

Purified Water und Highly Purified Water

Planung, Ausführung und Aufbereitung nach dem Stand der Technik

Ulrich Träger

Wilhelm Werner GmbH, Leverkusen

Korrespondenz: Dipl.-Ing. Ulrich Träger, Wilhelm Werner GmbH – Reinstwassertechnik, Maybachstraße 29, 51381 Leverkusen (Germany), ulrich.traeger@werner-gmbh.com

■ ZUSAMMENFASSUNG

Zur Aufbereitung von Purified Water (PW) und Highly Purified Water (HPW) bieten sich unterschiedliche Verfahren an, die im Einzelnen auch richtungsweisend in den unterschiedlichen Pharmakopöen genannt werden. Der folgende Artikel zeigt einen Überblick der Verfahren nach dem aktuellen Stand der Technik, vor allem im Hinblick auf die mikrobiologischen Anforderungen der pharmazeutischen Industrie.

■ ABSTRACT

Purified Water and Highly Purified Water / Design, construction and treatment in accordance with the state of the art

Different technical solutions are available for the production of Purified Water (PW) and Highly Purified Water (HPW), which are especially mentioned in the different pharmacopoeias. The following article provides an overview of process engineering in accordance to the current state of the art, particularly regarding the microbiological requirements of the pharmaceutical industry.

Einleitung

In der pharmazeutischen Industrie stellt Wasser den mengenmäßig vorherrschenden Grund- bzw. Rohstoff dar. Dieser muss den höchsten Qualitätskriterien entsprechen, und wird als einer der wenigen Grund- bzw. Rohstoffe direkt am Ort des Verbrauchers aufbereitet, gelagert und zur Verfügung gestellt.

Somit muss sich nahezu jedes pharmazeutische Unternehmen mindestens einmal mit der Planung und dem Design einer Anlage zur Aufbereitung von Purified Water (PW) oder Highly Purified Water (HPW) beschäftigen. Die wichtigsten Grundlagen hierzu werden im folgenden Beitrag behandelt.

Als Ausgangsmedium zur Aufbereitung von PW und HPW ist gemäß European Pharmacopoeia (Ph. Eur.)

zwingend Trinkwasser vorgeschrieben, dessen Qualität im Rahmen der Validierung entsprechend nachgewiesen werden muss. Identische Grundlagen finden sich auch in der United States Pharmacopeia (USP) oder der Japanese Pharmacopeia (JP).

Reinstmedium Wasser

Auch wenn Trinkwasser durch die vorherrschende Gesetzgebung (Trinkwasserverordnung, TVO) öfter und kritischer untersucht wird als beispielsweise Mineralwasser aus Flaschen, werden Hersteller und Betreiber von Purified- oder Highly-Purified-Water-Systemen sehr häufig mit folgenden, meist auch jahreszeitlich schwankenden Verunreinigungen konfrontiert, die es durch geeignete Verfahren zu kontrollieren bzw. zu beseitigen gilt:

- Gelöste, organische Verunreinigungen
Organische Verunreinigungen entstehen zum einen durch pflanzliche und tierische Zerfallsprodukte, werden aber auch in steigendem Maße durch Umweltverschmutzung verursacht. Zu den gelösten organischen Wasserinhaltsstoffen zählen u. a. Proteine, Alkohole, Chloramine sowie Pestizide, Herbizide und Lösungsmittel.
- Gelöste, anorganische Verunreinigungen
Diese gehören zu den häufigsten und immer anzu-treffenden Verunreinigungen, z. B. die Härtebildner

(Ca- und Mg-Verbindungen). Weiterhin finden sich Chloride, Bikarbonate, Sulfate, Phosphate, Nitrate, Natrium, Silikate oder Schwermetalle. Diese kommen im Wasser als positiv (Kationen) oder negativ (Anionen) geladene Ionen vor. Die anorganischen Verunreinigungen

■ KEY WORDS

- Elektroentionisierung
- Highly Purified Water
- Purified Water
- Reverse Osmose
- Sanitisierung, chemische, thermische
- Ultrafiltration

Pharm. Ind. 72, Nr. 10, 1804–1810 (2010)

gen sind überwiegend natürlichen Ursprungs, können teilweise jedoch auf Umweltverschmutzungen zurückgeführt werden.

- **Partikuläre Verunreinigungen**
Partikel entstehen zum einen durch Zerfall oder Agglomeration der unterschiedlichsten Wasserinhaltsstoffe, werden andererseits aber beispielsweise auch durch veraltete Rohrleitungssysteme, z. B. in Form von Rostpartikeln oder Sand etc. in das Wasser abgegeben.
- **Kolloidale Verunreinigungen**
Kolloide kommen überwiegend als biologische Substanzen vor, können aber auch anorganischer Herkunft sein. Kolloide liegen im Allgemeinen im Bereich von 0,01–1 μm und lassen sich vornehmlich in aufbereitetem Oberflächenwasser finden. Kolloide und Partikel werden nicht in der Trinkwasserverordnung reglementiert, sind aber besonders kritisch.
- **Mikrobiologische Verunreinigungen**
Mikroorganismen sind überall anzufinden. Durch ihre Vermehrungsfähigkeit stellen sie eine besonders kritische Spezies der Wasserinhaltsstoffe dar. Vor allem durch den Stoffwechsel und damit verbundenen Verfall führen alle Mikroorganismen zu weiteren Verunreinigungen.

Aufbereitungstechniken für Purified und Highly Purified Water

Distillation

Die klassische, thermische Destillation wird heute durch die Reglementierung der Ph. Eur. nur noch zur Aufbereitung von Water for Injection (WFI) eingesetzt, sodass im Folgenden vor allem die Membrantrennverfahren als etablierter Stand der Technik behandelt werden.

Ionentauscher

Kurz vor dem zweiten Weltkrieg gelang es der chemischen Industrie (IG Farben, Wolfen und Rohm & Haas, Philadelphia) erstmals Ionentauscher für den wirtschaftlichen Einsatz in der Industrie zu produzieren. Ionentauscher bestehen aus synthetischen Harzen, die als Anionen- und Kationentauscher zum Einsatz kommen.

Neben der zur periodisch notwendigen Regeneration der Ionentauscher erforderlichen Chemikalien muss für die Abwasserbehandlung eine Neutralisationsanlage zur Verfügung stehen, sodass die vor Ort regenerierbaren Ionentauscher nur noch eine sehr untergeordnete Rolle spielen.

Erst mit dem Mischbetttauscher (Patent Bayer, Rohm & Haas ca. 1945), einer Mischung aus Anionen- und Kationentauscher in einer Kolonne, können durch die nahezu unendliche Anzahl der Trennstufen die eingangs aufgeführten Normen hinsichtlich Leitfähigkeit realisiert werden.

Eine Alternative für den kleineren Bedarf (bis 100 l täglich) bietet die klassische Mischbettpatrone. Die Pa-

tronen können einfach an die Wasserleitung angeschlossen werden und stellen sofort reines, entsalztes Wasser mit einer Leitfähigkeit von $< 0,1 \mu\text{S}/\text{cm}$ zur Verfügung. Für den Einsatz in der PW- und HPW-Aufbereitung wird der Ionentauscher in der Ph. Eur. zwar richtungsweisend genannt, spielt im praktischen Einsatz jedoch nur eine sehr untergeordnete Rolle. Vor allem die mikrobiologische Unsicherheit dieses Aufbereitungsverfahrens führt dazu, dass heute im pharmazeutischen Bereich nahezu ausnahmslos das Membrantrennverfahren der Reverse Osmose eingesetzt wird.

Reverse Osmose

Der osmotische Effekt wurde erstmals 1748 von Nollet beschrieben (s. Moore WJ, Hummel DC. Physikalische Chemie. Walter de Gruyter: Berlin; 1986) und bewirkt einen natürlichen Vorgang, der bei jeder lebenden Zelle zu beobachten ist (z. B. Wassertransport in Pflanzen). Werden Flüssigkeiten unterschiedlicher Konzentrationen durch eine für Wasser durchlässige, jedoch für im Wasser gelöste und ungelöste Stoffe undurchlässige Membran getrennt, so wird das Wasser aus der Lösung mit geringerer Konzentration die Membran passieren und somit die konzentrierte Lösung verdünnen. Der Vorgang endet erst, wenn in beiden Lösungen die gleiche Konzentration herrscht, bzw. sich durch die Niveaudifferenz und dadurch steigenden Gegendruck ein osmotisches Gleichgewicht einstellt (Abb. 1).

Wird nun auf die konzentrierte Lösung ein größerer als der osmotische Druck ausgeübt, kehrt sich die Fließrichtung um. Es wird Wasser aus der konzentrierten Lösung durch die Membran gedrückt, wobei die Konzentration weiter ansteigt. Dieser Vorgang wird als umgekehrte (reverse) Osmose (RO) bezeichnet und mit synthetisch hergestellten Membranen seit ca. 30 Jahren zur Entsalzung von Wasser angewandt.

Technisch werden diese Membranen heutzutage als Spiralwickelmodul ausgeführt. Das einsatzfähige Membranmodul sitzt in einem Druckrohr aus Edelstahl (Abb. 2).

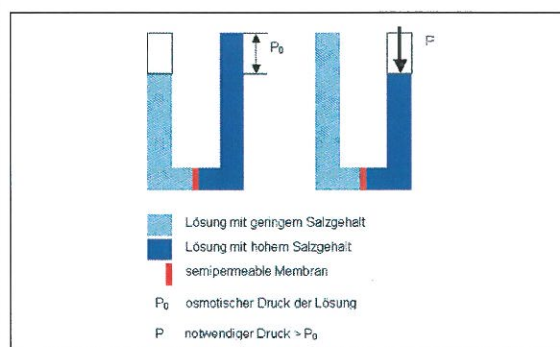


Abb. 1: Schema Reverse Osmose.

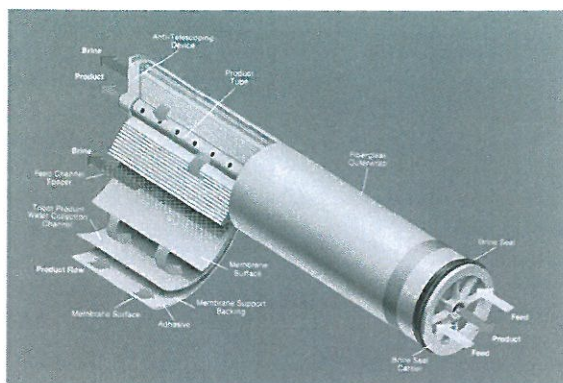


Abb. 2: Aufbau Spiralwickelmodul.

Spiralwickelmodule werden weltweit in einheitlichen Baugrößen geliefert und verfügen über eine aktive Oberfläche von ca. 8–34 m² (4"- bzw. 8"-Modul).

Das vorbehandelte Trinkwasser wird mit einem Druck von 14–20 bar kontinuierlich dem Modul zugeführt und durch die semipermeable Membran von den ungelösten (partikulären) aber auch gelösten Stoffen getrennt.

Die Rückhalterate moderner Membranen gegenüber gelösten Ionen liegt bezogen auf NaCl bei bis zu 99,5 %. Partikel, aber vor allem Keime, Pyrogene und Viren werden zu fast 100 % zurückgehalten, sodass sich die Reverse Osmose vor allem aus pharmazeutischer Sicht als optimaler Aufbereitungsschritt für PW und HPW etabliert hat.

Damit die aufkonzentrierten Ionen und abgetrennten Partikel nicht zu einer Verblockung der Membran führen, muss ein bestimmter prozentualer Anteil des eingespeisten Wassers als Konzentrat dem Abwasser zugeführt werden. Je nach Beschaffenheit und Vorbehandlung des Trinkwassers kann die Ausbeute (Verhältnis Produktwasser (Permeat) zu Speisewasser) bis zu 85 % betragen.

Mit einer einstufigen Reverse Osmose wird in Abhängigkeit von der Trinkwasserqualität bereits eine Leitfähigkeit von 3–10 µS/cm erreicht, zweistufige Anlagen (d. h. das Permeat wird erneut einer zweiten Membranstufe zugeführt) liefern Qualitäten bis < 1 µS/cm, sodass die Reverse Osmose als alleinige Aufbereitungstechnik heute nur noch in zweistufiger Ausführung die Anforderungen der jeweils geltenden Pharmakopöe erfüllen kann.

Für höhere Qualitätsansprüche wird heutzutage im Bereich der Pharmazie statt der 2-stufigen Reverse Osmose überwiegend ein weiteres Aufbereitungsverfahren nach der Reverse Osmose eingesetzt. Hier hat sich die kontinuierliche elektrochemische Entsalzung bzw. Elektroentionisierung (Continuous Electro-Deionization, CEDI) etabliert.

Vorbehandlung Trinkwasser

Das geringe Löslichkeitsprodukt der Ca- und Mg-Verbindungen erfordert in fast allen Fällen eine Vorbehandlung des eingesetzten Trinkwassers, um einen störungsfreien Betrieb der Reverse-Osmose-Anlage zu gewährleisten.

Zur Reduktion der Härtebildner hat sich vor allem im pharmazeutischen Bereich die klassische Enthärtungsanlage etabliert.

Calcium- und Magnesiumverbindungen (auch Barium und Strontium) werden über einen starksauren Kationentauscher in die Natriumform (nahezu unbegrenzt löslich) überführt. Nach vollständiger Beladung erfolgt die Regeneration mit Natriumchlorid. Der Regeneriermitteleinsatz liegt je nach Betriebsweise bei 35–70 g NaCl/m³/°dH.

Der vielfach diskutierten mikrobiologischen Unsicherheit der Enthärtungsanlagen kann durch ein entsprechendes Design (serielle Verschaltung, permanente Durchstömung) und entsprechende Desinfektionsmaßnahmen entgegengewirkt werden. Als einfach validierbare und vor allem sichere Methode hat sich aber auch im Bereich der Enthärtung die thermische Sanitisierung bei 85 °C etabliert. In beiden Fällen ist es von Vorteil wenn im Anlagendesign bereits eine entsprechende Rezirkulationsmöglichkeit berücksichtigt wird.

Eine Alternative zur Enthärtungsanlage bietet die Dosierung von Antiscalant (Härtestabilisator basierend auf Polyacrylsäuren). Die eingesetzten Dosiermengen liegen bei lediglich 2–5 g/m³, sodass die Betriebskosten sehr gering ausfallen. Speziell für die sehr Scaling-anfälligen CEDI-Module der Elektroentionisierung scheidet eine Vorbehandlung mit Antiscalant in den meisten Fällen jedoch aus.

■ Tabelle 1

Risiken und Vorbehandlungsmaßnahmen bei kritischem Trinkwasser.

Risiko	Vorbehandlungsmaßnahme
Chlor	Aktivkohlefiltration, Natriumbisulfit Dosierung
Eisen, Mangan	Fällung durch Oxidationsmitteln → Filtration
Kolloide	Tiefenfilter, Ultrafilter, Anschwemmfiltration
Silikate	chem. Stabilisierung, Temperaturerhöhung
Mikroorganismen	Ozonisierung, Chlorung → Aktivkohle

Neben den Härtebildnern ist vor allem in außereuropäischen Ländern mit weiteren Risiken und kritischen Inhaltsstoffen des Trinkwassers zu rechnen, die mit geeigneten Verfahren bereits vor der Reverse-Osmose-Anlage zu entfernen sind (s. Tab. 1).

Elektroentionisierung

Seit ca. 10 Jahren hat die kontinuierliche elektrochemische Entionisierung (Continuous Deionization CDI; Electro-Deionization, EDI; CEDI) als zweiter Verfahrensschritt nach der Reverse Osmose einen festen Platz ein-

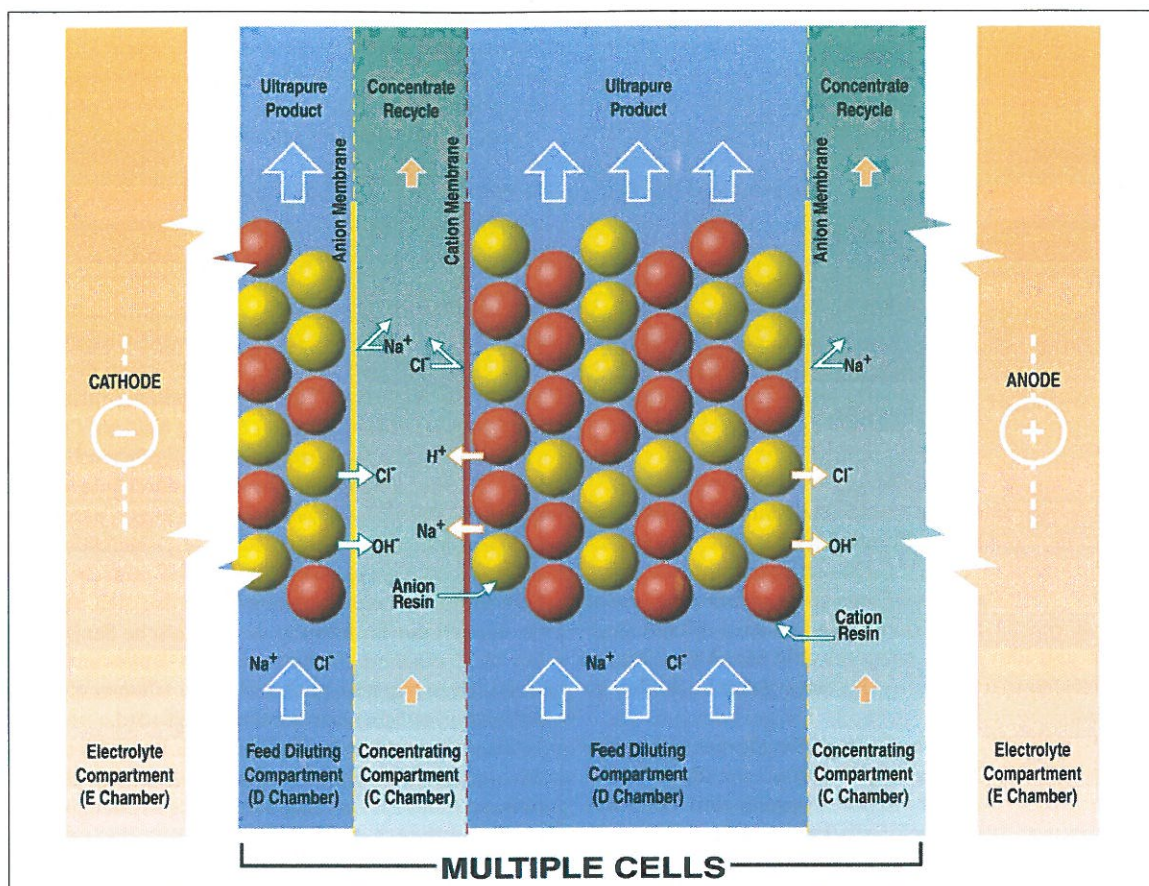


Abb. 3: Schema CEDI.

genommen. Mit der steigenden Anzahl von Herstellern wächst die Verbreitung dieses Verfahrens stetig an. Konnten noch vor 5 Jahren wirtschaftlich günstige Lösungen nur für größere Anlagen ab 1 m³/h geliefert werden, so ist die Industrie heute in der Lage, auch Kleinstanlagen mit diesem Verfahren für den Labormaßstab mit 10 l/h zu realisieren.

Die eingesetzte „Zelle“, das eigentliche Herzstück des Verfahrens, ist aus einer Vielzahl von Kammern aufgebaut, bei denen jede zweite mit einer geringen Menge Mischbettionenaustauscherharz gefüllt ist. Die Zelle schließt auf den Stirnseiten mit den Elektrodenkammern (Anoden, Kathode; E-Chamber) ab, über die in der gesamten Zelle ein Spannungsfeld von 60 bis 350 V bei maximal 10 A erzeugt wird. Die Trennwände zwischen den Kammern werden abwechselnd durch zwei unterschiedlich selektive Membranen gebildet, die entweder nur Anionen oder nur Kationen passieren lassen (Abb. 3).

Aufgrund des Spannungsfeldes bewegen sich die Ionen nun innerhalb der Zelle in Richtung der entgegengesetzt geladenen Elektrode. Durch die unterschiedlichen Eigenschaften der Membranen wird diese Bewegung kanalisiert: Es erfolgt eine Entsalzung in den mit Misch-

bett-Ionenaustauscherharz (Reinstqualität) gefüllten Kammern (D-Chambers) und eine Salzanreicherung in den anderen, den sog. Konzentrat-Kammern (C-Chambers). Das Ionenaustauscherharz dient dabei in erster Linie nicht zur Entsalzung, sondern zu einem beschleunigten Ionentransport. Die Regeneration des Mischbetts erfolgt durch die in den Elektrodenkammern durch Hydrolyse gewonnen H⁺- und OH⁻-Ionen.

Grundsätzlich kann eine Elektroionisierung nicht als einzelnes Modul für die Aufbereitung von Purified oder Highly Purified Water eingesetzt werden. Es bedarf immer der Vorbehandlung durch eine Reverse Osmose mit der entsprechenden Trinkwasserkonditionierung.

Das System RO-CEDI erzielt in Abhängigkeit von der Trinkwasserqualität eine Leitfähigkeit von bis zu 0,06 µS/cm und einen TOC-Wert (Total-Organic-Carbon-Wert) von deutlich < 20 ppb, sodass die Anforderungen für PW und HPW ohne Einschränkungen erfüllt werden. Aufgrund der extremen pH-Gradienten (Hydrolyse) zeichnet sich das CEDI-System zusätzlich durch eine hohe mikrobiologische Sicherheit aus, sodass die Akzeptanz dieser Technik im Bereich der Pharmazie entsprechend hoch ist.

Membranentgasung

Je nach Karbonathärte und pH-Wert enthält das zur Aufbereitung herangezogene Trinkwasser unterschiedlich hohe Konzentrationen an Kohlensäure, die als Gas die Membran der Reverse Osmose zu 100 % passiert. Weiterhin verursacht die Kohlensäure eine nicht unerhebliche Erhöhung der Leitfähigkeit und führt durch den damit verbundenen hohen Anionenanteil zu einem unwirtschaftlichen Betrieb des CEDI-Systems. Als Grenzwert kann eine Konzentration von 10–15 ppm freier CO_2 angesetzt werden. Alle höheren Konzentrationen müssen mit geeigneten Verfahren reduziert werden. Neben der klassischen Technik der NaOH-Dosierung (Überführung von CO_2 zu HCO_3^- und Abscheidung über die Reverse Osmose) hat sich in den vergangenen Jahren vor allem die chemikalienfreie Membranentgasung durchgesetzt. Hierbei handelt es sich um ein Diffusionsverfahren. Als treibende Kraft dient das Konzentrationsgefälle der unterschiedlichen Gase. In der Praxis wird dies über ein angelegtes Vakuum oder Strippgas realisiert. Die Membran (PP-Hohlfaser) an sich wird analog der Reverse Osmose als Modul eingesetzt und zwischen Reverse Osmose und Elektroionisierung geschaltet.

Ultrafiltration

Die Ultrafiltration (UF, Abb. 4) findet sich zunehmend als zusätzlicher Aufbereitungsschritt in pharmazeutischen Systemen zur Abtrennung von Viren und Pyrogenen. Die Ph. Eur. nennt zur Aufbereitung von HPW richtungsweisend die zweistufige Reverse Osmose, in der Praxis durchgesetzt hat sich jedoch die Ultrafiltration in Verbindung mit einem Reverse-Osmose-CEDI-System. Die Trenngrenze der Ultrafiltration liegt mit 1 000 bis 100 000 Dalton (atomare Masseinheit, etwa 0,004–0,100 μm) zwischen der Reverse Osmose (Hyperfiltration) und der Mikrofiltration. Der Betrieb erfolgt i. d. R. im Cross Flow, analog der Reverse Osmose. Ultrafilter werden sowohl als Spiralwickelmembran (analog zur RO) als auch als Hohlfasermembran gefertigt. Im Bereich der pharmazeutischen Industrie hat sich das Hohlfasermembranmodul aufgrund der vergossenen Bauform und damit dichtsicheren Technik fest etabliert. Im Gegensatz zur Reverse-Osmose-Membran kann das dichtsichere UF-Modul jedem Integritätstest (Bubble Point, Forward Flow etc.) unterzogen werden. Somit zeichnet sich die Ultrafiltration, der letzte Aufbereitungsschritt eines HPW-Systems, als ein einfach validierbares System aus.

Die üblicherweise eingesetzte Trenngrenze von < 30 000 Dalton sichert eine bis zu 6-log-Pyrogenretention und stellt damit aus pharmazeutischer Sicht in jedem Fall das Verfahren der Wahl dar, wenn es auf eine hohe mikrobiologische Sicherheit ankommt. Diese Tatsache wird dadurch unterstrichen, dass sowohl in der USP als auch in der Japanischen Pharmakopöe Membranverfahren zur Aufbereitung von WFI zugelassen sind.



Abb. 4: Ultrafiltrationsanlage, 14 m³/h HPW.

Ein weiterer interessanter Aspekt zeigt sich in dem modularen Aufbau der UF-Systeme, sodass auch bereits bestehende Systeme für Purified Water nachträglich in Highly-Purified-Water-Systeme ausbaubar sind.

Wie bei der Reverse Osmose ist auch im Bereich der Ultrafiltration der Wasserfluss proportional zur eingesetzten Fläche. Im Bereich der häufig eingesetzten 6 000-Dalton-Trenngrenze kann als Anhaltswert ein max. Durchsatz von 300 l/m²/h (4 bar) angesetzt werden (vergl. Reverse Osmose 30 l/m²/h bei 14 bar).

Sanitisierungsverfahren

Der EG-GMP-Leitfaden und der ISPE Baseline Pharmaceutical Engineering deuten die Signifikanz der Ausrüstung im Hinblick auf eine gute und leichte Reinigung und Desinfektion an. Dies bedeutet, dass bereits in der Planungsphase einer Wasseranlage entsprechende Vorkehrungen getroffen werden müssen.

Generell wird für die eigentliche Aufbereitungsanlage zwischen der chemischen Desinfektion und thermischen Sanitisierung (> 80 °C) unterschieden. Thermisch stabile RO-Membranen und vor allem CEDI-Module sind jedoch erst seit 2001 lieferbar.

Chemische Desinfektion

Jedes PW- oder HPW-System kann mit der entsprechenden Einrichtung (CIP-Anlage bzw. integrierter Vorlagebehälter) chemisch desinfiziert werden. Durch die geringe Beständigkeit der technischen Membranen gegenüber Oxidationsmitteln haben sich vor allem Wasserstoffperoxid (H_2O_2 , Ansatzkonzentration bis 0,5 %) und Peressigsäure ($\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_3$, bis 2 %) mit Einwirkzeiten von 30–60 min. etabliert. Weiterhin haben sich auch anwenderfreundliche Fertigprodukte durchgesetzt, die als Kit mit allen erforderlichen Teststicks für Ansatz und Ausspülkonzentration lieferbar sind. Je nach Ansatzkonzentration und Desinfektionsmittel müssen in einzelnen Fällen jedoch Ausspülzeiten und/oder Regenerationszeiten von CEDI-Modulen mit bis zu 10 h berücksichtigt werden. Der Nachweise der Des-



Abb. 5: HPW-System 0,6 m³/h thermisch sanitisierbar.

infektionsmittelfreiheit kann ausreichend genau über entsprechende Schnelltests geführt werden.

Vor allem im Hinblick auf die Validierung erfordert die chemische Desinfektion ein nicht unerhebliches Maß an Zeit. Eine komplette Automatisierung ist durch den zu führenden Nachweis nahezu ausgeschlossen.

Thermische Desinfektion

Die thermische Desinfektion von Wasseraufbereitungssystemen hat sich vor allem in den letzten 5 Jahren deutlich verbreitet. Während Reverse-Osmose-Membranen seit langer Zeit in heißwasserbeständiger Ausführung geliefert werden können und sogar SIP-fähige (steaming in place) UF-Module lieferbar sind, kann die thermische Desinfektion erst seit einigen Jahren auch an CEDI-Modulen angewendet werden. Obwohl diese auch heute noch je nach Hersteller auf 100 bis 150 Sanitisierungszyklen bei 85 °C reduziert sind, hat sich gezeigt, dass vor allem dieses Verfahren hinsichtlich Anwendung und Validierung erfreulich einfach ist. Soweit die Anlage entsprechend ausgerüstet ist, kann einschließlich der mikrobiologisch kritischen Enthärtungsanlage bis über RO, CEDI und UF das ganze System zyklisch (z. B. am Wochenende) voll automatisiert auf 85 °C gefahren werden und nach einer entsprechenden Haltezeit – die sehr einfach über einen Drucker oder Schreiber dokumentiert wird – wieder in den normalen Produktionsbetrieb übergehen. Durch den Einsatz temperaturbeständiger Materialien (Rohrleitungen, Enthärtung) und vor allem der entsprechenden RO-Membranen und CEDI-Module sowie der notwendigen Mess- und Regeltechnik sind die Investitionskosten thermisch sanitisierbarer Anlagen jedoch höher; diese werden im Hinblick auf eine deutliche vereinfachte Qualifizierung und Validierung aber in vielen Fällen überbewertet (Abb. 5).

Anforderungen versus Aufbereitungsverfahren

Für die Aufbereitung von PW oder HPW haben sich im pharmazeutischen Bereich ganz klar die etablierten

Membranverfahren durchgesetzt. Da die Reverse Osmose in Abhängigkeit von der zur Verfügung stehenden Trinkwasserqualität klare Grenzen aufweist, können die Anforderungen hinsichtlich einer Leitfähigkeit von < 4,3 µS/cm (Ph. Eur für PW) nur in ganz wenigen Fällen mit einstufigen Reverse-Osmose-Anlagen erfüllt werden. Soweit nicht Trinkwasser mit sehr geringem Salzgehalt (z. B. < 200 ppm TDS) vorliegt, muss zumindest eine zweistufige Anlage gewählt werden, die verfahrenstechnisch natürlich eine sehr hohe mikrobiologische Sicherheit (doppelte Membranbarriere) aufweist.

Durch die weite Verbreitung und damit verbundene Kostenreduktion der CEDI-Module können die Investitionskosten eines RO-CEDI-Systems jedoch denen einer zweistufigen Reverse Osmose gleichgesetzt werden, so dass vor allem im Hinblick auf die deutlich höheren Anforderungen der USP (Leitfähigkeit < 1,3 µS/cm) diese Kombination in allen Fällen das Verfahren der Wahl darstellt. Langzeiterfahrungen mit RO-CEDI-Systemen zeigen aber auch, dass diese mit dem entsprechenden Design (thermische Sanitisierung) auch aus mikrobiologischer Sicht der zweistufigen Reverse-Osmose-Anlage kaum nachstehen.

Obwohl die Systemkombination RO-CEDI i. d. R. auch die mikrobiologisch deutlich höheren Anforderungen der Ph. Eur für HPW (3 Zehnerpotenzen geringer als PW) erfüllt, hat sich für HPW die Kombination mit einer finalen Ultrafiltration durchgesetzt. Die Ph. Eur nennt zwar richtungsweisend eine zweistufige Reverse Osmose in Verbindung mit einem weiteren Entsalzungsverfahren, in der Pharmazie haben sich die Vorteile der Ultrafiltration gegenüber der Reverse Osmose hinsichtlich des anwendbaren Integritätstest jedoch schon lange etabliert.

Fazit

Membrantrennverfahren (RO und UF) und die Kombinationen mit elektrochemischen Entionisierungssystemen (EDI, CEDI, CDI) nach dem aktuellen Stand der Technik sichern eine mikrobiologisch einwandfreie Wasserqualität entsprechend der jeweils gültigen Pharmakopöe und entsprechen somit allen Anforderungen der pharmazeutischen Industrie.

Neben einer individuell auf die zur Verfügung stehenden Trinkwasserqualität angepassten Vorbehandlung ist vor allem ein durchgängiges, GMP-gerechtes Anlagendesign und ein validierbares Sanitisierungsverfahren zu berücksichtigen. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die Anlagenleistung. Diese muss unter Berücksichtigung aller täglichen Bedarfsmengen ermittelt werden, darf aber keinesfalls zu einer Überdimensionierung führen. In guter Absicht zu groß dimensionierte Anlagen führen zwangsläufig zu langen Stillstandsphasen die aus mikrobiologischer Sicht unbedingt vermieden werden müssen.