

Technologie van de waterbereiding voor farmaceutische doeleinden

Samenvatting van een symposium

Inleiding

De kwaliteit van de in omloop gebrachte geneesmiddelen en de hiervoor benodigde grondstoffen wordt onder controle gehouden middels de in de Farmacopee gestelde eisen.

Bij grondstoffen verschaft doorgaans de analyse voldoende inzicht in de kwaliteit, maar in sommige gevallen en zeker bij toedieningsvormen is beoordeling uitsluitend op basis van een analyse van het eindproduct ontoereikend. In dergelijke gevallen dienen de toegepaste bereidings-



DR. IR. J. A. SCHELLART
Gemeentewaterleidingen
(Amsterdam)

wijze en de tijdens de bereiding uitgevoerde tussen-controles mede in beschouwing te worden genomen. Een typische illustratie van deze gedachtengang vindt men in de hoofdstukken van de Farmacopee die betrekking hebben op de bereiding van injectievloeistoffen.

Onder 'parenteralia' staan de eisen, die aan het eindproduct moeten worden gesteld, maar de bereiding moet geschieden volgens de monografie 'Sterilisatie van geneesmiddelen'. Behalve een opsomming van de toe te passen methoden vindt men daar een beschrijving van de toetsmethoden en de juiste uitvoering daarvan. Wanneer een variatie noodzakelijk is, is dat alleen toegestaan indien men de effectiviteit hiervan heeft bewezen.

Bij water voor injectie doet zich een soortgelijke situatie voor. De eisen waaraan het moet voldoen worden beschreven en in feite ook de bereidingswijze, nl. door destillatie.

Een andere bereidingsmethode is volgens de huidige tekst niet toegestaan en een ontsnapingsclausule, zoals bij sterilisatiemethoden, ontbreekt in deze monografie. Om volledige gelijkwaardigheid te verkrijgen voor het door omgekeerde osmose bereid water voor injectie, zal de monografie in de toekomst moeten worden gewijzigd. Om dit te effectueren zullen bewijzen moeten worden overgelegd, niet alleen voor de chemische en microbiologische kwaliteit en het pyrogeen-vrij zijn van aldus geproduceerd water, maar bovenal de betrouwbaarheid van het procédé. Met name is het van belang aan te tonen, dat een storing onmiddellijk wordt gesignaleerd. De eisen t.a.v. gedestilleerd water zijn zeer summier. Indien omgekeerde osmose als bereidingswijze wordt vrij-

Op 15 april jl. werd in Utrecht door de firma 'Technoplan' (Hilversum) een symposium georganiseerd onder de titel: 'Technologie van de waterbereiding voor farmaceutische doeleinden; bereidingsmethoden, 'good manufacturing practice (GMP)' interpretatie, controle'.

gegeven zullen zeker hogere eisen moeten worden gesteld, zowel aan de procescontrole als aan het eindproduct. Het symposium zou volgens prof. Polderman belangrijke bijdrage kunnen leveren tot de algemene aanvaarding van dit moderne systeem van bereiding van water voor injectie, waarvan de voordelen evident zijn. Wanneer op de nog openstaande vragen een ondubbelzinnig antwoord zou kunnen worden gegeven, behoeft de discussie in de betrokken werkgroepen niet lang te duren en kan getracht worden een snelle beslissing te forceren in de Europese Farmacopee Commissie, die ook in deze kwestie het groene licht moet geven.

Kwaliteitseisen van water voor injectie

Ook bij de kwaliteitscontrole van water voor injectie kan volgens drs. Scheepstra niet worden volstaan met controle van het eindproduct, maar dient het geheel van grondstof, bereidingsmethode, opslag en distributie in ogenschouw te worden genomen.

De Europese Farmacopee schrijft voor dat 'water voor injectie' bereid moet worden uit gezuiverd water of drinkwater door middel van destillatie.

De bereiding uit bronwater is niet toegestaan en ook de bereiding door middel van omgekeerde osmose is nog niet mogelijk. Ondanks voornoemde beperkingen staan de infusenproducent dan toch nog enkele methoden ter beschikking: één- en meertrapsdestillatie, thermokompressie e.d. Deze methoden werden door drs. Scheepstra kort besproken en voorts vergeleken onder meer in economisch opzicht.

Bij een ééntrapsdestillatie is per liter water 1,4 liter stoom nodig en 9 liter koelwater. Deze cijfers dalen bij méértrapsdestillatiesystemen (hoger rendement). De capaciteit is afhankelijk van de stoomdruk in de eerste trap.

Het gebruikte systeem bij het Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst van het Nederlandse Rode Kruis (Amsterdam) is de bereiding, uitgaande van gedemineraliseerd drinkwater, door middel van drietrapsdestillatie. De microbiële verontreiniging van anion-, kationwisselaar en mixed-bed, welke veel beschreven is, wordt

in de hand gehouden door het dagelijks regenereren van de 'demi-installatie'. Het gedestilleerde water wordt opgeslagen in buffertanks bij een temperatuur van 85 °C. Het meer geproduceerde water alsmede het afvalwater van de laatste trap van de destillator wordt gebruikt als koelwater in de sterilisatoren. Het proces is volledig automatisch. Gedurende het destillatieproces worden de volgende waarden continu geregistreerd: geleidbaarheid van het voedingswater voor de destillator en de pH en geleidbaarheid van het destillaat. Bij afwijking van de ingestelde waarde wordt de toevoer afgesloten resp. wordt het gedestilleerde water gespuid.

Uit beide opslagtanks wordt dagelijks een monster getrokken dat gecontroleerd wordt volgens de monografie 'Aqua ad injectabilia'. Voorts wordt dagelijks bij het opstarten van de productie op een zestal tappunten een monster getrokken voor de pyrogeenbepaling volgens de Limulus Amoebocyte Lysate (LAL)-test op gramnegatieve bacteriën volgens de mikromethode, zoals beschreven door Kreeftenberg (RIV), waarmee tevens de reinheid van het leidingnet wordt gecontroleerd.

De microbiologische procescontrole bestaat naast bovengenoemde pyrogeentest uit regelmatige koloniegetalbepalingen van het voedingswater en het water in de opslagtanks. Hierbij wordt gebruik gemaakt van de membraanfiltratiemethode.

Ook koelwater en water dat gebruikt wordt als laatste onderdeel van spoelprocedures (flessen, rubber doppen) wordt op deze wijze onderzocht.

Gekweekt wordt op soya-caseïnehydrolysaatmedium gedurende 4 à 5 dagen bij 32 °C (voedingswater, tapwater) of bij 55 °C (buffertanks). Uit deze controles blijkt, dat het afvalwater van de derde destillatietrap aan de eis voor 'final rinsing water' (10 kolonies/100 ml) en voor koelwater van autoclaven (1 kolonie/100 ml) voldoet.

In verband met de uitgebreidheid van het waterleidingnet wordt dit elke nacht gedurende 90 minuten uitgestoomd; dit geldt ook voor de oplostank en de productieleidingen.

De stoom wordt opgewekt in de destillator en op de meest ongunstige punten in het leidingnet wordt de temperatuur gemeten en geregistreerd. 'Good manufacturing practice' vereist, dat de voorgeschreven testmethoden in voorschriften zijn vastgelegd en dat de resultaten van de controles dagelijks op de daartoe bestemde formulieren worden genoteerd.

Toepassing van thermokompressie heeft a priori een hoger energetisch rendement. Tachtig procent van het destillaat wordt niet warmer dan ca 97 °C. Dit heeft echte

s nadeel dat vaak infectie optreedt met thermotolerante sporevormers. Het is volgens Scheepstra c.s. noodzakelijk dat in de Europese Farmacopee naast de eisen thans opgenomen eisen in navolging van de Oostenrijkse Farmacopee een eis met betrekking tot de geleidbaarheid wordt opgenomen (minimaal $10 \cdot 10^{-6} \text{ Ohm}^{-1}$). Onderzoek op apyrogeniteit is nu nog niet voorgeschreven. Ook zijn er chemische testen voor b.v. KMnO_4 -getal, verdampings-test etc. nodig naast de geleidbaarheid.

Deïonisatie en omgekeerde osmose

De waterbehandeling welke noodzakelijk is wordt bepaald door de kwaliteit en samenstelling van de beschikbare waterbron. De theorie van de deïonisatie (demineralisatie) werd door Walsh (Elga Products Ltd, Engeland) beschreven, inclusief de verschillende methodieken van regeneratie van de gebruikte harsen. Ook werden de volautomatische 'two-bed' en 'mixed-bed' deïonietiesystemen in theorie beschreven en aan de hand van schema's verduidelijkt. Eén van de grootste problemen met betrekking tot de distributie van (zeer zuiver) gedemineraliseerd water voor farmaceutisch gebruik is het regelen en registreren van de kwaliteit ervan.

Ook de technische aspecten bij het installeren van deïonisatie-apparatuur (in het bijzonder voor farmaceutische doeleinden) werden besproken. Walsh wees er op dat veel installaties slechts dienen voor de bereiding van ketelvoedingwater, waaraan strenge hygiënische eisen worden gesteld. Voor farmaceutische toepassingen dient echter in het bijzonder aandacht te worden geschonken aan het voorkómen van bacteriegroei in de ionenwisselaar-harsbedden.

Eén van de processen welke steeds meer aandacht krijgt, ook binnen de farmaceutische industrie, is omgekeerde osmose ('reverse osmosis'). Het principe van dit proces werd eveneens door Walsh nader toegelicht. Het materiaal van de hierbij toegepaste membranen bestaat b.v. uit cellulose-acetaat (spiraalsgewijze gewonden vaten), cellulosetri-acetaat of polyamide (hollow-fibers). Deze filters hebben, afhankelijk van de soort en samenstelling, verschillende voor- en nadelen ten opzichte van elkaar. Zo kan het een probleem zijn dat cellulose-acetaat door bacteriën kan worden aangetast. Een eigenschap welke de filters gemeen hebben is dat ze (nog) duur zijn.

Eén van de belangrijkste aspecten van omgekeerde osmose is de voorbehandeling van het water. Wordt deze niet op de juiste wijze uitgevoerd, dan zal dat de leeftijd van de membranen aanzienlijk bekorten.

De 'know-how' met betrekking tot de toepassing van omgekeerde osmose zit volgens Walsh dan ook voor een belangrijk deel in de kennis omtrent de noodzakelijke voorbehandeling van het water. Zo zal het water een laag gehalte aan vaste stoffen ($< 0,05 \text{ mg/l}$) moeten hebben en weinig colloïdaal opgeloste deeltjes mogen bevatten (lage fouling-index). Vooraf ontijzeren en ontharden is in het algemeen noodzakelijk. Aluminium (gebruikt als vlokmiddel bij de drinkwaterbereiding) kan een belangrijke bron van verontreiniging zijn (farmaceutisch eveneens ongewenst). Ook aan pompen, konstruktiematerialen e.d. worden hoge eisen gesteld, evenals aan het distributiesysteem. Vooral aan het laatste aspect werd door Walsh bijzondere aandacht besteed omdat de uitvoering van het distributiesysteem bepaalt of de kwaliteit van het water aan de 'tap' nog even goed is als direct na produktie. Gebleken is, dat het vooral belangrijk is een behoorlijke stroomsnelheid van het water binnen het systeem te handhaven (2 m/sec) en eventueel recirculatie toe te passen. Dit voorkomt aangroei en een sterke toename van het koloniegetal.

Eén van de meest recente toepassingen van omgekeerde osmose is die ten behoeve van de bereiding van pyrogeenvrij water. De enige Farmacopee, welke officieel toepassing van omgekeerde osmose toestaat voor de bereiding van pyrogeenvrij water is die van de Verenigde Staten. In dit land staan omgekeerde osmose-installaties (zonder enig destillatieproces) speciaal voor toepassing bij de bereiding van intraveneus toe te dienen vloeistoffen en kunstmatig bloedplasma.

Enige systemen werden door Walsh in detail besproken, in het bijzonder werd aandacht besteed aan de te treffen voorzorgsmaatregelen in verband met het gebruiksdoel. De controle op konstante kwaliteit (pyrogeen-vrij) is moeilijk. Geleidbaarheidsmetingen op zich zijn niet voldoende indien bijvoorbeeld 'mixed-bed' gedefioniseerd water wordt gebruikt (behalve indien Na^+ nog aanwezig is. 'Good manufacturing practice' dient ook hier garantie te geven voor een konstante (goede) waterkwaliteit.

Toepassing van omgekeerd osmose-water voor parenteralia

Bij de inrichting van een ziekenhuisapotheek behoren toestellen voor waterzuivering. De keuze wordt bepaald door de gewenste kwaliteit en de investerings- en exploitatiekosten.

Het is volgens drs. Van der Poll niet ongebruikelijk dat de aandacht vooral op de kwaliteit van het injektiewater wordt gericht en dat aan de kwaliteit van

receptuurwater minder aandacht wordt besteed. Bij de oriëntatie naar waterzuiveringsmethoden kunnen zowel demineralisatie, destillatie en omgekeerde osmose aan de orde komen.

De Farmacopee kent in Ed. VI nog de monografieën 'Aqua' en 'Aqua communis'. Deze zijn in de latere edities vervallen. Als nieuwe monografieën verschijnen in de latere edities 'Aqua purificata' en 'Aqua ad injectabilia'.

'Aqua purificata' wordt goed gedefinieerd. Uit de monografie 'Aqua ad injectabilia' blijkt dat dit water door destillatie verkregen moet worden. Gedestilleerd water wordt overigens niet verder gedefinieerd. Voorts geven deze water-monografieën het probleem dat vaak geen vergelijkende maar absolute eisen worden gesteld. Als algemeen 'basis-water' is gekozen voor gedemineraliseerd water, waarbij ruime aandacht is gegeven aan de microbiologische kwaliteit. Daarom dient demineralisatie-apparatuur volgens Van der Poll aan de volgende eisen te voldoen:

- De installatie dient een type met kleine capaciteit te zijn (frequent regenereren).
- Er dient continu te worden rondgepompt over een ringleiding met daarin opgenomen een bacteriefilter.
- De kolommen mogen niet 'stand by' staan, maar moeten zijn opgenomen in een ringleiding.

Het is gebleken, dat dit water steriel en pyrogeenvrij blijft bij gebruik van goed voedingswater. In de Farmacopee wordt in dit verband met betrekking tot de te stellen eisen verwezen naar de Waterleidingwet. Voor receptuurdoeleinden, wasmachines, autoclaafkoelwater etc. is zo water van een goede basiskwaliteit beschikbaar. Ten behoeve van water voor de bereiding van parenteralia zijn twee zuiveringsmethoden mogelijk.

Destillatie is de klassieke en de door de Nederlandse Farmacopee erkende methode. In de U.S.P. XIX wordt, zoals reeds vermeld, omgekeerde osmose genoemd als zuiveringsmethode van water voor injectiedoeleinden. Een toestel voor omgekeerde osmose-water vergt betrekkelijk lage investerings- en exploitatiekosten, dit in tegenstelling tot destillatie-apparatuur. Membranen met een holle polyamide vezel zijn volgens Van der Poll geschikter dan cellulose acetaat-membranen, vanwege de grotere resistentie. Wordt deze omgekeerde osmose-apparatuur achter de demineralisatie en zo dicht mogelijk bij de bereidingsvaten geplaatst, dan is de microbiologische kwaliteit goed in de hand te houden met een wekelijks formalinedesinfectie.

De integriteit van de membranen dient

regelmatig te worden getest. Deze test kan wekelijks, gekombineerd met de desinfectie, worden uitgevoerd door middel van een formaline/NaCl-oplossing. Gedurende ruim drie jaar van gebruik heeft deze methode van waterzuivering in het Scheper Ziekenhuis te Emmen aan de verwachtingen voldaan.

Mikrobiologische controle

Afhankelijk van het (farmaceutische) gebruiksdoel moet het water aan het eind van het zuiveringsproces aan vastgestelde microbiologische eisen voldoen. Om dit te bereiken is het noodzakelijk dat ook de tussenstadia aan bepaalde eisen voldoen en dit dient dan ook gecontroleerd te worden aan de hand van een programma dat begint met de controle van de grondstof (meestal leidingwater) en eindigt bij het eindprodukt. Water dat voor andere dan farmaceutische doeleinden wordt gebruikt (spoelwater, koelwater voor de autoclaaf en water voor sanitaire doeleinden) dient evenzeer aan bepaalde eisen te voldoen en daarop te worden gecontroleerd.

Voorts dienen ook de monstervolumina aan bepaalde minima te voldoen. Zo is het volgens dr. Bickel in Duitsland gebruikelijk van de grondstof minimaal 250 ml in behandeling te nemen evenals van het spoelwater, terwijl van het koelwater voor de autoclaaf minimaal één liter wordt onderzocht. Behalve de aerobe kolonietallen (3 dagen 20 °C en 2 dagen 37 °C) worden door middel van membraanfiltratie met behulp van selectieve media ook indicatorkiemen bepaald zoals bacteriën van de coligroep en faecale streptococci en bovendien *Pseudomonas aeruginosa*. Het membraanfilter waarop wordt gekweekt heeft een poriëndiameter van 0,45 µm (voor sterilisatie worden filters gebruikt met een poriëndiameter van 0,2 µm). Ongelukkigigerwijze werd er helaas door dr. Bickel (onbewust?) reclame gemaakt voor bepaalde leveranciers van voedingsbodems en membraanfilters zonder dat dit door vergelijkend onderzoek werd ondersteund.

Steriliseren door middel van filtratie

Nationale en internationale voorschriften met betrekking tot de waterkwaliteit zijn volgens Kudernatsch zelden eenduidig en zonder tegenstrijdigheden geformuleerd. Dit geldt voor de microbiologie in het bijzonder ten aanzien van het maximaal toelaatbare kolonietal. Chemische en fysische kwaliteitsparameters zijn in het algemeen beter gedefinieerd. Voor de microbiologische kwaliteit van water voor farmaceutische doeleinden is de mikro-

biologische kwaliteit van het ruwe water of het leidingwater niet doorslaggevend. De eerder genoemde waterbehandelingen (ionenwisseling, omgekeerde osmose, destillatie) leveren een eindprodukt op van zeer wisselende microbiologische kwaliteit zodat filtratie door een membraan dwingend noodzakelijk is, terwijl deze in geval van destillatie bijvoorbeeld achterwege blijft of zelfs niet toegestaan is.

Het ruwe water, dat ook voor algemene reinigings- en spoeldoeleinden wordt gebruikt, moet minstens drinkwaterkwaliteit hebben. Door verdere behandeling (maar vooral door mengbed-ionenwisseling) wordt de microbiologische kwaliteit aanzienlijk verslechterd. Voor een aansluitende behandeling ter verbetering van de microbiologische kwaliteit biedt membraanfiltratie een goede mogelijkheid. De effectiviteit van een dergelijke filtratie hangt in belangrijke mate af van de microbiologische kwaliteit van het water vóór de filtratie, het onderhoud van de filtratie-apparatuur, de opstelling van de filtratie-apparatuur binnen het distributienet en de effectiviteit van een vóórfiltratie. Voor een dergelijke filtratie komen slechts filters met een poriëndiameter van 0,2 µm in aanmerking. Deze diameter is volgens Kudernatsch een optimaal compromis tussen enerzijds de grootte van de te verwijderen bacteriën en anderzijds de gewenste filtratiecapaciteit. Kudernatsch hanteerde in dit verband het begrip 'specifieke kiembelasting' Q:

$$Q = \frac{K \cdot V}{F}, \text{ waarin}$$

Q = specifieke kiembelasting
 K = concentratie bacteriën
 V = filtreervolume
 F = filteroppervlak

In tegenstelling tot een eerdere spreker (Walsh) zou volgens Kudernatsch een rondpompnelheid van het water met 0,5 meter per seconde ook voldoende zijn om een sterke verslechtering van de microbiologische kwaliteit te voorkomen.

GMP-afvalapparatuur

Door Plate werd tenslotte het afvalstelsel 'Plumatex' beschreven dat voldoet aan te stellen eisen met betrekking tot 'Good Manufacturing Practice'.

Slotwoord

In zijn nawoord is prof. Polderman optimistisch gestemd ten aanzien van de mogelijkheden om toepassing van omgekeerde osmose in de Farmacopee toe te staan. De nadruk zal daarbij op de procescontrole moeten liggen en niet (alleen) op controle van het eindprodukt. Met om-

schrijving van de GMP kan de waterbereiding dan aan de fabrikant worden overgelaten. Samenvattend kan worden gesteld dat er geen bijzondere redenen zijn om toepassing van omgekeerde osmose bij de waterbereiding voor farmaceutische doeleinden te weren.

Mijn persoonlijke indruk is dat de microbiologische controletechnieken voor verbetering vatbaar lijken. De toegepaste methoden zijn zeker niet optimaal. Méér contact met de Nederlandse drinkwater- ('rein water')bacteriologen, bij wie een schat aan informatie voorhanden is, kan daarom nuttig zijn.

Verantwoording

De auteur is dank verschuldigd aan ir. D. van der Kooy (KIWA) en zijn collega Ir. J. G. M. M. Smeenk voor hun kritische opmerkingen naar aanleiding van het doorlezen van het manuscript.

Overzicht van de lezingen

1. *De microbiologische kwaliteit van water voor farmaceutische doeleinden, nationale en internationale richtlijnen, bereidingsmethoden.* Prof. J. Polderman - Leiden. Voorzitter van de werkgroep 'Farmaceutische toedieningsvormen en farmaceutische technologie' van de Farmacopee Commissie.
2. *Kwaliteitseisen en controles bij de bereiding van water voor injectie.* Drs. H. M. H. Scheepst - Amsterdam. Apotheker van het Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst van het Nederlandse Rode Kruis.
3. *The theory and new developments in the utilisation of DE/I and RO for pharmaceutical applications.* Mr. M. Walsh, ELGA Products Ltd England.
4. *Keuze motivering en toepassing van omgekeerde osmose water voor parenteralia.* Drs. M. A. P. C van der Poll. Apotheker van het Scheper Ziekenhuis, Emmen.
5. *Mikrobiologische Prüfung des Wassers im Rahmen der in Prozesskontrollen.* Dr. H. Bickel J. Pfrimmer & Co.
6. *Systeme zur Entkeimungsfiltration von Wasser.* H. Kudernatsch, Concept GmbH.
7. *Plumatex - ein neues Verfahren der GMP-gerechten Abfüllung.* A. Plate, Plumat Maschinebau GmbH, Espelkamp.



PV-Cursus 'Verontreiniging binnenlucht'

De Stichting Postakademiale Vorming Gezondheidstechniek organiseert op 18, 19, 20, 26 en 27 november a.s. in De Blijde Werelt te Lunteren de cursus 'Verontreiniging van de binnenlucht in het kader van de chemische arbeidshygiëne'.

Inlichtingen bij het secretariaat van de stichting, Stevinweg 1, 2628 CN Delft, tel. (015) 785468 / 784618.