

## Arbeitshilfe der Bundesapothekerkammer zur Qualitätssicherung

### VERFAHRENSANWEISUNG

#### ■ Wasser als Ausgangsstoff für die Herstellung der Rezeptur- und Defekturarzneimittel und zur Rekonstitution

Stand der Revision: 12.11.2019

**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 Herstellung der Rezeptur- und Defekturarzneimittel und Medizinprodukte in der Apotheke sowie für die Rekonstitution von Trockensäften zur Einnahme.

Der Kommentar dient der Information und als Empfehlung und ergänzt die Verfahrensanweisung. Bei der Beschreibung der Prozesse bzw. der Erstellung von Standardarbeitsanweisungen (SOP) sind die Inhalte der Erläuterungen zu berücksichtigen.

#### Inhaltsverzeichnis

1	Verfahrensanweisung .....	4
2	Allgemein .....	6
3	Wasserqualitäten .....	6
3.1	Trinkwasser .....	7
3.2	<i>Gereinigtes Wasser (Ph. Eur.)</i> .....	8
3.2.1	<i>Gereinigtes Wasser als Bulk (Ph. Eur.)</i> .....	8
3.2.2	<i>In Behältnisse abgefülltes gereinigtes Wasser (Ph. Eur.)</i> .....	8
3.3	<i>Wasser für Injektionszwecke (Ph. Eur.)</i> .....	9
4	Gewinnung von Wasser als Ausgangsstoff .....	10
4.1	Anweisung .....	10
4.2	Hygienemaßnahmen .....	10
4.3	Destillation .....	10
4.4	Ionenaustauschverfahren und Nachbehandlung .....	11
4.5	Sonstige Verfahren .....	14
4.6	Auffang- und Lagergefäße .....	14
5	Bezug von industriell hergestelltem Wasser .....	14
6	Wasseranalytik .....	15
6.1	Erläuterungen zum Prüfzertifikat .....	15
6.2	Prüfung von <i>Gereinigtem Wasser (Ph. Eur.)</i> .....	17
6.2.1	In der Apotheke gewonnenes <i>Gereinigtes Wasser (Ph. Eur.)</i> .....	17
6.2.2	In Behältnissen abgepacktes, industriell hergestelltes <i>Gereinigtes Wasser (Ph. Eur.)</i> .....	18
6.3	Prüfung von Sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke (Ph. Eur.) .....	18
7	Dokumentation .....	18
8	Lagerung und Verwendbarkeitsfrist .....	19
8.1	<i>Gereinigtes Wasser als Bulk (Ph. Eur.)</i> .....	19
8.2	Bag-in-box-Systeme .....	19
8.3	<i>Wasser für Injektionszwecke (Ph. Eur.)</i> .....	20
9	Literaturverzeichnis .....	20
10	Weiterführende Literatur und Hilfsmittel .....	20
ANHANG 1	SOP Umgang mit Bag-in-box-Systemen .....	22

■ **Arbeitshilfe zur Qualitätssicherung**

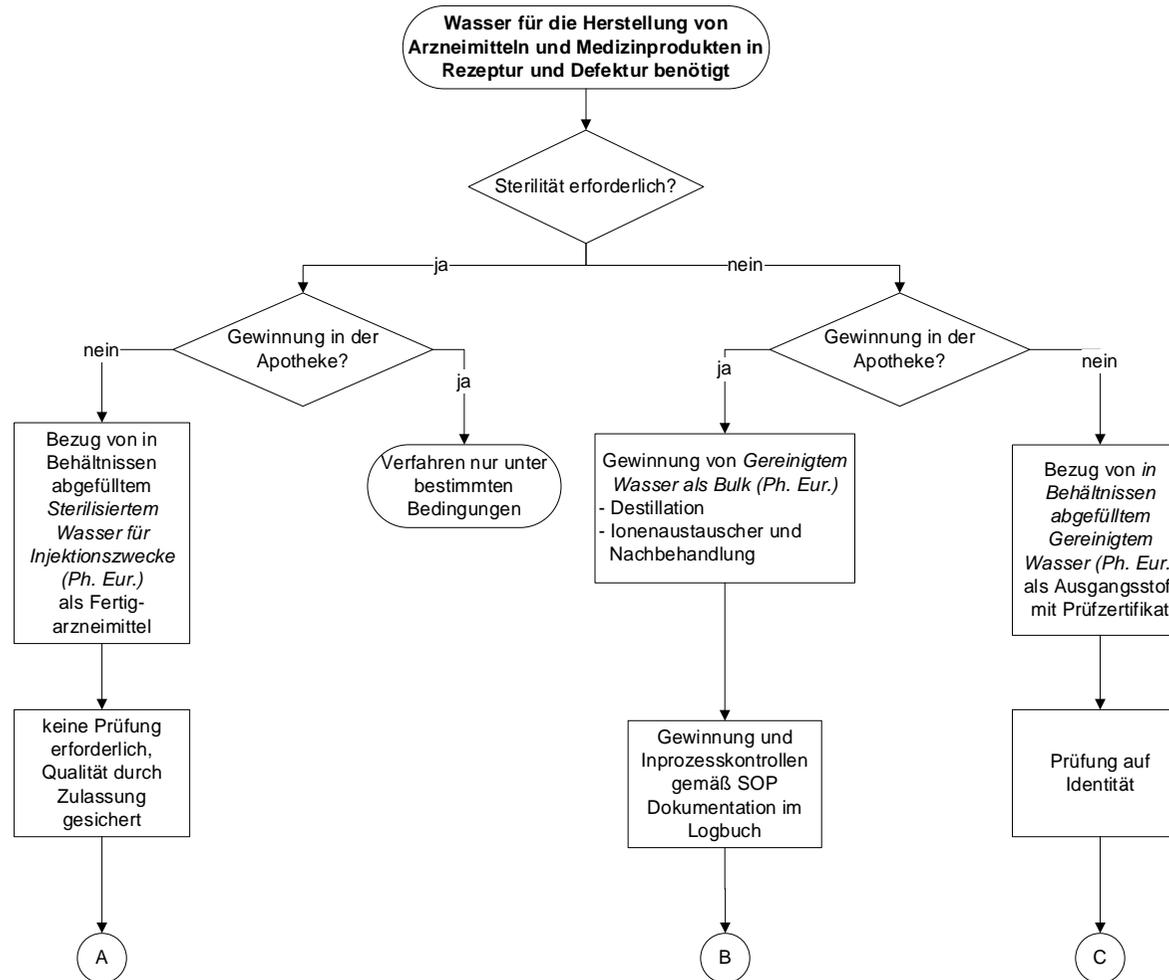
Herstellung und Prüfung der nicht zur parenteralen Anwendung bestimmten Rezeptur- und Defekturarzneimittel

ANHANG 2    Dokumentation der Entnahmen aus Bag-in-box-Systemen (Logbuch)..... 24

## ■ Arbeitshilfe zur Qualitätssicherung

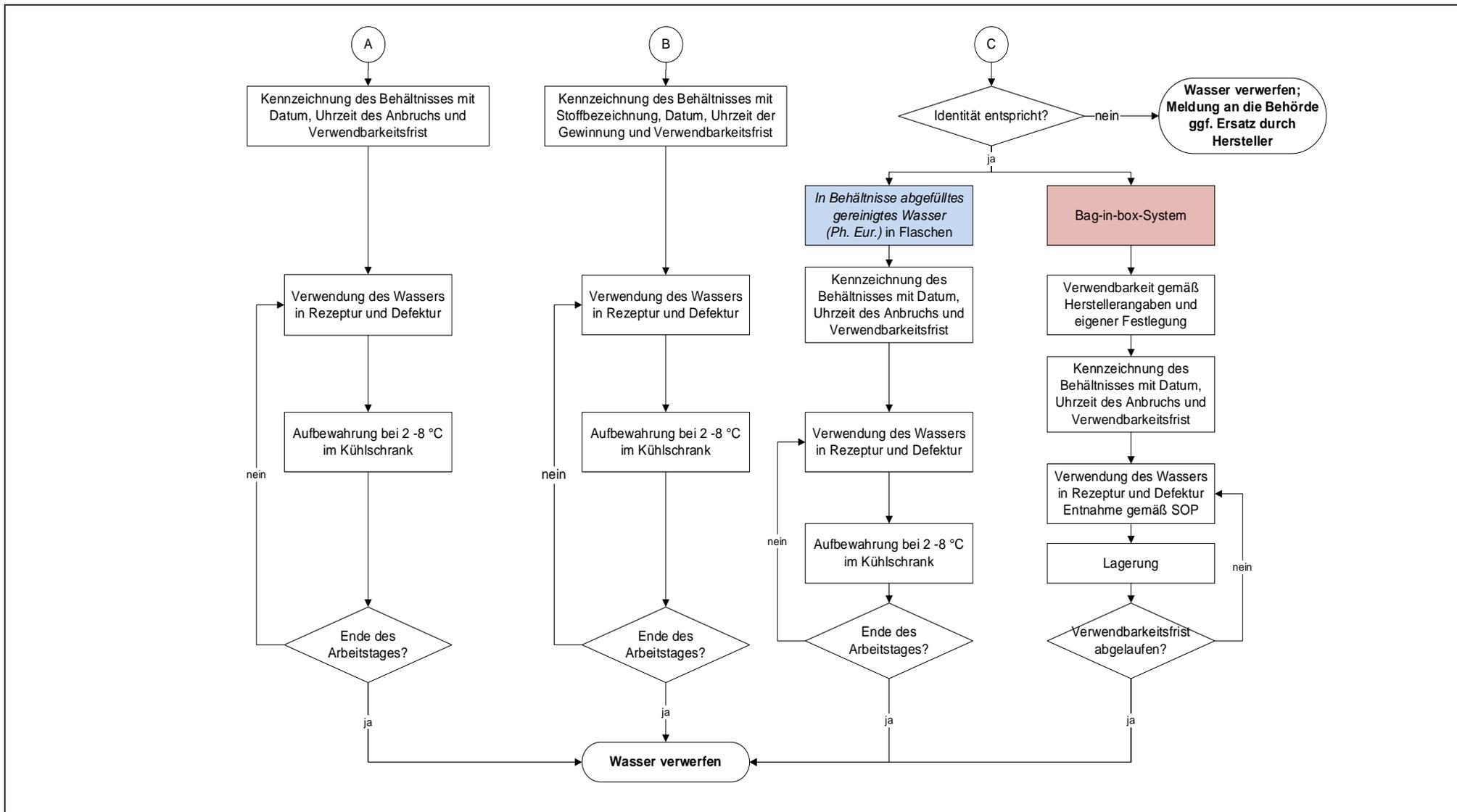
Herstellung und Prüfung der nicht zur parenteralen Anwendung bestimmten Rezeptur- und Defekturarzneimittel

### 1 Verfahrensanweisung



■ Arbeitshilfe zur Qualitätssicherung

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



## ■ Arbeitshilfe zur Qualitätssicherung

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

### 2 Allgemein

Die Sicherstellung der ordnungsgemäßen Qualität des Wassers hat sich nach § 55 Abs. 8 Arzneimittelgesetz (AMG) in Verbindung mit §§ 6 und 11 Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO) zu richten. Danach müssen Arzneimittel, die in der Apotheke hergestellt werden, die nach der pharmazeutischen Wissenschaft erforderliche Qualität haben (§ 6 Abs. 1 ApBetrO). Zur Herstellung von Arzneimitteln dürfen nur Ausgangsstoffe verwendet werden, deren ordnungsgemäße Qualität festgestellt ist (§ 11 Abs. 1 ApBetrO) (1).

Für die Herstellung wasserhaltiger Rezeptur- und Defekturarzneimittel ist gemäß den Vorgaben des Europäischen Arzneibuchs (Ph. Eur.) Wasser in entsprechender Qualität zu verwenden. Wasser als Ausgangsstoff ist in der Apotheke sachgerecht und qualitätsgesichert herzustellen und zu lagern oder in der erforderlichen Qualität als Ausgangsstoff bzw. Fertigarzneimittel zu beziehen. Anhand der Ergebnisse mikrobiologischer Untersuchungen von *Gereinigtem Wasser (Ph. Eur.)* empfiehlt sich entweder die Eigenherstellung durch Destillation und der Bezug von industriell hergestelltem Wasser.

### 3 Wasserqualitäten

Die Ph. Eur. (2) unterscheidet verschiedene Wasserqualitäten:

- Gereinigtes Wasser (Aqua purificata)
- Wasser für Injektionszwecke (Aqua ad iniectabile)
- Wasser zum Verdünnen konzentrierter Hämodialyselösungen (Aqua ad dilutionem solutionum concentratarum ad haemodialysem)
- Wasser zur Herstellung von Extrakten (Aqua ad extracta praeparanda)

Besondere Bedeutung für die Herstellung von Arzneimitteln in der Apotheke haben Gereinigtes Wasser und Wasser für Injektionszwecke.

Die in der Ph. Eur. beschriebenen Wasserqualitäten werden aus Trinkwasser hergestellt, das den von der zuständigen Behörde festgelegten Anforderungen an Trinkwasser entsprechen muss. Das für die Herstellung anzuwendende Verfahren ist jeweils in den Monographien für die einzelnen Wasserqualitäten festgelegt. Trinkwasser hat nicht die nach der pharmazeutischen Wissenschaft erforderliche Qualität und darf daher nicht zur Herstellung der Rezeptur- und Defekturarzneimittel verwendet werden (siehe Kapitel 3.1).

Die erforderliche mikrobiologische Qualität der Arzneimittelzubereitung entscheidet über die notwendige Qualität des zu verwendenden Wassers. Sie orientiert sich an den im Arzneibuch und im DAC/NRF beschriebenen Anforderungen für pharmazeutische Zubereitungen.

**Für die Herstellung der Zubereitungen, die für die folgenden Anwendungsarten weder steril noch pyrogenfrei sein müssen, muss mindestens *Gereinigtes Wasser (Ph. Eur.)* verwendet werden:**

- Kutane Anwendung
- Einnahme
- Anwendung in der Mundhöhle
- Anwendung am Ohr
- Nasale Anwendung

## ■ Arbeitshilfe zur Qualitätssicherung

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

- Rektale Anwendung
- Vaginale Anwendung

Für die Herstellung der genannten Zubereitungen darf auch *Wasser für Injektionszwecke (Ph. Eur.)* verwendet werden.

**Für die Herstellung nachfolgender Darreichungsformen sollte *Wasser für Injektionszwecke (Ph. Eur.)* verwendet werden, wenn es sich um wässrige Zubereitungen handelt:**

- Zubereitungen zur Anwendung am Auge
- Instillationslösungen zur intravesikalen Anwendung
- Inhalationslösungen
- Sterile Zubereitungen zur topischen Anwendung (Wunden, intratympanal)

**Für die Herstellung von Arzneimitteln zur parenteralen Anwendung muss *Wasser für Injektionszwecke (Ph. Eur.)* verwendet werden:**

- Injektionen
- Infusionen

### 3.1 Trinkwasser

#### § 4 Abs. 1 Trinkwasserverordnung (3)

Trinkwasser muss so beschaffen sein, dass durch seinen Genuss oder Gebrauch eine Schädigung der menschlichen Gesundheit insbesondere durch Krankheitserreger nicht zu besorgen ist. Es muss rein und genusstauglich sein.

Trinkwasser ist Ausgangsstoff zur Herstellung von *Gereinigtem Wasser (Ph. Eur.)* und *Wasser für Injektionszwecke (Ph. Eur.)*. Es muss an der Abnahmestelle die von der zuständigen Behörde festgelegten Anforderungen erfüllen. Trinkwasser muss frei sein von Krankheitserregern, von chemischen Stoffen und von radioaktiven Substanzen in solchen Konzentrationen, die gesundheitsschädlich für den Menschen sind.

Trinkwasser darf nicht zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden. Es kann jedoch u. a.

- zur Einnahme von Arzneimitteln,
  - zur Gabe von Arzneimitteln über die Sonde sowie
  - zur Rekonstitution bestimmter Arzneimittel, z. B. Trockensäften, und
  - zur Vorreinigung von Geräten
- eingesetzt werden.

Zur Sicherstellung der Qualität des Trinkwassers empfiehlt es sich, eine externe Trinkwasseranalyse insbesondere zur Mikrobiologie und auf Schwermetalle durchführen zu lassen und diese bei bzw. nach Risikosituationen, wie Rohrbrüchen oder Überschwemmungen, und ansonsten routinemäßig alle 5 Jahre wiederholen zu lassen.

## ■ Arbeitshilfe zur Qualitätssicherung

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

Hierbei sollte insbesondere auf die folgenden mikrobiologischen Parameter geprüft werden:

- Koloniezahl bei 22 und 36°C
- Escherichia Coli / Coliforme Bakterien (eine Untersuchung)
- Pseudomonas aeruginosa

Sollte die Apotheke zusätzlich Warmwasser (oder Mischwasser) nutzen, wäre außerdem die Untersuchung auf Legionellen sinnvoll.

Bei alten Leitungssystemen macht die Analyse auf Blei und Kupfer Sinn. Chrom, Mangan, Cadmium sowie Nickel können ggf. durch die Armatur ins Trinkwasser gelangen und sollten deshalb in der Analyse bestimmt werden.

### 3.2 Gereinigtes Wasser (Ph. Eur.)

*Gereinigtes Wasser (Ph. Eur.)* wird aus Trinkwasser durch Destillation, unter Verwendung von Ionenaustauschern mit entsprechender Nachbehandlung, durch Umkehrosmose oder durch eine andere geeignete Methode gewonnen (2).

#### 3.2.1 Gereinigtes Wasser als Bulk (Ph. Eur.)

*Gereinigtes Wasser als Bulk (Ph. Eur.)* ist zur unmittelbaren Weiterverarbeitung bestimmt und nicht konfektioniert. Es wird für die Herstellung der Arzneimittel verwendet, die weder steril noch pyrogenfrei sein müssen.

In der Apotheke wird *Gereinigtes Wasser (Ph. Eur.)* in der Regel durch Destillation oder durch Verwendung eines Ionenaustauschers und anschließender Nachbehandlung gewonnen. Voraussetzung für die Wahl des Verfahrens ist, dass die Anforderungen der Ph. Eur. an die Qualität des Wassers erfüllt werden. In der Praxis hat sich die Destillation hinsichtlich der mikrobiologischen Qualität als das zuverlässigste Verfahren erwiesen. Das gewählte Verfahren ist in einer SOP zu dokumentieren (siehe Kapitel 4).

Durch regelmäßige externe Qualitätskontrollen ist nachzuweisen, dass mit dem gewählten Gewinnungsverfahren die geforderte Qualität des Wassers erreicht wird (siehe Kapitel 6.2.1). Werden Qualitätsmängel sichtbar, ist der Prozess entsprechend zu überprüfen und anzupassen.

Zur Lagerung und Verwendbarkeitsfrist von *Gereinigtem Wasser als Bulk (Ph. Eur.)* siehe Kapitel 8.1.

#### 3.2.2 In Behältnisse abgefülltes gereinigtes Wasser (Ph. Eur.)

Nach der industriellen Herstellung wird *Gereinigtes Wasser als Bulk (Ph. Eur.)* üblicherweise in Behältnisse abgefüllt. Es muss unter Bedingungen gelagert werden, die die erforderliche mikrobiologische Qualität sicherstellen. *In Behältnisse abgefülltes gereinigtes Wasser (Ph. Eur.)* muss im Gegensatz zu *Gereinigtem Wasser als Bulk (Ph. Eur.)* zur direkten Weiterverarbeitung gemäß Ph. Eur. ergänzenden Prüfungen auf Reinheit unterzogen werden, wie der

Prüfung auf sauer oder alkalisch reagierenden Substanzen, Ammonium, Calcium, Magnesium, dem Verdampfungsrückstand und der mikrobiellen Verunreinigung (TAMC) nach Ph. Eur.-Text 2.6.12.

Apotheken beziehen *Gereinigtes Wasser Ph. Eur.* aus industrieller Produktion als Ausgangsstoff mit Prüfzertifikat vor allem abgefüllt in Flaschen oder Bag-in-box-Systemen. Bei Mehrfachentnahme muss die Qualität durch Festlegung des Entnahmeverfahrens gesichert und durch regelmäßige externe Kontrollen überwacht werden (siehe Kapitel 6.2.2). Lagerungs- und Entnahmebedingungen, sowie die durchzuführenden Qualitätsprüfungen und Prüfungsintervalle sind in einer SOP genau zu definieren.

Zur Lagerung und Verwendbarkeitsfrist nach Anbruch siehe Kapitel 8.2.

### 3.3 Wasser für Injektionszwecke (Ph. Eur.)

*Wasser für Injektionszwecke (Ph. Eur.)* wird u.a. für die Herstellung von Arzneimitteln zur parenteralen Anwendung verwendet (siehe Kasten S. 6). Darüber hinaus empfiehlt es sich, dieses auch zur Herstellung aller anderen wässrigen Arzneimittel zu verwenden, die steril sein müssen, wie Augentropfen (vgl. NRF-Rezepturvorschriften).

*Wasser für Injektionszwecke (Ph. Eur.)* ist praktisch frei von Keimen und anderen Verunreinigungen. Zu den Anforderungen der Ph. Eur. an die Qualität siehe Kapitel 6.

*Wasser für Injektionszwecke (Ph. Eur.)* wird aus Trinkwasser oder *Gereinigtem Wasser (Ph. Eur.)* gewonnen. Als Gewinnungsverfahren ist die Destillation (siehe Kapitel 4) zugelassen, da vegetative Keime bei den Temperaturen der Destillation nicht überleben, und bakterielle Endotoxine als Pyrogene nicht wasserdampflich sind. Außerdem sind der Destillation gleichwertige Verfahren zugelassen, wie eine einstufige oder zweistufige Umkehrosmose in Verbindung mit Elektroionisation, Ultrafiltration oder Nanofiltration. Das Gewinnungsverfahren ist in einer SOP zu dokumentieren. Durch regelmäßige externe Qualitätskontrollen ist nachzuweisen, dass mit diesem Verfahren die geforderte Qualität des Wassers sichergestellt wird.

*Wasser für Injektionszwecke als Bulk (Ph. Eur.)* muss so gelagert werden, dass Kontamination und Keimvermehrung ausgeschlossen sind (siehe Kapitel 7). Nur wenn die baulichen, technischen und organisatorischen Voraussetzungen gegeben sind, kann *Wasser für Injektionszwecke als Bulk (Ph. Eur.)* in der Apotheke gewonnen werden.

*Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke (Ph. Eur.)* wird zusätzlich im Abgabebehältnis sterilisiert. Es wird als zugelassenes Fertigarzneimittel in unterschiedlichen Mengen und Behältnissen aus Kunststoff und Glas angeboten. Da bei Fertigarzneimitteln die Qualität durch die Zulassung gesichert ist, empfiehlt es sich, diese für die Herstellung von Arzneimitteln in der Apotheke zu beziehen. Zur Verwendbarkeitsfrist nach Anbruch siehe Kapitel 8.3.

## **4 Gewinnung von Wasser als Ausgangsstoff**

### **4.1 Anweisung**

Die Gewinnungsverfahren sind in der Ph. Eur. benannt. Im Rahmen des Qualitätssicherungssystems sind der Gewinnungsprozess, die Qualitätsprüfungen und die Wartung und Instandhaltung der Anlage in einer SOP zu beschreiben. Im Rahmen des QMS ist die SOP mindestens einmal jährlich oder bei Vorkommnissen zu überprüfen und ggf. anzupassen.

#### **Die Anweisung zur Wassergewinnung muss mindestens folgende Angaben enthalten:**

- Herstellungstechnik, Ausrüstungsgegenstände und verwendete Materialien
- Vorbereitung des Arbeitsplatzes
- Technische und organisatorische Maßnahmen zur Vermeidung von Sekundärkontaminationen
- Auffanggefäße/Lagergefäße und Kennzeichnung, einschließlich Herstellungsdatum und -uhrzeit und Verfallsdatum
- Maßnahmen zur Reduzierung der Keimzahl bei Anwendung von Ionenaustauschverfahren
- Sterilisation/Desinfektion der Auffanggefäße/Lagergefäße
- Inprozesskontrollen und Endkontrollen
- Freigabe und Dokumentation
- Verwendbarkeitsfrist
- Maßnahmen zur Sicherstellung der Qualität bei längerer Verwendbarkeitsfrist als arbeits-tätiglich
- Lagerungsbedingungen

### **4.2 Hygienemaßnahmen**

Bei der Gewinnung von Wasser als Ausgangsstoff in der Apotheke müssen gemäß § 4a Ap-BetrO geeignete Hygienemaßnahmen getroffen werden, um die mikrobiologische Qualität sicherzustellen. Die erforderlichen Maßnahmen für Personal und Betriebsräume müssen schriftlich in Hygieneplänen festgelegt und deren Durchführung dokumentiert werden.

#### **Es gelten:**

Leitlinie zur Qualitätssicherung „Herstellung und Prüfung der nicht zur parenteralen Anwendung bestimmten Rezeptur- und Defekturarzneimittel“

Leitlinie zur Qualitätssicherung „Hygienemanagement“

### **4.3 Destillation**

Das Wasser wird in der Destillationsapparatur verdampft und anschließend durch Kondensation wiedergewonnen. Die Apparatur muss so beschaffen sein, dass das Mitreißen von Flüssigkeitstropfen oder Verunreinigungen durch Bestandteile der Apparatur, wie Metall-Ionen, Alkali- oder Kieselsäurespuren, ausgeschlossen ist. Durch die Destillation werden alle nicht flüchtigen Substanzen, wie Salze, nicht flüchtige organische Verbindungen, aber auch Keime, eliminiert. Eine Nachbehandlung des destillierten Wassers zur Reduktion der Keimzahl ist nicht erforderlich.

## ■ Arbeitshilfe zur Qualitätssicherung

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

Eine nachträgliche Kontamination, z. B. durch in den Schläuchen oder an der Entnahmestelle anhaftende Keime, lässt sich durch folgende Maßnahmen verhindern:

### **Empfehlungen für qualitätssichernde Maßnahmen bei der Destillation:**

- Vermeidung längerer Betriebspausen der Destillationsanlage
- Regelmäßige Entkalkung und einmal jährliche Wartung der Anlage
- Austausch der Schläuche mindestens einmal jährlich
- Berührung der Abflussschläuche mit dem Waschbecken und/oder Abflussrohren verhindern, weil dadurch Keime oder andere Verunreinigungen in die Schläuche gelangen können (Fäkalkeime haben die Fähigkeit, gegen den Wasserstrom zu wachsen)
- Ausdämpfen der Apparatur (durch kontrolliertes Aufheizen des Wassers ohne Kühlung) nach Eingriff in die Anlage, z. B. nach Entkalken
- Mindestens 10 Minuten Vorlauf auffangen und verwerfen, um eine Kontamination mit anhaftenden Keimen zu verhindern
- Desinfiziertes, besser sterilisiertes Auffangbehältnis verwenden; Reinigung des Auffangbehältnisses mit Tensidlösung oder Ausspülen mit heißem Wasser ist nicht ausreichend (siehe Kapitel 4.6)
- Sterile oder desinfizierte Handschuhe bei der Entnahme tragen, um eine Sekundärkontamination des Wassers zu vermeiden
- Mindestens zweimal jährliche externe Qualitätskontrolle zum Nachweis der Produktqualität, v. a. der Mikrobiologie (zeigen die Ergebnisse mehrmals nacheinander, dass die Qualität des gewonnenen Wassers den Anforderungen entspricht, sind einmal jährliche externen Qualitätskontrollen ausreichend)

## **4.4 Ionenaustauschverfahren und Nachbehandlung**

### **Cave**

Durch Ionenaustauschverfahren gewonnenes demineralisiertes Wasser entspricht nicht den mikrobiologischen Anforderungen an *Gereinigtes Wasser (Ph. Eur.)* und muss deshalb durch geeignete Maßnahmen zusätzlich entkeimt werden.

Durch die Verwendung von Kationen- und Anionenaustauscherharzen werden die ionischen Bestandteile des Wassers durch Wasserstoffionen ( $H^+$ ) und Hydroxylionen ( $OH^-$ ) ersetzt. Das auf diese Weise demineralisierte Wasser kann jedoch Mikroorganismen und deren nicht-ionogene Stoffwechselprodukte sowie nicht-ionogene Verunreinigungen aus dem Ausgangswasser oder aus dem Ionenaustauscher enthalten. Zu den nicht-ionogenen Verunreinigungen gehören z. B. niedermolekulare Verbindungen aus Kunststoffbehältern und Schläuchen.

Durch Ionenaustauschverfahren gewonnenes Wasser kann extrem hohe Keimzahlen enthalten (bis zu  $10^6$  KBE/ml). Grund ist vor allem die Adsorption der Bakterien an der großen Harzoberfläche und das Keimwachstum während der Stillstandzeiten bei diskontinuierlichem Betrieb. Auch die Kontaminationen durch Keime und Algen in den zu- oder ableitenden Kunststoffschläuchen ist möglich. Daneben ist der Grad der Verkeimung beispielsweise abhängig

## ■ Arbeitshilfe zur Qualitätssicherung

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

von der Qualität des Trinkwassers, Temperatur, Durchlaufgeschwindigkeit und Betriebsdauer und -häufigkeit der Anlage.

Ein weiteres Problem bei diskontinuierlichem Betrieb ist der sog. Gegenioneneffekt. Beim Wiederanlaufen der Herstellung weisen die ersten Liter eine erhöhte Leitfähigkeit auf. Mindestens 500 ml Vorlauf sollten verworfen werden, um die Gegenionen und eventuell anhaftende Keime auszuspülen.

### **Empfehlungen für qualitätssichernde Maßnahmen bei Ionenaustauschverfahren:**

- Wartung der Anlage mindestens einmal jährlich
- Austausch der Anionen- und Kationenaustauscher mindestens dreimal jährlich
- Austausch aller Schläuche mindestens einmal jährlich
- Berührung der Abflussschläuche mit dem Waschbecken und/oder Abflussrohren verhindern, weil dadurch Keime oder andere Verunreinigungen in die Schläuche gelangen können (Fäkalkeime haben die Fähigkeit, gegen den Wasserstrom zu wachsen)
- Mindestens 500 ml Vorlauf verwerfen nach dem Stand der Anlage über Nacht
- Gesamtmenge für den täglichen Gebrauch einmal täglich entnehmen
- Desinfiziertes, besser sterilisiertes Auffangbehältnis verwenden; Reinigung des Auffangbehältnisses mit Tensidlösung oder Ausspülen mit heißem Wasser ist nicht ausreichend (siehe Kapitel 4.6)
- Sterile oder desinfizierte Handschuhe bei der Entnahme tragen, um eine Sekundärkontamination des Wassers zu vermeiden
- **Immer Nachbehandlung zur Reduzierung der Keime, z. B. durch 5-minütiges Aufkochen oder Entkeimungsfiltration**
- Leitfähigkeitsanzeige und pH-Wert nach Wechsel der Ionenaustauscher-Patronen kontrollieren

### **Nachbehandlung**

Zur Entkeimung von durch Ionenaustauschverfahren gewonnenes demineralisiertes Wasser bieten sich zwei Verfahren an:

#### **Verfahren 1**

- Frisches Aufkochen von demineralisiertem Wasser
- Sieden lassen über mindestens 5 Minuten (kontrollierte Energiezufuhr); die Aufwärmzeit bis zum Erreichen der Siedetemperatur zählt nicht mit
- Abkühlung im Wasserkocher/Topf/Glasgefäß oder ggf. heiß umfüllen in Lagergefäß (siehe Kapitel 4.6)
- Lagerung und Verwendbarkeitsfrist beachten (siehe Kapitel 8)

#### **Verfahren 2**

- Filtration durch bakterienzurückhaltende Einmalfilter der Porenweite 0,22 µm in sterilisierte, verschließbare Vorratsbehältnisse
- Filter darf nicht länger verwendet werden als jene Zeit, die nach dem Validierungsverfahren erlaubt ist
- Lagerung und Verwendbarkeitsfrist beachten (siehe Kapitel 8)

Zum Aufkochen des Wassers nach Verfahren 1 empfehlen sich ein Wasserkocher mit einem Innengehäuse aus Glas oder Edelstahl ohne sichtbare Heizschleife oder ein Topf mit Deckel aus Edelstahl auf einer Heizplatte. Wasser kann entweder im abgedeckten Wasserkocher aufbewahrt werden oder noch heiß in ein gut beschriftetes (Stoffbezeichnung, Datum, Uhrzeit) Lagergefäß umgefüllt werden. Wird ein Topf verwendet, kann die Umfüllung entfallen und die Heizleistung nach dem Aufkochen zum Siedenlassen verringert werden. Zum Siedenlassen können alternativ geeignete Behältnisse aus Glas (Becherglas) auf dem Kochfeld aus Glaskeramik (Ceran®) oder mikrowellenfeste Gefäße mit produktberührenden Teilen aus Glas im Mikrowellenofen verwendet werden.

#### **Bei Verwendung der Mikrowellentechnik sind folgende Regeln und Empfehlungen zu beachten:**

- Die Wassermenge soll nicht zu klein sein (größer 500 ml), um Siedeverzüge zu vermeiden, besonders bei intermittierend (diskontinuierlich) heizenden Geräten.
- Zur Kompensation der Abkühlung durch die Umfüllung wird das Wasser auf höchster Heizstufe unter Aufsicht nochmals kurz zum Sieden gebracht.
- Zum fünfminütigen schwachen Siedenlassen ist die Wassermenge auf eine gerätespezifisch gewählte niedrige Leistungsstufe abzustimmen. Bei niedrigster Heizleistung wird das Sieden u. U. nicht erreicht. Oft hat sich die zweitniedrigste Leistungsstufe um 180 Watt bei intermittierend und bei kontinuierlich heizenden Geräten bewährt, um die Siedetemperatur aufrechtzuerhalten.
- Geeignete Kombinationen Wassermenge/Heizleistung sollen dokumentiert und beachtet werden, wenn das Siedenlassen ohne direkte Aufsicht nach Zeiteinstellung vorgenommen wird.

#### 4.5 Sonstige Verfahren

Andere Verfahren zur Gewinnung von Wasser für pharmazeutische Zwecke, z. B. die Umkehrosmose und Ultrafiltration, spielen vor allem bei der industriellen Herstellung eine Rolle.

#### 4.6 Auffang- und Lagergefäße

Zum Auffangen und Lagern des Wassers eignen sich vor allem Glasgefäße wegen der guten Reinigungs- und Wiederaufbereitungsmöglichkeiten. Gefäße mit rauer Oberfläche, wie PVC, Silikon und andere Kunststoffe, sollten nicht verwendet werden, da sich dort Keime schneller vermehren und diese schlechter zu reinigen sind. Unter den verschiedenen Glasarten ist besonders Borsilikatglas (Neutralglas) chemisch inert.

##### Empfehlungen zur Desinfektion bzw. Sterilisation von Glasgefäßen

**Vorreinigung** mit handelsüblichen Reinigungsmitteln per Hand oder im Geschirrspüler und anschließendes Ausspülen ggf. vorhandener Tensidreste mit Gereinigtem Wasser

##### Danach

1. Abdecken des Gefäßes zum Schutz vor Sekundärkontamination, z. B. mit handelsüblicher Aluminiumfolie
2. Sterilisation bei trockener Hitze bei 180 °C über mindestens 30 Minuten  
oder im Falle ausreichend großer Behältnisöffnung (Erlenmeyer, Bechergläser, geeignete Laborflaschen)
  1. Desinfektion des Gefäßes mit 2-Propanol 70 % (V/V)
  2. Alkohol vollständig verdunsten lassen
  3. Trockenes Gefäß abdecken

Umfüllvorgänge, z. B. vom Auffanggefäß in ein Vorratsbehältnis, begünstigen das Keimwachstum und Sekundärkontaminationen und sind zu vermeiden. Ist das Umfüllen nicht zu vermeiden, muss das Wasser heiß umgefüllt werden.

*Gereinigtes Wasser als Bulk (Ph. Eur.)* sollte im abgedeckten Auffangbehältnis, vorzugsweise aus Glas, oder bei Nachbehandlung z. B. im Wasserkocher gelagert werden.

#### 5 Bezug von industriell hergestelltem Wasser

Wird Wasser für pharmazeutische Zwecke selten, nicht regelmäßig oder nur in kleinen Mengen in der Apotheke gebraucht, empfiehlt es sich, geeignetes industriell hergestelltes Wasser in bedarfsgerechten Packungsgrößen zu erwerben.

Im Handel erhältlich ist Gereinigtes Wasser als Ausgangsstoff, bei dem der Hersteller die Qualität durch ein Prüfzertifikat belegt. In der Apotheke ist dann gemäß § 11 Abs. 2 ApBetrO mindestens die Identitätsprüfung durchzuführen (siehe Kapitel 6).

##### Es gilt:

Leitlinie zur Qualitätssicherung „Prüfung und Lagerung der Ausgangsstoffe“

## ■ Arbeitshilfe zur Qualitätssicherung

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

Nach Anbruch des Behältnisses muss Wasser innerhalb kurzer Zeit verbraucht werden (siehe Kapitel 8).

Bei Systemen zur Entnahme über einen längeren Zeitraum (Bag-in-box-Systeme) als arbeitstäglich, ist das industriell hergestellte *Gereinigtes Wasser* (Ph. Eur.) in einem kollabierenden Beutel verpackt, der sich in einem Karton befindet. Zur Entnahme ist ein Hahn angebracht. Vor jeder Entnahme ist der Hahn mit einem geeigneten Desinfektionsmittel zu reinigen, das sich rückstandsfrei verflüchtigt, z. B. 2-Propanol 70 % (V/V). Dabei gilt, dass Sprühen und Wischen effektiver sind als das reine Sprühen zur Desinfektion der Oberfläche. Anschließend ist ein Vorlauf von 10 ml Gereinigtem Wasser zu verwerfen. Lagerungs- und Entnahmebedingungen, sowie die durchzuführenden Qualitätsprüfungen und Prüfungsintervalle sind in einer SOP genau zu definieren. Die mikrobiologische Qualität ist durch Festlegung des Entnahmeverfahrens zu sichern und durch regelmäßige externe Kontrollen zu überwachen (siehe Kapitel 6 sowie Anhang 1).

*Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke* (Ph. Eur.) ist als Fertigarzneimittel in unterschiedlichen Packungsgrößen und Behältnissen aus Kunststoff und Glas verfügbar. Bei Fertigarzneimitteln ist die erforderliche Qualität durch die Zulassung gesichert. *Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke* (Ph. Eur.) ist entsprechend dem Bedarf zu beziehen, nach Öffnen direkt zu verwenden und spätestens am Ende des Arbeitstages zu verwerfen.

## 6 Wasseranalytik

### 6.1 Erläuterungen zum Prüfzertifikat

Werden Ausgangsstoffe bezogen, deren Qualität durch ein Prüfzertifikat nachgewiesen ist, darf sich die Prüfung in der Apotheke auf die Feststellung der Identität beschränken.

#### Prüfung auf Identität

In der Ph. Eur. ist keine Identitätsprüfung für Wasser aufgeführt. Im DAC/NRF (4) ist die Bestimmung des Brechungsindex mittels Refraktometer beschrieben (siehe Alternativverfahren zur Identifizierung von Ausgangsstoffen, Gereinigtes Wasser). Darüber hinaus können typische Eigenschaften des Wassers, z. B. Aussehen, Geruch, Siedepunkt oder Gefrierpunkt, zur Prüfung herangezogen werden.

#### Prüfung auf Reinheit

Für die Herstellung von Wasser für pharmazeutische Zwecke gibt die Ph. Eur. diverse physikalisch-chemische Anforderungen vor.

*Ph. Eur. (2)*

<b>Prüfparameter für die Herstellung von Wasser als Bulk (Auszug)</b>	<b><i>Gereinigtes Wasser als Bulk</i> (Ph. Eur.)</b>	<b><i>Wasser für Injektionszwecke</i> (Ph. Eur.)</b>
Bakterien-Endotoxine	< 0,25 I. E./ml (nur bei Verwendung zur Herstellung von Dialyselösungen)	< 0,25 I. E./ml
Gesamter organischer Kohlenstoff (TOC)	maximal 0,5 mg/l	maximal 0,5 mg/l

## ■ Arbeitshilfe zur Qualitätssicherung

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

Leitfähigkeit	bei 20 °C maximal 4,3 µS/cm	Siehe Monographie Ph. Eur.
Verunreinigungen durch Elemente (Risikobeurteilung)	Risikobeurteilung, wenn die Leitfähigkeit nicht der Monographie Wasser für Injektionszwecke als Bulk (Ph. Eur.) erfüllt	
Nitrat	maximal 0,2 ppm	maximal 0,2 ppm
Aluminium	maximal 10 ppb (bei Herstellung von Dialyselösungen)	maximal 10 ppb (bei Herstellung von Dialyselösungen)
Sonstiges	frei von Zusatzstoffen	

Endotoxine sind hitzestabile Bestandteile der Zellwand gramnegativer Bakterien und Cyanobakterien (Lipopolysaccharide). Sie werden beim Absterben der Organismen bzw. Auflösen der Zellwand freigesetzt. Endotoxine sind in der Lage, beispielsweise Membranfilter zur Bakterienfiltration zu passieren und sowohl akute pyrogene Reaktionen als auch chronische Nebenwirkungen hervorzurufen.

Der TOC-Wert (Total Organic Carbon) ist die Summe des kovalent gebundenen Kohlenstoffs in organischen Molekülen. Mit der Bestimmung des TOC-Wertes werden also indirekt die im Wasser befindlichen organischen Substanzen gemessen. Erfasst wird beispielsweise die Bildung eines Biofilms auf Ionenaustauscherharzen, Kanten, Dichtungen, Schläuchen, Ventilen oder anderen Stellen der Herstellungsanlage. Zur Bestimmung des TOC-Wertes sind Oxidationsverfahren zugelassen, z. B. die UV-Oxidation und die Verbrennungsmethode. Das durch Oxidation entstehende Kohlendioxid ist Maß für den Grad der Verunreinigung. Bei der Gewinnung von *Gereinigtem Wasser (Ph. Eur.)* können alternativ zur Bestimmung des gesamten organischen Kohlenstoffs die oxidierbaren Substanzen mit Kaliumpermanganat bestimmt werden.

Die Leitfähigkeit ist ein Maß für ionische Verunreinigungen. Die Messung der Leitfähigkeit ist als In-Prozess-Kontrolle vorgesehen. Zugelassen sind verschiedene Messtemperaturen, um eine In-Prozess-Kontrolle bei höheren Temperaturen zu ermöglichen. Die entsprechenden Sollwerte sind in der Ph. Eur. aufgeführt.

Wenn *Gereinigtes Wasser als Bulk (Ph. Eur.)* den in der Monographie *Wasser für Injektionszwecke als Bulk (Ph. Eur.)* vorgeschriebenen Anforderungen an die Leitfähigkeit nicht entspricht, wird eine Risikobeurteilung gemäß dem Allgemeinen Text „5.20 Verunreinigungen durch Elemente“ vorgenommen.

Die Prüfung auf Reinheit umfasst weitere chemisch-physikalische Parameter, wie Aussehen/Geruch, Verdampfungsrückstand, Nitrat, Aluminium, Calcium, Magnesium, Chlorid, Sulfat, Ammonium, die Prüfungen auf oxidierbare und sauer oder alkalisch reagierende Substanzen.

## ■ Arbeitshilfe zur Qualitätssicherung

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

### Mikrobiologische Überwachung

Für Wasser für pharmazeutische Zwecke gibt die Ph. Eur. neben physikalisch-chemischen Anforderungen insbesondere zur mikrobiologischen Qualität für die Keimzahl angemessene Grenzwerte zum Eingreifen vor.

<b>Prüfparameter für die Herstellung von Wasser als Bulk</b>	<b><i>Gereinigtes Wasser als Bulk (Ph. Eur.)</i></b>	<b><i>Wasser für Injektionszwecke als Bulk (Ph. Eur.)</i></b>
Keimzahl	< 100 KBE/ml	< 10 KBE/100 ml

Während der Gewinnung und anschließenden Lagerung von Wasser sind gemäß Ph. Eur. geeignete Maßnahmen zu ergreifen, um die mikrobielle Belastung wirksam zu kontrollieren und auf ein Mindestmaß zu reduzieren. Grenzwerte für Alarm und Eingreifen werden festgelegt, um jede unerwünschte Entwicklung zu erkennen.

Unter normalen Bedingungen gilt für *Gereinigtes Wasser als Bulk (Ph. Eur.)* als angemessener Wert zum Eingreifen die Gesamtzahl 100 koloniebildender Einheiten (KBE) je Milliliter, bestimmt durch Filtration durch eine Membran mit einer nominalen Porengröße von höchstens 0,45 µm unter Verwendung von R2A-Agar und nach mindestens 5-tägiger Inkubation bei 30 – 35 °C.

Unter normalen Bedingungen gilt für *Wasser für Injektionszwecke als Bulk (Ph. Eur.)* als angemessener Wert zum Eingreifen die Gesamtzahl 10 koloniebildender Einheiten (KBE) je 100 Milliliter, bestimmt durch Filtration durch eine Membran mit einer nominalen Porengröße von höchstens 0,45 µm unter Verwendung von R2A-Agar und mindestens 200 ml Wasser für Injektionszwecke und nach mindestens 5-tägiger Inkubation bei 30 – 35 °C.

### **6.2 Prüfung von *Gereinigtem Wasser (Ph. Eur.)***

Ist die ordnungsgemäße Qualität des Wassers nicht durch ein Prüfzertifikat nachgewiesen, z. B. bei selbst gewonnenem Wasser, oder soll *Gereinigtes Wasser (Ph. Eur.)* länger als arbeitstäglich verwendet werden, beispielsweise bei Verwendung eines Bag-in-box-Systems, muss die Qualität durch Festlegung des Gewinnungs-/Entnahmeverfahrens gesichert und durch regelmäßige externe Kontrollen überwacht werden.

#### **6.2.1 In der Apotheke gewonnenes *Gereinigtes Wasser (Ph. Eur.)***

Wird *Gereinigtes Wasser (Ph. Eur.)* für die Herstellung der Rezeptur- und Defekturarzneimittel in der Apotheke gewonnen, ist die Qualität durch das Gewinnungsverfahren sicherzustellen und darüber hinaus insbesondere die mikrobiologische Qualität des Wassers regelmäßig durch externe Kontrollen zu belegen.

Die Prüfungen auf die in der Ph. Eur. beschriebenen Parameter (Vollanalyse, Auszug siehe Kasten Kapitel 6.1) sind in Betracht zu ziehen

- im Rahmen der Festlegung des Gewinnungsverfahrens und

## ■ Arbeitshilfe zur Qualitätssicherung

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

- nach Risikosituationen, z. B. nach nicht routinemäßigen Eingriffen in die Apparatur, Baumaßnahmen an den zuführenden Trinkwasserleitungen, starker Veränderung der Trinkwasserqualität.

Zusätzlich zur Überprüfung im Rahmen der Festlegung des Gewinnungsverfahrens und nach Risikosituationen muss die mikrobielle Qualität des selbst gewonnenen *Gereinigten Wassers (Ph. Eur.)* im routinemäßigen Betrieb mindestens zweimal jährlich bestimmt werden. Empfohlen wird das angegebene Verfahren der Arzneibuchmonographie (siehe Kapitel 6.1/Mikrobiologische Überwachung/Gereinigtes Wasser als Bulk). Zeigen die Ergebnisse mehrmals nacheinander, dass die Qualität des gewonnenen Wassers den Anforderungen entspricht, sind einmal jährliche externe Qualitätskontrollen ausreichend.)

### 6.2.2 In Behältnissen abgepacktes, industriell hergestelltes *Gereinigtes Wasser (Ph. Eur.)*

Wird in Behältnissen abgepacktes *Gereinigtes Wasser (Ph. Eur.)* aus industrieller Herstellung für die Herstellung der Rezeptur- und Defekturarzneimittel in bedarfsgerechten Größen bezogen, nach dem Anbruch nur arbeitstäglich verwendet und am Ende des Arbeitstages verworfen, sind außer der Prüfung auf Identität keine weiteren Prüfungen erforderlich.

Soll die Entnahme über einen längeren Zeitraum als arbeitstäglich erfolgen, beispielsweise aus Bag-in-box-Systemen, muss die mikrobielle Qualität des Wassers durch Festlegung des Entnahmeverfahrens gesichert und durch regelmäßige externe Kontrollen überwacht werden

Die mikrobiologische Belastung ist zu überprüfen

- im Rahmen der Festlegung des Entnahmeverfahrens und
- mindestens zweimal jährlich zur Überwachung und Bestätigung des Entnahmeverfahrens möglichst am Ende der festgelegten Verwendbarkeitsfrist eines Gebindes oder von Wasser im nahezu entleerten Behältnis

Empfohlen wird das angegebene Verfahren der Arzneibuchmonographie (siehe Kapitel 6.1/Mikrobiologische Überwachung/Gereinigtes Wasser als Bulk). Zeigen die Ergebnisse mehrmals nacheinander, dass die Qualität des Wassers im Gebinde den Anforderungen entspricht, sind einmal jährliche externe Qualitätskontrollen ausreichend

### 6.3 Prüfung von *Sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke (Ph. Eur.)*

*Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke (Ph. Eur.)* als Fertigarzneimittel ist nach Anbruch zum sofortigen Verbrauch bestimmt.

## 7 Dokumentation

Im Rahmen des Qualitätssicherungssystems gemäß § 2a ApBetrO sind der Gewinnungsprozess von Wasser in der Apotheke, die Qualitätsprüfungen und die Wartung und Instandhaltung der Anlage in einer SOP zu beschreiben.

## ■ Arbeitshilfe zur Qualitätssicherung

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

Die Gewinnung ist zu dokumentieren, beispielsweise in einem Logbuch.

### Die Dokumentation der Gewinnung umfasst mindestens:

- Name des Herstellenden
- Datum, Uhrzeit der Herstellung
- Vorlauf
- Leitfähigkeit
- Evtl. Veränderungen an der Apparatur

Bei Entnahme von Wasser aus Bag-in-box-Systemen sind die Lagerungs- und Entnahmebedingungen, die durchzuführenden Qualitätsprüfungen und Prüfungsintervalle sowie die zu ergreifenden Maßnahmen bei Grenzwertüberschreitungen in einer SOP genau zu definieren (siehe Anhänge 1 und 2).

Die Maßnahmen der Wartung und Instandhaltung der Anlage sind zu dokumentieren, ebenso wie die Ergebnisse der mikrobiologischen Überprüfungen und die durchgeführten Prüfungen auf Reinheit. Über die in der Apotheke durchgeführten Prüfungen sind detaillierte Aufzeichnungen mit Namenszeichen des Prüfenden oder die Prüfung beaufsichtigenden Apothekers zu machen (§ 11 Abs. 2 ApBetrO) und gemäß § 22 ApBetrO aufzubewahren.

## 8 Lagerung und Verwendbarkeitsfrist

*Gereinigtes Wasser (Ph. Eur.)* und *Wasser für Injektionszwecke (Ph. Eur.)* sind mikrobiologisch nicht stabil und müssen nach Anbruch innerhalb kurzer Zeit verbraucht werden.

### 8.1 Gereinigtes Wasser als Bulk (Ph. Eur.)

*Gereinigtes Wasser als Bulk (Ph. Eur.)* muss dicht verschlossen, lichtgeschützt und bei 2 – 8 °C gelagert werden. Es ist innerhalb eines Arbeitstages zu verbrauchen. Die Gefahr nachträglicher Kontamination mit Keimen während der Lagerung und bei der Entnahme ist auszuschließen.

Das Gefäß ist mit Stoffbezeichnung, Datum und Uhrzeit der Gewinnung und Verwendbarkeitsfrist zu kennzeichnen.

### 8.2 Bag-in-box-Systeme

Hersteller von Bag-in-box-Systemen sichern die Verwendbarkeitsfrist des *Gereinigten Wassers (Ph. Eur.)* von drei Monaten oder länger nach Anbruch zu. Das setzt jedoch voraus, dass das Entnahmeverfahren des Wassers und die Lagerung des angebrochenen Systems in der Apotheke geeignet sind und die mikrobielle Qualität des Wassers nicht beeinträchtigen. Aus diesem Grund sind die Lagerungs- und Entnahmebedingungen, sowie die durchzuführenden Qualitätsprüfungen und Prüfungsintervalle in einer SOP genau zu definieren und, beispielsweise in einem Logbuch, zu dokumentieren (siehe Anhänge 1 und 2).

In regelmäßigen Abständen ist nachzuweisen, dass die mikrobiologischen Anforderungen der Ph. Eur. über den Entnahmezeitraum bei den definierten Lager- und Entnahmebedingungen eingehalten werden (siehe Kapitel 6.2.2).

Das Bag-in-box-System ist mit dem Anbruchsdatum und der Verwendbarkeitsfrist bzw. mit dem Enddatum der Verwendbarkeitsfrist zu versehen.

### **8.3 Wasser für Injektionszwecke (Ph. Eur.)**

*Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke (Ph. Eur.)* als Fertigarzneimittel ist nach Anbruch zum sofortigen Verbrauch bestimmt.

Selbst gewonnenes *Wasser für Injektionszwecke als Bulk (Ph. Eur.)* kann nur heiß gelagert werden, beispielsweise bei 80 °C. Dies ist in der Apotheke in der Regel nicht möglich. *Wasser für Injektionszwecke (Ph. Eur.)* muss daher sofort nach der Herstellung weiterverarbeitet werden.

## **9 Literaturverzeichnis**

- (1) Cyran, W.; Rotta, C. (in der jeweils aktuellen Fassung): Apothekenbetriebsordnung. Kommentar. Hg. v. Christian Rotta. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag.
- (2) Europäisches Arzneibuch. Amtliche deutsche Ausgabe (in der jeweils aktuellen Fassung). 1. Auflage.
- (3) Verordnung über die Qualität von Wasser für den menschlichen Gebrauch (Trinkwasserverordnung - TrinkwV) (2001), vom 03.01.2018.
- (4) ABDA – Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V., Hrsg. Deutscher Arzneimittel-Codex®/Neues Rezeptur-Formularium® (DAC/NRF): Ergänzungsbuch zum Arzneibuch. Eschborn: Govi (Imprint) in der Avoxa – Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH; in der jeweils aktuellen Fassung.

## **10 Weiterführende Literatur und Hilfsmittel**

- (5) EMA (2018): Guideline on the quality of water for pharmaceutical use. Unter Mitarbeit von Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP). Online verfügbar unter [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-quality-water-pharmaceutical-use\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-quality-water-pharmaceutical-use_en.pdf), zuletzt geprüft am 22.07.2019.
- (6) Fahr, Alfred; Voigt, Rudolf (2015): Voigt pharmazeutische Technologie. Für Studium und Beruf; mit 113 Tabellen. 12., völlig neu bearbeitete Auflage. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag.
- (7) GD Gesellschaft für Dermopharmazie (2016): GD-Hygieneleitfaden für Apotheken zur Herstellung von nicht sterilen pharmazeutischen Zubereitungen. Online verfügbar unter [http://www.gd-online.de/german/veranstalt/images2016/GD\\_Hygieneleitfaden\\_Fassung\\_vom\\_17.06.2016.pdf](http://www.gd-online.de/german/veranstalt/images2016/GD_Hygieneleitfaden_Fassung_vom_17.06.2016.pdf).
- (8) Latrell, A. (2018): Mikrobiologische Kontrolle von Wasser in neuem Licht. In: *TechnoPharm* (2), S. 116–120.

## ■ Arbeitshilfe zur Qualitätssicherung

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

- (9) Latsch, H., Schlegel, L., Schüller, F.: ZL-Untersuchung - Wie sauber arbeiten die Apotheken? In: *Pharm. Ztg.* 2012 (29), S. 14–22. Online verfügbar unter <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-292012/zl-untersuchung-wie-sauber-arbeiten-die-apotheken/>, zuletzt geprüft am 22.07.2019.
- (10) Lippold, Bernhard C.; Müller-Goymann, Christel; Schubert, Rolf (2017): Pharmazeutische Technologie. Mit Einführung in Biopharmazie und Biotechnologie. 10., überarbeitete und aktualisierte Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- (11) Pfeil, Dieter; Pieck, J.; Blume, H. (in der jeweils aktuellen Fassung): Apothekenbetriebsordnung. Kommentar mit Textsammlung. Eschborn: Govi (Imprint) in der Avoxa – Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH.
- (12) Schaffer, D. (2018): Pharmawasser als Rohmaterial für die Produktion. KH-Wasseranlagen. In: *ÖAZ*, S. 84–87.
- (13) Scheer, R. (1990 (15)): Mikrobiologische Qualität von Wasser für pharmazeutische Zwecke. In: *Acta pharm. technol., Beilage: Pharmazie in der Praxis*.
- (14) Scheer, R. (1998): Wasserkeime - ständige Begleiter jeder Wasseraufbereitungsmaßnahme. In: *Pharm. Ind.* 60 (4), S. 345–353.
- (15) USP 41, NF 36. The United States Pharmacopeia, the National Formulary. <1231> Water for pharmaceutical purposes (2018). Rockville, MD: United States Pharmacopoeial Convention.
- (16) Wiedenmannott, W. (2016): Industrielle Wasseraufbereitung. Anlagen, Verfahren, Qualitätssicherung. 1. Aufl. Weinheim: WILEY\_VCH Verlag GmbH & Co KGaA.

## ANHANG 1 SOP Umgang mit Bag-in-box-Systemen

### 1. Gegenstand

Diese SOP beschreibt die Verwendung von industriell hergestelltem Aqua purificata, welches gemäß der Arzneibuchmonographie als „in Behältnisse abgefülltes *Gereinigtes Wasser*“ in einem Bag-in-box-System verpackt und gelagert wird und nach dem Anbruch des Behältnisses als „Bulk“ zu weiteren Verwendung in diesem gelagert und jeweils dem System direkt entnommen wird.

### 2. Geltungsbereich

Diese SOP gilt für den gesamten Herstellungsbereich in der [Name]-Apotheke.

### 3. Zuständigkeiten

Die Verantwortung für den Umgang mit Bag-in-box-Systemen obliegt dem Apothekenleiter bzw. den von ihm beauftragten pharmazeutischen Personal. Zuständig ist Frau/Herr [Name], bei dessen/deren Abwesenheit Frau/Herr [Name].

### 4. Verfahren

#### 4.1. Vorbereitung der Entnahme

Folgende Materialien müssen vor Beginn der Entnahme des *Gereinigten Wassers* aus dem Bag-in-box-System am Arbeitsplatz bereit liegen:

- SOP für Umgang mit Bag-in-box-Systemen
- Bedienungsanleitung des Herstellers des Bag-in-box-Systems
- Einmalhandschuhe
- Geeignetes Hautdesinfektionsmittel
- Desinfektionsmittel zur Desinfektion des Zapfhahns/der Auslauffülle, z.B. Isopropylalkohol 70 % (V/V)
- Desinfiziertes Behältnis zum Auffangen des *Gereinigten Wassers*
- Logbuch zur Dokumentation der Entnahme (siehe Anhang 2)

#### 4.2. Entnahme des *Gereinigten Wassers*

- Hände waschen und desinfizieren
- Einmalhandschuhe anziehen
- Bei erstmaligem Öffnen des Behälters:
  - Individuelle Anleitung des Herstellers beachten
  - Feststellung der intakten Originalitätssicherung
  - Prüfung auf Identität des Ausgangsstoffes Wassers
  - Datum der erstmaligen Öffnung auf dem Behälter anbringen
- Zapfhahn, Griffseiten, Auslauffülle und Ventile mit einem geeigneten Desinfektionsmittel besprühen und mithilfe eines ungebrauchten Einmaltuches abwischen

## ■ Arbeitshilfe zur Qualitätssicherung

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

- Zur Entnahme des Wassers beide Griffe des nach oben drücken
- Etwa 10 ml Wasser als Vorlauf verwerfen
- Der Auslasshahn darf nicht in Kontakt mit Oberflächen kommen
- Nach Entnahme der gewünschten Menge an Wasser, Zapfhahn, Griffseiten, Auslauftülle und Ventile erneut desinfizieren
- Entnahmedatum in bereitliegender Tabelle dokumentieren
- Einmalhandschuhe entsorgen

### 4.3. Aufbewahrung des Bag-in-box-Systems

- Aufrecht lagern
- Dicht verschlossen lagern (Hebel verschließen selbstständig – keine Fixierung notwendig)
- Vor Licht geschützt lagern (Umkarton nicht entfernen)
- In ungeöffnetem Zustand ist Verwendung bis zum angegeben Mindesthaltbarkeitsdatum möglich.
- In geöffnetem Zustand ist die angemessene mikrobiologische Qualität des *Gereinigten Wassers* über den Zeitraum von drei Monaten anzunehmen, wenn die Lagerungsbedingungen und das vom Hersteller beschriebene Entnahmeverfahren eingehalten werden

### 4.4. Qualitätssicherung

Die Wirksamkeit der Maßnahmen (Lagerungsbedingungen und Entnahmeverfahren) sollte zweimal jährlich nachgewiesen werden, und zwar durch mikrobiologische Untersuchung des verbliebenen Wassers entweder möglichst kurz vor Ablauf der Verwendbarkeitsfrist von drei Monaten oder im nahezu entleerten Bag-in-box-System. Empfohlen wird das angegebene Verfahren der Arzneibuchmonographie (siehe Kapitel 6.1 der Arbeitshilfe „Wasser als Ausgangsstoff für die Herstellung der Rezeptur- und Defekturarzneimittel und zur Rekonstitution“ unter Mikrobiologische Überwachung/Gereinigtes Wasser als Bulk).

