



Beheersen van KVE's

in koude WFI generatie systemen

Samenvatting

Sinds 2017 is productie van water voor injectie (WFI) met membranen goedgekeurd door de Europese autoriteiten. Voorwaarde zijn twee membraanbarrières en een verhoogde controle van de microbiologische niveaus van het systeem. Een viertal cases worden behandeld met Reversed Osmose (RO) geproduceerd WFI en Electrolytic Scale Reduction (ESR) en Hydro Optic Disinfection (HOD) als voorbehandeling. De ESR-HOD voorbehandeling werkt zonder (hars)media en zonder chemicaliën. In de voorbehandeling is sprake van een Constante Bacteriële Reductie (CBR) doordat het water voortdurend wordt gedesinfecteerd met chloor (ontstaan tijdens de electrolyse in de ESR) en hoge doses UV-straling van de HOD. In case 1-3 wordt aangetoond dat er met de combinaties ESR-HOD-RO-RO-CDI (Continuous De-ionization) en ESR-HOD-RO-CDI-UF (Ultra Filtration) op betrouwbare wijze WFI wordt geproduceerd.

In case 4 bleek dat een ongecontroleerde microbiologische besmetting in de RO toevoer zich in het RO-concentraat-compartment nestelde en zich verspreidde naar het productwater. De ontstane Pseudomonas-biofilm kon na detectie eenvoudig worden verwijderd, omdat het hele systeem mediavrij is en volledig van roestvrij staal (SS) is vervaardigd. Sommige systemen in de casestudies werden ter plaatse geïnspecteerd door de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA), terwijl andere extern werden geïnspecteerd door het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA). Alle inspecties verliepen glansrijk zonder opmerkingen/verzoeken/waarschuwingen.

Dit artikel is een samenvatting van een veel uitgebreider artikel dat te vinden is op de site van Biopuremax:



Contact



Lars Smidt
06 - 53 80 71 33
lsmidt@kuijpers.nl



Emilio Vet
06 - 20 95 97 88
evet@kuijpers.com

1. Introductie

Traditiegetrouw zijn de Water for Injection (WFI) systemen in Europa gebaseerd op thermische distillatie. De Europese Pharmacopeia (EP) eiste tot 2017 WFI generatie met thermische distillatie. Hoewel de United States Pharmacopeia (USP) al tientallen jaren WFI generatie op basis van membranen toestaat, is het grootste deel van de WFI systemen nog steeds gebaseerd op thermische distillatie omdat maar weinig bedrijven enkel voor de Amerikaanse markt produceren ¹. Thermische distillatie is een bewezen technologie, maar kost veel energie. Na de laatste update van de EP, die in 2017 van kracht werd, ligt de weg open voor een brede toepassing van WFI generatie o.b.v. membraanfiltratie. De EP spreekt van:

“Elke niet-distillatietechnologie voor de generatie van WFI moet van gelijkwaardige kwaliteit zijn als die welke door middel van distillatie wordt geproduceerd, waarbij gelijkwaardige kwaliteit niet alleen betekent dat aan de specificatie wordt voldaan, maar ook rekening houdt met de robuustheid van de productiemethode” ².

De robuustheid van waterproductie met RO membranen is hoog, omdat de filtergrootte van een RO membraan ver onder de grootte van een bacterie ligt. Echter onvolkomenheden in het membraan of afdichtingen kunnen er toe leiden dat bacteriën lekken van de concentraat - naar de productwater zijde ³. Voor Purified Water (PW) zal dit lage aantal kolonievormende eenheden (KVE) meestal geen Out of Specification (OOS) resultaten veroorzaken. WFI heeft een veel lagere KVE limiet waarbij wel een OOS kan ontstaan.

Met andere woorden om besmetting van het productwater te voorkomen is het cruciaal om het microbiële niveau van het RO voedingswater tot een minimum te beperken. De technische uitdaging is niet alleen om minimale bacterieniveaus te bereiken, maar ook om onderhoud en uitvaltijd tot een minimum te beperken.

Gewoonlijk worden voor de voorbehandeling van PW en WFI water ontharders gebruikt die gebaseerd zijn op ionenwisselaars (kunsthar). Als chloorverwijdering nodig is, wordt een Actief Kool Filter (ACF) geïnstalleerd of een doseerstation met natriumbiosulfiet (SBS). Harsen en koolfilters zijn echter groeiharde voor micro-organismen. De bacterieniveaus moeten gedurende de voorbehandeling en RO filtratie juist áfnemen om de lage bacterieniveaus te bereiken die nodig zijn om op betrouwbare wijze aan de WFI specificatie te voldoen. Controle van het systeem is essentieel. Zelfs wanneer de kwaliteit van de WFI wordt bereikt tijdens de laatste productiestap, wijzen toenemende bacterieniveaus in de voorgaande delen van het systeem op mogelijke toekomstige overschrijdingen van de specificaties ⁴. Bacterievrij RO voedingswater vereist daarom een andere voorbehandeling.

2.

Mediavrije voorbehandeling

De ESR-HOD voorbehandeling van RO voedingswater pakt besmettingen op een efficiëntere wijze aan. Er zijn geen media nodig voor ontharding en geen actieve kool voor chloorverwijdering. Deze innovatieve ESR-HOD methode elimineert de bacteriële niveaus gaandeweg tijdens de voorbehandeling en voorkomt ophoping van bacteriën zoals in ontharders en koolstoffilters.

Elektrolytic Scale Reduction (ESR)

De ESR is een roestvrijstalen pijp/reactor. Hierin wordt een elektrische stroom door het water gestuurd. Door elektrolyse vallen sommige watermoleculen uiteen in H⁺ en OH⁻ ionen⁵. De hoge concentratie OH⁻ ionen aan één kant van de reactor zal kalk doen neerslaan op de wand van de roestvrijstalen pijp¹³. Op deze manier wordt de RO installatie beschermd tegen hardheidskalk. Een belangrijk bij-effect van de ESR is het ontstaan van een weinig vrij chloor afkomstig uit de omzetting van chloride ionen die standaard in het leidingwater aanwezig zijn. Dit vrije chloor werkt desinfecterend en reduceert de bacteriën uit het voedingswater tot aan de HOD.

Hydro-Optic Disinfection (HOD)

Vrij chloor kan worden verwijderd door het gebruik van UV straling met een hoge intensiteit^{6,7}. De HOD is een zeer krachtig apparaat dat de doseringsniveaus kan genereren die nodig zijn om de vrije chloormoleculen in het toevoerwater af te breken. De HOD desinfecteert en vermindert continu het bacterieniveau van het water dat er doorheen stroomt dankzij de zeer hoge UV doseringen.

Zowel de ESR als de HOD hebben geen bewegende delen en werken zonder chemicaliën of regeneratie. Wanneer een systeem continu bacteriën reduceert zonder dat er sanitatie of reiniging nodig is, wordt dit ook wel Continue Bacteriële Reductie (CBR) genoemd. Na stilstand of onderhoud kan de ESR-HOD-combinatie met heet water worden ontsmet omdat beiden zijn gemaakt van heet water bestendige materialen: roestvrij staal en kwarts.

Heet water sanitatie (HWS) en RO-Elektro Deïonisatie (RO-EDI)

RO en EDI zijn de standaard geworden voor farmaceutische waterproductie. Heet water sanitatie van RO en EDI installaties wordt toegepast voor het beheersen van kritische microbiële waarden⁸. Het is niet gebruikelijk om gelijktijdig met de RO/EDI installatie ook ontharders en/of koolstoffilters te ontsmetten. Dit kan er namelijk toe leiden dat microdeeltjes en endotoxine van de media loskomen en de kwetsbare membranen verstoppen. De ESR-HOD voorbehandeling gemaakt van roestvrijstaal kan echter zonder problemen in z'n geheel met de generatie units in korte tijd worden ontsmet met HWS.

Een ander voordeel van HWS is dat het veel effectiever is dan chemische ontsmettingsmiddelen³.

3. Casestudies

Er zijn vier casestudies uitgevoerd naar microbiële waarden in bestaande koude WFI systemen.

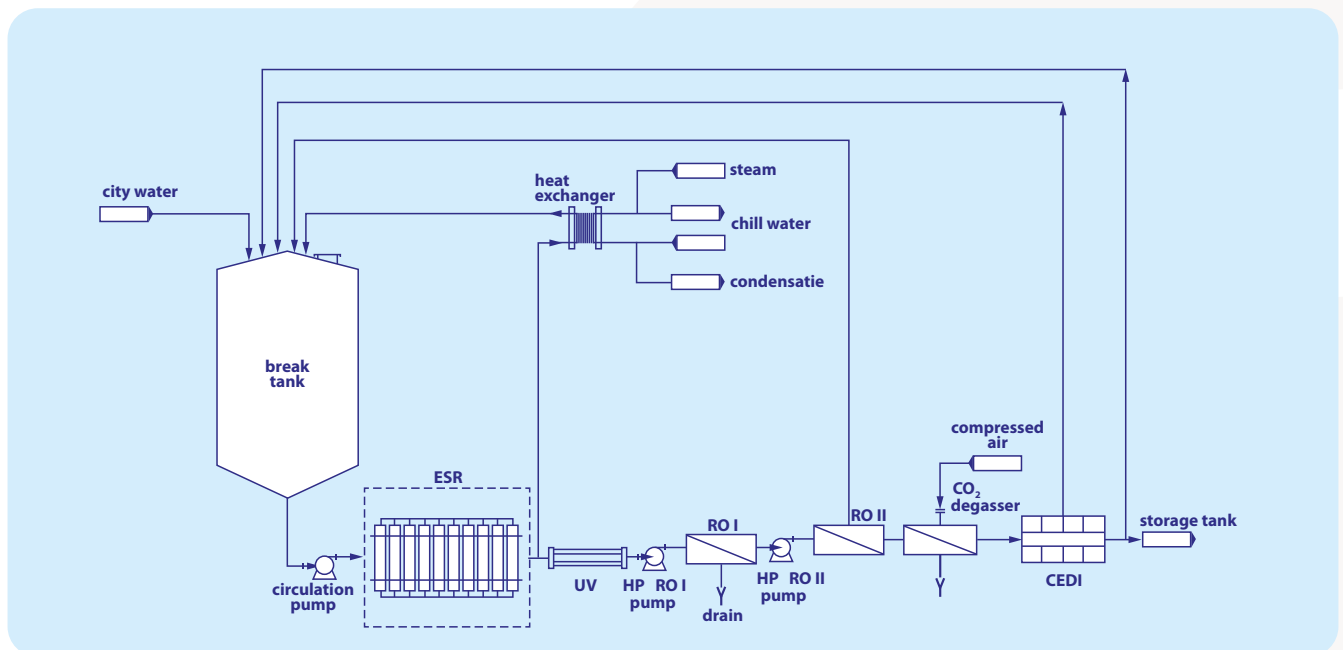
Casestudie 1

Koude WFI Double Pass RO van 1000 l/u

Casestudie 1 is een combinatie van ESR (Electrolytic Scale Reduction) en HOD (UV chloor neutralisatie) als voorbehandeling met een double pass RO en CDI als laatste stap (figuur 1). WFI generatie is 1000 liter per uur.



Figuur 2: Opstelling Casestudie 1



Figuur 1: Casestudie 1, WFI generatie met ESR-HOD-RO-Degasser-CDI

Het systeem in casestudie 1 is een roestvrijstalen unit zoals te zien is in figuur 2. Heet water sanitisatie (HWS) wordt automatisch uitgevoerd in het weekend met een minimum van 80 °C gedurende 60 minuten.

Tijdens de PQ werden alle chemische parameters gehaald. Uit de resultaten was te zien dat de microbiologische groei geleidelijk afnam naarmate het water verder door het systeem stroomde. De enige uitzondering hierop vormden

de resultaten van het RO-systeem na de HOD. De niveaus overschreden de waarschuwinglimiet en actielimiet in drie gevallen tijdens de 20 dagen bemonstering. De resultaten waren te wijten aan een vervuilde bemonsteringsklep. Dit is opgelost door heet water sanitisatie. Het WFI-product had op dag 13 één waarde boven de limiet. Dit werd op dezelfde manier opgelost. In het gehele productiesysteem werden geen verdere Out of Specification (OOS) gevallen gedetecteerd ook al was de PQ meer dan een jaar geleden voltooid.

Casestudie 2

500l/uur Koude WFI Double Pass RO

Casestudie 2 betreft eenzelfde systeem als bij casestudie 1 maar met een WFI generatie van 500 liter per uur (figuur 3). Heet water sanitatie (HWS) wordt automatisch uitgevoerd in het weekend gedurende 60 minuten.



Figuur 3: Opstelling Casestudie 2

Tijdens de PQ werden alle chemische parameters gehaald. Ook hier werd een doorgaande gestage afname van de microbiologische groei gemeten naarmate het water vanaf het voedingswatervat door het systeem stroomde. Kenmerkend voor deze studie is de slechte kwaliteit leidingwater op het terrein. Vergeleken met casestudie 1 verschillen de microbiële waarden een factor 3 in ordegraote. Toch vertonen de RO 1, RO 2 en CDI zeer lage niveaus van microbiële groei. Afgezien van het voedingswater werden er verder geen Out of Specification gevallen in het productiesysteem gedetecteerd ook al was de PQ meer dan twee jaar geleden voltooid.

Casestudie 3

500 l/uur Koude WFI enkelvoudige RO

Casestudie 3 is een combinatie van ESR (Electrolytic Scale Reduction) en HOD (UV chloor neutralisatie) als voorbehandeling met single pass RO, CDI en UF als productie. WFI generatie is 500 liter per uur. Er is geen opslagtank voor WFI en het productwater wordt door de fabriek gecirculeerd en teruggevoerd naar de voedingswater breek tank (figuur 4). Heet water sanitatie (HWS) wordt automatisch uitgevoerd in het weekend gedurende 60 minuten.

De totale hoeveelheid geproduceerd water van 500 l/u is beschikbaar voor alle gebruikers, maar het gelijktijdig gebruik is beperkt. Dit type systeem is perfect voor kleinere R&D of scale-up installaties. Uitbreiding van het systeem kan eenvoudig met toevoeging van een WFI opslagtank zonder wijziging van het productiesysteem.

Tijdens de PQ werden alle chemische parameters gehaald. De microbiologische niveaus zijn extreem laag omdat het systeem het water continu door alle onderdelen laat circuleren: ESR, HOD, RO, CDI en UF. Deze situatie is perfect voor de gebruikers in de fabriek. Opgemerkt moet worden dat tijdens de PQ periode, 4 weken lang geen HWS is toegepast. Daarmee is aangetoond dat er sprake is van een Constante Bacteriële Reductie (CBR) doordat het water voortdurend wordt gedesinfecteerd met chloor (ontstaan tijdens de electrolyse in de ESR) en hoge doses UV-straling van de HOD. Er werden geen andere Out of Specification gevallen gedetecteerd in het productiesysteem, ook al was de PQ meer dan vier jaar geleden voltooid.



Figuur 4: Opstelling Casestudie 3

Casestudie 4

Koude WFI 500 l/uur dubbel passerende RO

Casestudie 4 is eenzelfde systeem als casestudie 1, maar met een WFI generatie van 500 liter per uur (figuur 5). Heet water sanitisatie (HWS) wordt automatisch uitgevoerd in het weekend gedurende 60 minuten.

Deze locatie wordt gevoed met water uit een plaatselijke waterbron, die niet goed wordt onderhouden. Het voedingswater is vaak verontreinigd met een hoog totaal aantal KVE en Pseudomonas.

De resultaten voor alle chemische parameters werden altijd gehaald. Na de PQ ontstonden er echter problemen. Het watersysteem werd twee dagen offline gehaald voor reiniging. Filters en RO membranen werden verwijderd en de filter/RO behuizingen werden handmatig gereinigd. Een 2% natronloog oplossing werd gedurende 60 minuten bij 45 °C gecirculeerd. Daarna werd het systeem gespoeld en kreeg een HWS behandeling.

De resultaten waren gedurende 3 weken bevredigend wat betreft de Pseudomonas, maar er werden nog steeds hoge totalen KVE's gemeten. Dit viel samen met hogere KVE waarden in het voedingswater. Hoewel het niveau aan de uitgang van de HOD altijd nul was, ontstond er toch groei in de RO-installatie.

Zelfs het voorheen steriele permeaat van vertoonde tekenen van microbiële groei. Tijdens deze besmettingen zijn er geen Out of Specification gevallen in het productwater geconstateerd maar dat zou waarschijnlijk niet lang meer duren. Daarom werd het systeem voor 5 werkdagen stopgezet en werden de volgende acties ondernomen:

1. Systeem werd gereinigd zoals voorheen.
2. De HWS werd opgevoerd van één keer per week naar twee keer per week.
3. Filters werden elke twee weken vervangen i.p.v. elke 4-6 weken.
4. Chloor werd toegevoegd aan de voedingswatertank, 0,2-0,4 ppm.

Hierna was het systeem stabiel is en is het nog steeds sinds deze interventie van meer dan twee jaar geleden.



Figuur 5: Opstelling Casestudie 4

4. Conclusies

De laatste update van de EP, die in 2017 van kracht werd, opent de deuren voor koude WFI generatie. Uit de casestudies blijkt dat een RO gebaseerd systeem betrouwbaar WFI kan produceren, zelfs in geval van problematisch voedingswater. Koude WFI generatie bespaart een aanzienlijk bedrag aan energie -, investerings - en onderhoudskosten en tevens vloeroppervlak. Aanschaf en bedrijfsvoering van thermische WFI distillatie systemen zijn daarmee niet langer financieel te verantwoorden.

Bijkomend voordeel van een media- en chemicaliën vrije voorbehandeling is een substantiële afname van de onderhoudskosten en de hoeveelheid spoelwater. Ook bij systemen die nog niet aan vervanging toe zijn kan de investering in koude WFI generatie en distributie zich snel terugbetalen. Koude WFI generatie draagt naast de economische voordelen bij aan de verduurzaming van farmaceutische productie faciliteiten.

een RO
gebaseerd systeem
**kan betrouwbaar
WFI produceren**



5. Referenties

- 1 A Bevilaqua, Soli TC., "Survey of Pharmaceutical System Users on the Use of Non-distillation system for Production of WFI", Pharmaceutical Engineering. Nov / Dec 2011; 31 (6).
- 2 Press Release, 154th Session held in Strasbourg, France, European Pharmacopoeia Commission adopts revised monograph on Water for Injections allowing production by non-distillation technologies, March 2016
- 3 Theodore H. Meltzer, "Pharmaceutical Water Systems", page 169, 113, 493, 1997
- 4 Shlomo Sackstein, "Microbiological Study of a New Design of PW/WFI", Pharmind, Wissenschaft und Technik, Pharm. Ind. 79, Nr. 10, 1-4 (2017)
- 5 Nissan Cohen, Shlomo Sackstein "Chemical and Media-Free Pretreatment for Biopharma RO", Pharmaceutical Engineering, Vol 34, No 4, July/August 2014
- 6 Barry Collins, Gary Zoccolante, "Dechlorination in Pharmaceutical Water Systems", Pharmaceutical Engineering, February 2007, Volume 4, Issue 3
- 7 Uri Levy, Ph.D. and Ori Demb, "Queries Regarding Short-Wavelength Dechlorination" Internal Documentation, Atlantium, October 12, 2010
- 8 ISPE, chapter 5, "Final Treatment Options: Non-Compendial Waters, Compendial Purified Water, and Compendial Highly Purified Water", Second Edition, Sep 2011

