

Bernburg
Dessau
Köthen



Hochschule Anhalt
Anhalt University of Applied Sciences

FB Angewandte Biowissenschaften
und Prozesstechnik (BWP)

**„Qualifizierung einer Destillationsapparatur für die
Herstellung von gereinigtem Wasser nach PhEur 8.“**

Bachelorarbeit

Zu Erlangung des akademischen Grades

Bachelor of Engineering

(B.Eng.)

Von: Wu, Chenran
Yan, Zhen
Mat.-Nr: 4059192
4059223
Studiengang: Pharmatechnik

1. Gutachter: Prof. Dr. Georg Heun
2. Gutachter: B.Eng. Ronny Holländer

Köthen, 26.07.201

Danksagung

An erster Stelle möchten wir uns ganz herzlich bei Prof. Dr. Georg Heun für die Bereitstellung des Bachelorarbeitsthemas, entsprechender Literatur und der Beratung bedanken. Im Verlauf der Bearbeitung des Themas, stand er uns mit konstruktiver Kritik zur Seite, half bei der Überwindung von Problemen und hatte stets ein offenes Ohr.

Ebenso danken wir auch Herrn Ronny Holländer und Frau Anja Röder die uns bei unerwarteten Schwierigkeiten halfen, bei der Beschaffung von Materialien und Geräten und auch bei der Korrektur dieser Arbeit.

Inhaltverzeichnis

Danksagung.....	I
Inhaltverzeichnis	II
Abkürzungen.....	V
Abbildungsverzeichnis.....	VI
Tabellensverzeichnis	VII
1. Einleitung	8
2. Aufgabestellung und Zielsetzung.....	9
3. Theoretischer Teile	10
3.1.1 Definition.....	10
3.1.2 Ablauf der Qualifizierung.....	10
3.1.2.1 Beschaffung (Commission).....	11
3.1.2.2 Designqualifizierung (DQ)	11
3.1.2.3 Installationsqualifizierungen (IQ)	13
3.1.2.4 Leistungsqualifizierung (PQ)	14
3.1.2.5 Risikoanalysen	14
3.2 Anforderungen an gereinigtes Wasser nach Ph.Eur 8.0	16
3.2.1 Definition von gereinigtem Wasser	16
3.2.2 Prüfung auf Mikroorganismen.....	16
3.2.3 Nachweis von organischen Kohlenstoffen oder oxidierbaren Substanzen..	16
3.2.4 Messung der Leitfähigkeit	17
3.3 Wasserdestillierapparaturen	18
3.3.1 Grundlage	18
3.3.2 Aufbau des Wasserdestillierapparates.....	19
3.3.3 Wasseranschlüsse	20
3.3.4 Wartung, Pflege und Beseitigung von Betriebsstörungen.....	22
4 Praktischer Teil	23
4.1 Grundlagen	23
4.2 Verwendete Geräte	23

4.3 Durchführung	24
4.3.1 Leitfähigkeitprüfung	24
4.3.1.1 Vorstellung von dem Leitfähigkeitsgerät	24
4.3.1.2 Kalibrierung des Gerätes	24
4.3.2 Prüfung auf Mikroorganismen.....	26
4.3.2.1 Grundlagen.....	26
4.3.2.2 Herstellung der Nährmedien	27
4.3.2.3 Herstellung der Verdünnungsreihe	27
4.3.3 TOC-Wert.....	28
5. Ergebnisse und Diskussion	29
5.1 Messdaten der Leitfähigkeit	29
5.2 Gesamtkeimzahl	30
5.3 TOC-Wert.....	32
5.4 Qualifizierungspläne und –Protokolle.....	33
5.4.1 Designqualifizierung	34
5.4.1.1 Bezeichnung des Gerätes	34
5.4.1.2 Ziel der Designqualifizierung	35
5.4.1.3 Lastenheft und Pflichtenheft.....	35
5.4.2 Installationsqualifizierung	35
5.4.2.1 Ziele der Installationsqualifizierung	35
5.4.2.2 Prüfpläne	36
5.4.2.3 Prüfprotokoll	38
5.4.3 Funktionsqualifizierung.....	41
5.4.3.1 Ziel der Funktionsqualifizierung.....	41
5.4.3.2 Prüfplan.....	42
5.4.3.3 Funktionsbeschreibungen.....	44
5.4.3.4 Prüfprotokoll	46
5.4.4 Verfahrensqualifizierung(PQ)	49
5.4.4.1 Grundlagen.....	49
5.4.4.2 Prüfpläne	50

5.4.4.3 Prüfprotokoll	51
6. Zusammenfassung.....	53
7 Literaturverzeichnis	54
8 Quellenverzeichnis.....	56
9. Anhang	I
Anhang 1: Wachstumsfördernde Eigenschaften des R2A-Agars	II
Anhang 2: Temperatur und Leitfähigkeitsförderungen	III
Anhang 4: Liste für die verwendeten Substanzen und Chemikalie	V
Anhang 5: Technische Daten des Leitfähigkeitsgerätes	VI
Anhang 6: Leitfähigkeit von KCl-Lösung.....	VII
Anhang 7: Betriebsanweisung	VIII
Anhang 8: Qualifizierungspläne und –Protokolle.....	IX
Eidesstattliche Erklärung	X

Abkürzungen

DQ: Design Qualification/Designqualifizierung

GFL: Gesellschaft für Labortechnik mbH

GMP: Good Manufacturing Practice

IQ: Installation Qualification/Installationsqualifizierung

KBE: koloniebildende Einheit

OQ: Operational Qualification/Funktionsqualifizierung

Ph.Eur.: Pharmacopoea Europaea

PQ: Performance Qualification/Leistungsqualifizierung

QS: Qualität und Sicherheit

R2A-Agar: Reasoner's 2A-Agar

TOC: total organic carbon

WG: Warngrenzen

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Qualifizierungsschritte	10
Abb. 2 Elemente von Designqualifizierung.....	11
Abb. 3 Struktur des Wasserdestillierapparates.....	19
Abb. 4 Skizze des Wasserdestillierapparates	20
Abb. 5 Schlauchverbindungen vom Wasserdestillierapparat.....	20
Abb. 6 Leitfähigkeitsgerät.....	24
Abb. 7 Kalibrierung des Gerätes.....	25
Abb. 8 Verdünnungsweise.....	27
Abb. 9 Verhältnis zwischen der Konzentration und der Leitfähigkeit von KCl-Lösung.....	29
Abb. 10 Ergebnis der Probe 1	30
Abb. 11 Ergebnis der Probe 2	31
Abb. 12 Ergebnis der Messung von dem TOC-Wert	32
Abb. 13 Ansicht des Wasserdestillierapparates.....	34

Tabellensverzeichnis

Tabelle 1: Konzentration der Kalibrierungslösung	25
Tabelle 2: Ergebnis der Leitfähigkeitswerte von den hergestellten Standardlösungen (KCl)	29
Tabelle 3: Leitfähigkeit der Destillate	30
Tabelle 4: Gesamtkeimzahlen der Proben	31
Tabelle 5: Prüfplan	36
Tabelle 6: Prüfprotokoll von IQ	39
Tabelle 7: Prüfplan von OQ	42
Tabelle 8: Prüfprotokoll OQ	46
Tabelle 9: Prüfplan von PQ	50
Tabelle 10: Prüfprotokoll von PQ	51

1. Einleitung

In der Herstellung von Arzneimittel gibt es strenge Anforderungen für die Menge von Mikroorganismen und die Verunreinigung, z.B. Wasser für Injektionszwecke. Deshalb spielt gereinigtes Wasser in der Herstellung eine große Rolle. Die Firma Anthrophan Homöopharm Produktionsgesellschaft mbH braucht ein Gerät, das gereinigtes Wasser herstellen kann. Das gereinigte Wasser wird zur Verdünnung von hochprozentigem Ethanol und zum Ausspülen von Glasgeräten verwendet. Der Wasserdestillierapparat spielt eine große Rolle in pharmazeutische Produktion, da das Wasser direkt in Produkte eingesetzt wird. Die Qualifizierung der Wasseraufbereitungsanlage hat eine besondere Bedeutung und ist ein fester Bestandteil von Inspektionen. Das aus dem Wasserdestillierapparat hergestellte Wasser soll den Anforderungen des Europäischen Arzneibuchs 8.0 entsprechen.

Die Qualifizierung von dem Gerät beinhaltet vier Teile: Designqualifizierung (DQ), Installationsqualifizierung (IQ), Funktionsqualifizierung (OQ) und Leistungsqualifizierung (PQ). Die Qualifizierung wird nach GMP durchgeführt. GMP ist die Richtlinie für die Qualifizierung von Geräten und die Herstellung von Arzneimitteln. Vor der Qualifizierung wird ein Qualifizierungsplan erstellt, der die Aufgabe und die Anforderungen erfasst. Risikoanalyse ist ein wichtiger Bestandteil in der Qualifizierung. Die Ursache der Risiken werden gefunden und die Risiken werden minimiert. Durch die Risikoanalyse wird die Anforderungsgrenze bestimmt. Deshalb wird die Risikoanalyse möglichst früh durchgeführt. Nach der Qualifizierung schreibt man das Qualifizierungsprotokoll. Das Protokoll zeigt die Ergebnisse der Qualifizierungen. Wenn alle Qualifizierungen überprüft wurden, erstellt man einen Qualifizierungsbericht. Der Qualifizierungsbericht ist eine Zusammenfassung der Qualifizierungsprotokolle. Jede Qualifizierung erfasst einen Plan, ein Protokoll und einen Bericht. 【1】

2. Aufgabestellung und Zielsetzung

Vor der Verwendung des Wasserdestillierapparats braucht die Firma einen Nachweis über dokumentierter Qualifizierung des Gerätes. Durch die Dokumentation kann man beurteilen, ob der Wasserdestillierapparat die Nachfrage der Firma zufrieden stellt und ob die Produkte den Anforderungen des Europäischen Arzneibuchs entsprechen. Deshalb ist die Qualifizierung des Wasserdestillierapparats notwendig.

Die Qualifizierung wird durch folgende Schritte durchgeführt. Zuerst wird die Designqualifizierung (DQ) durchgeführt, um zu beurteilen, ob das Pflichtenheft dem Lastenheft entspricht. Dann erfolgt die Installationsqualifizierung (IQ) und Funktionsqualifizierung (OQ), welche durch den Betrieb des Wasserdestillierapparats erfolgt die Beurteilung der Prozessverfahren. Am Ende steht Leistungsqualifizierung (PQ), beim Prozessverfahren wird das hergestellte Wasser nach dem Europäischen Arzneibuch überprüft. Es werden 3 Prüfungen durchgeführt, um die Menge der Mikroorganismen, den Leitfähigkeit und den TOC-Wert zu bestimmen.

Die erhaltenen Ergebnisse und Meßwerte werden in Qualifizierungsprotokolle zusammengefasst, aus denen hervorgeht, ob der Wasserdestillierapparat in der Firma gut funktioniert.

3. Theoretischer Teil

3.1 Qualifizierungen

3.1.1 Definition

Die Qualifizierung ist ein elementarer Bestandteil des Qualitätssicherungssystems des pharmazeutischen Herstellers. Sie soll belegen, dass die eingesetzten Anlagen für ihre Zwecke geeignet sind und garantieren, dass die hergestellten Arzneimittel die erforderliche Qualität aufweisen. Die Qualifizierung ist daher ein grundlegender Faktor für die Arzneimittelsicherheit. (GMP-Berater GMP Februar 2012.)

3.1.2 Ablauf der Qualifizierung

Die Qualifizierung besteht aus den in der folgenden Abbildung dargestellten Schritten

Beschaffung (Commissioning)
Designqualifizierung (Design Qualification, DQ)
Installationsqualifizierung (Installation Qualification, IQ)
Funktionsqualifizierung (Operational Qualification, OQ)
Leistungsqualifizierung (Performance Qualification, PQ)

Abb. 1 Qualifizierungsschritte 【2】

3.1.2.1 Beschaffung (Commission)

„Commission“ ist eine Phase innerhalb eines Projektes, in der die Beschaffung von Ausrüstungsgegenständen erfolgt. Wenn eine Detailplanung fertig wird, werden eine Angebotseinholung, ein Angebotsvergleich und die Bestellung bei dieser Beschaffungsphase durchgeführt. 【3】

3.1.2.2 Designqualifizierung (DQ)

Bei der Designqualifizierung wird überprüft, ob die Benutzeranforderung für die Ausrüstung der von Lieferanten erstellten Spezifikationen entspricht. Die Benutzeranforderung wird in einen Lastenheft beschrieben, und die Spezifikationen werden in einen Pflichtenheft beschrieben. Durch Vergleich der Parameter zwischen Lastenheft und Pflichtenheft wird bestimmt, ob die Ausrüstung den geplante Anforderungen entspricht. 【4】

Designqualifizierung besteht aus den folgenden Elementen:

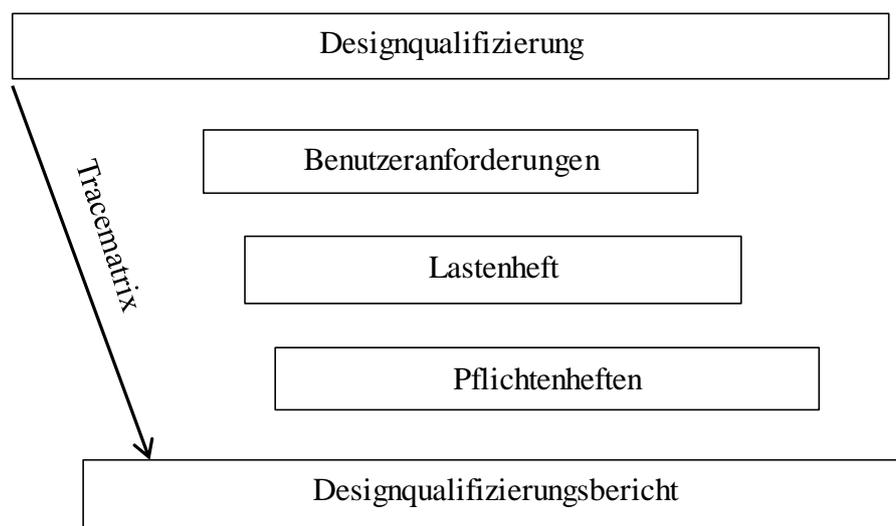


Abb. 2 Elemente von Designqualifizierung 【5】

Inhalte der Designqualifizierung:

- ◆ Zweck des Gerätes/der Anlage
- ◆ rechtliche Anforderungen (Gesetze, Verordnungen, Normen)
- ◆ Designanforderungen
- ◆ technische Daten
- ◆ Konstruktion und Verarbeitung
- ◆ Zubehör und Ersatzteile (z. B. Waagen, Codeleser, Formateile)
- ◆ Materialien der produktberührenden Teile
- ◆ Anforderungen an die Installation
- ◆ Abmessungen
- ◆ Umgebungsbedingungen (Räume, Energie, Medien, HVAC, Sicherheit, Umwelt)
- ◆ Angaben zur Leistung
- ◆ Auflistung der Produkte (Spezifikation, insbesondere Abmessungen, Besonderheiten)
- ◆ Beschreibung des Prozessablaufs (Ablaufschema, Variabilität des Prozesses, Bedingungen)
- ◆ Taktraten, Produktionsmengen
- ◆ Rüstzeiten
- ◆ Einrichtungen zur Steuerung, Regelung und Messung
- ◆ Anforderungen an die Durchführung der Wartung, Reinigung und Pflege
- ◆ Nachweis zur Funktionsweise des Gerätes/der Anlage, z. B. Protokolle über Probenläufe beim Hersteller der Anlage (Abnahmeunterlagen)
- ◆ Anforderungen an die mitzuliefernde Dokumentation
- ◆ Technische Dokumentation
- ◆ CE-Konformitätsbescheinigungen
- ◆ Kalibrier- und Eichnachweise
- ◆ Bedienungsanleitung
- ◆ Zertifikate der Materialien
- ◆ Ersatzteillisten
- ◆ Qualitätsnachweise zur Software, ggf. Source-Code
- ◆ Unterlagen zur Schulung und Einweisung der Mitarbeiter
- ◆ Kundendienst
- ◆ notwendige Ergänzungen und Anpassungen nach Auftragsvergabe
- ◆ Terminplan zur Installation beim Auftraggeber (GMP-Berater GMP Praxiswissen, Februar 2012.)

3.1.2.3 Installationsqualifizierungen (IQ)

Die Installationsqualifizierung wird nach der Lieferung der Ausrüstung am Aufstellort durchgeführt. Bei der Qualifizierung wird überprüft, ob die Ausrüstung in Bezug auf Identität, Installation, Richtlinienkonformität und Dokumentation den in der Designqualifizierung erstellten Anforderungen entspricht. Es gibt auch eine Möglichkeit, dass die Installationsqualifizierung beim Lieferanten vorgenommen werden kann.

(z.B. Wasseraufbereitungsanlage) 【6】

Die wichtigen Elemente für Installationsqualifizierung umfassen:

- ◆ Bestandsaufnahme und Inventarisierung der gelieferten Komponenten sowie Prüfung gegen DQ-Anforderungen; Kontrolle der Abnahme (FAT, SAT)
- ◆ Prüfung auf Vollständigkeit der in der DQ geforderten technischen Dokumentation
- ◆ Überprüfung der Montage auf Basis der Rohrleitungs- und Instrumentierungsschemata (R&I-Schemata) sowie Bestätigung der korrekten Durchführung
- ◆ Überprüfung der EMR-Installation (E/A-Prüfungen, Verdrahtungsprüfungen, Hardware Loop Tests)
- ◆ Überprüfung der Mess-, Steuer- und Regelungstechnik-Stellenliste (MSR-Liste) sowie der Kennzeichnung der qualitätsrelevanten Messstellen
- ◆ Überprüfung der Anschlüsse und der Anschlussparameter der Energie- und Medienversorgung
- ◆ Erstreinigung/Passivierung der Ausrüstung
- ◆ Soft- und Hardwarekomponenten identifizieren
- ◆ Erstellen einer Arbeitsanweisung für die Kalibrierung und Wartung der Ausrüstung
- ◆ Erstellen einer Arbeitsanweisung für die Reinigung bzw. Desinfektion/Sterilisation der Ausrüstung
- ◆ Erstellen einer Liste über sämtliche im Rahmen der IQ aufgetretenen Abweichungen mit Angabe der Verantwortlichen und Termine zur Beseitigung dieser Abweichungen (GMP-Berater GMP Praxiswissen, Februar 2012.)

3.1.2.4 Leistungsqualifizierung (PQ)

Leistungsqualifizierung ist eine dokumentierte Verifizierung, dass die Ausrüstung oder Anlage nach der Grundlage der genehmigten Prozessmethode effektiv und reproduzierbar funktioniert. Die Voraussetzung für die Durchführung der Leistungsqualifizierung ist der erfolgreiche Abschluss der Funktionsqualifizierung. Bei der Leistungsqualifizierung wird bestimmt, ob das Zusammenspiel der Einzelteile der Ausrüstung erfolgreich ist. Bei der PQ werden wie in der OQ die Akzeptanzkriterien formuliert und die Leistungstests durchgeführt. 【7】

3.1.2.5 Risikoanalysen

Bei der Qualifizierung ist die Risikoanalyse ein essenzieller Bestandteil. Um das identifizierte Risiko der Ausrüstung einschließlich ihrer Hard- bzw. Softwarekomponenten und alle potentiellen Risiken hinsichtlich der Auswirkungen auf Produktqualität und Sicherheit oder auf Bedienbarkeit zu vermeiden, wird eine Risikoanalyse durchgeführt. Je früher die Risikoanalyse durchgeführt wird, desto rechtzeitig werden die potentiellen Risiko vermeiden und aufgelöst. (Idealweise wird die Risikoanalyse bei Designqualifizierung erstellt.) 【8】

In Rahmen der Validierung eines Herstellungsprozesses werden alle Arbeitsschritte auf möglichen Risiken geprüft. Die Pharmaindustrie arbeitet überwiegend nach der FMEA-Methode (*Failure Mode and Effects Analysis*), um die Risiken zu bewerten und ermitteln. Diese Methode bezieht sich auf die Risikoprioritätszahl, die wird aus den folgenden Punkten gebildet.

- Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Risikos (A)
- Bedeutung des Risikos/Einflusses für das Produkt (B)
- Entdeckung des Risikos (E)

$$\text{Risikoprioritätszahl (RPZ)} = A \times E \times B$$

Formel 1 Berechnung von Risikoprioritätszahl

A (hoch = „10“ bis gering = „1“)

E (gering = „10“ bis hoch = „1“)

B (hoch = „10“ bis gering = „1“).

Eine höhere Prioritätszahl hat in der Bearbeitung immer Vorrang vor einer niedrigeren. Jedes Unternehmen muss sich Regeln für die Vergabe der Zahlen und Definitionen für die zu ergreifenden Maßnahmen geben. (GMP-Berater, Februar 2012.)

3.2 Anforderungen an gereinigtes Wasser nach Ph.Eur 8.0

3.2.1 Definition von gereinigtem Wasser

Gereinigtes Wasser ist, außer in begründeten und zugelassen Fällen, für die Herstellung von Arzneimitteln bestimmt, die weder steril noch Pyrogenfrei sein müssen. (Europäisches Arzneibuch 8.0, 2014)

3.2.2 Prüfung auf Mikroorganismen

Während der Herstellung und Lagerung werden geeignete Maßnahmen ergriffen, um die Mikroorganismen im Wasser zu kontrollieren und zu überwachen. Durch die Bestimmung der Grenzwerte wird die unerwünschte Änderung erkannt. Das Wasser wird auf R2A Agar beimpft, um die Menge der Mikroorganismen zu bestimmen. Der Agar besteht aus Hefeextrakt, Proteosepepton, Caseinhydrolysat, Glucose, Stärke, Kaliummonohydrogenphosphat wasserfreies Magnesiumsulfat Natriumpyruvat Agar und gereinigtem Wasser. Dieses Nährmedium wird im Autoklav 15 min bei 121 °C, 2 bar sterilisiert. Das hergestellte gereinigte Wasser wird durch Isotonische Kochsalzlösung verdünnt und die Verdünnungsreihe auf R2A Agar beimpft. Anhand von [Anhang 1](#) kann man die wachstumsfördernden Eigenschaften der Mikroorganismen auf R2A-Agar wissen. In der Regel soll die Gesamtkeimzahl weniger als 100 KBE je Milliliter sein. 【9】

3.2.3 Nachweis von organischen Kohlenstoffen oder oxidierbaren Substanzen

Durch die Bestimmung der Menge der organischen Kohlenstoffe oder der oxidierbaren Substanzen kann man die Qualität von Wasser, das im pharmazeutischen Gebiet angewendet wird, überprüfen. Organische Kohlenstoffe werden durch Oxidation zu Kohlendioxid umwandelt. Durch Messung von Kohlendioxid wird die Menge der organischen Kohlenstoffe bestimmt. Das verwendete Messgerät muss die organischen und anorganischen Kohlenstoffe unterscheiden. Anorganische Kohlenstoffe sind als Carbonat im Wasser. Die Menge der organischen Kohlenstoffe wird entweder durch

Subtraktion der Menge der anorganischen Kohlenstoffe aus den Gesamtkohlenstoffen, oder durch die Abtrennung der anorganischen Kohlenstoffe berechnet. Der Grenzwert der organischen Kohlenstoffe und oxidierbaren Substanzen ist 0,5 mg/l. 【10】

Im europäischen Arzneibuch beschreibt man zwei Methoden, durch die man die organischen Kohlenstoffe prüfen kann.

Die Messung kann mit einem in Reihe installierten Gerät durchgeführt werden, oder durch eine andere Weise nachgewiesen werden. 100 ml hergestelltes gereinigtes Wasser wird mit 10 ml verdünnte Schwefelsäure und 0,1 ml Kaliumpermanganat-Lösung (0,02 mol/l) gemischt. Die Mischung wird bis zum Sieden erhitzt und 5 min gekocht. Wenn die Lösung noch schwach rosa bleibt, hat das hergestellte gereinigte Wasser oxidierbare Substanzen weniger als 0,5 mg/L, das heißt, dass die Anforderung der Menge von organischer Kohlenstoff oder oxidierbare Substanzen im Ph. Ehr 8.0 entsprechen wird. 【11】 Die verdünnte Schwefelsäure wird wie folgt hergestellt: 60ml Wasser R werden mit 5,5 ml Schwefelsäure R versetzt und nach dem Erkalten mit Wasser R zu 100 ml verdünnt. Die Konzentration von verdünnter Schwefelsäure ist 98 g/l. 【12】

3.2.4 Messung der Leitfähigkeit

Um die Leitfähigkeit zu messen, wird eine Leitfähigkeitsmesszelle benutzt. Die Leitfähigkeitsmesszelle besteht aus Elektroden und Zellkonstante. Die Elektroden bestehen in der Regel aus rostfreiem Stahl. Die Zellkonstante wird im Allgemeinen vom Hersteller zertifiziert. Die Systemkalibrierung erfolgt durch eine oder mehrere geeignete Kalibrierlösungen, deren Genauigkeit ist 3% Prozent der gemessenen Leitfähigkeit plus 0,1 $\mu\text{S}/\text{cm}$ ist. Außer der Systemkalibrierung wird die Konduktometerkalibrierung durchgeführt. Die Messzelle wird abgetrennt. Im benutzten Messbereich erfolgt die Kalibrierung durch Präzisionswiderstände oder durch eine gleichwertige

Ausstattung, die Messunsicherheit von höchstens 0,1 Prozent des zertifizierten Wertes hat. Die Leitfähigkeit ist abhängig von der Temperatur. Die Anforderungen der Leitfähigkeit im Europäischen Arzneibuch werden im [Anhang 2](#) dargestellt. Die Temperaturmessung lassen ± 2 °C Abweichung zu. 【13】 Wenn die Ergebnisse nicht höher als die folgende Werte in der Tabelle sind, entspricht die Substanz der Anforderung der Leitfähigkeit.

3.3 Wasserdestillierapparaturen

3.3.1 Grundlage

Der Gerätehersteller ist GFL (Gesellschaft für Labortechnik mbH).

GFL-Wasserdestillierapparatur gibt es in Unterschiedlichen Typen: Typen 2002, 2004, 2008 und 2012 mit Vorratsgefäß. Der in der Firma Anthroposan Homöopharm Produktionsgesellschaft mbH benutzte Apparat ist der Typ 2004. Durch den Apparat hergestelltes Destillat ist hoch rein, keim- und pyrogenfrei und hat einen sehr niedrigen Leitfähigkeit (ca. $2,3 \mu\text{S}/\text{cm}$ bei 25 °C). Das Destillat entspricht der Anforderung der DAB-Vorschriften und den Bestimmungen internationaler Pharmakopöen. (Bedienungs-Anleitung, Wasserdestillierapparate 2002-2012).

Das gereinigte Wasser wird aus deionisiertes Wasser hergestellt. Das deionisierte Wasser wird über einen Ionenaustauscher gewonnen. Der Ionenaustauscher ist dem Destillierapparat vorgeschaltet, um ein schnelles Verkalken der Destillierblase zu verhindern.

3.3.2 Aufbau des Wasserdestillierapparates

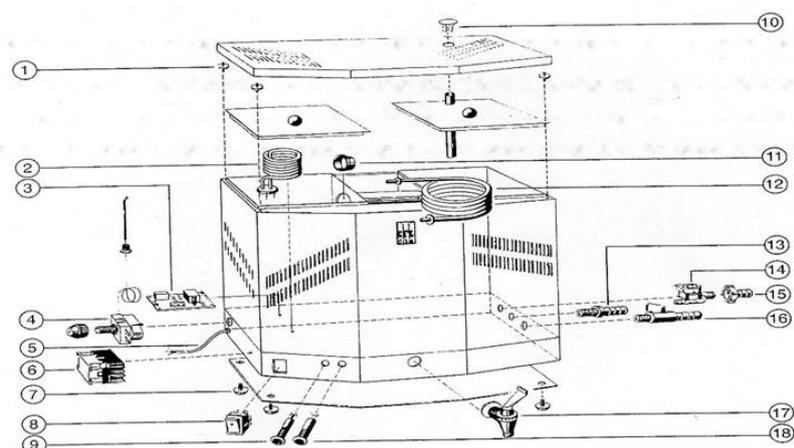


Abb. 3 Struktur des Wasserdestillierapparates

- ① Deckelführung
- ② Rohrheizkörper
- ③ Elektronischer Niveauregler
- ④ Wassermangelsicherung
- ⑤ Netzkabel
- ⑥ Schaltschutz
- ⑦ Gehäusefuß
- ⑧ Hauptschalter
- ⑨ LED Signallampe rot
- ⑩ Staubschutzabdeckung
- ⑪ Profildichtschnur
- ⑫ Kühlschlange
- ⑬ Schlauchtülle für Kühlwasser
- ⑭ Mengenregler
- ⑮ Verschraubung
- ⑯ Schlauchtülle
- ⑰ Destillatauslauf
- ⑱ LED Signallampe gelb

Die Technischen Daten werden durch den [Anhang 3](#) dargestellt.

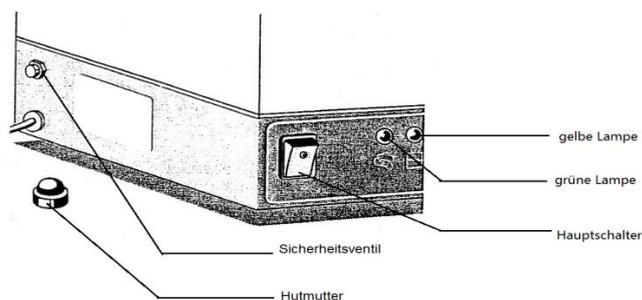


Abb. 4 Skizze des Wasserdestillierapparates

Das Ger ä t kann nicht nur auf den Tisch bedient werden, sondern auch an die Wand montiert. An der Rückseite des Wasserdestillierapparates befinden sich zwei Schl ü ssel öcher für die Wandaufh ä ngung. Das Ger ä ttyp 2004 hat den Schraubenabstand von 48 cm. Die Betriebsspannung muss mit der Netzspannung übereinstimmen.

3.3.3 Wasseranschlüsse

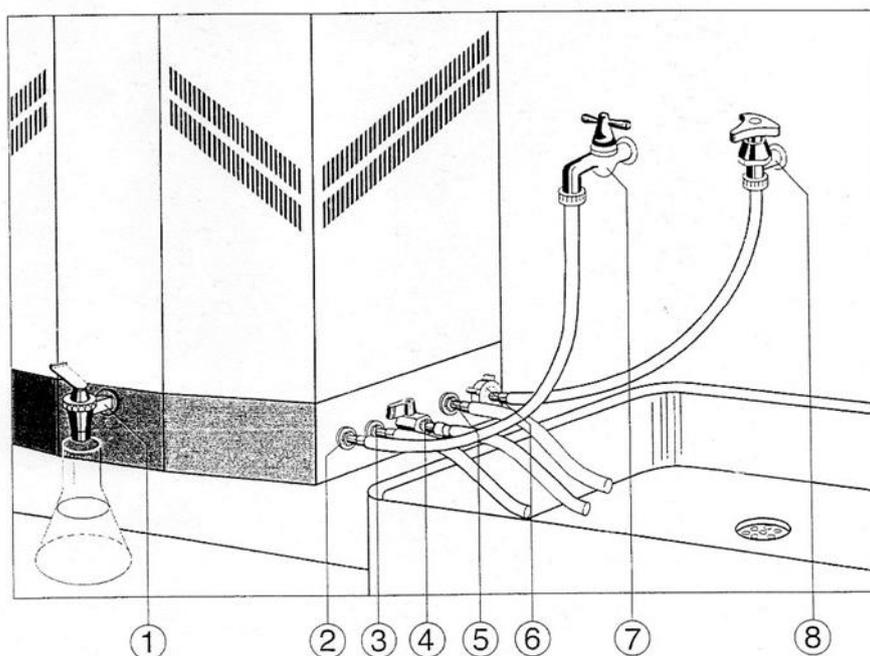


Abb. 5 Schlauchverbindungen vom Wasserdestillierapparat

Alle Schl ü che werden nach dem oben gezeigtem Bild verbunden.

- ① Destillatentnahme (Innendurchmesser von ca. 15 mm)
- ② Zulauf getrennte Wasserzufuhr (Innendurchmesser von 12,7 mm)

- ③ Ablauf getrennte Wasserzufuhr (Innendurchmesser von 19 mm)
- ④ Entleerung der Destillierblase
- ⑤ Kühlwasserablauf
- ⑥ Rohwasserzulauf
- ⑦ Wasserhahn für Kühlwasserversorgung
- ⑧ Wasserhahn für die behandelte Wasserversorgung

Die Schläuche für Wasserzufuhr und Wasserablauf gehören nicht zum Lieferumfang. Die Schläuche sollen mit einer Schlauchschelle gesichert werden. Die Destillatentnahme befindet sich an der Frontseite. Der Kunststoffhahn kann die Geschwindigkeit des Wasserablaufs kontrollieren. Das destillierte Wasser fließt aus dem Wasserdestillierapparat mit über 50 °C. Man soll die Verbrühungsgefahr verhindern. Die getrennte Speisung ② wird als die Wasserzufuhr in die Destillierblase benutzt. Die Geschwindigkeit des Durchflusses ist normal 0,5 l/min. Aber vor der Erstinbetriebnahme muss der Wasserdestillierapparat von Hand mit Wasser gefüllt. Wenn das Wasser im Wasserdestillierapparat mehr als bestimmte Tiefe hat, fließt das überflüssige Wasser durch ③ ab. Mit ④ kann ein Schlauch verbunden werden, um der Destillierblase bei Reinigungs- oder Wartungsarbeit zu entleeren, oder um die Apparate anzuschließen. Die mit ④ und ⑤ verbindenden Schläuche sind auch heiß. Man muss die Verbrühungsgefahr beachten! Der Rohwasserzulauf versorgt den Destillierapparat über ein Magnetventil mit Wasser. Der Schlauchanschluss muss über einen absperrbaren Wasseranschluss mit der Hauswasseranlage verbunden werden.

3.3.4 Wartung, Pflege und Beseitigung von Betriebsstörungen

Da sich im Wasser Ca^{+2} , Mg^{+2} und andere Ionen befinden, entstehen in der Destillierblase Kalkablagerungen. Nach einiger Zeit wird die Kalkablagerung durch Kalklösungsmittel befreit. Das Kalklösungsmittel besteht aus 10% Ameisensäure, 10% Essigsäure und 80% destilliertem Wasser. Man setzt das Kalklösungsmittel in der Destillierblase bis die Grenze der Kalkablagerung und heizt es auf $70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Das Entkalkungsmittel soll 30 min in der Destillierblase einwirken.

Der Reaktionsform ist:



Danach läuft das Kalklösungsmittel durch den schwarzen Kunststoffhahn ab. Die Destillierblase wird mit Wasser mehrmals gespült. Nach der Entkalkung kann der erste Liter des hergestellten Destillates nicht benutzt werden, da sich im Wasser die Reste des Kalklösungsmittels befinden.

4 Praktischer Teil

4.1 Grundlagen

Die Qualifizierung des Wasserdestillierapparats enthält DQ, IQ, OQ und PQ. Für Durchführung von DQ, IQ und OQ des Wasserdestillierapparats brauchen nur visuelle Kontrollen. Aber in der PQ wird die Qualität des hergestellten Wassers überprüft. Nach GMP und Europäischem Arzneibuch werden die Leitfähigkeit, die Keimzahlen und den TOC-Wert gemessen. Deshalb sollt man die folgenden Praktika durchführen. Alle in den folgenden Versuchen verwendete Substanzen und Chemikalie werden als Liste im [Anhang 4](#) angezeigt.

4.2 Verwendete Geräte

- Mikroprozessor-Taschen-Konduktometer Modell LF 96
- Dampfsterilisator Laborklav 25 V von SHP Steriltechnik AG
- Brutschrank der Firma MEMMERT
- Analysewaage der Firma Sartorius
- Normalwaage der Firma Sartorius
- Sicherheitswerkbank LABGARD Energy Saver NU-437-300E
- Pipetten (1000 µml, 100 µml)

4.3 Durchführung

4.3.1 Leitfähigkeitprüfung

4.3.1.1 Vorstellung von dem Leitfähigkeitsgerät

Hier wird Mikroprozessor-Taschen-Konduktometer LF96 benutzt, und die technische Daten von dem Gerät wird in [Anhang 5](#) gezeigt.



Abb. 6 Leitfähigkeitsgerät

4.3.1.2 Kalibrierung des Gerätes

Vor der Inbetriebnahme muss das Gerät kalibriert, damit das Messen von Leitfähigkeit des Wassers genau durchgeführt wird.

1) Herstellung der KCl-Kalibrierungslösung

Bei der Herstellung wird KCl benutzt. Mit Hilfe der Feinwaage wird 7,452 g KCl genau gewogen. Dann fügen KCl in eine Flasche (100 ml). Durch Messzylinder (50 ml) wird 100 ml Milli-Q Wasser (Das Wasser wird von Milliporeanlage aus dem Labor hergestellt) genau geholt und in die Flasche gegeben und aufgelöst. Es wird eine 1 mol/l KCl-Lösung ($M = 74.55 \text{ g/mol}$) hergestellt. Anschließend wird durch Verdünnung

von 1 mol/l KCl-Lösung die andere Kalibrierungslösung hergestellt. Bei der Verdünnung wird 10 ml Originallösung in 90 ml Milli-Q Wasser eingefügt.

Tabelle 1: Konzentration der Kalibrierungslösung

Kalibrierungslösungen(KCl)	1 mol/l	0,1 mol/l	0,01 mol/l	0,001 mol/l
----------------------------	---------	-----------	------------	-------------

2) Durchführung der Kalibrierung



Abb. 7 Kalibrierung des Gerätes

Das Messergebnis der Leitfähigkeitsmessungen hängt sich direkt von Geometrie der Leitfähigkeitsmeßzellen ab. So muss vor dem Messen das Gerät eingestellt. Nach der Geometrie von Leitfähigkeitsmeßzellen von dem Gerät wird die Zellenkonstante auf 0,609/cm eingestellt. Dann werden die Leitfähigkeiten von allen Probelösungen bei 25 °C gemessen. Wenn der Leitfähigkeit sich im Display nicht mehr ändert, wird der Messwert aufgeschrieben.

3) Leitfähigkeitsmessen von dem hergestellten Wasser

Nach der Kalibrierung des Gerätes wird die Prüfung auf der Leitfähigkeit für das hergestellte Wasser durchgeführt. Durch die Prüfung wird bestimmt, ob der Leitfähigkeit des von dem Gerät hergestellten Wassers der in Europäischen Arzneibuch vorgeschriebenen Standards entspricht. Die Messung wird wie oben gezeigt durchgeführt.

4.3.2 Prüfung auf Mikroorganismen

4.3.2.1 Grundlagen

1) Gesamtkeimzahl (KBE/ml)

Gesamtkeimzahl zeigt eine unspezifische Größe der Mikroorganismen in der Probe. Sie wird durch die Zahl der Mikroorganismenkolonien bestimmt, die auf einem für diesen Zweck normierten Agar-Nährboden bei einer geregelten Bebrütungstemperatur entstehen. Der Nährboden geeignet sich am besten für verschiedene Mikroorganismen, nicht nur aktive Stadien, sondern auch Ruhestadien.

$$\text{Gesamtkeimzahl} = \text{Koloniezahl} \times \text{Verdünnungsfaktor} \times 10$$

Formel 2 Berechnung von Gesamtkeimzahl

2) Festlegung von Warn- und Aktionslimits

Aktionsgrenzen zeigen eine Abweichung von der erforderlichen Qualität des Wassers an. Warngrenzen zeigen eine Abweichung von der normalerweise produzierten Qualität an. Die Warngrenzen sollten mit der erforderlichen Qualität übereinstimmen. Aktionsgrenzen sollten die Anforderungen der Monographien entsprechen. Die Warngrenze entspricht den Möglichkeiten der Wasseraufbereitungsanlage.

Bei der Bestimmung der Warngrenzen soll man beachten, dass die Warngrenzen die Abweichungen von den normalerweise produzierten Werten widerspiegeln. Das Europäische Arzneibuch zeigt die Aktionsgrenzen. Die Warngrenzen werden durch folgende Formel berechnet.

$$\text{WG} = C + 3\sqrt{C}$$

Formel 3 Berechnung der Warngrenze

C = Durchschnitt aller Messungen

4.3.2.2 Herstellung der Nährmedien

In diesem Praktikum wird 1 l R2A-Agar hergestellt. Nach der Bedienungsanleitung wiegt man 18,1 g Fertigmischung. Die Fertigmischung mischt mit 1 l Wasser in eine Flasche. Die Flasche wird im Autoklav bei 121 °C, 2 bar 15 min sterilisiert. Anschließend gießt man die Nährmedien in den Petrischalen. Nach der Abkühlung werden die Nährmedien starr.

4.3.2.3 Herstellung der Verdünnungsreihe

Um die Verdünnungsreihe durchzuführen sollt man zuerst isotonische Kochsalzlösung herstellen. Die isotonische Kochsalzlösung ist 0,9% NaCl-Lösung. Isotonische Kochsalzlösung hat gleichen osmotischen Druck wie Blut.

Man füllt 1 ml hergestelltes Wasser im Rörchen mit 9 ml NaCl-Lösung. Das originale hergestellte Wasser wird Zehnfaktor verdünnt. Mit diese Weise werden die originalen hergestellte Wasser von vier Proben mit 0,9% NaCl-Lösung von 10^{-1} bis 10^{-3} verdünnt. Anschließend pipettiert man aus dem Verdünnungsrörchen 0.1 ml Lösung auf die Agarplatte. Diese Lösung spatelt man mit einem Drigalski Spatel aus. Die Verdünnungsreihe sind im folgenden Bild zu sehen.

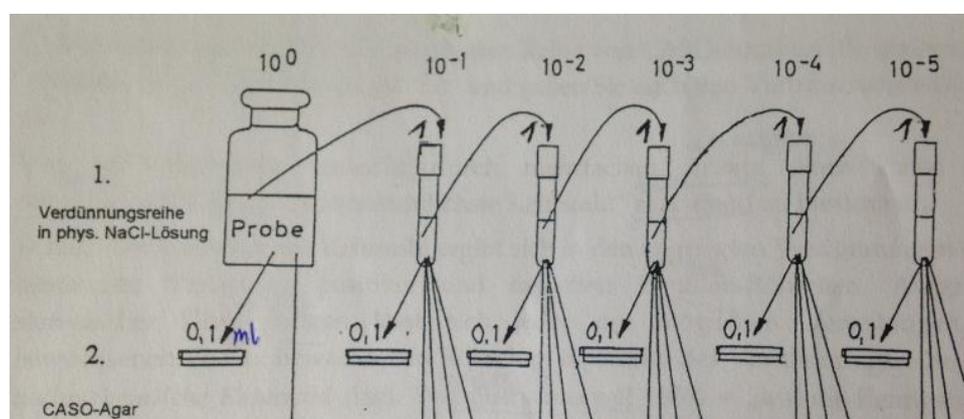


Abb. 8 Verdünnungsweise

Die Probe 1 wird am 29.05.2015, Probe 2 wird am 12.06.2015 produziert. Für jede Probe wird eine Doppelbestimmung mit der Verdünnungsreihe und Beimpfung durchgeführt.

Um die Prüfbedingungen zu verifizieren, wird eine Prüfung mit einer negativen Kontrolle durchgeführt, bei deren Herstellung die zu prüfende Zubereitung durch das gewählte Verdünnungsmittel ersetzt wurde. Mikrobielles Wachstum darf nicht nachweisbar sein. 【 14 】

Die beimpften Petrischalen und die negative Kontrolle werden in Brutschrank bei 37 °C bebrütet. Nach 48 Stunden wertet man die Platten aus.

4.3.3 TOC-Wert

Der gesamte organische Kohlenstoff oder TOC-Wert (englisch total organic carbon) ist ein Summenparameter in der Wasser- und Abwasseranalytik und gibt die Summe des gesamten organischen Kohlenstoffs in einer Wasserprobe an. Er ist das Maß für die organische Verunreinigung der Probe.

(https://de.wikipedia.org/wiki/Gesamter_organischer_Kohlenstoff, 25.07.2015, Abfrage von 26.07.2015)

Im Europäischen Arzneibuch beschreibt die Methode, mit der die Menge der gesamten organischen Kohlenstoffe oder oxidierbare Substanzen bestimmt werden.

Im Praktikum setzt man 10 ml verdünnter Schwefelsäure R und 0,1 ml 0,02 mol/l Kaliumpermanganat-Lösung in 100 ml hergestelltes Wasser. Die Mischung wird 5 min lang zum Sieden erhitzt.

5. Ergebnisse und Diskussion

5.1 Messdaten der Leitfähigkeit

Durch den in der 4.3.1.2 durchgeführten Versuch von der Kalibrierung des Geräts werden die in der folgenden Tabelle die Ergebnisse gezeigt.

Tabelle 2: Ergebnis der Leitfähigkeitswerte von den hergestellten Standardlösungen (KCl)

Standardlösung (mol/l)	Leitfähigkeit (mS/cm)	Temperatur (°C)
1	111,7	25,5
0,1	12,90	25,4
0,01	1,415	25,5
0,001	0,148	25,3

Ist der Leitfähigkeit nach dem Steigen von Temperatur trotz größer, ist eine Abweichung bei der Temperatur (von $\pm 0,5$ °C) bei der Prüfung zugelassen. In einem Diagramm kann man die Identität zwischen der Leitfähigkeit der Kalibrierungslösung und dem vorgeschriebenen Leitfähigkeit zu bestimmen.

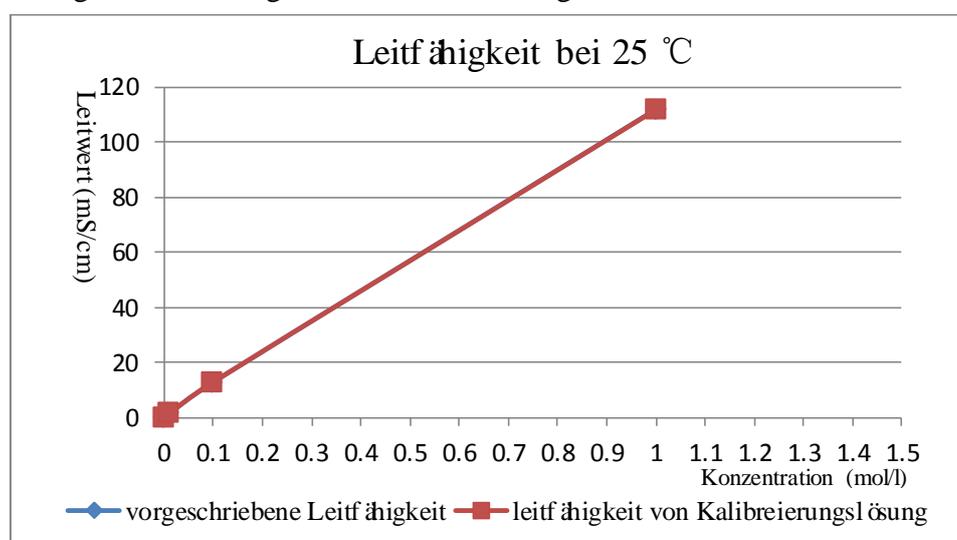


Abb. 9 Verhältnis zwischen der Konzentration und der Leitfähigkeit von KCl-Lösung

Das Grafik beschreibt das Verhältnis zwischen der Konzentration und der Leitfähig-

keit von der KCl-Lösung bei 25 °C. Die rote Linie bezieht sich auf der im [Anhang 6](#) vorgeschriebenen Wert. Die blaue Linie bezieht sich auf dem im Kalibrierungsversuch gemessenen Werten. Aus der Grafik kann man sehen, dass die beiden Linien sich miteinander decken. Ist die Kalibrierung des Geräts erfolgt, kann man mit dem Gerät Versuche durchführen.

Danach werden die Leitfähigkeiten von dem Produkt (Destillate) gemessen, dann ergibt:

Tabelle 3: Leitfähigkeit der Destillate

Probe	Leitfähigkeit ($\mu\text{S}/\text{cm}$)	Temperatur ($^{\circ}\text{C}$)
Destillat 1	1,57	24,7
Destillat 2	1,62	25

Beide Leitfähigkeiten sind kleiner als 5,1 $\mu\text{S}/\text{cm}$ bei 25 °C. Die im Anhang 2 vorgelegte Tabelle zeigt die Messwerte aus hergestelltem Wasser.

5.2 Gesamtkeimzahl

Nach der Berührung der Nährmedien, die im praktischen Teil 4.3.2 beimpft werden, erhält man die folgenden Ergebnisse.

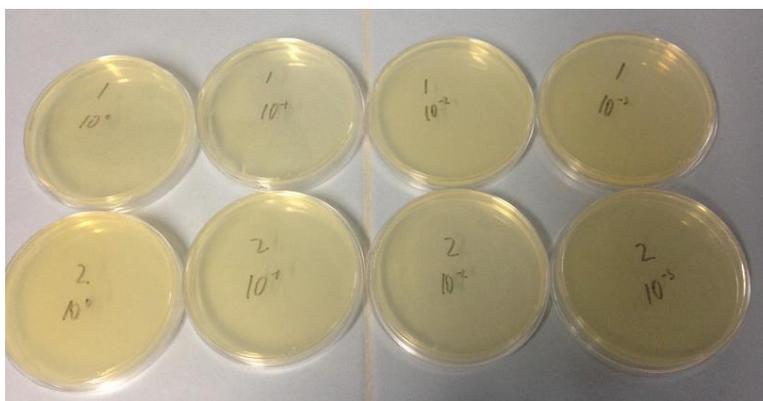


Abb. 10 Ergebnis der Probe 1

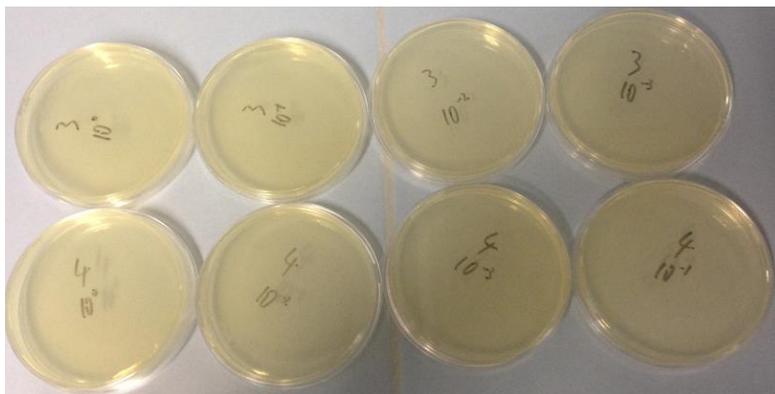


Abb. 11 Ergebnis der Probe 2

Die Gesamtkeimzahlen der Proben werden in folgende Tabelle dargestellt.

Tabelle 4: Gesamtkeimzahlen der Proben

Verdünnungsreihe Probe	10^0	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}
Probe 1	0	0	0	0
	0	0	0	0
Probe 2	0	0	0	0
	0	0	0	0

Aus diesem Bilde und der Tabelle kann man beurteilen, dass sich auf dem CASO-Agar keine Kolonie befindet. Die Gesamtkeimzahlen für jede Proben sind 0. Durch die Formel kann man berechnen, dass die Warngrenzen 0 ist. In der Betriebsanleitung wird angezeigt, dass die Produkte keim- und pyrogenfrei sind. Im Europäischen Arzneibuch sind Aufgaben über die Gesamtkeimzahl in gereinigtem Wasser—meistens 100 KBE/ml. Die Aktionsgrenze des Wassers entspricht der Anforderung des Europäischen Arzneibuchs und die Warngrenze des Wassers passt an sich der Betriebsanleitung an.

5.3 TOC-Wert

Im unteren Foto kann man erkennen, wie die Mischung nach praktischem Teil 4.3.2 erhitzt wird.



Abb. 12 Ergebnis der Messung von dem TOC-Wert

Nach der Erhitzung bleibt die Lösung Rosa. Nach dem Europäischen Arzneibuch kann man beurteilen, dass in der Probe die gesamten organischen Kohlenstoffe oder oxidierbare Substanzen weniger als 0,5 mg/l sind. Der TOC-Wert entspricht die Anforderung des Europäischen Arzneibuchs.

5.4 Qualifizierungspläne und –Protokolle 【15】

Anthroposan Homöopharm Produktionsgesellschaft mbH	Qualifizierungspläne und –Protokolle des GFL-Wasserdestillierapparat 2004	Seite 1 von 20
---	--	----------------

Qualifizierungsplan und Qualifizierungsprotokoll des GFL-Wasserdestillierapparat 2004

Erstellt am: _____ Unterschrift: _____

Geprüft am: _____ Unterschrift: _____

Leitung QS: _____ Unterschrift: _____

Genehmigung am: _____ Unterschrift: _____

Ersetzt Ausgabe vom: erste Ausgabe	erstellt am:	gültig ab:	genehmigt:
---------------------------------------	--------------	------------	------------

Anthroposan Homöopharm Produktionsgesellschaft mbH	Qualifizierungspläne und -Protokolle des GFL-Wasserdestillierapparat 2004	Seite 2 von 20
---	--	----------------

5.4.1 Designqualifizierung

5.4.1.1 Bezeichnung des Gerätes

GFL-Wasserdestillierapparate 2004



Abb. 13 Ansicht des Wasserdestillierapparates

Ersetzt Ausgabe vom: erste Ausgabe	erstellt am:	gültig ab:	genehmigt:
---------------------------------------	--------------	------------	------------

Anthroposan Homöopharm Produktionsgesellschaft mbH	Qualifizierungspläne und –Protokolle des GFL-Wasserdestillierapparat 2004	Seite 3 von 20
---	--	----------------

5.4.1.2 Ziel der Designqualifizierung

Durch Designqualifizierung kann man beurteilen, ob die Anforderungen des Pflichtheftes im Lastenheft vorhanden sind. Die Risiken werden durch Risikoanalyse vermieden oder vermindert. Die Risikoanalyse soll möglichst früh durchgeführt werden, so dass man die Qualifizierung durchführen kann.

5.4.1.3 Lastenheft und Pflichtheft

Lastenheft ist der erste Prüfungsschritt in der Designqualifizierung. Das Lastenheft beschreibt die Anforderungen des Betreibers. Die Anforderungen werden in technische Spezifikationen im Pflichtenheft übersetzt.

Da der Wasserdestillierapparat vorhanden ist, spielen das Lastenheft und Pflichtheft keine Rolle. Die Designqualifizierung wird nicht durchgeführt.

5.4.2 Installationsqualifizierung

5.4.2.1 Ziele der Installationsqualifizierung

Hier wird geprüft, ob die Anlage in Bezug auf Identität, Installation, Richtlinienkonformität und Dokumentation den in der Designqualifizierung erstellten Anforderungen entspricht.

Ersetzt Ausgabe vom: erste Ausgabe	erstellt am:	gültig ab:	genehmigt:
---------------------------------------	--------------	------------	------------

Anthroposan Homöopharm Produktionsgesellschaft mbH	Qualifizierungspläne und –Protokolle des GFL-Wasserdestillierapparat 2004	Seite 4 von 20
---	--	----------------

5.4.2.2 Prüfpläne

In dem Plan wird der einzelne Punkt zur Prüfung der Installation der Anlage aufgelistet.

Tabelle 5: Prüfplan

Prüfplan IQ			
GFL-Wasserdestillierapparat 2004			
Lfd. Nr.	Prüfgegenstand	Prüfmerkmal	Akzeptanzwert inkl. der zulässigen Abweichung
Dokumentation			
1	Anlagedokumentation	Vorhandensein	Die Dokumente sind an den Ablageorten und in der Dokumentenliste vorhanden
2	Bedienungsdokumentation	Vorhandensein	Die Dokumente sind an den Ablageorten und in der Dokumentenliste vorhanden
3	Wartung- und Instandhaltungsdokumentation	Vorhandensein	Die Dokumente sind an den Ablageorten und in der Dokumentenliste vorhanden
Installationskontrolle			
4	Entleerbarkeit des Systems	Vorhandensein	Das gesamte System ist entleerbar, d.h.: 1. definiertes Gefälle in Richtung Entleerung vorhanden. 2. keine Toträume 3. Entleerungsventile sind an der Seite der Anlage

Ersetzt Ausgabe vom: erste Ausgabe	erstellt am:	gültig ab:	genehmigt:
---------------------------------------	--------------	------------	------------

Anthroposan Homöopharm Produktionsgesellschaft mbH	Qualifizierungspläne und –Protokolle des GFL-Wasserdestillierapparat 2004	Seite 5 von 20
---	--	----------------

5	Gesamtsystem	zugänglich	Die Anlageninstallation ist so montiert, dass eine gute und gefahrlose Zugänglichkeit für Wartungs- und Instandhaltungsarbeiten und Probeentnahme gewährleistet ist.
6	Stücklist	Übereinstimmung	Die Anlagenkomponenten und Einbauteile stimmen mit der Stückliste überein.
7	Behälter	1. Entleerbarkeit	Entleerbar
		2. Sicherheit	Ausgerüstet mit einer Wassermangelsicherung
		3. Abblasedruck	Abblasedruck durch die Löcher auf der Decke durchgeführt
		4. Integrität des Wassersystems	Wartungs- und Reparaturarbeiten sind möglich (in-/offline) ohne Beeinträchtigung der Integrität des Wassersystems
		5. Kondensanzsammmlung	In den Be- und Entlüftungsleitungen, sowie in den Filtern kann sich kein Kondensat sammeln.
		6. Füllstandsüberwachung	Behälter ist füllstands überwacht.

Ersetzt Ausgabe vom: erste Ausgabe	erstellt am:	gültig ab:	genehmigt:
---------------------------------------	--------------	------------	------------

Anthroposan Homöopharm Produktionsgesellschaft mbH	Qualifizierungspläne und –Protokolle des GFL-Wasserdestillierapparat 2004	Seite 6 von 20
---	--	----------------

8	Probenahmenvorrichtungen	Übereinstimmung	An folgenden Stellen muss eine Probenahme möglich sein: <ul style="list-style-type: none"> ● hinter dem Behälter ● nach dem Austritt aus der Destillationsanlage
Umgebungsbedingungen			
9	Aufstellen des Geräts	Übereinstimmung	1. in Innenräumen aufstellen 2. Gestell: 40 cm x 55 cm, stabil Tragkraft mindestens 50 kg
10	Stromversorgung	Übereinstimmung	230 V +/- 10%, 50...60 Hz, 1,5 kW Schutzkontaktstecker
11	Wasserversorgung	Übereinstimmung	Durchflussmenge (0,5 l/Min)
Verbindung			
12	Lösbare Verbindung	Mangelfreiheit	Die Verbindung ist mangelfrei und dicht ausgeführt

5.4.2.3 Prüfprotokoll

Die Überprüfung in der oben Tabelle gezeigten Prüfpunkte kann durch visuelle Kontrolle erfolgen. Und die Durchführung der Prüfung von diesen Punkten wird mit einem Prüfprotokoll dokumentiert.

Ersetzt Ausgabe vom: erste Ausgabe	erstellt am:	gültig ab:	genehmigt:
---------------------------------------	--------------	------------	------------

Anthroposan Homöopharm Produktionsgesellschaft mbH	Qualifizierungspläne und –Protokolle des GFL-Wasserdestillierapparat 2004	Seite 7 von 20
---	--	----------------

Tabelle 6: Prüfprotokoll von IQ

Firmennamen:	Prüfprotokoll IQ	Qualifiz. -Nr. 001
Montage und Beurteilung (GFL-Wasserdestillierapparat 2004)		
1. Prüfobjekt		
<ul style="list-style-type: none"> ● Anlagedokumentation ● Bedienungsdokumentation ● Wartung- und Instandhaltungsdokumentation ● Gesamtsystem ● Stücklist ● Behälter ● Probenahmenvorrichtungen ● Aufstellen des Geräts ● Stromversorgung ● Wasserversorgung ● Lösbare Verbindung 		
2. Testbeschreibung		
<ul style="list-style-type: none"> ● Visuelle Kontrolle, ob die entsprechende Dokumentationen vorhanden sind und der Aufstellort geeignet für das Gerät ist. ● Prüfung durch Einschalten des Gerätes, ob die Verbindungen zwischen Schläuche und Wasseranschlüsse erfolgen und die Wasser- und Stromversorgung mit dem Gerät übereinstimmt. 		

Ersetzt Ausgabe vom: erste Ausgabe	erstellt am:	gültig ab:	genehmigt:
---------------------------------------	--------------	------------	------------

Anthroposan Homöopharm Produktionsgesellschaft mbH	Qualifizierungspläne und –Protokolle des GFL-Wasserdestillierapparat 2004	Seite 8 von 20
---	--	----------------

3. Akzeptanzkriterium		
Alle Dokumentationen sind vorhanden.		
Alle Messstelle stimmt mit den vorgeschriebenen Standards überein.		
4. Istwert		
Folgende Messstelle nach Akzeptanzkriterium	in Ordnung	nicht in Ordnung
Alle Schlauchverbindungen	ja	
Wasserversorgungen in der Destillierblase	ja	
Entleerung des Wasser aus der Destillierblase	ja	
Entnahme der Destillate aus dem Vorratstanks	ja	
Zulauf und Ablauf von Kühlwasser	ja	
Stromversorgung	ja	
Aufstellort	ja	
5. Prüfergebnisse		
akzeptiert	ja	
nicht akzeptiert		
6. Bemerkungen und Abweichungen		
keine Bemerkung und Abweichung		

Ersetzt Ausgabe vom: erste Ausgabe	erstellt am:	gültig ab:	genehmigt:
---------------------------------------	--------------	------------	------------

Anthroposan Homöopharm Produktionsgesellschaft mbH	Qualifizierungspläne und –Protokolle des GFL-Wasserdestillierapparat 2004	Seite 9 von 20
---	--	----------------

7. Genehmigungen		
Namen, Funktion	Datum	Unterschrift
Protokollhersteller	29.05.2015	
Protokollfreigabe	29.05.2015	
Prüfungsdurchführende	29.05.2015	
Freigabe der Durchführung	29.05.2015	

5.4.3 Funktionsqualifizierung

5.4.3.1 Ziel der Funktionsqualifizierung

Die Ausrüstung und die Funktion der Wasseranlage im Rahmen der allgemein festgelegten Prozessparameter werden durch Funktionsqualifizierung überprüft. Es bedeutet, dass in der Funktionsqualifizierung nicht nur die reine Funktion, sondern auch alle erlaubten Zustände der Anlage geprüft werden.

Ersetzt Ausgabe vom: erste Ausgabe	erstellt am:	gültig ab:	genehmigt:
---------------------------------------	--------------	------------	------------

Anthroposan Homöopharm Produktionsgesellschaft mbH	Qualifizierungspläne und –Protokolle des GFL-Wasserdestillierapparat 2004	Seite 10 von 20
---	--	-----------------

5.4.3.2 Prüfplan

Tabelle 7: Prüfplan von OQ

Prüfplan OQ			
GFL-Wasserdestillierapparat 2004			
Lfd. Nr.	Prüfgegenstand	Prüfmerkmal	Akzeptanzwert inkl. der zulässiger Abweichungen
Betriebsbereitschaft der Anlage			
1	Funktionsprüfung des Wärmetauschers	Übereinstimmung	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Einbaurichtung stimmt mit Strömungsrichtungen überein ➤ Errechnete Wärmeübertragung stimmt mit erreichter Produkttemperatur überein
2	Funktionsprüfung der Destillatentnahme	Funktion	Die Destillatentnahme lassen sich zu 100% öffnen und schließen
3	Funktionsprüfung des Hauptschalters	Funktion	Der Hauptschalter kontrolliert die Strömungsschaltung. Nach dem Einschalten leuchtet die grüne Lampe im Hauptschalter.

Ersetzt Ausgabe vom: erste Ausgabe	erstellt am:	gültig ab:	genehmigt:
---------------------------------------	--------------	------------	------------

Anthroposan Homöopharm Produktionsgesellschaft mbH	Qualifizierungspläne und –Protokolle des GFL-Wasserdestillierapparat 2004	Seite 11 von 20
---	--	-----------------

4	Funktionsprüfung der Betriebskontrollleuchte	Funktion	Nach dem Einschalten leuchtet die gelbe Betriebskontrollleuchte und funktioniert der Rohrheizkörper. Nach dem Abschalten des Rohrheizkörpers erlischt die Betriebskontrollleuchte.
5	Funktionsprüfung des Kontrolllampe Reinigens	Funktion	Die rote Kontrolllampe leuchtet, wenn Wasser in der Destillierblase nicht sauber ist.
Leistungstest			
6	Behälter	1. Sicherheitsventil	Das Sicherheitsventil lässt sich ohne Öffnung der Hutmutter nicht vor Hand berühren.
		2. Sterilisierbarkeit	Die Sterilisierung des Behälters ist möglich.
		3. Füllstandreglung	Füllstandregelung entspricht den Schaltepunkten.

Ersetzt Ausgabe vom: erste Ausgabe	erstellt am:	gültig ab:	genehmigt:
---------------------------------------	--------------	------------	------------

Anthrosan Homöopharm Produktionsgesellschaft mbH	Qualifizierungspläne und –Protokolle des GFL-Wasserdestillierapparat 2004	Seite 12 von 20
---	--	-----------------

		4. Rohrheizkörper	Der Rohrheizkörper funktioniert nach dem Einschalten, und funktioniert nicht nach dem Abschalten. Mit der Erhitzung der Rohrheizkörper dampft das Wasser.
Sicherheit			
7	Wassermangelsicherung	Magnetventil	Das Magnetventil unterbricht den Kühlwasserzulauf und die Rohrheizkörper, wenn der Wasserstand in der Destillierblase niedriger als vorgeschriebenes Wasserniveau ist oder das Wasser den Vorratsbehälter füllt.

5.4.3.3 Funktionsbeschreibungen

Nach der Installation des Wasserdestillierapparates auf das Gestell werden die Schläuche montiert. Vor der Inbetriebnahme muss man die Betriebsanweisung durchlesen. Die Betriebsanweisung ist im [Anhang 7](#). Wenn Funktionsstörungen, die wegen der unsachgemäßen Aufstellung und Handhabung entstehen, besteht kein Garantieanspruch. Alle freien Öffnungen der Wasseranschlüsse an der rechten Seite des Gerätes werden mit einem Band gesichert.

Ersetzt Ausgabe vom: erste Ausgabe	erstellt am:	gültig ab:	genehmigt:
---------------------------------------	--------------	------------	------------

Anthroposan Homöopharm Produktionsgesellschaft mbH	Qualifizierungspläne und –Protokolle des GFL-Wasserdestillierapparat 2004	Seite 13 von 20
---	--	-----------------

Vor der Erstinbetriebnahme füllt man die Destillierblase von Hand mit Wasser bis unbedingtem Niveau. Hierzu müssen die Deckel und das Prallblech abgebaut werden. Man soll nicht in Kontakt zu der Drahtelektrode. Nach der Füllung des Wassers werden die Deckel und das Prallblech wieder abgedeckt. Alle Strom- und Wasserverbindungen werden installiert. Zur Inbetriebnahme werden der Wasserdestillierapparat die Absperrventile der Wasserversorgung geöffnet und der Hauptschalter eingeschaltet. Die ersten Liter des hergestellten Wassers sollten nicht verwendet werden.

GFL-Wasserdestillierapparat 2004 arbeitet automatisch. Nach dem Einschalten am Hauptschalter leuchten die grüne Lampe im Hauptschalter und die gelbe Betriebskontrollleuchte. Das eingebaute Magnetventil, das auf der linken Seite des Apparates liegt, öffnet sich. Das Wasser, das in Destillierblase bestimmt, wird durch den Rohrheizkörper, der durch eine thermostatische Wassermangelsicherung kontrolliert wird, zu Wasserdampf erhitzt. Die Thermostatische Wassermangelsicherung verhindert das Austrocknen der Destillierblase. Das nicht benutzte Wasser läuft durch den Kühlwasserablauf ab. Der erzeugte Wasserdampf ist durch ein Dampfführungsrohr an die Kühltischlange gelaufen. Der Wasserdampf kondensiert als gereinigtes Wasser in den Vorratsbehälter. Wenn der Vorratsbehälter voll ist, schaltet sich die Elektrizität aus. Das Magnetventil unterbricht den Kühlwasserzulauf. Die gelbe Kontrolllampe erlischt. Wenn in der Destillierblase nicht genug Wasser ist, bricht das Magnetventil den Rohrheizkörper. Zur Wiederinbetriebnahme muss der Apparat abkühlen und das Wasser wieder im bestimmten Niveau erreichen. Hierzu wird die schwarze Hutmutter gelöst, der innere weiße Kunststoffstift vorsichtig nach innen gedrückt. Nach Entnahme des Wassers in Vorratsbehälter schaltet sich der Wasserdestillierapparat ein. Durch die getrennte Wasserzufuhr stellt das gereinigte Wasser kontinuierlich her.

Ersetzt Ausgabe vom: erste Ausgabe	erstellt am:	gültig ab:	genehmigt:
---------------------------------------	--------------	------------	------------

Anthroposan Homöopharm Produktionsgesellschaft mbH	Qualifizierungspläne und –Protokolle des GFL-Wasserdestillierapparat 2004	Seite 14 von 20
---	--	-----------------

Wenn das Wasser in der Destillierblase nicht sauber ist, entsteht Schaumbildung beim Kochen. Bei Kontakt der Schaumkrone mit der Elektrode in der Destillierblase schaltet ein elektronischer Schmutzwächter das Gerät aus und die rote Kontrolllampe „Reinigen“ leuchtet. Dann muss das Wasser in der Destillierblase durch den Ablasshahn entleert werden und mit sauberem Wasser mehrmals gespült werden. Je nach Härtegrad des Nutzwassers muss der Apparat regelmäßig mit 10% Ameisensäure, 10% Essigsäure und 80% destilliertem Wasser entkalkt werden. Der Vorratsbehälter wird mit 10% H₂O₂ sterilisiert. Dann werden die Destillierblase und der Vorratsbehälter mit Wasser mehrmals gespült. Nach den Entkalkungsvorgängen sollten die ersten Liter des produzierten Destillats nicht verwendet werden.

5.4.3.4 Prüfprotokoll

Die Durchführung der im OQ-Prüfplan beschriebenen Prüfpunkte wird im Rahmen eines OQ-Protokolls dokumentiert.

Tabelle 8: Prüfprotokoll OQ

Firmennamen:	Prüfprotokoll OQ	Qualifiz. -Nr. 001
Funktion und Prozessparameter (GFL-Wasserdestillierapparat 2004)		

Ersetzt Ausgabe vom: erste Ausgabe	erstellt am:	gültig ab:	genehmigt:
---------------------------------------	--------------	------------	------------

Anthroposan Homöopharm Produktionsgesellschaft mbH	Qualifizierungspläne und –Protokolle des GFL-Wasserdestillierapparat 2004	Seite 15 von 20
---	--	-----------------

8. Prüfobjekt
<ul style="list-style-type: none"> ● Wassertauscher ● Destillatentnahme ● Hauptschalter ● Betriebskontrollleuchte ● Kontrolllampe Reinigen ● Behälter ● Wassermangelsicherung
9. Testbeschreibung
<ul style="list-style-type: none"> ● Visuelle Kontrolle, ob die entsprechende Dokumentationen vorhanden sind und der Aufstellort geeignet für das Gerät ist. ● Prüfung durch Einschalten des Gerätes, ob die Verbindungen zwischen Schläuche und Wasseranschlüsse erfolgen und die Wasser- und Stromversorgung mit dem Gerät übereinstimmt.
10. Akzeptanzkriterium
Alle Messstelle stimmt mit den vorgeschriebenen Standards überein.

Ersetzt Ausgabe vom: erste Ausgabe	erstellt am:	gültig ab:	genehmigt:
---------------------------------------	--------------	------------	------------

Anthroposan Homöopharm Produktionsgesellschaft mbH	Qualifizierungspläne und –Protokolle des GFL-Wasserdestillierapparat 2004	Seite 16 von 20
---	--	-----------------

11. Istwert		
Folgende Messstelle nach Akzeptanzkriterium	in Ordnung	nicht in Ordnung
Wassertausche	ja	
Destillatentnahme	ja	
Hauptschalter	ja	
Betriebskontrollleuchte	ja	
Kontrolllampe Reinigen	ja	
Behälter	ja	
Wassermangelsicherung	ja	
11. Prüfergebnisse		
akzeptiert	ja	
nicht akzeptiert		
12. Bemerkungen und Abweichung		
keine Bemerkungen und Abweichung		

Ersetzt Ausgabe vom: erste Ausgabe	erstellt am:	gültig ab:	genehmigt:
---------------------------------------	--------------	------------	------------

Anthroposan Homöopharm Produktionsgesellschaft mbH	Qualifizierungspläne und –Protokolle des GFL-Wasserdestillierapparat 2004	Seite 17 von 20
---	--	-----------------

14. Genehmigungen		
Namen, Funktion	Datum	Unterschrift
Protokollhersteller	29.05.2015	
Protokollfreigabe	29.05.2015	
Prüfungsdurchführender	29.05.2015	
Freigabe der Durchführung	29.05.2015	

5.4.4 Verfahrensqualifizierung(PQ)

5.4.4.1 Grundlagen

Nach der Genehmigung der Installationsqualifizierung (IQ) und Funktionsqualifizierung (OQ), wird die Verfahrensqualifizierung (PQ) durchgeführt. Bei dieser Qualifizierung wird bestimmt, ob das Gerät das Wasser der gewünschten Qualität unabhängig von der Qualität der Vorstufe der Wasseraufbereitung produzieren kann. Diese Qualität des hergestellten Wassers entscheidet, ob das Gerät in Betrieb nehmen kann.

Ersetzt Ausgabe vom: erste Ausgabe	erstellt am:	gültig ab:	genehmigt:
---------------------------------------	--------------	------------	------------

Anthroposan Homöopharm Produktionsgesellschaft mbH	Qualifizierungspläne und –Protokolle des GFL-Wasserdestillierapparat 2004	Seite 18 von 20
---	--	-----------------

5.4.4.2 Prüfpläne

Im dem Plan werden die Parameter für das von dem Ger ä hergestellte geeignete Wasser aufgelistet.

Tabelle 9: Prüfplan von PQ

Prüfplan PQ			
GFL-Wasserdestillierapparat 2004			
Lfd. Nr.	Prüfgegenstand	Prüfmerkmal	Akzeptanzwert inkl. der zulässigen Abweichung
Produkt(Destillate)			
1	Leitfähigkeit	Übereinstimmung	Leitfähigkeit stimmt mit der in europäischem Arzneibuch vorgeschriebenen Anforderung überein.
2	Keimzahl	Übereinstimmung	Keimzahl stimmt mit der in europäischem Arzneibuch vorgeschriebenen Anforderung überein.
3	TOC-Wert	Übereinstimmung	TOC-Wert stimmt mit der in europäischem Arzneibuch vorgeschriebenen Anforderung überein

Ersetzt Ausgabe vom: erste Ausgabe	erstellt am:	gültig ab:	genehmigt:
---------------------------------------	--------------	------------	------------

Anthroposan Homöopharm Produktionsgesellschaft mbH	Qualifizierungspläne und –Protokolle des GFL-Wasserdestillierapparat 2004	Seite 19 von 20
---	--	-----------------

Die Prüfparameter umfassen mindestens alle in den Monographien der Arzneibücher genannten Qualitätsmerkmale:

- Leitfähigkeit
- Keimzahl
- TOC-Wert

5.4.4.3 Prüfprotokoll

Tabelle 10: Prüfprotokoll von PQ

Firmennamen:	Prüfprotokoll PQ	Qualifiz. -Nr. 001
Beurteilung des Produkts (GFL-Wasserdestillierapparat 2004)		
13. Prüfobjekt		
<ul style="list-style-type: none"> ● Leitfähigkeit ● Keimzahl ● TOC-Wert 		
14. Testbeschreibung		
<ul style="list-style-type: none"> ● Leitfähigkeit wird durch Leitfähigkeitsgerät gemessen ● Keimzahl wird durch Kultivieren auf CASO-Agar bestimmt ● TOC-Wert wird durch chemische Reaktion bestimmt. 		

Ersetzt Ausgabe vom: erste Ausgabe	erstellt am:	gültig ab:	genehmigt:
---------------------------------------	--------------	------------	------------

Anthroposan Homöopharm Produktionsgesellschaft mbH	Qualifizierungspläne und –Protokolle des GFL-Wasserdestillierapparat 2004	Seite 20 von 20
---	--	-----------------

15. Akzeptanzkriterium		
Alle Messergebnisse stimmen mit den vorgeschriebenen Standards überein.		
16. Istwert		
Folgende Messstelle nach Akzeptanzkriterium	in Ordnung	nicht in Ordnung
Leitfähigkeit	ja	
Keimzahl	ja	
TOC-Wert	ja	
17. Prüfergebnisse		
akzeptiert	ja	
nicht akzeptiert		
18. Bemerkungen und Abweichung		
keine Bemerkung und Abweichung		
19. Genehmigungen		
Namen, Funktion	Datum	Unterschrift
Protokollhersteller	29.05.2015	
Protokollfreigabe	29.05.2015	
Prüfungsdurchführender	02.06.2015	
Freigabe der Durchführung	02.06.2015	

Ersetzt Ausgabe vom: erste Ausgabe	erstellt am:	gültig ab:	genehmigt:
---------------------------------------	--------------	------------	------------

6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird es nachgewiesen, dass der Destillationsapparat nach Inbetriebnahme bei der Firma Anthroposan Homöopharm Produktionsgesellschaft mbH gebracht werden kann. Durch Qualifizierung wird garantiert, dass die Qualität des von dem Gerät hergestellten Wassers den im europäischen Arzneibuch vorgeschriebenen Anforderungen entspricht.

Weil das Gerät vorhanden ist, wird die Designqualifizierung nicht durchgeführt. Die Qualifizierung besteht überwiegend aus 3 Teilen: Installationsqualifizierung (IQ), Funktionsqualifizierung (OQ), und Prozessverfahren/Leistungsqualifizierung (PQ). Bei der IQ wird es bestimmt, dass alle Komponente des Gerätes vorhanden und alle Verbindungen in Ordnung sind, und die Umgebungsbedingungen für die Aufstellung des Gerätes geeignet sind. Bei der OQ wird belegt, dass das Gerät gut funktioniert, alle Kontrolllampen und Sicherungen in Ordnung sind. Nach der OQ wird die PQ durchgeführt. Die wichtigste in der PQ ist zu bestimmen, dass die Qualität des von dem Gerät hergestellten Wassers mit der vorgeschriebenen Anforderung übereinstimmen. Bei dieser Qualifizierung werden die Leitfähigkeit, Keimzahl und TOC-Wert gemessen. Durch bestimmte Versuche ist es nachgewiesen, dass die Qualität des Produkts den Standards entspricht. Die Ergebnisse der 3 Qualifizierungen zeigten, dass der Wasserdestillierapparat in der Produktion verwendet werden kann.

7 Literaturverzeichnis

【1】 GMP-Berater GMP Praxiswissen: 6 Qualifizierung 6.A Anforderungen aus Behördensicht, © Maas & Peither AG 2015, Version 3.3, Stand Februar 2012.

【2】 GMP-Berater GMP Praxiswissen: 6 Qualifizierung 6.B.1 Ablauf der Qualifizierung, © Maas & Peither AG 2015, Version 3.3, Stand Februar 2012.

【3】 GMP-Berater GMP Praxiswissen: 6 Qualifizierung 6.B.4 Commissioning/Beschaffung, © Maas & Peither AG 2015, Version 3.3, Stand Februar 2012.

【4】 GMP-Berater GMP Praxiswissen: 6 Qualifizierung 6.D Designqualifizierung, © Maas & Peither AG 2015, Version 3.3, Stand Februar 2012.

【5】 GMP-Berater GMP Praxiswissen: 6 Qualifizierung 6.D Designqualifizierung, © Maas & Peither AG 2015, Stand Februar 2012.

【6】 GMP-Berater GMP Praxiswissen: 6 Qualifizierung 6.E Installationsqualifizierung, © Maas & Peither AG 2015, Version 3.3, Stand Februar 2012.

【7】 GMP-Berater GMP Praxiswissen: 6.G Leistungsqualifizierung, © Maas & Peither AG 2015, Version 3.3, Stand Februar 2012.

【8】 GMP-Berater GMP Praxiswissen: 6.B.5 Risikoanalyse, © Maas & Peither AG 2015, Version 3.3, Stand Februar 2012.

【9】 Deutscher Apotheker Verlage: Europäisches Arzneibuch 8.0, Monographie A-Z, W, gereinigtes Wasser, Mikrobiologische Überwachung, Grundwerk 2014

【10】 Deutscher Apotheker Verlage: Europäisches Arzneibuch 8.0, Allgemeiner Teil 2.2.44, Gesamter organischer Kohlenstoff in Wasser zum pharmazeutischen Gebrauch, Grundwerk 2014.

【11】 Deutscher Apotheker Verlage: Europäisches Arzneibuch 8.0, 2.6.12: Mikrobiologische Prüfung nicht steriler Produkte: Zählung der Vermehrungsfähigen Mikroorganismen, 4-3: Negativkontrollen, Grundwerk 2014

- 【12】 Deutscher Apotheker Verlage: Europ äisches Arzneibuch 8.0, Allgemeiner Teil, 4.1.1 Reagenzien S Schwefels äure, verd ünnte R, Grundwerk 2014
- 【13】 Deutscher Apotheker Verlage: Europ äisches Arzneibuch 8.0, Monographie A-Z, W, gereinigtes Wasser, Leitfähigkeit, Grundwerk 2014
- 【14】 Deutscher Apotheker Verlage: Europ äisches Arzneibuch 8.0, Monographie A-Z, W, gereinigtes Wasser, Grundwerk 2014.
- 【15】 GMP-Berater GMP Praxiswissen:5 Pharmawasser, 5D Qualifizierung von Wasseranlagen, © Maas & Peither AG 2015, Version 3.3, Stand Februar 2012.
- 【16】 Deutscher Apotheker Verlage: Europ äisches Arzneibuch 8.0, Monographie A-Z, W, gereinigtes Wasser, Mikrobiologische Überwachung, Tab. 0008-1, Grundwerk 2014
- 【17】 Deutscher Apotheker Verlage: Europ äisches Arzneibuch 8.0, Monographie A-Z, W, gereinigtes Wasser, Tabelle 008-2, Grundwerk 2014

8 Quellenverzeichnis

【18】 Dipl. Ing. Otto Whoner, Konduktive Leitfähigkeitsmessung, "Online im Internet",

<http://martens-elektronik.com/datenblatt/de/Konduktive-Leitfaehigkeitsmessung.pdf>

Abfrage von 20.07.2015

9. Anhang

Anhangverzeichnis:

Anhang 1: Wachstumsfördernde Eigenschaften des R2A-Agars.....	II
Anhang 2: Temperatur und Leitfähigkeitsförderungen.....	III
Anhang 3: Technische Daten des Wasserdestillierapparates.....	IV
Anhang 4: Liste für die verwendeten Substanzen und Chemikalie	V
Anhang 5: Technische Daten des Leitfähigkeitsgerätes.....	VI
Anhang 6: Leitfähigkeit von KCl-Lösung.....	VII
Anhang 7: Betriebsanweisung	VIII
Anhang 8: Qualifizierungspläne und –Protokolle.....	IX

Anhang 1: Wachstumsfördernde Eigenschaften des R2A-Agars 【16】

Mikroorganismus	Gewinnung des Referenzstamms	Wachstumsförderung
Pseudomonas aeruginosa wie: ATCC 9027 NCIMB 8626 CIP 82.118 NBRC13275	Agarmedium mit Casein- und Sojapepton oder flüssiges Medium mit Casein- und Sojapepton 30 bis 35 °C 18 bis 24 h	R2A-Agar ≤ 100 KBE 30 bis 35 °C ≤ 3 Tage
Bacillus subtilis wie: ATCC 6633 NCIMB 8054 CIP 52.62 NBRC 3134	Agarmedium mit Casein- und Sojapepton oder flüssiges Medium mit Casein- und Sojapepton 30 bis 35 °C 18 bis 24 h	R2A-Agar ≤ 100 KBE 30 bis 35 °C ≤ 3 Tage

Anhang 2: Temperatur und Leitfähigkeitsförderungen [17]

Temperatur (°C)	Leitfähigkeit (µS/cm)
0	2,4
10	3,6
20	4,3
30	5,1
40	5,4
50	6,5
60	7,1
70	8,1
75	9,7
80	9,7
90	9,7
100	10,2

Anhang 3: Technische Daten des Wasserdestillierapparates

Außenmaße (B × T × H)	620 × 330 × 460 mm
Vorratstank	8 Liter Destillat
Destillationsleistung	4 L/h Destillat
Destillatqualität	entsprechend DAB, keim-, pyrogenfrei und gasarm.
Leitfähigkeit	ca. 2,3 µS/cm bei 25 °C
Kühlwasserbedarf	48 Liter/Stunde
Wasserdruck min. / max.	> 3 bar / 7 bar
Elektrischer Anschluss/ Netzanschluss	230 V ± 10%, 50...60 Hz, 3,0 kW Schutzkontaktstecker
Schutzklasse / Schutzart	I / IP20
Umgebungsbedingungen	Verwendung nur in innenräumen (nicht in explosionsgefährdeten Bereichen)
Umgebungstemperatur	+10 °C bis +40 °C
Luftfeuchtigkeit	max. 80% relative Feuchte bis 31 °C, abnehmend bis zu 40% relative Feuchte bei 40 °C
Gewicht	25 kg/ 34 kg
Netto/ mit Wasserfüllung	

Anhang 4: Liste für die verwendeten Substanzen und Chemikalie

Material	hergestellte Firma	Ch-Nr.
R2A-Agar	ROTH®	CL01
NaCl	PROLABO®	27810.295
KCl	U-Lab-A	CAS77447-40-7
Milli-Q Wasser	Millipore	02062015

Anhang 5: Technische Daten des Leitfähigkeitsgerätes

Technische Daten: Mikroprozessor-Taschen-Konduktometer LF96			
Messgrößen, Bereiche	χ : 0,00 $\mu\text{S/cm}$1999 mS/cm $^{\circ}\text{C}$: -5,0.....+90 $^{\circ}\text{C}$		
Genauigkeit	χ : $\leq 0,5\%$ von Messwert ± 1 digit im Bereich 0.....35 $^{\circ}\text{C}$ bei Messungen natürlicher Wasser unter Verwendung der Funktion nLF zur Temperaturkompensation $^{\circ}\text{C}$: $\leq 0,2$ K im Bereich -5....+40 $^{\circ}\text{C}$ $\leq 0,3$ K im Bereich +40....70 $^{\circ}\text{C}$ $\leq 0,5$ K im Bereich +70....90 $^{\circ}\text{C}$		
Einstellbereiche	Temperaturkoeffizient 0,00.....3,00%/K Zellenkonstante 0,050..... 0,150/cm 0,500.....1,500/cm 5,00.....15,00/cm Referenztemperatur 20 $^{\circ}\text{C}$ oder 25 $^{\circ}\text{C}$		
Messfrequenz	400 bzw. 1000Hz		
Energieversorgung	Netz (LF 96-A/SET) 100... 240 V, Max. 5 VA Akku (LF 96-A/SET) 7,2 V, 130 mAh Laufzeit mit Akku typisch 40 Stunden (bei 200 mS/cm ca. 25 Stunden) Batterie (LF 96-A/SET) 9 V Laufzeit mit Alkali-Batterie typisch 150 Stunden (bei 200 mS/cm ca. 100Stunden) Laufzeit mit Zink/Kohle-Batterie typisch 75 Stunden (bei 200 mS/cm ca. 50Stunden)		
Schreiberausgang	Messbereich	Spannung	Quantisierung
	χ : 0,00 ...19,99 $\mu\text{S/cm}$	50 mV / ($\mu\text{S/cm}$)	0,02 $\mu\text{S/cm}$
	0,0... 199,9 $\mu\text{S/cm}$	5 mV / ($\mu\text{S/cm}$)	0,2 $\mu\text{S/cm}$
	0... 1999 $\mu\text{S/cm}$	0,5 mV / ($\mu\text{S/cm}$)	2 $\mu\text{S/cm}$
	0,00... 19,99 mS/cm	50 mV / (mS/cm)	0,02 mS/cm
	0,0... 199,9 mS/cm	5 mV / (mS/cm)	0,2 mS/cm
	0... 1999 mS/cm	0,5 mV / (mS/cm)	2 mS/cm
	$^{\circ}\text{C}$: -5.....+100 $^{\circ}\text{C}$	10 mV/K	0,1 K
Umgebungstemperatur	Betrieb: -5... +55 $^{\circ}\text{C}$ Lager: -25... +65 $^{\circ}\text{C}$		
Abmessungen	(L)170 x (B) 85 x(H) 55 mm		
Gewicht	Ca. 0,3 kg		

Anhang 6: Leitfähigkeit von KCl-Lösung [18]

T(°C)	0,001 mol/l	0,01 mol/l	0,1 mol/l	1 mol/l
18	0,127 mS/cm	1,225 mS/cm	11,19 mS/cm	98,2 mS/cm
19	0,139 mS/cm	1,251 mS/cm	11,43 mS/cm	100,2 mS/cm
20	0,133 mS/cm	1,278 mS/cm	11,64 mS/cm	102,1 mS/cm
21	0,136 mS/cm	1,305 mS/cm	11,91 mS/cm	104,0 mS/cm
22	0,138 mS/cm	1,332 mS/cm	12,15 mS/cm	105,9 mS/cm
23	0,141 mS/cm	1,359 mS/cm	12,39 mS/cm	107,9 mS/cm
24	0,144 mS/cm	1,386 mS/cm	12,64 mS/cm	109,8 mS/cm
25	0,147 mS/cm	1,413 mS/cm	12,88 mS/cm	111,8 mS/cm

Anhang 7: Betriebsanweisung

 <p>Hochschule Anhalt Anhalt University of Applied Sciences</p>	<h1>BETRIEBSANWEISUNG</h1> <p>über den Umgang mit</p> <h2>Geräten, Apparaturen und Einrichtungen</h2>	<p>PRAKTIKUMSLABOR PHARMATECHNIK RAUM: -1.09</p>
EINRICHTUNG – GERÄT – APPARATUR		
Wasserdestille		
GEFAHREN FÜR MENSCH UND UMWELT		
	<ul style="list-style-type: none"> • Gefahr der Verbrennung an heißen Oberflächen des Gerätes • Gefahr der Verbrennung an heißen Flüssigkeiten oder Dämpfen • Gefahr durch elektrischen Strom • Nach dem Entfernen von Abdeckungen können spannungsführende Teile zugänglich sein 	
SCHUTZMASSNAHMEN UND VERHALTENSREGELN		
	<ul style="list-style-type: none"> • Vor Öffnen des Gerätes Strom und Wasser trennen und Gerät abkühlen lassen • Während des Betriebes Verkleidungen und Abdeckungen der Destillierblase geschlossen lassen • Möglichkeit der Verbrennung bei austretendem oder abfließendem Wasser/ Dampf • Hitzeschützende Handschuhe und Laborkittel tragen 	
STÖRUNGEN UND GEFAHREN		
	<ul style="list-style-type: none"> • Bei ungewöhnlichen Betriebszuständen Gerät vom Netz nehmen • Wasseranschlüsse sperren • Zuständigen Mitarbeiter informieren • Das Gerät erst nach Störungsbeseitigung und Freigabe wieder in Betrieb nehmen 	
UNFÄLLE UND ERSTE HILFE		Notruf: 112
	<ul style="list-style-type: none"> • Gerät stromlos schalten • Hinweise auf ärztliche Soforthilfe und Spezialbehandlung befolgen • Unfallstelle absichern <p>Zuständiger Arzt: Dr. med. W. Seelbinder Tel. 03496/ 521203</p> <p>Ersthelferin: Frau Gerngross Tel. 2589</p> <p>Zuständige Mitarbeiterin: Frau Röder 2552</p>	
PRÜFUNGEN – INSTANDHALTUNG – ENTSORGUNG		
<ul style="list-style-type: none"> • Reinigung und Instandhaltung nur durch befugtes Personal und nur nach Bedienungsanleitung • Vorsicht bei der Reinigung mit Säure oder säurehaltigen Reinigungsmitteln 		

Anhang 8: Qualifizierungspläne und –Protokolle 【15】

Anthroposan Homöopharm Produktionsgesellschaft mbH	Qualifizierungspläne und –Protokolle des GFL-Wasserdestillierapparat 2004	Seite 1 von 20
---	--	----------------

Qualifizierungsplan und Qualifizierungsprotokoll des GFL-Wasserdestillierapparat 2004

Erstellt am: _____ Unterschrift: _____

Geprüft am: _____ Unterschrift: _____

Leitung QS: _____ Unterschrift: _____

Genehmigung am: _____ Unterschrift: _____

Ersetzt Ausgabe vom: erste Ausgabe	erstellt am:	gültig ab:	genehmigt:
---------------------------------------	--------------	------------	------------

Anthroposan Homöopharm Produktionsgesellschaft mbH	Qualifizierungspläne und -Protokolle des GFL-Wasserdestillierapparat 2004	Seite 2 von 20
---	--	----------------

1. Designqualifizierung

1.1 Bezeichnung des Gerätes

GFL-Wasserdestillierapparate 2004



Abbildung 1: Ansicht des Wasserdestillierapparates

Ersetzt Ausgabe vom: erste Ausgabe	erstellt am:	gültig ab:	genehmigt:
---------------------------------------	--------------	------------	------------

Anthroposan Homöopharm Produktionsgesellschaft mbH	Qualifizierungspläne und –Protokolle des GFL-Wasserdestillierapparat 2004	Seite 3 von 20
---	--	----------------

1.2 Ziel der Designqualifizierung

Durch Designqualifizierung kann man beurteilen, ob die Anforderungen des Pflichtheftes im Lastenheft vorhanden sind. Die Risiken werden durch Risikoanalyse vermieden oder vermindert. Die Risikoanalyse soll möglichst früh durchgeführt werden, so dass man die Qualifizierung durchführen kann.

1.3 Lastenheft und Pflichtheft

Lastenheft ist der erste Prüfungsschritt in der Designqualifizierung. Das Lastenheft beschreibt die Anforderungen des Betreibers. Die Anforderungen werden in technische Spezifikationen im Pflichtenheft übersetzt.

Da der Wasserdestillierapparat vorhanden ist, spielen das Lastenheft und Pflichtheft keine Rolle. Die Designqualifizierung wird nicht durchgeführt.

2. Installationsqualifizierung

2.1 Ziele der Installationsqualifizierung

Hier wird geprüft, ob die Anlage in Bezug auf Identität, Installation, Richtlinienkonformität und Dokumentation den in der Designqualifizierung erstellten Anforderungen entspricht.

Ersetzt Ausgabe vom: erste Ausgabe	erstellt am:	gültig ab:	genehmigt:
---------------------------------------	--------------	------------	------------

Anthroposan Homöopharm Produktionsgesellschaft mbH	Qualifizierungspläne und –Protokolle des GFL-Wasserdestillierapparat 2004	Seite 4 von 20
---	--	----------------

2.2 Prüfpläne

In dem Plan wird der einzelne Punkt zur Prüfung der Installation der Anlage aufgelistet.

Tab. 1: Prüfplan

Prüfplan IQ			
GFL-Wasserdestillierapparat 2004			
Lfd. Nr.	Prüfgegenstand	Prüfmerkmal	Akzeptanzwert inkl. der zulässigen Abweichung
Dokumentation			
1	Anlagedokumentation	Vorhandensein	Die Dokumente sind an den Ablageorten und in der Dokumentenliste vorhanden
2	Bedinungsdokumentation	Vorhandensein	Die Dokumente sind an den Ablageorten und in der Dokumentenliste vorhanden
3	Wartung- und Instandhaltungsdokumentation	Vorhandensein	Die Dokumente sind an den Ablageorten und in der Dokumentenliste vorhanden
Installationskontrolle			
4	Entleerbarkeit des Systems	Vorhandensein	Das gesamte System ist entleerbar, d.h.: 1. definiertes Gefälle in Richtung Entleerung vorhanden. 2. keine Toträume 3. Entleerungsventile sind an der Seite der Anlage

Ersetzt Ausgabe vom: erste Ausgabe	erstellt am:	gültig ab:	genehmigt:
---------------------------------------	--------------	------------	------------

Anthroposan Homöopharm Produktionsgesellschaft mbH	Qualifizierungspläne und –Protokolle des GFL-Wasserdestillierapparat 2004	Seite 5 von 20
---	--	----------------

5	Gesamtsystem	zugänglich	Die Anlageninstallation ist so montiert, dass eine gute und gefahrlose Zugänglichkeit für Wartungs- und Instandhaltungsarbeiten und Probeentnahme gewährleistet ist.
6	Stücklist	Übereinstimmung	Die Anlagenkomponenten und Einbauteile stimmen mit der Stückliste überein.
7	Behälter	7. Entleerbarkeit	Entleerbar
		8. Sicherheit	Ausgerüstet mit einer Wassermangelsicherung
		9. Abblasedruck	Abblasedruck durch die Löcher auf der Decke durchgeführt
		10. Integrität des Wassersystems	Wartungs- und Reparaturarbeiten sind möglich (in-/offline) ohne Beeinträchtigung der Integrität des Wassersystems
		11. Kondensanzsammmlung	In den Be- und Entlüftungsleitungen, sowie in den Filtern kann sich kein Kondensat sammeln.
		12. Füllstandsüberwachung	Behälter ist füllstands überwacht.

Ersetzt Ausgabe vom: erste Ausgabe	erstellt am:	gültig ab:	genehmigt:
---------------------------------------	--------------	------------	------------

Anthroposan Homöopharm Produktionsgesellschaft mbH	Qualifizierungspläne und –Protokolle des GFL-Wasserdestillierapparat 2004	Seite 6 von 20
---	--	----------------

8	Probenahmenvorrichtungen	Übereinstimmung	An folgenden Stellen muss eine Probenahme möglich sein: <ul style="list-style-type: none"> ● hinter dem Behälter ● nach dem Austritt aus der Destillationsanlage
Umgebungsbedingungen			
9	Aufstellen des Geräts	Übereinstimmung	3. in Innenräumen aufstellen 4. Gestell: 40 cm x 55 cm, stabil Tragkraft mindestens 50 kg
10	Stromversorgung	Übereinstimmung	230 V +/- 10%, 50...60 Hz, 1,5 kW Schutzkontaktstecker
11	Wasserversorgung	Übereinstimmung	Durchflussmenge (0,5 l/Min)
Verbindung			
12	Lösbare Verbindung	Mangelfreiheit	Die Verbindung ist mangelfrei und dicht ausgeführt

2.3 Prüfprotokoll

Die Überprüfung in der oben Tabelle gezeigten Prüfpunkte kann durch visuelle Kontrolle erfolgen. Und die Durchführung der Prüfung von diesen Punkten wird mit einem Prüfprotokoll dokumentiert.

Ersetzt Ausgabe vom: erste Ausgabe	erstellt am:	gültig ab:	genehmigt:
---------------------------------------	--------------	------------	------------

Anthroposan Homöopharm Produktionsgesellschaft mbH	Qualifizierungspläne und -Protokolle des GFL-Wasserdestillierapparat 2004	Seite 7 von 20
---	--	----------------

Tab. 2: Prüfprotokoll von IQ

Firmennamen:	Prüfprotokoll IQ	Qualifiz. -Nr. 001
Montage und Beurteilung (GFL-Wasserdestillierapparat 2004)		
19. Prüfobjekt		
<ul style="list-style-type: none"> ● Anlagedokumentation ● Bedienungsdokumentation ● Wartung- und Instandhaltungsdokumentation ● Gesamtsystem ● Stücklist ● Behälter ● Probenahmenvorrichtungen ● Aufstellen des Geräts ● Stromversorgung ● Wasserversorgung ● Lösbare Verbindung 		
20. Testbeschreibung		
<ul style="list-style-type: none"> ● Visuelle Kontrolle, ob die entsprechende Dokumentationen vorhanden sind und der Aufstellort geeignet für das Gerät ist. ● Prüfung durch Einschalten des Gerätes, ob die Verbindungen zwischen Schläuche und Wasseranschlüsse erfolgen und die Wasser- und Stromversorgung mit dem Gerät übereinstimmt. 		

Ersetzt Ausgabe vom: erste Ausgabe	erstellt am:	gültig ab:	genehmigt:
---------------------------------------	--------------	------------	------------

Anthroposan Homöopharm Produktionsgesellschaft mbH	Qualifizierungspläne und –Protokolle des GFL-Wasserdestillierapparat 2004	Seite 8 von 20
---	--	----------------

21. Akzeptanzkriterium		
Alle Dokumentationen sind vorhanden.		
Alle Messstelle stimmt mit den vorgeschriebenen Standards überein.		
22. Istwert		
Folgende Messstelle nach Akzeptanzkriterium	in Ordnung	nicht in Ordnung
Alle Schlauchverbindungen		
Wasserversorgungen in der Destillierblase		
Entleerung des Wasser aus der Destillierblase		
Entnahme der Destillate aus dem Vorratstanks		
Zulauf und Ablauf von Kühlwasser		
Stromversorgung		
Aufstellort		
23. Prüfergebnisse		
akzeptiert		
nicht akzeptiert		
24. Bemerkungen und Abweichungen		

Ersetzt Ausgabe vom: erste Ausgabe	erstellt am:	gültig ab:	genehmigt:
---------------------------------------	--------------	------------	------------

Anthroposan Homöopharm Produktionsgesellschaft mbH	Qualifizierungspläne und –Protokolle des GFL-Wasserdestillierapparat 2004	Seite 9 von 20
---	--	----------------

25. Genehmigungen		
Namen, Funktion	Datum	Unterschrift
Protokollhersteller		
Protokollfreigabe		
Prüfungsdurchführende		
Freigabe der Durchführung		

3. Funktionsqualifizierung

3.1 Ziel der Funktionsqualifizierung

Die Ausrüstung und die Funktion der Wasseranlage im Rahmen der allgemein festgelegten Prozessparameter werden durch Funktionsqualifizierung überprüft. Es bedeutet, dass in der Funktionsqualifizierung nicht nur die reine Funktion, sondern auch alle erlaubten Zustände der Anlage geprüft werden.

Ersetzt Ausgabe vom: erste Ausgabe	erstellt am:	gültig ab:	genehmigt:
---------------------------------------	--------------	------------	------------

Anthroposan Homöopharm Produktionsgesellschaft mbH	Qualifizierungspläne und –Protokolle des GFL-Wasserdestillierapparat 2004	Seite 10 von 20
---	--	-----------------

3.2 Prüfplan

Tab. 3: Prüfplan von OQ

Prüfplan OQ			
GFL-Wasserdestillierapparat 2004			
Lfd. Nr.	Prüfgegenstand	Prüfmerkmal	Akzeptanzwert inkl. der zulässiger Abweichungen
Betriebsbereitschaft der Anlage			
1	Funktionsprüfung des Wärmetauschers	Übereinstimmung	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Einbaurichtung stimmt mit Strömungsrichtungen überein ➤ Errechnete Wärmeübertragung stimmt mit erreichter Produkttemperatur überein
2	Funktionsprüfung der Destillatentnahme	Funktion	Die Destillatentnahme lassen sich zu 100% öffnen und schließen
3	Funktionsprüfung des Hauptschalters	Funktion	Der Hauptschalter kontrolliert die Strömungsschaltung. Nach dem Einschalten leuchtet die grüne Lampe im Hauptschalter.

Ersetzt Ausgabe vom: erste Ausgabe	erstellt am:	gültig ab:	genehmigt:
---------------------------------------	--------------	------------	------------

Anthroposan Homöopharm Produktionsgesellschaft mbH	Qualifizierungspläne und –Protokolle des GFL-Wasserdestillierapparat 2004	Seite 11 von 20
---	--	-----------------

4	Funktionsprüfung der Betriebskontrollleuchte	Funktion	Nach dem Einschalten leuchtet die gelbe Betriebskontrollleuchte und funktioniert der Rohrheizkörper. Nach dem Abschalten des Rohrheizkörpers erlischt die Betriebskontrollleuchte.
5	Funktionsprüfung des Kontrolllampe Reinigens	Funktion	Die rote Kontrolllampe leuchtet, wenn Wasser in der Destillierblase nicht sauber ist.
Leistungstest			
6	Behälter	1. Sicherheitsventil	Das Sicherheitsventil lässt sich ohne Öffnung der Hutmutter nicht vor Hand berühren.
		2. Sterilisierbarkeit	Die Sterilisierung des Behälters ist möglich.
		3. Füllstandreglung	Füllstandregelung entspricht den Schaltpunkten.

Ersetzt Ausgabe vom: erste Ausgabe	erstellt am:	gültig ab:	genehmigt:
---------------------------------------	--------------	------------	------------

Anthrosan Homöopharm Produktionsgesellschaft mbH	Qualifizierungspläne und –Protokolle des GFL-Wasserdestillierapparat 2004	Seite 12 von 20
---	--	-----------------

		4. Rohrheizkörper	Der Rohrheizkörper funktioniert nach dem Einschalten, und funktioniert nicht nach dem Abschalten. Mit der Erhitzung der Rohrheizkörper dampft das Wasser.
Sicherheit			
7	Wassermangelsicherung	Magnetventil	Das Magnetventil unterbricht den Kühlwasserzulauf und die Rohrheizkörper, wenn der Wasserstand in der Destillierblase niedriger als vorgeschriebenes Wasserniveau ist oder das Wasser den Vorratsbehälter füllt.

3.3 Funktionsbeschreibungen

Nach der Installation des Wasserdestillierapparates auf das Gestell werden die Schläuche montiert. Vor der Inbetriebnahme muss man die Betriebsanweisung durchlesen. Die Betriebsanweisung ist im [Anhang 7](#). Wenn Funktionsstörungen, die wegen der unsachgemäßen Aufstellung und Handhabung entstehen, besteht kein Garantieanspruch. Alle freien Öffnungen der Wasseranschlüsse an der rechten Seite des Gerätes werden mit einem Band gesichert.

Ersetzt Ausgabe vom: erste Ausgabe	erstellt am:	gültig ab:	genehmigt:
---------------------------------------	--------------	------------	------------

Anthroposan Homöopharm Produktionsgesellschaft mbH	Qualifizierungspläne und –Protokolle des GFL-Wasserdestillierapparat 2004	Seite 13 von 20
---	--	-----------------

Vor der Erstinbetriebnahme füllt man die Destillierblase von Hand mit Wasser bis unbedingtem Niveau. Hierzu müssen die Deckel und das Prallblech abgebaut werden. Man soll nicht in Kontakt zu der Drahtelektrode. Nach der Füllung des Wassers werden die Deckel und das Prallblech wieder abgedeckt. Alle Strom- und Wasserverbindungen werden installiert. Zur Inbetriebnahme werden der Wasserdestillierapparat die Absperrventile der Wasserversorgung geöffnet und der Hauptschalter eingeschaltet. Die ersten Liter des hergestellten Wassers sollten nicht verwendet werden.

GFL-Wasserdestillierapparat 2004 arbeitet automatisch. Nach dem Einschalten am Hauptschalter leuchten die grüne Lampe im Hauptschalter und die gelbe Betriebskontrollleuchte. Das eingebaute Magnetventil, das auf der linken Seite des Apparates liegt, öffnet sich. Das Wasser, das in Destillierblase bestimmt, wird durch den Rohrheizkörper, der durch eine thermostatische Wassermangelsicherung kontrolliert wird, zu Wasserdampf erhitzt. Die Thermostatische Wassermangelsicherung verhindert das Austrocknen der Destillierblase. Das nicht benutzte Wasser läuft durch den Kühlwasserablauf ab. Der erzeugte Wasserdampf ist durch ein Dampfführungsrohr an die Kühlturbine gelaufen. Der Wasserdampf kondensiert als gereinigtes Wasser in den Vorratsbehälter. Wenn der Vorratsbehälter voll ist, schaltet sich die Elektrizität aus. Das Magnetventil unterbricht den Kühlwasserzulauf. Die gelbe Kontrolllampe erlischt. Wenn in der Destillierblase nicht genug Wasser ist, bricht das Magnetventil den Rohrheizkörper. Zur Wiederinbetriebnahme muss der Apparat abkühlen und das Wasser wieder im bestimmten Niveau erreichen. Hierzu wird die schwarze Hutmutter gelöst, der innere weiße Kunststoffstift vorsichtig nach innen gedrückt. Nach Entnahme des Wassers in Vorratsbehälter schaltet sich der Wasserdestillierapparat ein. Durch die getrennte Wasserzufuhr stellt das gereinigte Wasser kontinuierlich her.

Ersetzt Ausgabe vom: erste Ausgabe	erstellt am:	gültig ab:	genehmigt:
---------------------------------------	--------------	------------	------------

Anthroposan Homöopharm Produktionsgesellschaft mbH	Qualifizierungspläne und –Protokolle des GFL-Wasserdestillierapparat 2004	Seite 14 von 20
---	--	-----------------

Wenn das Wasser in der Destillierblase nicht sauber ist, entsteht Schaumbildung beim Kochen. Bei Kontakt der Schaumkrone mit der Elektrode in der Destillierblase schaltet ein elektronischer Schmutzwächter das Gerät aus und die rote Kontrolllampe „Reinigen“ leuchtet. Dann muss das Wasser in der Destillierblase durch den Ablasshahn entleert werden und mit sauberem Wasser mehrmals gespült werden. Je nach Härtegrad des Nutzwassers muss der Apparat regelmäßig mit 10% Ameisensäure, 10% Essigsäure und 80% destilliertem Wasser entkalkt werden. Der Vorratsbehälter wird mit 10% H₂O₂ sterilisiert. Dann werden die Destillierblase und der Vorratsbehälter mit Wasser mehrmals gespült. Nach den Entkalkungsvorgängen sollten die ersten Liter des produzierten Destillats nicht verwendet werden.

3.4 Prüfprotokoll

Die Durchführung der im OQ-Prüfplan beschriebenen Prüfpunkte wird im Rahmen eines OQ-Protokolls dokumentiert.

Tab. 4: Prüfprotokoll OQ

Firmennamen:	Prüfprotokoll OQ	Qualifiz. -Nr.001
Funktion und Prozessparameter (GFL-Wasserdestillierapparat 2004)		

Ersetzt Ausgabe vom: erste Ausgabe	erstellt am:	gültig ab:	genehmigt:
---------------------------------------	--------------	------------	------------

Anthroposan Homöopharm Produktionsgesellschaft mbH	Qualifizierungspläne und –Protokolle des GFL-Wasserdestillierapparat 2004	Seite 15 von 20
---	--	-----------------

26. Prüfobjekt
<ul style="list-style-type: none"> ● Wassertauscher ● Destillatentnahme ● Hauptschalter ● Betriebskontrollleuchte ● Kontrolllampe Reinigen ● Behälter ● Wassermangelsicherung
27. Testbeschreibung
<ul style="list-style-type: none"> ● Visuelle Kontrolle, ob die entsprechende Dokumentationen vorhanden sind und der Aufstellort geeignet für das Gerät ist. ● Prüfung durch Einschalten des Gerätes, ob die Verbindungen zwischen Schläuche und Wasseranschlüsse erfolgen und die Wasser- und Stromversorgung mit dem Gerät übereinstimmt.
28. Akzeptanzkriterium
Alle Messstelle stimmt mit den vorgeschriebenen Standards überein.

Ersetzt Ausgabe vom: erste Ausgabe	erstellt am:	gültig ab:	genehmigt:
---------------------------------------	--------------	------------	------------

Anthroposan Homöopharm Produktionsgesellschaft mbH	Qualifizierungspläne und –Protokolle des GFL-Wasserdestillierapparat 2004	Seite 16 von 20
---	--	-----------------

11. Istwert		
Folgende Messstelle nach Akzeptanzkriterium	in Ordnung	nicht in Ordnung
Wassertausche		
Destillatentnahme		
Hauptschalter		
Betriebskontrollleuchte		
Kontrolllampe Reinigen		
Behälter		
Wassermangelsicherung		
29. Prüfergebnisse		
akzeptiert		
nicht akzeptiert		
30. Bemerkungen und Abweichung		

Ersetzt Ausgabe vom: erste Ausgabe	erstellt am:	gültig ab:	genehmigt:
---------------------------------------	--------------	------------	------------

Anthroposan Homöopharm Produktionsgesellschaft mbH	Qualifizierungspläne und –Protokolle des GFL-Wasserdestillierapparat 2004	Seite 17 von 20
---	--	-----------------

14. Genehmigungen		
Namen, Funktion	Datum	Unterschrift
Protokollhersteller		
Protokollfreigabe		
Prüfungsdurchführende		
Freigabe der Durchführung		

4. Verfahrensqualifizierung(PQ)

4.1 Grundlagen

Nach der Genehmigung der Installationsqualifizierung (IQ) und Funktionsqualifizierung (OQ), wird die Verfahrensqualifizierung (PQ) durchgeführt. Bei dieser Qualifizierung wird bestimmt, ob das Gerät das Wasser der gewünschten Qualität unabhängig von der Qualität der Vorstufe der Wasseraufbereitung produzieren kann. Diese Qualität des hergestellten Wassers entscheidet, ob das Gerät in Betrieb nehmen kann.

Ersetzt Ausgabe vom: erste Ausgabe	erstellt am:	gültig ab:	genehmigt:
---------------------------------------	--------------	------------	------------

Anthroposan Homöopharm Produktionsgesellschaft mbH	Qualifizierungspläne und –Protokolle des GFL-Wasserdestillierapparat 2004	Seite 18 von 20
---	--	-----------------

4.2 Prüfpläne

Im dem Plan werden die Parameter für das von dem Ger ä hergestellte geeignete Wasser aufgelistet.

Tab. 5: Pr üfplan von PQ

Pr üfplan PQ			
GFL-Wasserdestillierapparat 2004			
Lfd. Nr.	Pr üfgegenstand	Pr üfmerkmal	Akzeptanzwert inkl. der zul ässigen Abweichung
Produkt(Destillate)			
1	Leitf ähigkeit	Übereinstimmung	Leitf ähigkeit stimmt mit der in europ ä ischem Arzneibuch vorgeschriebenen Anforderung überein.
2	Keimzahl	Übereinstimmung	Keimzahl stimmt mit der in europ ä schem Arzneibuch vorgeschriebenen Anforderung überein.
3	TOC-Wert	Übereinstimmung	TOC-Wert stimmt mit der in europ ä schem Arzneibuch vorgeschriebenen Anforderung überein

Ersetzt Ausgabe vom: erste Ausgabe	erstellt am:	g ültig ab:	genehmigt:
---------------------------------------	--------------	-------------	------------

Anthroposan Homöopharm Produktionsgesellschaft mbH	Qualifizierungspläne und –Protokolle des GFL-Wasserdestillierapparat 2004	Seite 19 von 20
---	--	-----------------

Die Prüfparameter umfassen mindestens alle in den Monographien der Arzneibücher genannten Qualitätsmerkmale:

- Leitfähigkeit
- Keimzahl
- TOC-Wert

4.3 Prüfprotokoll

Tab. 6: Prüfprotokoll von PQ

Firmennamen:	Prüfprotokoll PQ	Qualifiz. -Nr. 001
Beurteilung des Produkts (GFL-Wasserdestillierapparat 2004)		
31. Prüfobjekt		
<ul style="list-style-type: none"> ● Leitfähigkeit ● Keimzahl ● TOC-Wert 		
32. Testbeschreibung		
<ul style="list-style-type: none"> ● Leitfähigkeit wird durch Leitfähigkeitsgerät gemessen ● Keimzahl wird durch Kultivieren auf CASO-Agar bestimmt ● TOC-Wert wird durch chemische Reaktion bestimmt. 		

Ersetzt Ausgabe vom: erste Ausgabe	erstellt am:	gültig ab:	genehmigt:
---------------------------------------	--------------	------------	------------

Anthroposan Homöopharm Produktionsgesellschaft mbH	Qualifizierungspläne und –Protokolle des GFL-Wasserdestillierapparat 2004	Seite 20 von 20
---	--	-----------------

33. Akzeptanzkriterium		
Alle Messergebnisse stimmen mit den vorgeschriebenen Standards überein.		
34. Istwert		
Folgende Messstelle nach Akzeptanzkriterium	in Ordnung	nicht in Ordnung
Leitfähigkeit		
Keimzahl		
TOC-Wert		
35. Prüfergebnisse		
akzeptiert		
nicht akzeptiert		
36. Bemerkungen und Abweichung		
19. Genehmigungen		
Namen, Funktion	Datum	Unterschrift
Protokollhersteller		
Protokollfreigabe		
Prüfungsdurchführender		
Freigabe der Durchführung		

Ersetzt Ausgabe vom: erste Ausgabe	erstellt am:	gültig ab:	genehmigt:
---------------------------------------	--------------	------------	------------

Eidesstattliche Erklärung

Hier erklären wir eidesstattlich, dass die vorliegende Bachelorarbeit von Zhen Yan und Chenran Wu zusammen fertiggestellt wird. Dazwischen verwenden wir nur die angegebenen Literaturen, ohne andere Hilfe.

Köthen, _____

Ort, Datum

Unterschrift