

## **Puffer- und Mediovorbereitung - Wasserarten**

### Ihre Ziele:

Am Ende dieser Lektion sollten Sie in der Lage sein, zwischen verschiedenen Arten von Wasser zu unterscheiden.

Wasser ist ein wichtiger Bestandteil vieler pharmazeutischer und biowissenschaftlicher Prozesse. Bei der Verarbeitung, Formulierung und Herstellung von pharmazeutischen Produkten, pharmazeutischen Wirkstoffen (APIs) und Zwischenprodukten wird Wasser in großem Umfang als Rohmaterial, Inhaltsstoff und Lösemittel verwendet. Wasser, das für die Herstellung von pharmazeutischen Produkten verwendet wird, sei es zum Waschen von Geräten, zum Spülen von Behältern oder als analytisches Reagenz, muss die Qualitätsanforderungen erfüllen, die in den von der United States Pharmacopeia (USP) und der Pharmacopeia Europe (EP) veröffentlichten Standards festgelegt sind.

Wasser hat aufgrund seiner Polarität und Wasserstoffbrückenbindungen einzigartige chemische Eigenschaften. Das bedeutet, dass es viele verschiedene Verbindungen lösen, absorbieren oder suspendieren kann. Darunter befinden sich auch Verunreinigungen, die entweder selbst eine Gefahr darstellen oder mit den vorgesehenen Produktinhaltsstoffen nachteilig reagieren können, was zu einer Gesundheitsgefährdung führt.

Die Kontrolle der Wasserqualität während des gesamten Produktions-, Lagerungs- und Verteilungsprozesses, einschließlich der mikrobiologischen und chemischen Qualität, ist ein wichtiges Anliegen. Die Wässer können in einer Vielzahl von Anwendungen eingesetzt werden, von denen einige eine strenge mikrobiologische Kontrolle erfordern, während andere wenig oder gar keine benötigen. Die erforderliche mikrobiologische Spezifikation für ein bestimmte Massenware an Wasser hängt von dessen Verwendung ab.

**Trinkwasser** wird nicht durch eine Arzneibuchmonographie abgedeckt, sondern muss den Vorschriften für Wasser für den menschlichen Gebrauch entsprechen, dessen Qualität der in der Richtlinie 98/83/EG definierten Qualität entspricht oder von der zuständigen Behörde festgelegt wird. Der Hersteller sollte Tests durchführen, um die Qualität des Wassers zu bestätigen. Bei der Herstellung von Wirkstoffen und in den ersten Phasen der Reinigung von pharmazeutischen Herstellungsanlagen kann Trinkwasser verwendet werden, sofern keine spezifischen technischen oder qualitativen Anforderungen an höhere Wasserqualitäten bestehen. Trinkwasser ist das vorgeschriebene Ausgangsspeisewasser für die Herstellung von Wässern in Arzneibuchqualität. ("Potable Water" ist die Grundlage für alle anderen herzustellenden Wasserarten.)

**Die Trinkwasserqualitätsstandards (VWPOT)** beschreibt die festgelegten Qualitätsparameter für Trinkwasser. Obwohl jedes Lebewesen auf diesem Planeten zum Überleben auf Trinkwasser angewiesen ist, das unter Umständen auch verschiedene schädliche Inhaltsstoffe enthält, gibt es keine allgemein anerkannten und akzeptierten internationalen Normen für

Trinkwasser. Und selbst dort, wo Normen existieren und angewendet werden, kann die zulässige Konzentration einzelner Inhaltsstoffe von Norm zu Norm bis zum Zehnfachen variieren.

Viele entwickelte Länder legen Standards fest, die in ihrem eigenen Land gelten. In Europa ist das die Europäische Trinkwasserrichtlinie. Und in den Vereinigten Staaten ist es die United States Environmental Protection Agency (EPA), die die Standards festlegt, wie es der Safe Drinking Water Act verlangt. China hat die Trinkwassernorm (äquivalent zur EU-Norm GB3838-2002 - Typ II), die unter dem eigenen Ministerium für Ökologie und Umwelt erlassen wurde, im Jahr 2002 übernommen. Und Länder ohne eigenen gesetzlichen oder administrativen Rahmen für solche Standards können veröffentlichte Richtlinien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) übernehmen.

Wo es Qualitätsstandards für Trinkwasser gibt, werden sie eher als Richtlinien oder Zielvorgaben denn als Anforderungen formuliert, und nur sehr wenige Wasserstandards haben eine gesetzliche Grundlage und unterliegen daher nicht der Durchsetzung. Zwei Ausnahmen sind die europäische Trinkwasserrichtlinie und der Safe Drinking Water Act in den Vereinigten Staaten, die die Einhaltung bestimmter Standards gesetzlich vorschreiben.

In Europa erlassen die Mitgliedsstaaten entsprechende lokale Gesetze, um die Richtlinie für ihr jeweiliges Land umzusetzen. Zusätzlich werden routinemäßige Inspektionen und, falls erforderlich, die Durchsetzung durch Sanktionen der Europäischen Kommission gegen nicht konforme Nationen angeordnet.

### Vergleich der parametrischen Werte

Die folgende Tabelle enthält einen Vergleich einer Auswahl von Parametern für Konzentrationen, die von der Weltgesundheitsorganisation (WHO), der Europäischen Union (EU) und der Environmental Protection Agency (EPA) aufgeführt werden.

- " zeigt an, dass keine Norm von den Redakteuren dieses Artikels identifiziert wurde und
- ns zeigt an, dass keine Norm existiert.
- \* Auslösewert; kein Konzentrationsstandard. Ein **öffentliches Wassersystem**, das den Auslösewert überschreitet, muss "Behandlungstechniken" anwenden, die durchsetzbare Verfahren sind.
- \*\* TT (Behandlungstechnik). Das **öffentliche Wasserversorgungssystem** muss bescheinigen, dass die Kombination aus Dosis und Monomergehalt nicht überschritten wird: Acrylamid = 0,05 % bei einer Dosierung von 1 mg/l (oder gleichwertig); Epichlorhydrin = 0,01 % bei einer Dosierung von 20 mg/l (oder gleichwertig).

Parameter	Table	World Health Organization	European Union	USA
1,2-dichloroethane		"	3.0 µg/l	5 µg/l
Acrylamide		"	0.10 µg/l	TT**
Aluminium	<b>Al</b>		0,2 mg/l	
Antimony	<b>Sb</b>	ns	5.0 µg/l	6.0 µg/l
Arsenic	<b>As</b>	10µg/l	10 µg/l	10µg/l
Barium	<b>Ba</b>	700µg/l	ns	2 mg/L
Benzene		10µg/l	1.0 µg/l	5 µg/l
Benzo(a)pyrene		"	0.010 µg/l	0.2 µg/l
Boron	<b>B</b>	2.4 mg/l	1.0 mg/L	"
Bromate		"	10 µg/l	10 µg/l
Cadmium	<b>Cd</b>	3 µg/l	5 µg/l	5 µg/l
Chromium	<b>Cr</b>	50µg/l	50 µg/l	0.1 mg/L
Copper	<b>Cu</b>	"	2.0 mg/l	1.3 mg/l*
Cyanide		"	50 µg/l	0.2 mg/L
Epichlorohydrin		"	0.10 µg/l	TT**

Fluoride		1.5 mg/l	1.5 mg/l	4 mg/l
Iron	<b>Fe</b>		0,2 mg/l	
Lead	<b>Pb</b>	"	10 µg/l	15 µg/l*
Manganese	<b>Mn</b>		0,05 mg/l	
Mercury	<b>Hg</b>	6 µg/l	1 µg/l	2 µg/l
Nickel	<b>Ni</b>	"	20 µg/l	"
Nitrate		50 mg/l	50 mg/l	10 mg/L (as N)
Nitrite		"	0.50 mg/l	1 mg/L (as N)
Pesticides — Total		"	0.50 µg/l	"
Pesticides (individual)		"	0.10 µg/l	"
Polycyclic aromatic hydrocarbons I		"	0.10 µg/l	"
Selenium	<b>Se</b>	40 µg/l	10 µg/l	50 µg/l
Tetrachloroethene and Trichloroethene		40µg/l	10 µg/l	"
vinyl chloride			0,50 µg/l	
chlorides			250 mg/l	
electrical conductivity			2500 µS cm <sup>-1</sup> at 20 °C	

## **Wasser für den pharmazeutischen Gebrauch (WPU)**

In nationalen, regionalen und internationalen Pharmakopöen sind Anforderungen oder Richtlinien für WPU beschrieben und Grenzwerte für verschiedene Verunreinigungen oder Klassen von Verunreinigungen sind entweder vorgeschrieben oder empfehlenswert. Unternehmen, die mehrere Märkte beliefern wollen, sollten Spezifikationen festlegen, die die strengsten Anforderungen aus jedem der relevanten Arzneibücher erfüllen. In ähnlicher Weise werden in den Pharmakopöen Anforderungen oder Hinweise zur mikrobiologischen Qualität des Wassers gegeben.

## **Wasser für Injektionszwecke (WFI)**

Bis April 2017 war die Herstellung von Wasser für Injektionszwecke (WFI) ausschließlich auf die Herstellung durch Destillation beschränkt. Nach umfassender Konsultation der Interessengruppen wurde die Ph. Eur. Monographie für Water for Injections überarbeitet, um die Herstellung von WFI durch ein der Destillation gleichwertiges Reinigungsverfahren zu ermöglichen, wie z. B. die **Umkehrosmose**, die ein- oder zweipassig sein kann, gekoppelt mit anderen geeigneten Techniken wie Elektrodeionisation, Ultrafiltration oder Nanofiltration. Die überarbeitete Monographie wurde in der Ph. Eur. Supplement 9.1 veröffentlicht und trat am 1. April 2017 in Kraft.

Diese Änderung bringt die Ph. Eur. stärker in Einklang mit dem US-amerikanischen und dem japanischen Arzneibuch und erlaubt die Herstellung von WFI durch Destillation oder durch ein Reinigungsverfahren, das nachweislich "der Destillation gleichwertig oder überlegen" ist, bzw. "durch Destillation oder durch Umkehrosmose &/oder Ultrafiltration".

**Wasser für Injektionszwecke** ist Wasser von besonders hoher Qualität ohne signifikante Verunreinigungen. Eine sterile Version wird für die Herstellung von Lösungen verwendet, die entweder in eine Vene (**intravenös**), in einen Muskel (**IM**) oder unter die Haut (**subkutan**) verabreicht werden sollen. Vor einer solchen Anwendung müssen in der Regel andere Substanzen hinzugefügt werden, um die Lösung mehr oder weniger isotonisch zu machen. (Bei der Herstellung wird manchmal auch eine unsterile Version verwendet, wobei die Sterilisation erst später im Produktionsprozess erfolgt.)

Wenn die Lösung durch Injektion in eine Vene verabreicht wird, ohne dass sie zuvor mehr oder weniger isotonisch gemacht wurde, kann es zu einer Ruptur der roten Blutkörperchen kommen, was zu einer Komplikation der Nieren führen kann. Übermäßige Mengen von WFI können zu einer Flüssigkeitsüberlastung führen. Wasser zur Injektion sollte daher weniger als ein mg anderer Elemente als Wasser pro 100 ml enthalten. Es sind auch Versionen mit Wirkstoffen erhältlich, die das Bakterienwachstum stoppen. WFI steht auf der Liste der unentbehrlichen Arzneimittel der WHO und ist rezeptfrei erhältlich.