten detailliert beschrieben (z. B. FDA Guide to Inspections, ISPE Good Practice Guide [11]). Tab. 2 gibt einen Überblick über die Phasen der PQ, wie sie im FDA „Guide to Inspections of High Purity Water Systems“ beschrieben sind. Der individuelle Ablauf der PQ muss vor Beginn der drei Phasen in einem PQ-Plan beschrieben sein. Dieser sollte nicht nur die Akzeptanzkriterien klar definieren, sondern auch den Umgang mit Abweichungen von den Akzeptanzkriterien beschreiben. In Phase 1 werden Parameter sowohl für den Normalbe-

**Tab. 2: Phasen der PQ nach FDA Guide to Inspections of High Purity Water Systems.**

Phase	Beprobung	Bemerkung
1	2–4 Wochen Tägliche Beprobung Jede Probenahme- und Entnahmestelle	→ Einstellung der optimalen Betriebsparameter → Festlegung der Warn- und Aktionsgrenzen → Erstellung von Bedien- und Wartungs-SOPs
2	2–4 Wochen Tägliche Beprobung Ggf. alternierend an Probenahme- und Entnahmestellen	→ Nachweis der Erzeugung gleich bleibender Qualität
3	52 Wochen Tägliche Beprobung Alternierend, jede Stelle mindestens wöchentlich	Langzeitüberprüfung von → jahreszeitlichen Schwankungen → Speisewasserschwankungen → unterschiedlichen Betriebsbedingungen

trieb als auch für Reinigung und Sanitisierung festgelegt. Dazu wird über einen Zeitraum von 2 bis 4 Wochen täglich nach jedem Aufreinigungsschritt sowie an jeder Entnahmestelle je eine Probe genommen und auf Einhaltung der Spezifikationen geprüft. Die Probenahme sollte dabei so exakt wie möglich dem Routinebetrieb angeglichen werden. Wird z.B. im Routinebetrieb zur Entnahme des Wassers an einer bestimmten Entnahmestelle ein Schlauch verwendet, so ist die Probe aus dem Schlauch zu nehmen. Ziel der Phase 1 ist, dass am Ende Standardarbeitsanweisungen (Standard Operating Procedures = SOPs) zum Routinebetrieb inkl. Warn- und Aktionslimits vorliegen. In Phase 1 sollte außerdem das Speisewasser beprobt und analysiert werden, ob es hinsichtlich Analytik den Anforderungen der Trinkwasserverordnung entspricht. Am Ende der Phase 1 ist die Erstellung eines Zwischenberichts üblich. Dies ist insbesondere dann wichtig, wenn man das in den folgenden Phasen produzierte Wasser bereits im Routinebetrieb der Arzneimittel- oder Wirkstoffherstellung nutzen möchte. Solange die Analyseergebnisse innerhalb der Spezifikation liegen, ist dies erlaubt – auch darin unterscheidet sich die PQ von Wassersystemen von der PQ anderer Anlagen. Es wird damit der Dauer der PQ Rechnung getragen.

Phase 2 soll zeigen, dass das System die gewünschte Wasserqualität beständig produziert, wenn es in Übereinstimmung mit den in Phase 1 entwickelten SOPs betrieben wird. Die Dauer der Phase 2 ist wie bei Phase 1 in den Regelwerken mit 2 bis 4 Wochen angegeben. Die Probenahmeintervalle können aus Phase 1 übernommen werden, können jedoch auch reduziert werden, unter der Voraussetzung, dass jede Probenahme mindestens einmal wöchentlich beprobt wird. Es ist zu bedenken, dass eine häufige Probenahme auch zur Verfälschung von Ergebnissen führen kann. Wird eine im Routinebetrieb selten benutzte Stelle zu häufig beprobt, wird dort durch das häufige Spülen der Leitung bei der Probenahme das Wachstum von Mikroorganismen verhindert, das im Routinebetrieb evtl. auftreten würde.

In Phase 3 werden alle Veränderungen der Rohwasserqualität erfasst, die den Betrieb und die Wasserqualität beeinflussen können. Daneben wird auch der Einfluss der Entnahmemenge auf die Wasserqualität über einen längeren Zeitraum untersucht. Die Dauer der

Phase 3 wird mit einem Jahr angegeben, um alle evtl. auftretenden jahreszeitlichen Schwankungen zu berücksichtigen. Die Probenahme kann dabei wie im Routinebetrieb erfolgen, für WFI-Anlagen ist jedoch vorgeschrieben, mindestens einmal täglich eine Probe zu ziehen und jede Probenahme mindestens einmal wöchentlich zu beproben. Auch nach Ende der PQ ist ein fortlaufendes, jedoch im Vergleich zur PQ reduziertes Monitoring vorgeschrieben. Wie die o.g. Anforderungen an die Probenahmehäufigkeit zeigen, kann es vor allem in der PQ unterschiedliche Vorgehensweisen für die Qualifizierung von PW- und WFI-Anlagen geben. Während für WFI-Anlagen stets eine minimale Probenahmefrequenz einzuhalten ist, wäre bei der Qualifizierung von PW-Anlagen eine individuellere Festlegung der Intervalle denkbar.

### Aus der Praxis

Eine erfolgreiche Qualifizierung beginnt bereits bei der Planung. Diese sollte so früh wie möglich begonnen werden und eine konsequente Zeitplanung beinhalten. Dabei ist gerade bei Wasseranlagen darauf zu achten, dass Verzögerungen nur schwer wieder aufgeholt werden können. Die Dauer der PQ-Phasen ist festgelegt und kann nicht nachträglich aus Zeitgründen verkürzt werden. Ebenso ist zu beachten, dass die Analyse der Proben mitunter sehr zeitintensiv sein kann. Dies gilt vor allem für mikrobiologische Analysen, die auch unter Zeitdruck nicht beschleunigt werden können.

Einer der häufigsten Fehler bei der Erstellung der Qualifizierungspläne ist eine fehlende oder unklare Festlegung von Akzeptanzkriterien. Akzeptanzkriterien müssen eindeutig formuliert sein, darüber hinaus sind Maßnahmen im Falle von Abweichungen zu definieren. Auch für den Routinebetrieb müssen Warn- und Aktionskriterien definiert und begründet werden.

Bei der Durchführung der Qualifizierung sind die Grundregeln der guten Dokumentation zu beachten. Jede durchgeführte Prüfung, Probenahme und Analyse muss rückverfolgbar sein, d. h. es muss dokumentiert werden, *wer wann* die Aktion *wie* durchgeführt hat. Es gilt der Grundsatz: Was nicht dokumentiert ist, ist nicht gemacht. Auffälligkeiten und Abweichungen sind eben-

falls zu dokumentieren. Eine gute, lückenlose Dokumentation dient nicht nur der Absicherung nach außen, sondern erleichtert auch die Ursachenfindung im Falle von Abweichungen. Doch nicht nur die Dokumentation der Qualifizierung, auch die technische Dokumentation kann unvollständig sein; häufig betrifft dies z. B. die Schweißnahtdokumentation. Eine sorgfältige Prüfung der technischen Dokumentation innerhalb der Qualifizierung ist daher unerlässlich.

Auch die Probenahme ist in der Praxis eine typische Fehlerquelle. Fehler bei der Probenahme führen oft zu unnötigen Abweichungen, die durch geeignete Vorbereitungs- und Schulungsmaßnahmen zu vermeiden gewesen wären. Bei der Probenahme ist darauf zu achten, dass diese genau so erfolgt wie die Entnahme im Routinebetrieb, da sonst die Ergebnisse der Beprobung wenig aussagekräftig für die Wasserqualität im Routinebetrieb sind. Nicht zu vergessen ist auch die Beprobung des Speisewassers, das leider oft nicht oder nur unzureichend betrachtet wird. Die Qualität des Speisewassers ist jedoch maßgeblich für die Qualität des Reinstwassers und sollte somit innerhalb der Qualifizierung geprüft werden.

Wie zuvor bereits beschrieben, wird das Thema Mindestgeschwindigkeit im Rücklauf kontrovers diskutiert. Klar ist jedoch, dass die definierte Mindestgeschwindigkeit innerhalb der Qualifizierung auch erreicht werden muss. In der Praxis wird das gewählte Akzeptanzkriterium oft nicht erreicht, so dass Änderungen am Wassersystem notwendig sind. Werden nachträglich Änderungen am Wassersystem vorgenommen, so sind diese über ein formales Change Control-System zu regeln. Ein Change Control-System beschreibt, wie Änderungen z.B. an der Ausrüstung oder an Prozessen kontrolliert werden. Durch ein Change Control-Verfahren werden zudem Maßnahmen erfasst, die die Änderung mit sich bringt, wie z.B. Requalifizierung oder Anpassung von Dokumenten. Ohne ein funktionierendes Change Control-System läuft man Gefahr, den qualifizierten Zustand einer Anlage durch eine Änderung zu verlieren. In der Praxis treten gerade bei nachträglichen Änderungen an Wassersystemen häufig Qualitätsmängel auf, so dass die Qualität der Anlage durch die Änderung nicht selten verschlechtert statt verbessert wird. Hier ist darauf zu achten, dass Änderungen in der gleichen, hohen Qualität wie die Errichtung der Anlage vorgenommen werden und nicht aus Zeitdruck Abstriche in der Qualität in Kauf genommen werden.

Bei der Auswahl der Messgeräte zur Qualifizierung und für das Monitoring ist darauf zu achten, dass die Messgeräte für ihren Zweck geeignet sind. Das beinhaltet einen Messbereich, der den gewünschten Arbeitsbereich des Messgeräts abdeckt, sowie eine ausreichende Genauigkeit. Als Faustregel gilt hierbei, dass die Genauigkeit ein Viertel der für den Messwert erlaubten Toleranz beträgt.

Ist ein Qualifizierungsschritt beendet, muss nun noch ein aussagekräftiger Bericht erstellt werden. Ein häufiger Fehler hierbei ist, dass Abweichungen nicht ausreichend beschrieben und bewertet sind. Dies führt zu einem Informationsverlust, da nach einem längeren Zeitraum die Qualifizierungsdokumentation nicht mehr nachvollziehbar ist. Daher müssen alle während der Qualifizierung auftretenden Abweichungen so detailliert wie möglich beschrieben werden. Eine Einstufung hinsichtlich ihrer Kritikalität ist ebenfalls erforderlich. Erst dann kann die Qualifizierung abgeschlossen werden.

## Fazit

Eine durchdachte Planung, systematische Vorgehensweise und gute Kenntnisse des Systems sind die Voraussetzungen für eine erfolgreiche Qualifizierung von Wasseranlagen. Zur systematischen Vorgehensweise gehört auch eine ausführliche Risikobetrachtung. Dadurch wird vermieden, dass zu qualifizierende Bauteile oder Prozesse bei der Qualifizierung vergessen werden und die Qualifizierung am Ende trotz großer Bemühungen unvollständig ist. Es lohnt sich somit, Zeit in eine gute Vorbereitung zu investieren. Dadurch können die häufigsten Fehler bei der Qualifizierung von Wasseranlagen vermieden werden.

## Literatur

- [1] GMP-News der Concept Heidelberg. 8. Januar 2004.
- [2] U.S. Pharmacopeia, USP 30. Volume 3, 5/2007. S. 3472–3475.
- [3] European Pharmacopoeia. 6th Edition, Volume 2, 1/2008. S. 3209–3215.
- [4] EMEA. Note for Guidance on Quality of Water for Pharmaceutical Use, 5/2005.
- [5] USP 30 [1231]. Water for Pharmaceutical Purposes.
- [6] Europäische Union. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use, 2/2008.
- [7] FDA. Guide to Inspections of High purity Water Systems, 7/1993.
- [8] International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE). ISPE Baseline® Pharmaceutical Engineering Guide, Volume 4 – Water and Steam Systems. 1st Edition, January 2001.
- [9] Klauer J. Piping – an examination of pipe self cleaning in high-purity water systems. *Ultrapure Water Journal*. März 2001. S. 56–59.
- [10] Bender H, Borchert D, Gausepohl C et al. GMP-Berater (EL12). Maas & Peither GMP-Verlag. Band 1, Kapitel 5.
- [11] International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE). ISPE Good Practice Guide – Commissioning and Qualification of Pharmaceutical Water and Steam Systems, 2007.
- [12] PIC/S PI 009-03 – Aide Memoire Inspection of Utilities, 9/2007.