

Lagerung und Verteilung von kalt erzeugtem WFI

Anforderungen, Risiken und Lösungen

Autor: Ulrich Träger, EnviroFALK

Korrespondenz: Ulrich Träger | EnviroFALK PharmaWaterSystems GmbH, Maybachstr. 29, 51381 Leverkusen | Ulrich.Traeger@envirofalk-pharma.com



Zusammenfassung

Die Bereitstellung von Wasser für Injektionszwecke (WFI) im Kaltbetrieb stellt pharmazeutische Hersteller vor besondere Herausforderungen. Neben der Einhaltung strengster Qualitätsanforderungen rücken Aspekte wie mikrobiologische Sicherheit, hygienegerechtes Design (Hygienic Design) und eine durchdachte Biofilm-Kontrollstrategie in den Fokus. Dieser Fachbeitrag beleuchtet die zentralen Punkte für eine GMP-konforme Umsetzung – beginnend mit einer umfassenden Risikobetrachtung, die alle Einflussfaktoren berücksichtigt und als Basis für das Lastenheft dient, über die verfahrenstechnische Auslegung von Erzeugung, Lagerung und Verteilung bis hin zu konstruktiven Details wie hygienegerechtes Design und Dead-Leg-Minimierung. Ergänzend wird eine praxisorientierte Biofilm-Kontrollstrategie vorgestellt, die Prävention, Monitoring und Sanitisierung kombiniert. Abschließend erfolgt die Einordnung in den regulatorischen Rahmen gemäß der Leitlinie der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA). Ziel ist es, sichere und effiziente Lösungen für kalterzeugtes WFI aufzuzeigen – von der Planung bis zum laufenden Betrieb.

Keywords

WFI | Umkehrosmose | Ultrafiltration | Sanitisierung | Wasseraufbereitung

Risikobetrachtung

Mit Risikoworkshops zum sicheren Konzept

Der erste Schritt zu einer sicheren und effizienten Versorgung mit Wasser für Injektionszwecke (WFI) besteht aus strukturierten Risikoworkshops. In diesen moderierten Sitzungen kommen Fachleute aus unterschiedlichen Bereichen zusammen, von Verfahrenstechnik und Qualitätssicherung über Mikrobiologie bis hin zu Automation und Instandhaltung. Ziel ist es, Risiken frühzeitig zu erkennen, zu bewerten und geeignete Maßnahmen festzulegen. Die Kombination aus internem Know-how und externer Expertise schafft die Grundlage für ein belastbares Konzept, das später in Spezifikationen und die Validierungsstrategie einfließt.

Die Workshops sind praxisorientiert und decken alle relevanten Betrachtungspunkte und Einflussfaktoren ab:

- **Bedarf und Entnahmestelle (Point of Use, PoU):** Welche Mengen an Wasser für Injektionszwecke werden benötigt und wo liegen die kritischen Entnahmestellen? Diese Daten sind entscheidend für die Dimensionierung von Erzeugeranlage sowie Lager- und Verteilsystem.
- **Projektteam und Verantwortlichkeiten:** Klare Rollen und Kommunikationswege sorgen für schnelle Entscheidungen und reibungslose Abläufe.
- **Aufstellort und Medien:** Umgebungseinflüsse, Versorgungssicherheit und hygienische Trennung müssen berücksichtigt werden.

- **Validierungsmasterplan:** Definiert Strategien für die Qualifizierung und die kontinuierliche Überwachung, die essenziell sind, um die Compliance (also die Einhaltung aller regulatorischen Vorgaben und Qualitätsstandards) sicherzustellen.
- **Anforderungen und Schnittstellen:** Externe Einflüsse und die Integration in bestehende Systeme dürfen nicht unterschätzt werden.
- **Automation und Monitoring:** Sensorik, Alarmkonzepte und Datenintegrität sind die Basis für eine sichere Prozessführung.
- **Service und Instandhaltung:** Wartungszyklen, Ersatzteilmanagement und Schulungen sichern die langfristige Betriebssicherheit.
- **Personal:** Schulungen nach den Grundsätzen der *Guten Herstellungspraxis* (Good Manufacturing Practice; GMP) sowie klare *Standard-Arbeitsanweisungen* (Standard Operating Procedures, SOPs) für Betrieb und Abweichungsmanagement sind unverzichtbar.

Sichere Anlagenauslegung durch präzise Bedarfsermittlung

Die korrekte Dimensionierung der Erzeugeranlage sowie des Lager- und Verteilsystems ist entscheidend für die Effizienz und Sicherheit einer WFI-Anlage. Eine umfassende *Risikobetrachtung* und präzise *Bedarfsermittlung* bilden die Grundlage, um die Versorgung an den Points of Use zuverlässig sicherzustellen. Dabei müssen sowohl die Spitzenlasten als auch die kontinuier-

lichen Verbrauchsmengen berücksichtigt werden. Lange Stillstandzeiten der Erzeugeranlage erhöhen das Risiko mikrobiologischer Kontamination. Durch eine bedarfsgerechte Auslegung und intelligente Steuerung lassen sich Stand-by-Phasen minimieren, was die Betriebssicherheit und Hygiene maßgeblich verbessert.

Das Lager- und Verteilsystem muss so konzipiert sein, dass eine kontinuierliche Zirkulation gewährleistet ist. Hygienegerechtes Design (Hygienic Design), kurze Toträume und eine geeignete Temperaturführung sind essenziell, um Biofilm-Bildung zu verhindern und die Wasserqualität über den gesamten Lebenszyklus hinweg zu sichern.

Ein oft unterschätzter Faktor ist der Bereich zwischen der Zapfstelle und dem eigentlichen Verbraucher. Hier können Stagnation und unzureichende Hygiene zu Kontaminationsrisiken führen. Deshalb sind klare Vorgaben für die Nutzung, regelmäßige Spülungen und eine lückenlose Dokumentation unverzichtbar.

Der unterschätzte Risikofaktor Lieferantenqualität

Die Qualität der eingesetzten Komponenten und Materialien ist ein entscheidender Faktor für die Betriebssicherheit einer WFI-Anlage. Schon kleinste Mängel können gravierende Folgen haben: Fehlerhafte Ventile, ungeeignete Dichtungen oder unzureichend bearbeitete Oberflächen gefährden nicht nur die Wasserqualität, sondern das gesamte System der Wasseraufbereitung. Deshalb ist eine konsequente Lieferantenqualifizierung unverzichtbar.

Zunächst muss der *Nachweis der hygienischen Eignung* erbracht werden. Dazu gehören Konformitätsprüfungen nach den Standards der U.S. Food and Drug Administration (FDA) und der United States Pharmacopeia (USP Class VI), sowie ggf. elektropolierte Oberflächen und eine vollständige Schweißnahtdokumentation. Ebenso wichtig ist die *Rückverfolgbarkeit aller kritischen Bauteile*. Jedes Ventil, jede Dichtung und jedes Rohr muss mit Zertifikaten belegt sein.

Darüber hinaus sind Werksabnahme (*Factory Acceptance Tests, FAT*) und Vor-Ort-Abnahme (*Site Acceptance Tests, SAT*) sowie umfassende Audits fester Bestandteil eines professionellen Projekts. Sie stellen sicher, dass die gelieferten Komponenten nicht nur den Spezifikationen entsprechen, sondern auch unter realen Bedingungen zuverlässig funktionieren. Nur durch diese konsequente Qualitätskontrolle lässt sich

das Risiko minimieren und die Grundlage für einen sicheren, langfristigen Betrieb schaffen.

Sicherheit über den gesamten Betriebszyklus hinweg

Die Verantwortung für eine WFI-Anlage endet nicht mit der Inbetriebnahme. Im Gegenteil: Erst im täglichen Betrieb zeigt sich, wie tragfähig das Konzept wirklich ist. Ein konsequentes Lebenszyklusmanagement ist daher unverzichtbar, um Qualität und Compliance langfristig sicherzustellen.

- **Gut geschult für maximale Qualität:** Der Betrieb einer WFI-Anlage erfordert präzises Wissen. Mitarbeitende müssen nach den GMP-Grundsätzen geschult sein, um Prozesse sicher zu steuern, Alarmmeldungen richtig zu bewerten und Sanierungsmaßnahmen korrekt umzusetzen.
- **Probenahme sicher und dokumentiert:** Die Qualitätssicherung steht und fällt mit einer klugen Probenahmestrategie. Frequenz, Entnahmeorte und SOPs müssen risikobasiert festgelegt sein, um mikrobiologische und chemische Parameter zuverlässig zu überwachen.
- **Strategien gegen mikrobiologische Risiken:** Die größte Herausforderung liegt in der Vermeidung von Biofilm und mikrobiologischer Kontamination. Hygienegerechtes Design, kontinuierliche Zirkulation und wirksame Sanierungsstrategien sind zentrale Bausteine. Jede Spezifikation (von der Oberflächenqualität bis zur Dead-Leg-Minimierung) muss darauf ausgerichtet sein, Risiken zu eliminieren.
- **Automatisierung für maximale Sicherheit:** Moderne WFI-Anlagen setzen auf intelligente Überwachung: Trendanalysen, Alarmkonzepte und lückenlose Datenintegrität sorgen dafür, dass Abweichungen sofort erkannt und dokumentiert werden. Automatisierung ist damit nicht nur Komfort, sondern auch ein entscheidender Sicherheitsfaktor.
- **Proaktive Wartung für zuverlässigen Betrieb:** Ein vorausschauendes Wartungskonzept ist essenziell. Kritische Komponenten wie Ventile, Dichtungen und Filter müssen regelmäßig und risikobasiert ausgetauscht, dokumentiert und validiert werden. So bleibt die WFI-Anlage über ihren gesamten Lebenszyklus hinweg zuverlässig und hygienisch einwandfrei.

Zwischenfazit

Eine sichere und effiziente WFI-Versorgung beginnt mit einer strukturierten Risikobetrachtung. Frühzeitige Workshops, präzise Bedarfsermittlung und klare Verantwortlichkeiten



■ Ulrich Träger

ist Mitglied der Geschäftsleitung bei EnviroFALK PharmaWaterSystems und ausgewiesener Experte rund um die pharmazeutische Wasseraufbereitung. Mit langjähriger Erfahrung in der Entwicklung und Umsetzung GMP-konformer Pharmawasseraufbereitungsanlagen liegt sein Fokus auf technologischer Innovation, mikrobiologischer Sicherheit und nachhaltiger Prozessoptimierung.

schaffen die Basis für ein belastbares Konzept. Ergänzt durch konsequente Lieferantenqualifizierung, hygienegerechtes Design und ein durchdachtes Lebenszyklusmanagement wird das Risiko minimiert, von der Planung über die Inbetriebnahme bis zum laufenden Betrieb.

Diese strukturierte Vorgehensweise stellt sicher, dass alle Risiken erkannt und aktiv gesteuert werden. Das *Ergebnis dieser Risikobetrachtung* ist ein *belastbares Lastenheft*, das nicht nur technische Parameter definiert, sondern auch die Grundlage für Compliance, Betriebssicherheit und langfristige Wirtschaftlichkeit schafft.

Verfahrenstechnik

Verfahrenstechniken für eine sichere WFI-Produktion

Die Definition der Verfahrenstechnik für kalt erzeugtes WFI beginnt mit einer präzisen Analyse aller relevanten Parameter. Im Mittelpunkt steht das *Speisewasser*, denn seine Herkunft und Qualität bestimmen die gesamte Prozesskette. Ob Brunnenwasser, Oberflächenwasser oder eine andere Quelle: Jede Variante bringt eigene Herausforderungen mit sich. Saisonale Schwankungen in Temperatur und Zusammensetzung sowie die chemische und mikrobiologische Qualität müssen berücksichtigt werden, um eine stabile und sichere WFI-Erzeugung zu gewährleisten [1].

Ebenso entscheidend sind die *Anwendung und der Verbrauch von WFI*. Wird das Wasser für Prozesse genutzt, die früher mit Highly Purified Water (HPW) abgedeckt wurden, ist das Patientenrisiko geringer. Dennoch gelten auch hier höchste Anforderungen. Die Verbrauchsstruktur spielt eine zentrale Rolle: Handelt es sich um einen kontinuierlichen Bedarf oder gibt es längere Produktionsstillstände? Diese Information beeinflusst die Auslegung von WFI-Anlage, Lager- und Verteilsystem maßgeblich.

Neben den technischen Aspekten sind die *rechtlichen Vorgaben und Richtlinien* verbindlich. Die Europäische Pharmakopöe (Ph. Eur. Monografie 0169) [2] definiert die Qualitätsanforderungen an WFI, während die EMA-Richtlinie die regulatorischen Rahmenbedingungen vorgibt [3]. Ergänzend liefert das ISPE-Handbuch für Verfahrenstechnik praxisnahe Empfehlungen für die Auslegung und den Betrieb solcher Systeme [4].

Die Kombination aus Wasserqualität, Verbrauchsprofil und regulatorischen Anforderungen bildet die Grundlage für ein Verfahrenstechnik-Konzept, das nicht nur sicher und effizient ist, sondern auch langfristig den GMP-Standards entspricht.

Erzeugeranlage für WFI-Produktion

Die Produktion von kalt erzeugtem WFI basiert auf einer präzise abgestimmten Prozesskette, die höchste Reinheit und mikrobiologische Sicherheit gewährleistet. Der Aufbau beginnt mit der *Vorbehandlung* des Speisewassers, denn dessen Qualität bestimmt die Stabilität des gesamten WFI-Systems. Hier kommen mehrstufige Filter zum Einsatz, ggf. ergänzt durch eine Rohwasser-Ultrafiltration. Ein Zulauf tank kann als Puffer dienen, bevor das Wasser durch Enthärtungssysteme oder Härtestabilisatoren

geführt wird. UV-Bestrahlung mit Wellenlängen von 185 nm und 254 nm sorgt für die Reduktion organischer Bestandteile und mikrobiologischer Belastungen.

Im Folgenden wird ein Beispiel für eine typische Speisewasser-Charakteristik in Süddeutschland erläutert:

- Sehr weiches Wasser (niedrige Gesamthärte)
- Oft niedrige Leitfähigkeit
- Geringe organische Belastung
- Wenig gelöste Silikate
- Relativ stabile mikrobiologische Qualität

Notwendige Aufarbeitung:

- Enthärtung häufig nicht notwendig, aber Aktivkohlefiltration zur Chlor-/Chloraminentfernung (falls kommunal zugegeben)
- Fein-/Tiefenfiltration
- UV-Bestrahlung (185 nm/254 nm) zur Reduktion von Total Organic Carbon (TOC) und Keimen

Aufgrund geringer Härte:

- Fokus stärker auf mikrobiologische Kontrolle und Biofilmmisikominimierung
- Umkehrosmose (UO) + Elektrodeionisation (EDI)

Warum diese Anpassung?

- Weiches Wasser ist „anlagenfreundlich“, aber die mikrobiologische Stabilität bleibt kritisch. Die Speisewasserqualität bestimmt direkt die Vorbehandlung eines WFI-Systems.
- Je komplexer das Rohwasser, desto mehr Stufen sind notwendig, um Membranen, Tanks und Leitungen zu schützen und die notwendige WFI-Qualität stabil zu erreichen.

Im nächsten Schritt folgt die *Membrananlage*, das Herzstück der WFI-Erzeugung. Sie besteht typischerweise aus einer ein- oder zweistufigen Umkehrosmose (UO), die gelöste Salze und Partikel entfernt. Ergänzend wird eine Membranentgasung integriert, um gelöste Gase wie Kohlendioxid zu eliminieren. Die EDI sorgt für die Feinentzählung, während eine nachgeschaltete Ultrafiltration (UF), wahlweise mit Polymer-Hohlfasern oder keramischen Membranen die letzte Barriere gegen Partikel und Mikroorganismen bildet.

Die *Sanitisierung* ist ein unverzichtbarer Bestandteil des Konzepts. Thermische Verfahren gelten als Standard, da sie zuverlässig Biofilm und Keime eliminieren. Bei Bedarf können chemische Sanitisierungszyklen ergänzend eingesetzt werden, um die mikrobiologische Sicherheit auch bei komplexen Betriebsbedingungen zu gewährleisten.

Zwischenfazit

Diese aufeinander abgestimmten Verfahrenstechniken stellen sicher, dass die WFI-Anlage nicht nur die Anforderungen der Ph. Eur. erfüllt, sondern auch langfristig stabil und effizient arbeitet – selbst unter variierenden Lastprofilen und anspruchsvollen Produktionsbedingungen (Abb. 1).

Konstruktive Merkmale

GMP-konforme Lagerung und Verteilung

Die sichere Lagerung und Verteilung von kalt erzeugtem WFI ist entscheidend für die Qualität und Stabilität des gesamten Systems. Hier gilt: Jede Komponente muss so ausgelegt sein, dass mikrobiologische Risiken minimiert und regulatorische Anforderungen erfüllt werden.

- **UV-Desinfektion und Ozon als zusätzliche Sicherheits-schichten:** Zur kontinuierlichen Absicherung der Wasserqualität wird häufig eine UV-Bestrahlung mit 254 nm eingesetzt. Optional kann Ozon als zusätzliche Desinfektionsmaßnahme integriert werden, abhängig von der Anwendung und den spezifischen Risikofaktoren.
- **Thermische Sanitisierung als Standard:** Die thermische Sanitisierung ist das bewährte Verfahren, um Biofilm und Keime zuverlässig zu eliminieren. Sie wird regelmäßig durchgeführt und ist ein zentraler Bestandteil des Hygienekonzepts.
- **Turbulente Strömung und Kühlung:** Eine gleichmäßige, turbulente Strömung im Verteilsystem verhindert Stagnation und reduziert das Risiko von Biofilmwachstum. Bei kalt erzeugtem WFI spielt zudem die Kühlung eine wichtige Rolle, um die Temperatur im definierten Bereich zu halten und mikrobiologisches Wachstum zu vermeiden.
- **Ultrafiltration im Bypass für kritische Anwendungen:** Optional kann eine Ultrafiltration im Bypass installiert werden, um Endotoxine kontinuierlich abzureichern. Diese zusätzliche Sicherheitsstufe ist besonders für sensible Prozesse relevant, bei denen höchste Reinheit gefordert ist. In diesem Kontext hat WFI zwar immer dieselbe pharmakopöische Spezifikation, aber die Anforderungen an die Reinheit im Prozess können je nach Anwendung höher sein, weshalb optionale Sicherheitsstufen wie eine Ultrafiltration im Bypass sinnvoll sein können.

Zwischenfazit

Das Zusammenspiel aus hygienegerechtem Design, kontrollierter Strömung, thermischer Sanitisierung und optionalen Sicherheitsstufen wie Ozon und UF macht die Lagerung und Verteilung von WFI zu einem komplexen, aber beherrschbaren Prozess – vorausgesetzt, alle Parameter sind sorgfältig geplant und überwacht.

Hygienegerechtes Design für maximale Sicherheit

Die hygienische Auslegung einer WFI-Anlage beginnt nicht erst am Verteilsystem, sondern bereits am Anschluss des Speisewassers.

Ein zentrales Element ist das Verteilskid, eine kompakte, vormontierte Baugruppe, die den Übergang zwischen der WFI-Erzeugung und dem nachgelagerten Lager- und Verteilsystem bildet. Es übernimmt als hydraulisches und hygienisches Herzstück wesentliche Funktionen für einen sicheren, stabilen und GMP-konformen Betrieb und bündelt hierfür alle relevanten Komponenten (Abb. 2, Abb. 3).

Ziel des hygienegerechten Designs ist eine konsequente *Risikominimierung über die gesamte Anlage hinweg* vom Zulauf



Abbildung 1: Membranbasierte Anlage für GMP-konforme Produktion von WFI (Quelle aller Abbildungen: EnviroFALK).



Abbildung 2: Hygienisch konstruiertes WFI-Verteilskid.

bis zur letzten Entnahmestelle (PoU). Jedes einzelne Anlagenteil trägt dazu bei, mikrobiologische Risiken zu reduzieren und die GMP-Anforderungen zuverlässig zu erfüllen.

- **Durchströmung: keine Chance für Stagnation:** Alle Leitungen und Apparate müssen so ausgelegt sein, dass eine *turbulente Strömung* gewährleistet ist. Nur so wird verhindert, dass sich Biofilm bildet oder Partikel ablagern. Die richtige Dimensionierung und Pumpensteuerung sind dabei entscheidend.
- **Entleerbarkeit: hygienisch bis ins Detail:** Rohrleitungen, Tanks und Anwendungsbereiche müssen vollständig entleerbar sein. Hygienegerechtes Design bedeutet, dass kein Wasser stehen bleibt – weder in Toträumen noch in schlecht entwässerten Abschnitten. Dies ist essenziell für die Validierung und die Sanitisierungsprozesse.
- **Werkstoff und Oberflächenqualität – die Basis für Hygiene:** Für produktberührende Teile ist Edelstahl der Güteklasse 316L die erste Wahl. Ergänzend können Polyvinylidenfluorid(PVDF)-Komponenten dort eingesetzt werden, wo Kunststofflösungen sinnvoll sind. Alle Materialien müssen durch *FDA-konforme Zertifikate* abgesichert sein. Für Materialien wie *Edelstahl 316L*, *PVDF* oder *FDA-konforme Kunststoffe* gibt es *Material- bzw. Konformitätszertifikate*, die bestätigen, dass der jeweilige Werkstoff die relevanten FDA-Vorgaben für



Abbildung 3: WFI-Verteilschleife für pharmazeutische Anwendungen.

den Pharma-Bereich erfüllt. FDA-konforme Zertifikate können über den Hersteller bezogen werden [8]. Die Oberflächenqualität spielt eine zentrale Rolle: Mit einer Rauigkeit von $Ra < 0,8 \mu\text{m}$ werden die Bildung von Biofilm verhindert und die Reinigungsfähigkeit sichergestellt.

- **Verbindungstechnik: aseptisch und sicher:** Lösbare Verbindungen sind potenzielle Schwachstellen. Deshalb gilt: so wenige wie möglich. Wo Verbindungen unvermeidbar sind, kommen *aseptische Systeme nach DIN 11864* zum Einsatz, die deutlich hygienischer als Standardverbindungen wie nach DIN 32676 sind.
- **Toträume vermeiden – das 3-D-Konzept:** Toträume sind ein Risiko für mikrobiologische Kontamination. Die Planung folgt daher dem *3-D-Konzept*, das eine optimale Strömung und vollständige Entleerbarkeit sicherstellt. Wo möglich, wird sogar das *1,5-D-Konzept* umgesetzt, um Totraumfreiheit weiter zu maximieren. Das 3-D-Konzept (oder „3-D-Design“) stellt sicher, dass Rohrleitungen und Komponenten so geplant werden, dass:
 - optimale Strömungsverhältnisse herrschen,
 - vollständige Entleerbarkeit gegeben ist,
 - Toträume (Dead Legs) gar nicht erst entstehen,
 - die Anlage hygienegerecht betrieben, gereinigt und sanitisiert werden kann.

Das 1,5-D-Konzept (umgangssprachlich die „1,5-DDeadLeg Regel“) ist die strengere Ausführungsregel, um Toträume zu eliminieren, v. a. an:

- Stichleitungen,
- Ventilstutzen,
- Sensoranschlüssen,
- Probenahmeventilen und
- Armaturenabzweigen.

- **Qualitätssicherung bei Komponenten:** Der konsequente Einsatz hochwertiger Komponenten im hygienegerechten Design ist Pflicht. Dazu gehören die *Prüfung technischer Daten und Spezifikationen*, die lückenlose Dokumentation von *Zertifikaten* sowie ein *Lieferantenaudit*, um höchste Qualität und Compliance sicherzustellen.

Das Ergebnis ist eine WFI-Anlage, die nicht nur technisch überzeugt, sondern auch hygienisch perfekt ausgelegt ist – von der Speisewasseranbindung bis zum letzten Entnahmepunkt.

Tabelle 1 zeigt die Berechnung der Reynolds-Zahl für unterschiedliche Durchflussmengen in einem Rohr mit 38 mm Innendurchmesser. Bei niedrigen Durchflüssen ($0,10 \text{ m}^3/\text{h}$) liegt die Strömung *im laminaren Bereich* (Reynolds ≈ 927). Hier besteht ein hohes Risiko für Ablagerungen und Biofilmwachstum, da die Wasserbewegung zu schwach ist, um Partikel und Mikroorganismen von den Oberflächen abzuscheren. Per Definition ist eine Strömung ab einer Reynoldszahl von $> 2\,300$ turbulent, in pharmazeutischen Wassersystemen hat sich jedoch eine Reynoldszahl von $> 10\,000$ etabliert [5].

Mit steigender Durchflussmenge erhöht sich die Strömungsgeschwindigkeit und die Reynolds-Zahl. Ab etwa $0,25 \text{ m}^3/\text{h}$ beginnt der *Übergangsbereich*, und ab ca. $> 1 \text{ m}^3/\text{h}$ wird die gewünschte Turbulenz (Reynolds $> 10\,000$) erreicht. Turbulente Strömung ist für das hygienegerechte Design essenziell, weil sie

- **Biofilmprävention** unterstützt: Hohe Scherkräfte verhindern das Anhaften von Mikroorganismen.
- **Homogene Wasserqualität** sicherstellt: keine Totzonen, gleichmäßige Temperatur und chemische Zusammensetzung.
- **Validierbare Reinigung** ermöglicht: Cleaning-in-Place (CIP)-Prozesse sind nur bei ausreichender Strömung wirksam.

Für WFI-Verteilsysteme gilt daher: Die Anlagen-Auslegung muss so erfolgen, dass in allen Anlagenteilen eine *turbulente Strömung* erreicht wird, auch bei minimalem Verbrauch.

Darstellung	1	2	3	4
Innendurchmesser Rohr [mm]	38	38	38	38
Durchfluss [m^3/h]	0,10	0,25	0,50	1,50
Strömungsgeschwindigkeit [m/s]	0,03	0,06	0,12	0,37
Temperatur [$^{\circ}\text{C}$]	15	15	15	15
Reynolds	927	2 319	4 638	13 900
Strömungsform	<i>laminar</i>	<i>Übergang</i>	<i>turbulent</i>	<i>turbulent</i>

Tabelle 1: Reynolds-Rechner.

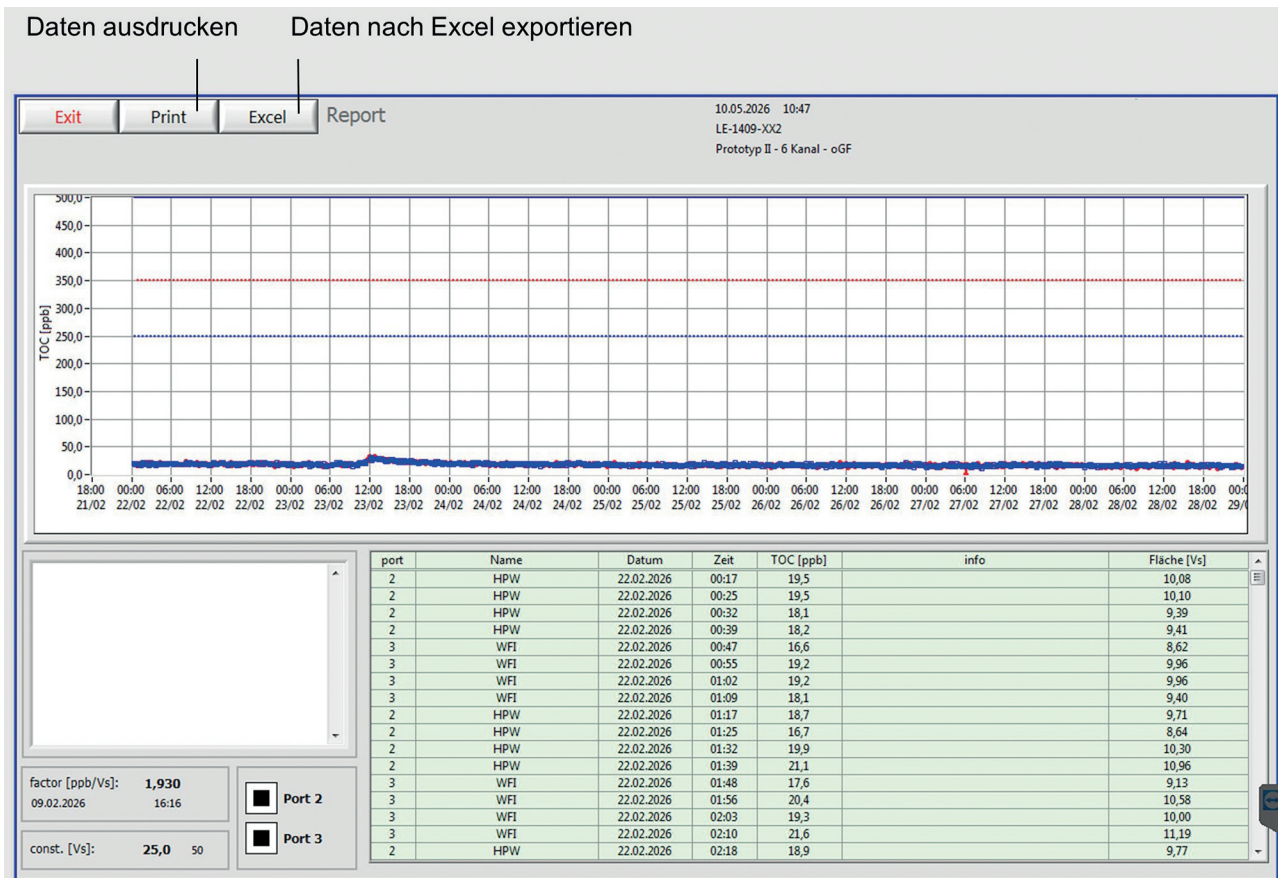


Abbildung 4: TOC-Überwachung für eine HPW/WFI-Anlage.

Zwischenfazit

Die sichere Erzeugung von WFI basiert auf einer präzisen Analyse der Wasserqualität, des Verbrauchsprofils und der regulatorischen Anforderungen. Nur das Zusammenspiel aus abgestimmter Verfahrenstechnik, hygienegerechtem Design und validierten Prozessen gewährleistet eine stabile, GMP-konforme Versorgung auch unter wechselnden Betriebsbedingungen.

Biofilmkontrollstrategie

Biofilmprevention

Biofilm ist der größte Feind jeder WFI-Anlage. Er entsteht schleichend, ist schwer zu entfernen und kann die Wasserqualität massiv beeinträchtigen. Deshalb muss die Biofilmprevention bereits in der Planung durch eine Kombination aus intelligenter Verfahrenstechnik, hygienegerechtem Design und konsequentem Monitoring ansetzen.

- **Verfahrenstechnik als erste Barriere:** Die Minimierung des Risikos mikrobieller Kontamination beginnt mit der Wasseraufbereitung. Eine UV-Bestrahlung bei 185 nm und 254 nm reduziert den Gehalt an organischem Kohlenstoff (TOC) und tötet Mikroorganismen ab. Mehrstufige Membrantechnik (von UO über EDI bis zur UF) schafft redundante Barrieren gegen Partikel und Keime. Ergänzend sorgt ein durch-

dachtes hygienegerechtes Design für strömungsgünstige Leitungen und vollständige Entleerbarkeit.

- **Temperaturmanagement, Kühlung als Schutzfaktor:** Biofilm liebt Wärme. Deshalb gilt: Die Temperatur im Lager- und Verteilsystem sollte unter 20 °C liegen. Gekühlte Systeme sind ein wirksamer Schutz gegen mikrobielles Wachstum. [6]
- **Probenahmestellen: Kontrolle an den richtigen Punkten:** Monitoring ist nur so gut wie seine Probenahme. Deshalb müssen risikobasierte Probenahmestellen an allen kritischen Punkten der Erzeugeranlage sowie im Lager- und Verteilsystem vorgesehen werden. Sie müssen gut zugänglich, hygienisch ausgeführt und je nach Bedarf manuell, automatisiert oder beheizbar sein. Beheizbare Probenahmestellen sind sinnvoll oder notwendig, wenn:
 - Kondensation verhindert werden muss,
 - WFI-Heißhaltung unterstützt werden muss,
 - Frostrisiko besteht,
 - höchste mikrobiologische Sicherheit gefordert ist und
 - physikalisch-chemische Parameter stabil bleiben müssen.
 Sie sind damit ein wichtiges Element des hygienegerechten Designs und der risikobasierten Probenahmestrategie. So lassen sich mikrobiologische Risiken frühzeitig erkennen.
- **Spülanschlüsse für chemische Reinigung:** Auch wenn thermische Sanitisierung Standard ist, müssen Anlagen für chemische Reinigung vorbereitet sein. Spülanschlüsse ermögli-

chen eine schnelle und effektive Intervention, wenn die mikrobiologische Belastung steigt.

Zwischenfazit

Die Biofilm-Kontrollstrategie ist kein einzelner Schritt, sondern ein durchgängiges Konzept von der Vorbehandlung über die Kühlung bis zur Probenahme. Nur so bleiben die Wasserqualität stabil und die WFI-Anlage langfristig sicher.

Monitoring und Automatisierung für maximale Sicherheit

Eine wirksame Biofilm-Kontrollstrategie endet nicht bei der Konstruktion. Sie lebt von kontinuierlicher Überwachung. Moderne WFI-Systeme setzen auf hohe Automatisierung und Online-Messtechnik, um kritische Parameter in Echtzeit zu kontrollieren. Dazu gehören:

- Prozessparameter wie Durchfluss, Druck und Temperatur, die den hydraulischen und thermischen Zustand der Anlage widerspiegeln;
- Qualitätsparameter wie Leitfähigkeit, TOC und die Keimzahl als technischer Indikator für mikrobiologische Belastung.

Für alle Parameter müssen Warn- und Alarmwerte definiert sein, die eine schnelle Reaktion ermöglichen. Ergänzend sorgt die regelmäßige Datenauswertung für Trendanalysen und frühzeitige Erkennung von Abweichungen. Ein weiterer Baustein ist der automatisierte Integritätstest der UF, der die Sicherheit der letzten Barriere kontinuierlich überprüft.

Abbildung 4 zeigt eine TOC-Überwachung für eine HPW/WFI-Anlage.

Aufbau der Grafik

- *Oben:* Ein Liniendiagramm mit TOC-Werten in parts per billion (ppb) über einen Zeitraum von mehreren Stunden hinweg. Die blaue Linie zeigt die gemessenen TOC-Werte. Die Werte bewegen sich konstant im Bereich von <20 ppb, also deutlich unterhalb der Warnmeldung bei 250 ppb.
- *Horizontale Achse:* Zeitachse (Datum und Uhrzeit).
- *Vertikale Achse:* TOC-Wert in ppb.

Interpretation

- Die TOC-Werte sind *stabil und deutlich unter dem Grenzwert*, was auf eine gute Wasserqualität hinweist.
- Die kontinuierliche Online-Messung ermöglicht eine *Trendüberwachung*, um frühzeitig Abweichungen zu erkennen.
- Die Daten können exportiert werden (Buttons „Print“, „Excel“, „Report“), was für GMP-Dokumentation wichtig ist.

TOC-Monitoring für optimale Wasserqualität

Die kontinuierliche Überwachung des TOC ist ein zentrales Element der Qualitätssicherung in WFI-Systemen. TOC gibt Auskunft über den Gehalt an organischem Kohlenstoff im Wasser und ist damit ein wichtiger Indikator für mögliche mikrobiologische Kontamination und die Bildung von Biofilm. Schon geringe organische Belastungen können als Nährstoffquelle für Mikroorganismen dienen und die Reinheit des Wassers gefährden.

Darum ist TOC-Monitoring so wichtig:

- **Frühwarnsystem:** Ein Anstieg des TOC-Werts deutet auf organische Verunreinigungen hin, bevor Keimzahlen steigen.
- **Biofilmprävention:** Organische Stoffe sind die Basis für Biofilmwachstum. TOC-Überwachung hilft, Risiken frühzeitig zu erkennen.
- **Regulatorische Anforderungen:**
 - Die Ph. Eur., Monografie 0169 schreibt für kalt erzeugtes WFI eine Online-TOC-Messung für WFI vor. [2]
 - Die EMA-Richtlinie fordert eine kontinuierliche Überwachung kritischer Qualitätsparameter, u. a. auch die TOC-Messung nach verschiedenen Aufbereitungsschritten. [3]
 - Der EU-GMP Leitfaden Annex 1 fordert u. a. eine Online-TOC-Messung. [7]
 - Das ISPE-Handbuch empfiehlt die TOC-Messung als Schlüsselparameter für die Prozesskontrolle. [6]

Zwischenfazit

Eine effektive Biofilm-Kontrollstrategie endet nicht bei der Konstruktion, sondern setzt auf kontinuierliche Überwachung. Moderne WFI-Systeme kombinieren Online-Messtechnik und Automatisierung, um kritische Prozess- und Qualitätsparameter in Echtzeit zu kontrollieren. Definierte Warn- und Alarmgrenzen ermöglichen sofortige Reaktionen, während Trendanalysen Abweichungen frühzeitig sichtbar machen. Ergänzend sorgt der automatisierte Integritätstest der UF für die permanente Absicherung der letzten Barriere. So wird aus Monitoring ein aktives Sicherheitskonzept.

Prävention durch Sanitisierung

Die wirksamste Methode zur Biofilmprävention ist eine konsequente Sanitisierungsstrategie, die sowohl die Erzeugeranlage als auch das Lager- und Verteilsystem umfasst. Ziel ist nicht nur die Beseitigung vorhandener Keime, sondern auch die präventive Vermeidung von mikrobiologischem Wachstum.

- **Thermische Sanitisierung – der Goldstandard:** Heißwasser mit Temperaturen über 70 °C ist die bewährte Methode zur Abtötung von Mikroorganismen. Für besonders kritische Bereiche kann eine Dampfsterilisation bei 121 °C eingesetzt werden. Die Frequenz wird in der Risikobetrachtung und der Leistungsqualifizierung (Performance Qualification, PQ) festgelegt – mit dem Ziel einer vorbeugenden Sanitisierung. Bei längeren Produktionsstillständen kann eine Heißlagerung sinnvoll sein, um die mikrobiologische Stabilität zu sichern.
- **Ozonisierung – zusätzliche Sicherheit für geeignete Anwendungen:** In Systemen, die Ozon zulassen, bietet die periodische Ozonisierung der Ringleitung (z. B. nachts oder in produktionsfreien Zeiten) eine wirksame Ergänzung.
- **Chemische Sanitisierung – gezielt und risikobasiert:** Chemische Verfahren kommen zum Einsatz bei Wartungen, risikobasiert geplanten Intervallen oder bei Bedarf nach mikrobiologischen Auffälligkeiten. Sie ergänzen die thermische Sanitisierung und bieten zusätzliche Sicherheit.
- **Verwurf – Endotoxine sicher ausschleusen:** Nach thermischer oder chemischer Sanitisierung müssen Endotoxine,

die aus abgetöteten Mikroorganismen stammen, zuverlässig entfernt werden. Dies erfolgt durch gezielten Verwurf von Wasser aus dem Lager- und Verteilsystem, insbesondere in längeren Phasen ohne Abnahme.

Zwischenfazit

Eine wirksame Biofilmprävention erfordert eine geplante Sanierungsstrategie für Erzeuger, Lager- und Verteilsystem. Thermische Verfahren sind der Goldstandard, ergänzt durch Ozonisierung und chemische Methoden. Regelmäßige Intervalle, Heißlagerung und gezielter Verwurf sichern die Wasserqualität und minimieren mikrobiologische Risiken.

Schulung und Wartung für maximale Sicherheit

Die beste Technik ist nur so gut wie ihr Betrieb. Deshalb spielt geschultes Personal eine zentrale Rolle in der Biofilm-Kontrollstrategie. Mitarbeitende müssen nicht nur die Routinekontrollen beherrschen, sondern auch für kritische Themen wie Schnittstellen, Prozessparameter und Einflussgrößen sensibilisiert sein. Dieses Wissen ist entscheidend, um Risiken frühzeitig zu erkennen und präventiv zu handeln.

■ **Präventive Wartung statt reaktiver Maßnahmen:** Ein durchdachtes Wartungskonzept ist der Schlüssel zur langfristigen Betriebssicherheit. Dazu gehört die *Festlegung präventiver Wartungsintervalle*, [7] die auf einer Risikobetrachtung basieren. Kritische Komponenten werden regelmäßig ausgetauscht, bevor sie zum Schwachpunkt werden, wie z. B.

- Filterkerzen,
- Umkehrosmose-Module,
- Dichtungen,
- Ventilmembranen an Zapfstellen.

■ **Kalibrierung und Funktionsprüfung für verlässliche Daten:** Alle Messgeräte müssen regelmäßig kalibriert und auf ihre Funktion hin geprüft werden. Nur so ist sichergestellt, dass die Überwachung von Leitfähigkeit, TOC, Temperatur und Druck jederzeit zuverlässig erfolgt.

■ **Dokumentation unverzichtbar für Compliance:** Selbstverständlich erfolgt jede Wartung, jeder Austausch und jede Kalibrierung *GMP-konform* und wird lückenlos dokumentiert. Diese Nachweise sind nicht nur für Audits entscheidend, sondern auch für die Rückverfolgbarkeit im Falle von Abweichungen.

Zwischenfazit

Geschultes Personal, präventive Wartungsintervalle und lückenlose GMP-Dokumentation sind entscheidend für die Betriebssicherheit bei der Produktion von WFI. Regelmäßige Kalibrierungen und Funktionsprüfungen sichern verlässliche Daten. So lassen sich ungeplante Stillstände vermeiden und die Wasserqualität dauerhaft gewährleisten.

Die Biofilm-Kontrollstrategie ist kein einzelner Schritt, sondern ein ganzheitliches Konzept. Sie beginnt bei der Verfah-

renstechnik, setzt sich fort in der kontinuierlichen Überwachung sowie der präventiven Sanitisierung und endet bei einem professionellen Betrieb mit klaren Schulungs-, Wartungs- und Dokumentationsprozessen. Nur so bleiben die Wasserqualität stabil und die WFI-Anlage langfristig sicher.

Allgemeines Fazit

Die sichere Lagerung und Verteilung von kalt erzeugtem WFI erfordert einen ganzheitlichen Ansatz, der regulatorische Vorgaben wie die EMA-Richtlinien, die Ph. Eur., Monografie 0169 und GMP-Anforderungen berücksichtigt. Eine Risikobetrachtung mit Schwerpunkt Mikrobiologie bildet die Grundlage für die Auslegung. Darauf aufbauend schützt eine hochwertige Vorbehandlung die nachfolgenden Prozessstufen, während ein mehrstufiges Membranverfahren die zuverlässige Entfernung von Partikeln, Mikroorganismen und gelösten Stoffen sicherstellt. Automatisierung und Online-Messtechnik ermöglichen die kontinuierliche Überwachung kritischer Parameter wie Leitfähigkeit, TOC und Temperatur in Echtzeit. Ergänzt wird dies durch das hygienegerechte Design, das Toträume vermeidet, sowie eine Biofilmkontrollstrategie, die präventives Handeln gewährleistet.

Abschließend sorgt die Qualifizierung aller Systeme und Prozesse für die Einhaltung der regulatorischen Anforderungen und die geforderte Wasserqualität. Dieser integrierte Ansatz schafft die Basis für eine sichere, effiziente und normgerechte Produktion von kalt erzeugtem WFI.

Literatur

- [1] EMA. Guideline on the quality of water for pharmaceutical use 02/2021. 4.1 potable water. <https://www.ema.europa.eu/en/quality-water-pharmaceutical-use-scientific-guideline>
- [2] Ph. Eur. 9. Ausgabe 1. Nachtrag (9.1/0169).
- [3] EMA. Q&A Paper of water for injections by non-distillation methods 08/2017. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/questions-and-answers-production-water-injections-non-distillation-methods-reverse-osmosis-and-biofilms-and-control-strategies-final_en.pdf
- [4] International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE). Water and Steam Systems 2019. <https://guidance-docs.ispe.org/doi/book/10.1002/9781946964250>
- [5] Klauer J. An examination of pipe self cleaning in high-purity water systems. Ultrapure Water Magazin 3/2001. <https://www.ultrapurewater.com/articles/misc/an-examination-of-pipe-self-cleaning-in-high-purity-water-systems>
- [6] ISPE D/A/CH Affiliate: Production of Water for Injection without Distillation Handbook. Sept. 2021. <https://guidance-docs.ispe.org/doi/book/10.1002/9781946964359>
- [7] European Commission. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. 2022. https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/20220825_gmp-an1_en_0.pdf
- [8] Concept Heidelberg. Was ist ein FDA-zugelassenes Produkt? 11. Juli 2022. Artikel mit Herstellerinformation zu FDA- und EU-konformen Werkstoffen und Zertifikaten. <https://www.gmp-navigator.com/gmp-news/was-ist-ein-fda-zugelassenes-produkt>

Die Links wurden zuletzt abgerufen am 10. Apr. 2026.