

# Kaltes WFI

durch Membranverfahren

# Die Herstellung von Water for Injection mittels Membranverfahren



Eine seit dem 1. April 2017 rechtskräftige Änderung im Annex 1 der European Pharmacopoeia hat große Auswirkungen auf die Herstellung von Water for Injection (WFI). Während bis dato für die Erzeugung von WFI ausschließlich ein destillatives Verfahren genutzt werden durfte, kann nun auch ein membranbasiertes Verfahren eingesetzt werden. Hiermit zieht Europa mit Amerika, Japan und weiteren Ländern gleich, für deren Absatzmärkte die kalte Erzeugung schon deutlich länger erlaubt ist.

## Vorteile der kalten Erzeugung

Für Firmen, die für den europäischen Markt produzieren und somit den Vorgaben des europäischen Arzneibuchs unterliegen, können sich hierdurch große finanzielle und organisatorische Vorteile ergeben. Denn üblicherweise wird für die destillative Erzeugung als Speisewasser Purified Water (PW) genutzt, dessen Herstellung separat über eine Umkehrosmoseanlage erfolgt und ebenfalls strengen Auflagen unterliegt. Das produzierte PW wird in der Regel zunächst in einen Lagertank gespeist und von dort über eine Ringleitung zu den Verbrauchern verteilt. Identisch sieht es bei dem produzierten WFI aus.

Bei der kalten Herstellung von WFI wiederum wird Trinkwasser als Speisewasser genutzt und über ein einzelnes Herstellungsverfahren WFI produziert, so dass deutliche Kosteneinsparungen möglich sind. Hieraus ergeben sich Investitions-, Betriebs- und Monitoringkosten für zwei unterschiedliche Herstellungsverfahren, sowie für deren Lager- und Verteilsysteme.

## Kombination aus Umkehrosmosestufe, Elektrodeionisation und Ultrafiltration

Für die kalte Erzeugung haben sich als wesentliche Aufbereitungsstufen eine Kombination aus Umkehrosmosestufe, Elektrodeionisation und Ultrafiltration etabliert. Die Umkehrosmose dient hierbei als echte Barriere für Ionen, organische Verunreinigungen und Mikroorganismen. Über die nachgeschaltete Elektrodeionisation werden die restlichen Ionen entfernt, die in der Lage sind, die Umkehrosmosemembranen zu passieren. Die Ultrafiltration wird als letzte Sicherheitsstufe integriert, um sicherzustellen, dass keine Endotoxine oder Mikroorganismen in den Lagertank und von dort über die Verteilung in das Produkt gelangen.



## Unser Patent für absolute Sicherheit

Die Ultrafiltration stellt bei der kalten WFI-Erzeugung einen wichtigen Verfahrensschritt dar, den wir besonders in den Fokus genommen haben: EnviroFALK PharmaWaterSystems setzt sehr robuste Keramikmodule ein, die kontinuierlich mit Ozon beaufschlagt werden können.

Dieses Verfahren haben wir patentieren lassen, da es einen robusten und zuverlässigen Herstellungsprozess sowie einen erweiterten Schutz des Patienten gewährleistet. Neben der Möglichkeit zur Heißwassersanitisierung der gesamten Erzeugung, stellt die Ozonisierung der Ultrafiltration eine weitere wichtige Maßnahme dar, um eine kontinuierliche Abtötung von Mikroorganismen sicherzustellen. Ein weiterer positiver Nebeneffekt: das Ozon kann über die Anlagenzirkulation bis hinter die Enthärtung der Wasservorbehandlung zurückgeführt werden und sorgt auch hier für eine ständige Reduktion von Mikroorganismen.

















## Kalte WFI Erzeugung mit M-WFI

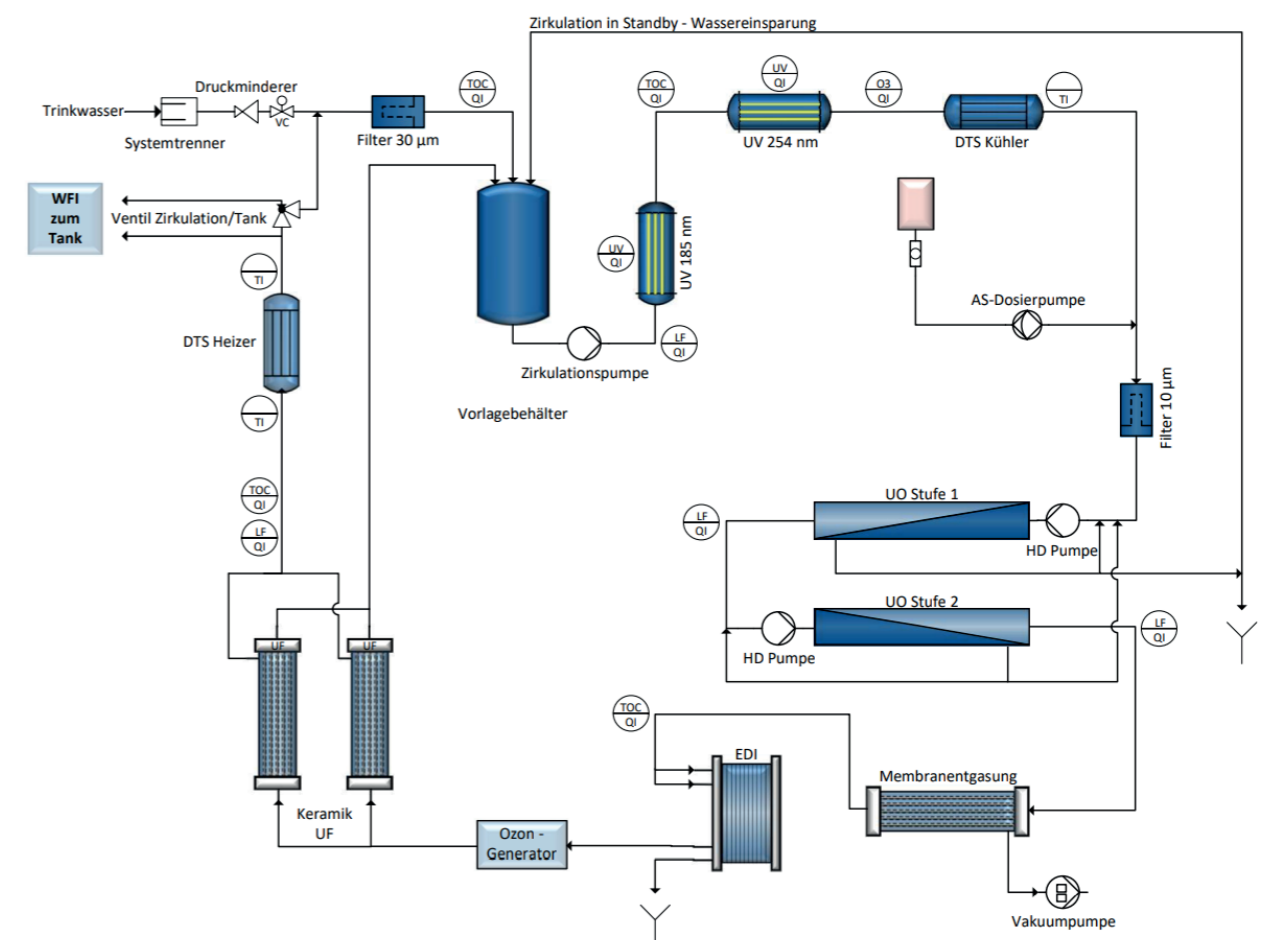
Die im Bereich der Vorbehandlung zum Einsatz kommenden Verfahren richten sich nach der Beschaffenheit des Speisewassers, welche je nach Bezugsquelle ganz unterschiedlich sein kann. Aus diesem Grund muss für jede Anlage die Speisewasserqualität individuell bewertet werden und die entsprechenden Komponenten zur Aufbereitung des Wassers abgeleitet und in die Anlage integriert werden.

Da ein kaltes Verfahren im Vergleich zur heiß betriebenen Destillation jedoch anfälliger gegenüber mikrobiellem Wachstums ist, müssen zwingend weitere wichtige vorbeugende Maßnahmen in der Anlage integriert sein.

EnviroFALK PharmaWaterSystems setzt in diesem Zusammenhang beim Anlagentyp M-WFI auf folgende Komponenten und Design-Merkmale:

-  UV-Systeme zur Reduktion der Mikroorganismen und TOC im Speisewasser
-  Pharma-Doppelenthärtungsanlage oder Dosierung von Antiscalant
-  Anlagenbau im Hygienic Design: 316 L, lösbare Verbindungen gemäß: DIN 11864-3 Aseptikanschlüssen
-  Erfüllt die Anforderungen der EMA sowie alle aktuellen Guidelines (ISPE, GMP und Qualifizierungsstandards)

-  Biofilm- und Kontrollstrategie über intelligentes Alarmierungskonzept
-  Ein - oder zweistufiges Umkehrosmosemembransystem mit nachgeschalteter Elektrodeionisation und Ultrafiltration
-  Vollautomatische Sanitisierungs- und Stand-by-Konzepte (>80° C, Heißwasser- oder chemische Sanitisierung)
-  Patent: ozonisierbare Keramik-Ultrafiltration mit Cut-Off 5.000 Dalton (Ozonisierung bis in die Vorbehandlung möglich). Alternativ: Hohlfaser-Ultrafiltration 6.000 Dalton
-  Umfangreiche Prozessüberwachung: mehrere online TOC-Messungen (unter anderem des Speisewassers), Leitfähigkeits-, Temperatur-, Druck-, und Durchflussmessungen an verschiedenen Stellen in der Anlage sorgen für absolute Sicherheit
-  Optional: online Keimzahlüberwachung



Blockdiagramm M-WFI



# Lager- und Verteilsysteme für kalt erzeugtes WFI

Die sichere Lagerung und Verteilung von kalt erzeugtem WFI ist die größte Herausforderung und bedingt ein konsequentes hygienisches Design.

Das erzeugte WFI wird über eine Hygienepumpe aus dem Lagerbehälter zu den Verbrauchern verteilt. Verschiedene Messsensoren stellen einen vollautomatischen und sicheren Betrieb sicher. Hygienische Membranventile werden zur Absperrung und Entnahme verwendet.



## Mikrobielles Wachstum unterbinden

Im Vergleich zur heißen Erzeugung bietet sich für kalt erzeugtes WFI aus energetischen Gründen eine kalte Lagerung und Verteilung des Wassers an.

Um mikrobielles Wachstum zu unterbinden, müssen bei kalt betriebenen Systemen aber zwangsläufig Maßnahmen zur Abtötung von Mikroorganismen und zur Vorbeugung des mikrobiellen Wachstums vorgesehen werden. Hierzu können verschiedene Methoden eingesetzt werden. Eine Möglichkeit ist es, den Tank dauerhaft und das Verteilsystem inkl. Ringleitung diskontinuierlich zu ozonisieren.

Alternativ oder kombiniert mit der Ozonisierung kann eine regelmäßige Heißwassersanitisierung

bei  $>80^{\circ}\text{C}$ , eine Druckheißwassersanitisierung bei  $>121^{\circ}\text{C}$  oder gar eine Sterilisation mittels Reinstampf durchgeführt werden.

Bei diskontinuierlichen Verfahren wie der Heißwassersanitisierung sollte aber dringende eine zusätzliche, kontinuierliche Abtötung über eine UV-Anlage sowie eine kontinuierliche Kühlung des Wassers auf  $<20^{\circ}\text{C}$  im Zirkulationsbetrieb integriert werden.

Eine weitere sinnvolle Maßnahme, die zusätzliche Sicherheit bietet, ist die Installation einer Ultrafiltration. Wie schon in der Erzeugungsanlage hält diese zuverlässig Mikroorganismen und Endotoxine zurück und kann unkompliziert über einen Bypass zum Lagertank in die Ringleitung eingebaut werden.

## Kalte WFI-Verteilung C-WFI

Zu den Komponenten der WFI-Verteilung gehören die Hygiene-Pumpe(n) sowie DTS-Wärmetauscher zur Aufheizung und/ oder Abkühlung des Wassers. Je nach Anwendungsgebieten werden gemeinsam mit dem Kunden individuelle Sanitisierungskonzepte erarbeitet. Abhängig von der jeweiligen Risikoanalyse kommen weitere Komponenten wie beispielsweise Ozogeneratoren und UV-Anlagen zum Einsatz. Bei ozonsensitiven Anwendungen kann alternativ eine weitere Ultrafiltrations-Einheit zur Reduktion von Endotoxinen und Mikroorganismen hinzugefügt werden.

Spezifische Material- und Prozessanforderungen, wie eine Elektropolitur des Edelstahl oder Subloopssysteme mit Kalt- und Heißzapfstellen sowie verschiedene Entnahmemanagementsysteme lassen sich flexibel planen und integrieren. Da das WFI bei einem kalten Hestellungsprozess üblicherweise kalt gelagert und verteilt wird, ist ein umfangreiches Monitoring und zuverlässige Sanitisierungsmaßnahmen von entscheidender Bedeutung.



WFI-Verteilung mit C-WFI

## Vollumfängliche und individuelle Service- & Wartungskonzepte gemäß risikobasiertem GMP Lebenszyklusmanagement

Unser Leistungsversprechen beinhaltet neben der Beratung, der Projektierung und der operativen Umsetzung ebenso die zuverlässige Wartung der Anlagen sowie umfangreiche, individuell auf unsere Kunden zugeschnittene Serviceleistungen. Abhängig von Ihren Anforderungen bieten wir Ihnen sehr flexible und modulare Serviceverträge. Um Ihr Lebenszyklusmanagement rund um die Wasseraufbereitungsanlage bestmöglich zu unterstützen, bieten wir Ihnen hierbei die größtmögliche Unterstützung und Beratung im Bereich Service & Wartung. Die präventive Wartung ist ein wesentliches Element im Lebenszyklusmanagement einer Wasseraufbereitung und somit auch ein primärer Punkt in unseren Serviceverträgen.





## M-WFI

### Technische Daten im Überblick

<b>Material</b>	Edelstahl 1.4404 oder 1.4435, Rauigkeiten <0,8 µm (optional <0,6 µm und e-poliert)
<b>Verfahrenstechnik</b>	Vorbehandlung, 2-stufige Umkehrosmose, EDI, UF
<b>Erhältliche Leistungsstufen</b>	50 - 20.000 l/h
<b>Gesamtausbeute</b>	ca. 70 - 80 %, bei Konzentratstufe ca. 85 - 90%
<b>Modultyp Ultrafiltration</b>	Keramik, alternativ Hohlfaser
<b>Cut-Off Ultrafiltration</b>	5.000 Dalton (Hohlfaser 6.000 Dalton)
<b>Ultrafiltration</b>	optionaler vollautomatischer und protokollierter Nachweis der Integrität der UF-Module im laufenden Betrieb
<b>Sanitisierung Gesamtsystem</b>	diskontinuierlich mittels Heißwasser, kontinuierlich über UV-Strahlung
<b>Sanitisierung Ultrafiltration</b>	Ozon (eigenes Patent), Heißwasser (optional Dampf-Sterilisation)
<b>Verbindungen</b>	Aseptik-Clamp gemäß DIN 11864-3 A
<b>Ventile</b>	Membranventile (optional T-Ventile)
<b>Inline/ Online Prozessüberwachung</b>	TOC und Leitfähigkeit (gilt auch für das Trinkwasser), Durchfluss, Temperatur und Druck (optional Keimzahlbestimmung)
<b>Steuerung und Visualisierung</b>	Anlagensteuerung über Simatic S7 SPS, Bedienung und Visualisierung über Siemens TIA Portal (19" Touch-Panel)
<b>Computervalidierung</b>	gemäß GAMP 5

## C-WFI

### Technische Daten im Überblick

<b>Material Lagerbehälter</b>	Edelstahl 1.4404 oder 1.4435, Rauigkeiten <0,8 µm (optional <0,6 µm und e-poliert)
<b>Volumen Lagerbehälter</b>	100 - 50.000 l
<b>Druckbeständigkeit</b>	-0,49/0,49 bar oder -1/3 bar
<b>Pumpe(n) Verteilsystem</b>	100 - 60.000 l/h, optional redundant ausgeführt
<b>Sanitisierung Lager- und Verteilsystem</b>	diskontinuierlich mittels Heißwasser, Lagertank kontinuierlich mittels Ozon (Loop diskontinuierlich)
<b>Abscheidung Endotoxine und Mikroorganismen</b>	optional über Ultrafiltration im Bypass zum Tank
<b>Zapfstellenmanagement</b>	Verschiedene Konzepte umsetzbar
<b>Zapfstellenkühlung/ -aufheizung</b>	Automatisiert über Subloop mit Kühler oder Heizer
<b>Material Verteilsystem</b>	Edelstahl 1.4404 oder 1.4435, Rauigkeiten < 0,8 µm (optional <0,6 µm und e-poliert)
<b>Verbindungen</b>	Aseptik-Clamp gemäß DIN 11864-3 A
<b>Ventile</b>	Membranventile (optional T-Ventile)
<b>Inline/ Online Prozessüberwachung</b>	Füllstand, TOC, Leitfähigkeit, Durchfluss, Temperatur und Druck (optional Keimzahlbestimmung)
<b>Steuerung und Visualisierung</b>	Anlagensteuerung über Simatic S7 SPS, Bedienung und Visualisierung über Siemens TIA Portal (19" Touch-Panel)
<b>Computervalidierung</b>	gemäß GAMP 5





# Unser Portfolio

EnviroFALK PharmaWaterSystems ist Ihr zuverlässiger Partner von Wasseraufbereitungsanlagen für Pharma- und High Purity Anwendungen.



## PURIFIED WATER

- Edelstahl 316 L oder PVDF-HP
- heißwassersanitiserbar
- modularer Aufbau
- einfache Leistungserweiterung



## WFI MEMBRAN

- Edelstahl 316 L
- ein oder zwei UV-Einheiten
- ozonisierbare Keramikmodule
- gemäß EMA-Anforderungen



## WFI DESTILLATION

- Twin-Systeme: WFI & Pure Steam
- Anti-Rouging Konzept
- Absatzung < 1%
- Naturumlaufverfahren



## REINSTDAMPF

- Erzeugung gemäß EN 285
- Anti-Rouging Konzept
- Absatzung < 1%
- Naturumlaufverfahren



## LAGERUNG & VERTEILUNG

- schlüsselfertige Systeme
- Behälter- & Rohrleitungsbau
- Heiß- & Kaltlagerung
- Zapfstellenmanagement



## TOC MESSUNG

- Überwachung von PW, WFI & RD
- Online Monitoring: Final Rinse
- Infrarotspektroskopie per NDIR Detektion



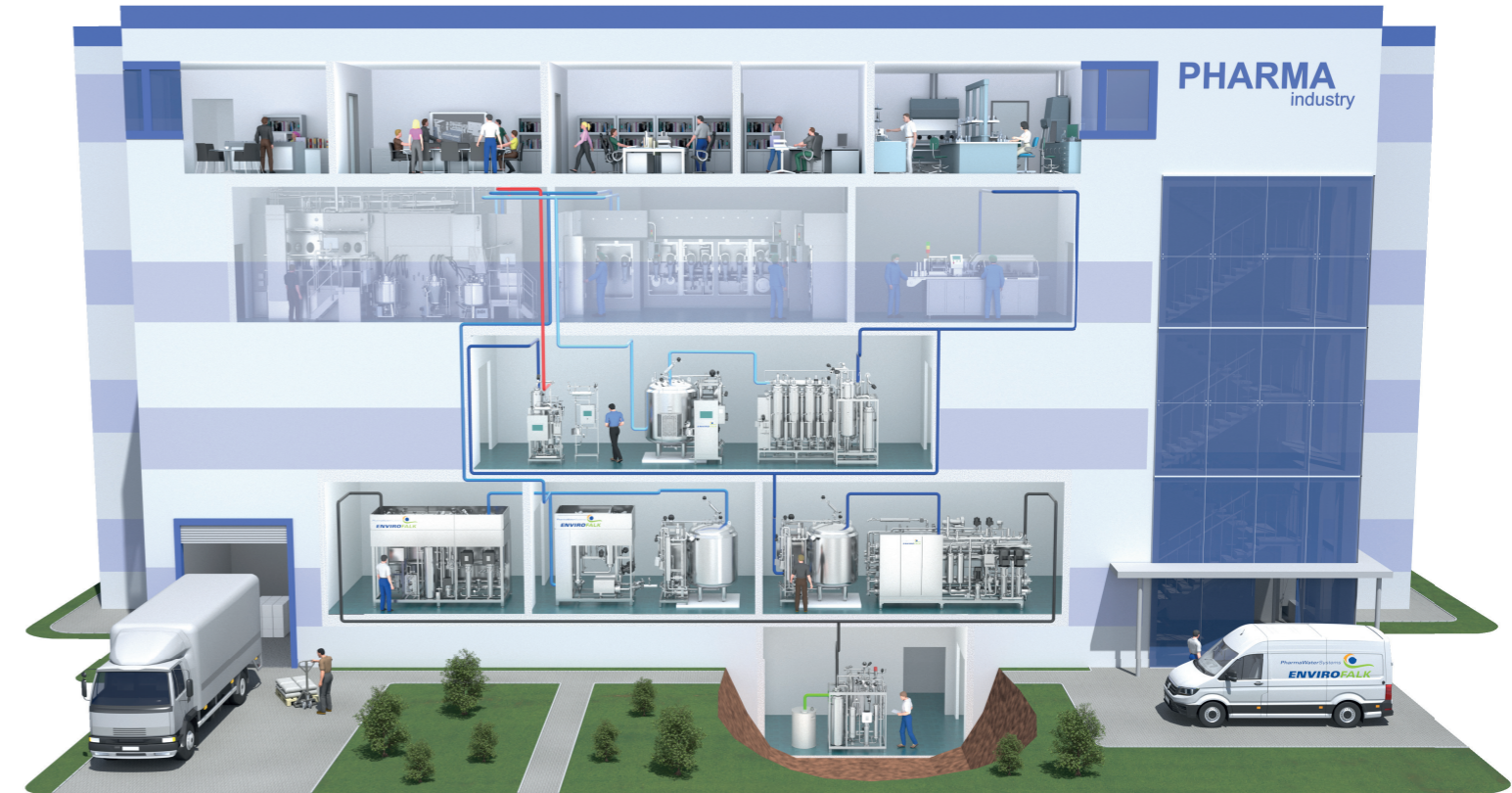
## ULTRA PURE WATER

- Modulare Prozessanlagen
- High Purity Design
- Ultraniedrige Ionenkonzentration
- Partikelfrei, low-TOC



## ENERGY - POWER TO X

- Reinstwasser für PtG-Prozess
- Redundante Anlagentechnik
- Modulare Prozessanlagen
- Hohe Produktsicherheit



## Unser Servicekonzept

Unser Leistungsversprechen beinhaltet neben der Beratung, der Projektierung und der operativen Umsetzung ebenso die zuverlässige Wartung der Anlagen, wie auch umfangreiche, individuell auf unsere Kunden zugeschnittene Serviceleistungen.

Der Kunde steht bei uns im Mittelpunkt - ein kompetenter Service für den Kunden ist dem Team bei EnviroFALK PharmaWaterSystems eine Herzensangelegenheit.



REMOTE SERVICE



HELP DESK



WARTUNG



TRAINING & SCHULUNG

Abhängig von Ihren Anforderungen bieten wir Ihnen sehr flexible, umfangreiche und modulare Serviceverträge.

Um Ihr Lebenszyklusmanagement rund um die Wasseraufbereitungs-anlage bestmöglich zu unterstützen, bieten wir Ihnen hierbei die größtmögliche Unterstützung und Beratung im Bereich Service & Wartung.



**EnviroFALK** PharmaWaterSystems GmbH  
Maybachstraße 29  
51381 Leverkusen

Tel.: +49 2171 7675 0  
Fax: +49 2171 7675 10

[info@envirofalk-pharma.com](mailto:info@envirofalk-pharma.com)  
[www.envirofalk-pharma.com](http://www.envirofalk-pharma.com)