

Arbeitshilfe der Bundesapothekerkammer zur Qualitätssicherung

■ Wasser als Ausgangsstoff zur rezeptur- und defekturmäßigen Herstellung

– Anwendungsbeispiel zu den Leitlinien –

Stand der Revision: 14.11.2006

Leitlinie:

Herstellung und Prüfung der nicht zur parenteralen Anwendung bestimmten Rezeptur- und Defekturarzneimittel

Die Anweisung beschreibt das Verfahren zur Sicherstellung der pharmazeutischen Qualität des Wassers als Ausgangsstoff für die rezeptur- und defekturmäßige Herstellung der Arzneimittel und Medizinprodukte.

Die Erläuterungen sind eine Zusammenfassung der Anforderungen pharmazeutischer Regeln. Sie dienen der Information und als Empfehlung und ergänzen die Verfahrensanweisung. Bei der Beschreibung der Prozesse bzw. der Erstellung von Standardarbeitsanweisungen (SOP) sind die Inhalte der Erläuterungen zu berücksichtigen.

Inhaltsübersicht

VERFAHRENSANWEISUNG

Wasser als Ausgangsstoff zur rezeptur- und defekturmäßigen Herstellung

ERLÄUTERUNGEN

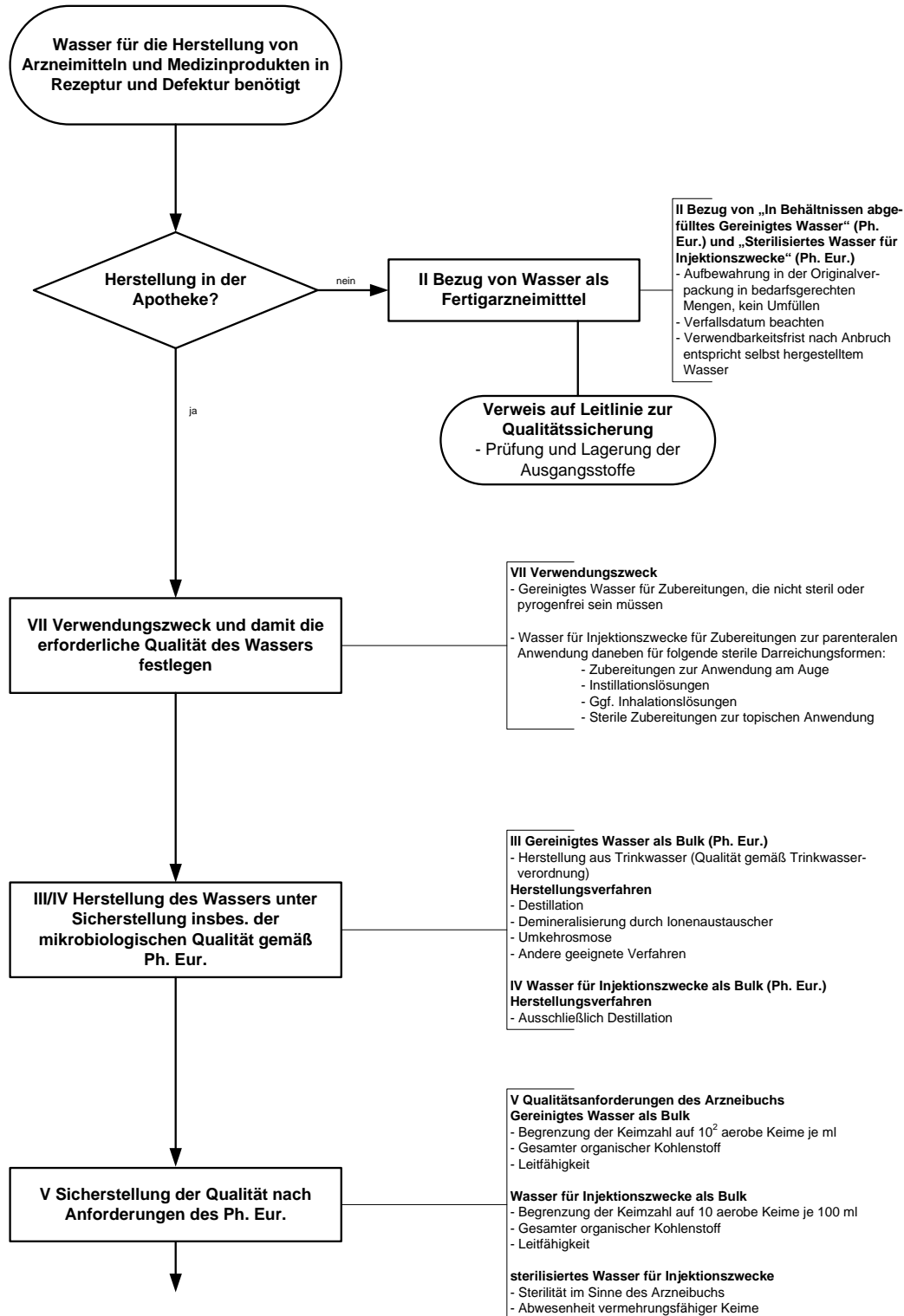
- I Trinkwasserqualität
- II Bezug von „In Behältnissen abgefülltes Gereinigtes Wasser“ (Ph. Eur.) und „Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke“ (Ph. Eur.)
- III Gereinigtes Wasser als Bulk (Ph. Eur.)
- IV Wasser für Injektionszwecke als Bulk (Ph. Eur.)
- V Qualitätsanforderungen des Arzneibuchs
- VI Qualitätssichernde Maßnahmen bei der Herstellung
- VII Verwendungszweck
- VIII Lagerung und Verwendbarkeitsfrist
- IX Hilfsmittel/Literatur
- X Empfehlungen einer Liste zu erstellender Standardarbeitsanweisungen

■ Arbeitshilfe zur Qualitätssicherung

Herstellung und Prüfung der nicht zur parenteralen Anwendung bestimmten Rezeptur- und Defekturarzneimittel

VERFAHRENSANWEISUNG

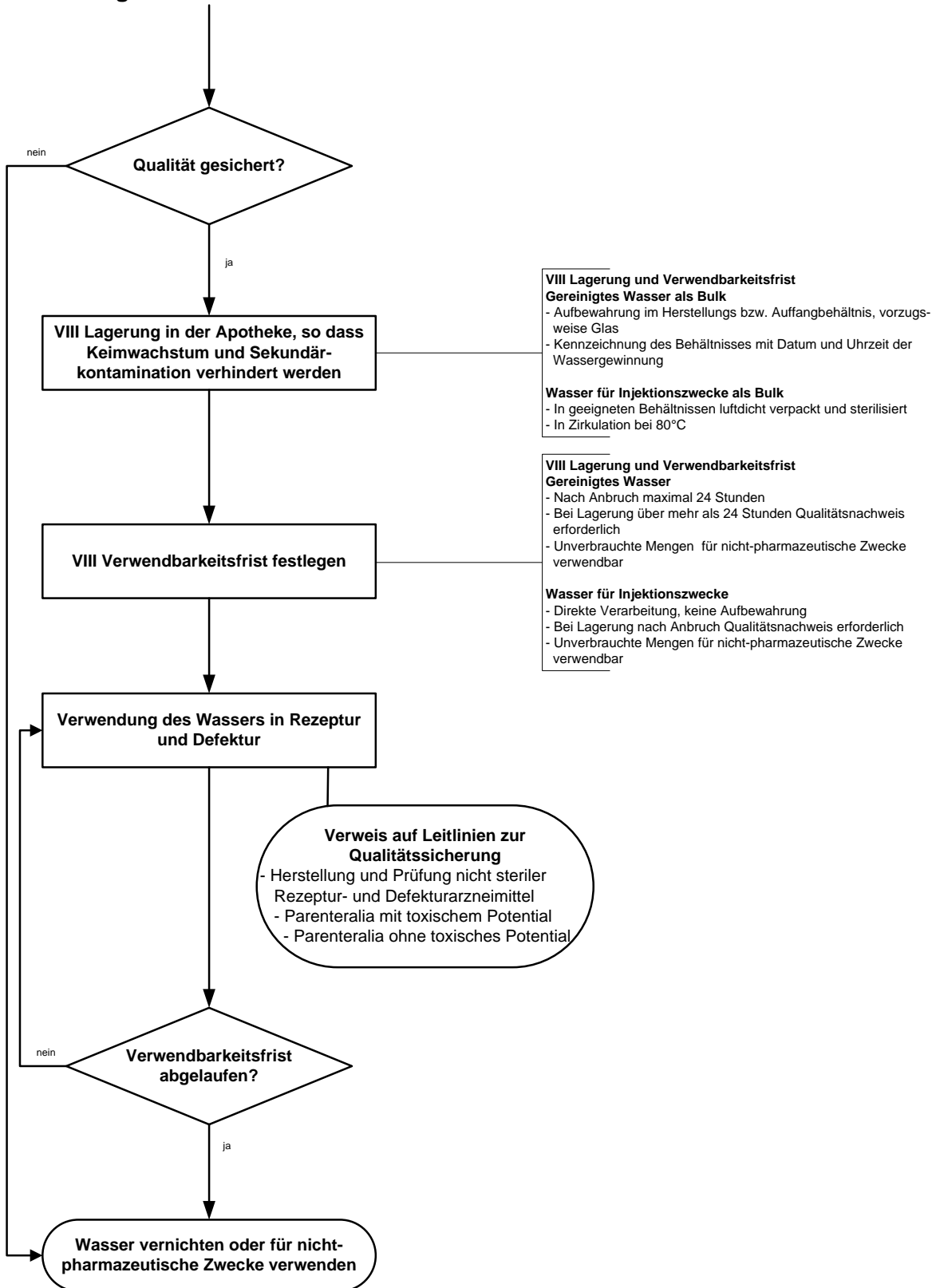
Wasser als Ausgangsstoff zur rezeptur- und defekturmäßigen Herstellung



■ Arbeitshilfe zur Qualitätssicherung

Herstellung und Prüfung der nicht zur parenteralen Anwendung bestimmten Rezeptur- und Defekturarzneimittel

Fortsetzung



ERLÄUTERUNGEN

I Trinkwasserqualität

Trinkwasser ist Ausgangsstoff zur Herstellung von Gereinigtem Wasser und Wasser für Injektionszwecke und muss die Anforderungen der Trinkwasserverordnung erfüllen. Es muss frei sein von Krankheitserregern, von chemischen Stoffen und von radioaktiven Substanzen in solchen Konzentrationen, die gesundheitsschädlich für den Menschen sind (1).

Aufgrund möglicher Schwankungen der Trinkwasserqualität ist die Verwendung reinen Trinkwassers zur Herstellung der Rezepturen bzw. Defekturen nicht empfehlenswert. Trinkwasser kann lediglich zur sofortigen Einnahme von Arzneimitteln zur oralen Applikation sowie zur Auflösung von Antibiotika-Trockensäften in der Apotheke verwendet werden.

II Bezug von „In Behältnissen abgefülltes Gereinigtes Wasser“ (Ph. Eur.) und „Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke“ (Ph. Eur.)

Da bei Gereinigtem Wasser und Wasser für Injektionszwecke als Fertigarzneimittel die Qualität gesichert ist, empfiehlt es sich, diese für die Herstellung von Arzneimitteln in der Apotheke zu beziehen. Für Anbrüche gilt die gleiche Verwendbarkeitsfrist wie im Kapitel VIII beschrieben.

III Gereinigtes Wasser als Bulk (Ph. Eur.)

Gereinigtes Wasser als Bulk, d. h. nicht konfektioniert und zur unmittelbaren Weiterverarbeitung bestimmt, sowie in Behältnisse abgefülltes Gereinigtes Wasser wird für die Herstellung der nicht sterilen Arzneimittel in der Apotheke verwendet. In Hinblick auf die Gewährleistung der mikrobiologischen Qualität ist die Gewinnung durch Destillation das geeignete Verfahren. Andere Verfahren sind möglich, sofern insbesondere die mikrobiologische Qualität des Wassers den Anforderungen des Arzneibuchs entspricht. Das Verfahren ist in einer SOP zu dokumentieren. Durch regelmäßige externe Qualitätskontrollen ist nachzuweisen, dass mit diesem Verfahren die geforderte Qualität des Wasser garantiert wird.

■ Arbeitshilfe zur Qualitätssicherung

Herstellung und Prüfung der nicht zur parenteralen Anwendung bestimmten Rezeptur- und Defekturarzneimittel

Herstellungsverfahren für Gereinigtes Wasser

- Destillation
- Ionenaustauschverfahren (Zweifel an der Leistungsfähigkeit insbesondere in Hinblick auf Gewährleistung der mikrobiologischen Qualität)
- Umkehrosmose

Gereinigtes Wasser muss in der Apotheke durch geeignete Maßnahmen der Keimzahlverminderung entkeimt werden, wenn es durch ein Ionenaustauschverfahren gewonnen bzw. nach der Herstellung gelagert (max. 24 Stunden) worden ist. Das Verfahren ist zu standardisieren und zu dokumentieren. Es bieten sich zwei Verfahren an:

Verfahren 1

- Frisches Aufkochen von Gereinigtem Wasser
- Sieden lassen über mindestens 5 Minuten (kontrollierte Energiezufuhr)
- Abkühlung in abgedeckten, zuvor sorgfältig gereinigten Behältnissen (siehe Kapitel VI)
- Lagerung und Verwendbarkeitsfrist beachten (siehe Kapitel VI, VIII)

Verfahren 2

- Filtration durch bakterienzurückhaltende Filter der Porenweite 0,22 µm in sterilisierte, verschließbare Vorratsbehältnisse
- Lagerung und Verwendbarkeitsfrist beachten (siehe Kapitel VI, VIII)

IV Wasser für Injektionszwecke als Bulk (Ph. Eur)

Wasser für Injektionszwecke ist gemäß Ph. Eur. für die Herstellung der Arzneimittel zur parenteralen Anwendung bestimmt. Es muss grundsätzlich für alle sterilen Zubereitungen verwendet werden. Das Arzneibuch schreibt als Herstellungsverfahren ausschließlich die Destillation vor. Das Verfahren ist in einer SOP zu dokumentieren. Durch regelmäßige externe Qualitätskontrollen ist nachzuweisen, dass mit diesem Verfahren die geforderte Qualität des Wassers garantiert wird.

V Qualitätsanforderungen des Arzneibuchs

Für die Herstellung von Wasser als Bulk gibt Ph. Eur. neben physikalisch-chemischen Anforderungen insbesondere hinsichtlich der mikrobiologischen Qualität Grenzwerte für die maximal zulässige Keimzahl vor.

■ Arbeitshilfe zur Qualitätssicherung

Herstellung und Prüfung der nicht zur parenteralen Anwendung bestimmten Rezeptur- und Defekturarzneimittel

Ph. Eur. 4. Ausgabe, Nachtrag 5.02:

Prüfparameter für die Herstellung von Wasser als Bulk	Gereinigtes Wasser	Wasser für Injektionszwecke
Mikrobiologie	maximal 100 aerobe Keime je Milliliter	maximal 10 aerobe Keime je 100 Milliliter
Gesamter organischer Kohlenstoff (TOC) bzw. Oxidierbarkeit	höchstens $0,5 \text{ mg} \cdot \text{l}^{-1}$ bzw. höchstens 3 mg KMnO_4 je Liter	höchstens $0,5 \text{ mg} \cdot \text{l}^{-1}$
Leitfähigkeit	höchstens $4,3 \mu\text{S} \cdot \text{cm}^{-1}$	höchstens $1,1 \mu\text{S} \cdot \text{cm}^{-1}$

VI Qualitätssichernde Maßnahmen bei der Herstellung

Qualitätssichernde Maßnahmen lassen sich nur durch ein lückenloses Qualitätssicherungssystem einhalten (4-7). Die Maßnahmen sind zu dokumentieren.

Empfehlungen für qualitätssichernde Maßnahmen bei der Herstellung:

- Längere Betriebspausen der Wasser-Herstellungsanlage vermeiden
- Nach längeren Betriebspausen der Herstellungsanlage ausreichenden Vorlauf verwerfen bzw. für nicht-pharmazeutische Zwecke verwenden
- Vor Beginn jeder Destillation Apparatur ausdämpfen, z. B. durch kontrolliertes Aufheizen des Wassers ohne Kühlung
- Desinfiziertes bzw. sterilisiertes Auffangbehältnis verwenden, Reinigung mit Tensidlösung oder Ausspülen mit heißem Wasser ist nicht ausreichend
- Aufbewahrung des Wassers im Auffanggefäß oder im Herstellungsgefäß, keine Umfüllung in ein Vorratsbehältnis bzw. Standgefäß
- Regelmäßige Pflege (Reinigung, Entkalkung, Wartung) der Herstellungsanlage
- Regelmäßige externe Qualitätskontrolle zum Nachweis der Produktqualität und Bestätigung der Herstellungsmethode

VII Verwendungszweck

Maßgeblich für die Zuordnung des Verwendungszwecks von Wasser ist die erforderliche mikrobiologische Qualität der Arzneimittelzubereitung. Sie orientiert sich an den im Arzneibuch und im NRF beschriebenen Anforderungen für pharmazeutische Zubereitungen.

■ Arbeitshilfe zur Qualitätssicherung

Herstellung und Prüfung der nicht zur parenteralen Anwendung bestimmten Rezeptur- und Defekturarzneimittel

Wasser, das für die Herstellung folgender Zubereitungen bestimmt ist, die weder steril noch pyrogenfrei sein müssen, muss mindestens der Monographie Gereinigtes Wasser entsprechen.

- Kutane Anwendung
- Orale bzw. perorale Anwendung
- Anwendung am Ohr
- Nasale Anwendung
- Rektale Anwendung
- Vaginale Anwendung

Für die Herstellung von Arzneimitteln zur parenteralen Anwendung muss Wasser für Injektionszwecke verwendet werden.

Nachfolgende Darreichungsformen müssen steril sein. Daher ist im Fall wässriger Zubereitungen Wasser für Injektionszwecke zu verwenden.

- Zubereitungen zur Anwendung am Auge
- Instillationslösungen
- Ggf. Inhalationslösungen
- Sterile Zubereitungen zur topischen Anwendung

VIII Lagerung und Verwendbarkeitsfrist

Die Gefahr nachträglicher Verkeimung des Wassers muss bei der Lagerung ausgeschlossen werden. Umfüllen in ein Vorratsbehältnis, z. B. ein Apothekenstandgefäß, begünstigt das Keimwachstum und die Sekundärkontamination. Gereinigtes Wasser als Bulk wird daher im abgedeckten Auffangbehältnis vorzugsweise aus Glas oder im Herstellungsgefäß, z. B. Wasserkocher, maximal 24 Stunden möglichst kühl und lichtgeschützt gelagert. Das Behältnis muss sorgfältig gereinigt sein (siehe Kapitel VI) und ist mit Datum und Uhrzeit der Herstellung zu kennzeichnen. Bei der Lagerung über einen längeren Zeitraum ist unter Berücksichtigung der Mehrfachentnahme nachzuweisen, dass die mikrobiologische Qualität des Wassers den Anforderungen entspricht.

Wasser für Injektionszwecke als Bulk ist für die Herstellung steriler Zubereitungen grundsätzlich sofort zu verarbeiten oder in Zirkulation bei 80°C zu halten. Für die Lagerung ist es luftdicht verschlossen abzapacken und anschließend zu sterilisieren. Es wird unter Bedingungen gelagert, die das Wachstum von Mikroorganismen verhindern und jede weitere Kontamination vermeiden. Es ist nachzuweisen, dass die mikrobiologische Qualität des Wassers den Anforderungen entspricht.

IX Hilfsmittel/Literatur

- (1) Dtsch. Trinkwasserverordnung in der gültigen Fassung. in BGBl. Teil I.
- (2) Pfeil, D., Pieck, J., Gebler, H., Schulte-Löbber, F.-J., Tisch, L., Brüggmann, J.: Apothekenbetriebsordnung, Kommentar mit Textsammlung. Govi Pharmazeutischer Verlag, Eschborn, in der jeweils gültigen Fassung.

■ Arbeitshilfe zur Qualitätssicherung

Herstellung und Prüfung der nicht zur parenteralen Anwendung bestimmten Rezeptur- und Defekturarzneimittel

- (3) Cyran, W., Rotta, C.: Apothekenbetriebsordnung, Kommentar. Deutscher Apotheker-Verlag, Stuttgart in der jeweils gültigen Fassung.
- (4) Guth, H.: Herstellung von mikrobiologisch reinem Wasser DAB 9 in der Apotheke. Pharm. Ztg. 135 (1990) 2676-2688.
- (5) Scheer, R.: Wasser, Tips für hygienisch einwandfreies Arbeiten. Dtsch. Apoth. Ztg. 126 (1986) 1488-1451.
- (6) Seyfarth, H.: Mikrobiologische Qualität von Pharma-Wasser. Pharm. Ztg. 135 (1990) 2484-2492.
- (7) Neues Rezeptur-Formularium. Hrsg.: ABDA – Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände, 23. Ergänzung. Govi Pharmazeutischer Verlag, Eschborn, Deutscher Apotheker-Verlag, Stuttgart 2006.
- (8) Beutler, M., Kropf, A., Steiner, S.: Herstellung und Lagerung von Aqua purificata in der Offizin. Empfehlungen der Arzneimittelkommission der Schweizer Apotheker AKA: Schweizer Apothekerzeitung 14/2003 502-505 und 15/2003 542-545.
- (9) Gesellschaft für Dermopharmazie: Hygienerichtlinie für die Herstellung von nicht sterilen pharmazeutischen Zubereitungen in der Apotheke, revidierte Fassung vom 25.11.2002. www.gd-online.de.
- (10) Eifler-Bollen, R., Schüller, F., Krötsch, U., Möller, H.: Qualitätssicherung in der Rezeptur. Pharm. Ztg. 146 (2001) 1138-1143.
- (11) Europäisches Arzneibuch (Ph. Eur.) in der aktuellen Fassung.

X Empfehlungen einer Liste zu erstellender Standardarbeitsanweisungen

- Herstellungsverfahren von Gereinigtem Wasser
- Herstellungsverfahren von Wasser für Injektionszwecke
- Pflege der Wasseraufbereitungsanlage
- Mikrobiologisches Monitoring