



# Reinstes Wasser

## Pharmawasser online überwachen

**Dr. Klaus-Peter Mang, Mettler-Toledo GmbH**

**Die Anforderungen an die Qualität von Wasser für pharmazeutische Zwecke sind in den Arzneibüchern genau definiert. Die moderne Prozessanalytik bietet Betreibern von Wasseraufbereitungs- und Verteilsystemen leistungsfähige Monitorsysteme für die Qualitätssicherung von Pharmawasser, die der traditionellen Laboranalytik nicht nur in Hinsicht auf Genauigkeit und Schnelligkeit überlegen sind, sondern auch eine 100%ige Überwachung ermöglichen bei gleichzeitig deutlich geringeren Betriebskosten und der Möglichkeit, direkt steuernd in den Prozessablauf einzugreifen.**

## Anforderungen der Arzneibücher

Neben mikrobiologischen Kenngrößen wie Keimzahl und Endotoxingehalt wird Bulk-Wasser für pharmazeutische Zwecke hinsichtlich anorganischer und organischer Verunreinigungen überwacht. Dies geschieht heute üblicherweise über eine Online-Bestimmung der elektrolitischen Leitfähigkeit und des TOC-Gehalts (Total Organic Carbon). Die gesetzlichen Vorgaben des Europäischen (EP) und des Amerikanischen Arzneibuches (USP) sind nahezu deckungsgleich. Tabelle 1 gibt dazu eine Übersicht.

**Anmerkung: Der genaue TOC-Grenzwert ist vom Ergebnis des SST (System Suitability Test) abhängig; Näheres dazu siehe weiter unten.**

Demnach setzt das Amerikanische Arzneibuch dieselben Grenzwerte hinsichtlich Leitfähigkeit für alle drei Wasserqualitäten, während das Europäische Arzneibuch für Aqua Purificata (gereinigtes Wasser) einen höheren Grenzwert zulässt. Ein weiterer Unterschied besteht darin, dass alternativ zu einer TOC-Bestimmung in Aqua Purificata nach europäischem Recht immer noch der antiquierte, nasschemische Test auf oxidierbare Substanzen erlaubt ist. In einem Punkt ist jedoch das Europäische Arzneibuch strenger: Wasser für Injektionszwecke muss zwingend durch Destillation erzeugt werden. Nach amerikanischem Recht dürfen auch alternative Verfahren wie Umkehrosiose oder (C)EDI ((continuous) electro de-ionization) eingesetzt werden.

Sowohl die Leitfähigkeitsmessung als auch die TOC-Bestimmung sind nicht als Online-Überwachung vorgeschrieben und können weiterhin durch Probenahme und Analyse im Labor durchgeführt werden. Stand der Technik ist heute jedoch die Online-Bestimmung, die nur Vorteile bietet:

- präzisere und reproduzierbarere Messung,
- lückenlose Qualitätsüberwachung,
- kurze Ansprechzeiten,
- Möglichkeit des sofortigen Eingriffs in den Prozess,
- in der Gesamtbetrachtung kostengünstiger.

## Leitfähigkeitsmessung

Wird die Leitfähigkeit online bestimmt, so werden die Leitfähigkeit bei gegebener Messtemperatur und auch die Messtemperatur erfasst. Eine Temperaturkompensation erfolgt nicht. Zu Grunde liegt eine Grenzwerttabelle, wobei nach Abrunden auf die nächstniedrigeren 5 °C der angegebene Wert nicht überschritten werden darf.

Wird die Leitfähigkeit im Labor offline bestimmt, so wird die Probe durch Rühren oder Schütteln mit CO<sub>2</sub> aus der Luft gesättigt und auf 25 °C temperiert. Die dann gemessene Leitfähigkeit darf 2,1 µS/cm nicht überschreiten.

Die neuen UniCond™ Leitfähigkeitssensoren von Mettler Toledo Thornton bereiten das Messsignal direkt im Sensorkopf auf und übertragen es unbeeinflusst digital über weite Distanzen an das Anzeigegerät. Da alle Sensordaten in

Tab. 1 Anforderungen der EP (European Pharmacopoeia) und USP (US Pharmacopoeia)

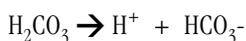
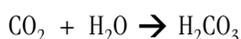
Europäisches Arzneibuch			Amerikanisches Arzneibuch		
Monografie	Eur. Ph.	EP 2.2.44	Monografie	USP <645>	USP <643>
Wasserqualität	LF-Grenzwert bei 25 °C	TOC Grenzwert	Wasserqualität	LF-Grenzwert bei 25 °C	TOC Grenzwert
<b>Aqua Purificata</b>	5,1 µS/cm	~ 500 ppb C ( $r_u < r_s - r_w$ ), alternativ nasschemischer Test auf oxidierbare Substanzen	<b>Purified Water</b>	1,3 µS/cm	~ 500 ppb C ( $r_u < r_s - r_w$ )
<b>Aqua Valde Purificata</b>	1,3 µS/cm	~ 500 ppb C ( $r_u < r_s - r_w$ )	<b>Highly Purified Water</b>	1,3 µS/cm	~ 500 ppb C ( $r_u < r_s - r_w$ )
<b>Aqua Ad Iniectionabilia</b>	1,3 µS/cm	~ 500 ppb C ( $r_u < r_s - r_w$ )	<b>Water For Injection</b>	1,3 µS/cm	~ 500 ppb C ( $r_u < r_s - r_w$ )

der Sonde gespeichert sind, werden sie nach Anschluss an den Transmitter automatisch erkannt, alle relevanten Daten wie z.B. die Zellkonstante werden eingelesen und das Messsystem parametrieren sich selbst. Durch diese „Plug and Measure“-Funktionalität erfolgen Installation und Inbetriebnahme fehlerfrei und in kürzester Zeit. Ein typischer Leitfähigkeitssensor für die Überwachung von Pharmawasser erfüllt folgende Spezifikationen:

Messbereich	0,2 bis 3.000 µS/cm
Zellkonstante	0,1 cm <sup>-1</sup>
Temperatur- und Druckbereich	31 barg bei 25 °C bzw. 14 barg bei 130 °C
Prozessanschluss	1,5" oder 2" TriClamp

## TOC-Bestimmung

Der 4000TOC Sensor nutzt das Prinzip der dynamischen UV-Oxidation (Abb. 1). Die Probe durchfließt dabei mit einem konstanten Volumenstrom von 20 ml/Min. kontinuierlich die Oxidationskammer (Quarzglaswendel), wo sie mit UV-Licht der energiereichen Wellenlänge 185 nm bestrahlt und oxidiert wird. Als eines der Endprodukte der Oxidation entsteht dabei CO<sub>2</sub>, das aufgrund seiner leicht sauren Eigenschaften eine Erhöhung der Leitfähigkeit hervorruft.



Über die Differenzleitfähigkeit vor und nach UV-Oxidation wird der TOC-Gehalt berechnet.

Dieses Messverfahren bietet gegenüber der konventionellen Batchoxidation folgende Vorteile:

- kürzeste Analysezeiten von < 1 Minute,
- lückenlose Überwachung der Wasserqualität in Echtzeit,
- geringer Wartungsbedarf (keine Chemikalien, Membranen oder bewegliche Teile).

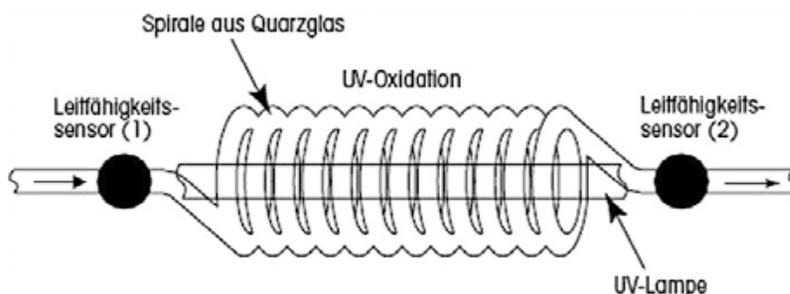


Abb. 1 Prinzip der Differenzleitfähigkeit vor und nach UV-Oxidation

Das System bietet folgende Leistungsdaten:

Messbereich	0,05 bis 1.000 ppb C
Nachweisgrenze	0,025 ppb C
Ansprechzeit	< 60 Sek.
Messverfahren	kontinuierlich
Druckbereich	0,3 bis 13,6 barg
Wasserverbrauch	20 mL/Min.
Wasserqualität	< 2 µS/cm bei 25 °C

## SST – System Suitability Test

Die Systemeignung eines TOC-Analyzers muss nach EP 2.2.44 und USP <643> regelmäßig nachgewiesen werden. Das System muss in der Lage sein, schwer wie leicht oxidierbare Substanzen gleichermaßen nachzuweisen. Dazu dienen zwei Standardlösungen, die jeweils 500 ppb Kohlenstoff enthalten, einmal in Form von p-Benzochinon (Abb. 2) und zum anderen als Saccharose (Abb. 3).

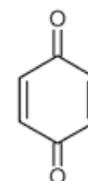


Abb. 2 p-Benzochinon

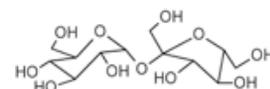


Abb. 3 Saccharose

Dazu werden beide Lösungen sowie das Reagenzienwasser, mit dem sie angesetzt werden, vermessen. Von den beiden Werten für p-Benzochinon ( $r_{ss}$ ) und Saccharose ( $r_s$ ) wird jeweils der Blindwert ( $r_w$ ) subtrahiert und dann das Verhältnis gebildet und mit 100 % multipliziert. Der SST ist bestanden, wenn der sog. Response im Bereich  $100 \pm 15$  % liegt. Der obere Grenzwert für den TOC-Gehalt in Pharmawasser ergibt sich als  $r_u < r_s - r_w$ , was in der Praxis einen Wert bei 500 ppb C ergibt.

$$\text{Response} = \frac{r_{ss} - r_w}{r_s - r_w} \times 100 \%$$

$$r_u < r_s - r_w$$



**Dr. Klaus-Peter Mang** ist seit 1993 für Mettler Toledo tätig und leitet heute das Produkt- und Market-Management bei Mettler Toledo, Geschäftsbereich Prozessanalytik, für die Region Central Europa. Spezialgebiete sind die Thornton Reinstwasseranalytik (Leitfähigkeit, TOC, Ozon) und Ingold Prozessanalytik (pH, Redox).

## Komplettpaket für die Reinstwasseranalytik

Für die Online-Messung von Leitfähigkeit, TOC, pH, Redox und gelöstem Sauerstoff sowie Ozon steht ein umfassendes Lösungspaket zur Verfügung. Maßgeschneiderte Dienstleistungspakete ergänzen das Angebot. Multiparameter-Messsysteme bieten eine breite Parameterabdeckung auf einer gemeinsamen Plattform für alle branchenüblichen Rein(st)wasserapplikationen. Die digitale Messtechnik mit „Plug and Measure“-Funktionalität bietet einen besonders hohen Komfort und maximale Prozesssicherheit. Die gesetzlichen Anforderungen nach EP und USP werden selbstverständlich in vollem Umfang erfüllt.

■ [klaus-peter.mang@mt.com](mailto:klaus-peter.mang@mt.com)

Tab. 2 Leitfähigkeitsgrenzwerte

Temperatur [°C]	Leitfähigkeit [ $\mu\text{S}/\text{cm}$ ]
0	0,6
5	0,8
10	0,9
15	1,0
20	1,1
25	1,3
30	1,4
35	1,5
40	1,7
45	1,8
50	1,9
55	2,1
60	2,2
65	2,4
70	2,5
75	2,7
80	2,7
85	2,7
90	2,7
95	2,9
100	3,1

# Automatisch clever

## Quantos macht mehr aus Ihrer Waage

**Sparsamer. Sicherer. Präziser. Waagenbesitzer können sich freuen. Die revolutionäre Quantos Dosiertechnologie von METTLER TOLEDO ist jetzt für Analysenwaagen der Serie XP Excellence verfügbar. Mithilfe der neuen Zusatzmodule können Pulver und flüssige Substanzen automatisch dosiert werden. Die XP-Waagen können mit jeweils einem oder beiden Modulen ergänzt werden. Eine intelligente und wirtschaftliche Lösung, Ihre Analysenwaage auf den neuesten Stand der Wägetechnologie zu bringen.**

### Automatische Pulverdosisierung

Durch die Ergänzung einer XP-Waage mit dem neuen Pulver-Dosiermodul Quantos Q2 können Laboranwender bis zu 40 % an wertvoller Substanzmenge einsparen. Die normalerweise erreichbare USP-Mindesteinwaage wird von 24 mg auf 15 mg verringert. Das bedeutet mehr Effizienz, verbesserte Ergebnisse sowie Sicherheit für Personal und Umwelt.

### NEUHEIT: Automatische Flüssigdosisierung

Das neue Dosiermodul Quantos QL2 für flüssige Substanzen und Lösungsmittel stellt ein bahnbrechendes Konzept bei der Vorbereitung von Standards und Konzentrationen im analytischen Labor dar. 10–20 µl sind ausreichend für moderne Analysenmethoden wie UHPLC. Bei der Herstellung von Proben und Standards werden daher bis zu 99 % ungebraucht vernichtet.

Nun können Laboranwender die Lösungen nach Bedarf direkt in ein kostengünstiges Taragefäß dosieren und die gewünschte Zielkonzentration erreichen. Durch das gravimetrische Dosieren des Lösungsmittels werden bis zu 90 % an teuren Lösungsmitteln und Substanzen gespart. Für jedes häufig eingesetzte Lösungsmittel kann eine Vorratsflasche mit einem Dosierkopf für Flüssigkeiten zum einfachen Wechsel vorbereitet werden. Die Daten werden über einen RFID-Chip verfolgt. So werden Fehlerquellen und unerwünschte OOS-Ergebnisse vermieden.

Der Nutzer einer XP-Analysenwaage kann von den Vorteilen der Quantos-Technologie profitieren, seine Arbeit verbessern und wertvolle Zeit und Kosten sparen.



Das neue **Q2 Pulver-Dosiermodul** auf der Waage XP 205 von METTLER TOLEDO



Waage XP205 mit dem neuen **Dosiermodul QLB für flüssige Substanzen**



Waage XP205 **kombiniert mit beiden Dosiermodulen Q2 und QLB** für Pulver und flüssige Substanzen