

DIN EN ISO 23500-4

ICS 11.040.40

Einsprüche bis 2017-06-21
Vorgesehen als Ersatz für
DIN EN ISO 13958:2016-03

Entwurf

**Leitfaden für die Vorbereitung und das Qualitätsmanagement von
Konzentraten für die Hämodialyse und verwandte Therapien –
Teil 4: Konzentrate für die Hämodialyse und verwandte Therapien
(ISO/DIS 23500-4:2017);
Deutsche und Englische Fassung prEN ISO 23500-4:2017**

Guidance for the preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies –

Part 4: Concentrates for haemodialysis and related therapies (ISO/DIS 23500-4:2017);
German and English version prEN ISO 23500-4:2017

Directives concernant la préparation et le management de la qualité des fluides d'hémodialyse et de thérapies annexes –

Partie 4: Concentrés pour hémodialyse et thérapies apparentées (ISO/DIS 23500-4:2017);
Version allemande et anglaise prEN ISO 23500-4:2017

Anwendungswarnvermerk

Dieser Norm-Entwurf mit Erscheinungsdatum 2017-04-21 wird der Öffentlichkeit zur Prüfung und Stellungnahme vorgelegt.

Weil die beabsichtigte Norm von der vorliegenden Fassung abweichen kann, ist die Anwendung dieses Entwurfs besonders zu vereinbaren.

Stellungnahmen werden erbeten

- vorzugsweise online im Norm-Entwurfs-Portal von DIN unter www.din.de/go/entwuerfe bzw. für Norm-Entwürfe der DKE auch im Norm-Entwurfs-Portal der DKE unter www.entwuerfe.normenbibliothek.de, sofern dort wiedergegeben;
- oder als Datei per E-Mail an named@din.de möglichst in Form einer Tabelle. Die Vorlage dieser Tabelle kann im Internet unter www.din.de/go/stellungnahmen-norm-entwuerfe oder für Stellungnahmen zu Norm-Entwürfen der DKE unter www.dke.de/stellungnahme abgerufen werden;
- oder in Papierform an den DIN-Normenausschuss Medizin (NAMED), 10772 Berlin, Burggrafenstr. 6, 10787 Berlin.

Die Empfänger dieses Norm-Entwurfs werden gebeten, mit ihren Kommentaren jegliche relevanten Patentrechte, die sie kennen, mitzuteilen und unterstützende Dokumentationen zur Verfügung zu stellen.

Gesamtumfang 63 Seiten

DIN-Normenausschuss Medizin (NAMED)

Nationales Vorwort

Dieses Dokument (prEN ISO 23500-4:2017) wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 150 „Implants for surgery“ der Internationalen Organisation für Normung (ISO) in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 205 „Nicht aktive Medizinprodukte“ erarbeitet, dessen Sekretariat von DIN (Deutschland) gehalten wird.

Das zuständige deutsche Normungsgremium ist der Arbeitsausschuss NA 063-01-03 AA „Extrakorporaler Kreislauf, Apparate und Einmalartikel“ im DIN-Normenausschuss Medizin (NAMed).

Um Zweifelsfälle in der Übersetzung auszuschließen, ist die englische Originalfassung beigelegt. Die Nutzungsbedingungen für den deutschen Text des Norm-Entwurfes gelten gleichermaßen auch für den englischen Text.

Für die in diesem Dokument zitierten internationalen Dokumente wird im Folgenden auf die entsprechenden deutschen Dokumente hingewiesen:

ISO 23500-1*)	siehe DIN EN ISO 23500-1*)
ISO 23500-5*)	siehe DIN EN ISO 23500-5*)
ISO 23500-3*)	siehe DIN EN ISO 23500-3*)
ISO 14971	siehe DIN EN ISO 14971
IEC 60601-1	siehe DIN EN 60601-1 VDE 0750-1
IEC 61010-1	siehe DIN EN 61010-1 VDE 0411-1
ISO 15223-1:2012	siehe DIN EN ISO 15223-1:2013-02

Änderungen

Gegenüber DIN EN ISO 13958:2016-03 wurden folgende Änderungen vorgenommen:

- a) Implementierung in eine neue Normenreihe, in der Richtlinien für die Zubereitung und das Qualitätsmanagement von Flüssigkeiten für Hämodialyse und verwandte Therapien, Wasserqualität, Konzentrate zur Zubereitung von Dialysierflüssigkeit sowie Qualität von Dialysierflüssigkeit behandelt werden;
- b) Norm redaktionell überarbeitet.

*) zurzeit in Erarbeitung

Nationaler Anhang NA (informativ)

Literaturhinweise

DIN EN 60601-1 VDE 0750-1, *Medizinische elektrische Geräte — Teil 1: Allgemeine Festlegungen für die Sicherheit einschließlich der wesentlichen Leistungsmerkmale*

DIN EN 61010-1 VDE 0411-1 (2011-07-00), *Sicherheitsbestimmungen für elektrische Mess-, Steuer-, Regel- und Laborgeräte — Teil 1: Allgemeine Anforderungen*

DIN EN ISO 23500-1^{*)}, *Leitfaden für die Vorbereitung und das Qualitätsmanagement von Konzentraten für die Hämodialyse und verwandte Therapien — Teil 1: Allgemeine Anforderungen*

DIN EN ISO 23500-3^{*)}, *Leitfaden für die Vorbereitung und das Qualitätsmanagement von Konzentraten für die Hämodialyse und verwandte Therapien — Teil 3: Wasser für die Hämodialyse und verwandte Therapien*

DIN EN ISO 23500-5^{*)}, *Leitfaden für die Vorbereitung und das Qualitätsmanagement von Konzentraten für die Hämodialyse und verwandte Therapien — Teil 5: Qualität von Konzentraten für die Hämodialyse und verwandte Therapien*

DIN EN ISO 14971, *Medizinprodukte — Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte*

DIN EN ISO 15223-1:2013-02, *Medizinprodukte — Bei Aufschriften von Medizinprodukten zu verwendende Symbole, Kennzeichnung und zu liefernde Informationen — Teil 1: Allgemeine Anforderungen (ISO 15223-1:2012); Deutsche Fassung EN ISO 15223-1:2012, mit CD-ROM*

— Leerseite —

**Leitfaden für die Vorbereitung und das Qualitätsmanagement von
Konzentraten für die Hämodialyse und verwandte Therapien — Teil 4:
Konzentrate für die Hämodialyse und verwandte Therapien
(ISO/DIS 23500-4:2017)**

Directives concernant la préparation et le management de la qualité des fluides d'hémodialyse et de thérapies annexes — Partie 4 : Concentrés pour hémodialyse et thérapies apparentées (ISO/DIS 23500-4:2017)

Guidance for the preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies — Part 4: Concentrates for haemodialysis and related therapies (ISO/DIS 23500-4:2017)

ICS:

Deskriptoren:

Dokument-Typ: Europäische Norm
Dokument-Untertyp:
Dokumentstufe: parallele Umfrage
Dokumentsprache: D

STD Version 2.8f

Inhalt

	Seite
Europäisches Vorwort	3
Vorwort	4
Einleitung	5
1 Anwendungsbereich	6
2 Normative Verweisungen	6
3 Begriffe	7
4 Anforderungen	7
5 Prüfungen	12
6 Kennzeichnung	16
Anhang A (informativ) Begründung für die Entwicklung und die Bestimmungen dieser Internationalen Norm	23
Literaturhinweise	30

Europäisches Vorwort

Dieses Dokument (prEN ISO 23500-4:2017) wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 150 „Implants for surgery“ in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 205 „Nicht aktive Medizinprodukte“ erarbeitet, dessen Sekretariat von DIN gehalten wird.

Dieses Dokument ist derzeit zur parallelen Umfrage vorgelegt.

Dieses Dokument wird EN ISO 13958:2015 ersetzen.

Anerkennungsnotiz

Der Text von ISO/DIS 23500-4:2017 wurde vom CEN als prEN ISO 23500-4:2017 ohne irgendeine Abänderung genehmigt.

Vorwort

ISO (die Internationale Organisation für Normung) ist eine weltweite Vereinigung von Nationalen Normungsorganisationen (ISO-Mitgliedsorganisationen). Die Erstellung von Internationalen Normen wird normalerweise von ISO Technischen Komitees durchgeführt. Jede Mitgliedsorganisation, die Interesse an einem Thema hat, für welches ein Technisches Komitee gegründet wurde, hat das Recht, in diesem Komitee vertreten zu sein. Internationale Organisationen, staatlich und nicht-staatlich, in Liaison mit ISO, nehmen ebenfalls an der Arbeit teil. ISO arbeitet eng mit der Internationalen Elektrotechnischen Kommission (IEC) bei allen elektrotechnischen Themen zusammen.

Die Verfahren, die bei der Entwicklung dieses Dokuments angewendet wurden und die für die weitere Pflege vorgesehen sind, werden in den ISO/IEC-Direktiven, Teil 1 beschrieben. Im Besonderen sollten die für die verschiedenen ISO-Dokumentenarten notwendigen Annahmekriterien beachtet werden. Dieses Dokument wurde in Übereinstimmung mit den Gestaltungsregeln der ISO/IEC-Direktiven, Teil 2 erarbeitet (siehe www.iso.org/directives).

Es wird auf die Möglichkeit hingewiesen, dass einige Elemente dieses Dokuments Patentrechte berühren können. ISO ist nicht dafür verantwortlich, einige oder alle diesbezüglichen Patentrechte zu identifizieren. Details zu allen während der Entwicklung des Dokuments identifizierten Patentrechten finden sich in der Einleitung und/oder in der ISO-Liste der empfangenen Patenterklärungen (siehe www.iso.org/patents).

Jeder in diesem Dokument verwendete Handelsname wird als Information zum Nutzen der Anwender angegeben und stellt keine Anerkennung dar.

Eine Erläuterung der Bedeutung ISO-spezifischer Benennungen und Ausdrücke, die sich auf Konformitätsbewertung beziehen, sowie Informationen über die Beachtung der Grundsätze der Welthandelsorganisation (WTO) zu technischen Handelshemmnissen (TBT, en: Technical Barriers to Trade) durch ISO enthält der folgende Link: www.iso.org/iso/foreword.html.

Das für dieses Dokument verantwortliche Komitee ist ISO/TC 150, *Implants for surgery*, Subcommittee SC 2, *Cardiovascular implants and extracorporeal systems*.

Dieses Dokument, ISO 23500-4, ersetzt ISO 13958. Es wurde technisch überarbeitet und die Nummerierung geändert, um eine neue Normenreihe mit Leitlinien für die Vorbereitung und das Qualitätsmanagement von Konzentraten für die Hämodialyse und verwandte Therapien (ISO 23500-1, zuvor ISO 23500), Wasseraufbereitungssysteme (ISO 23500-2, zuvor ISO 26722), Wasser zur Vorbereitung von Dialysierflüssigkeit (ISO 23500-3, zuvor ISO 13959) und Dialysierflüssigkeitsqualität (ISO 23500-5, zuvor ISO 11663) zu erstellen.

Einleitung

Die in dieser Internationalen Norm erarbeiteten Anforderungen und Ziele sollen dabei helfen, die effektive und sichere Leistung von Hämodialysekonzentraten und verwandten Materialien zu gewährleisten. Diese Internationale Norm spiegelt die umfassenden Anstrengungen der involvierten Ärzte, medizintechnischen Ingenieure, Krankenschwestern und -pfleger, Dialysetechniker und Dialysepatienten in Konsultation mit Geräteherstellern und Regierungsvertretern wider, eine Norm für Leistungsstufen zu erarbeiten, die zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der Norm vernünftigerweise erreichbar waren. Der hinsichtlich der Erarbeitung freiwillig angewendeter Normen zu Medizinprodukten verwendete Begriff „Konsens“ impliziert nicht eine einheitliche Meinung, sondern reflektiert den in einigen Fällen, in denen verschiedene Interessen miteinander in Einklang gebracht werden müssen, erforderlichen Kompromiss.

In dieser Internationalen Norm werden Empfehlungen ausgesprochen, Wasser mit ISO-Qualität zu verwenden. Daher wird empfohlen, zusammen mit dieser Internationalen Norm auch ISO 23500-3 zu überprüfen.

Diese Internationale Norm behandelt nicht die Dialysierflüssigkeit, die zur klinischen Dialyse bei Patienten verwendet wird. Dialysierflüssigkeit wird in ISO 23500-3 definiert. Die Herstellung von Dialysierflüssigkeit beinhaltet die Proportionierung von Konzentraten und Wasser am Krankenbett oder in einem zentralen Dialysierflüssigkeits-Zufuhrsystem. Obwohl die Etikettenanforderungen an Dialysierflüssigkeiten auf dem Etikett des Konzentrats vermerkt sind, liegt die Verantwortung für dessen sachgemäße Benutzung beim Anwender.

Außerdem behandelt diese Internationale Norm keine Hämodialysegeräte; diese werden von IEC 60601-2-16:2012 abgedeckt.

Die in dieser Internationalen Norm verwendeten Verbformen entsprechen dem in den ISO/IEC-Richtlinien, Teil 2, Anhang H, beschriebenen Gebrauch. Für die Anwendung dieser Internationalen Norm gilt hinsichtlich der Hilfsverben Folgendes:

- „muss“ bedeutet, dass die Übereinstimmung mit einer Anforderung oder einer Prüfung Pflicht ist, um mit dieser Internationalen Norm übereinzustimmen;
- „sollte“ bedeutet, dass eine Übereinstimmung mit einer Anforderung oder Prüfung empfohlen wird, jedoch nicht Pflicht ist, um mit dieser Internationalen Norm übereinzustimmen;
- „darf“ wird verwendet, um einen zulässigen Weg zum Erzielen der Übereinstimmung mit einer Anforderung oder Prüfung zu beschreiben.

1 Anwendungsbereich

Diese Internationale Norm spezifiziert die Mindestanforderungen an Konzentrate für die Hämodialyse und verwandte Therapien. Für den Zweck dieser Internationalen Norm wird unter „Konzentraten“ ein Chemikalien-Wasser-Gemisch oder Chemikalien in Form von trockenem Puder oder anderer hochkonzentrierter Medien verstanden, die dem Endanwender für die Herstellung von Dialysierflüssigkeit zur Hämodialyse und verwandten Therapien geliefert werden. Diese Internationale Norm richtet sich an den Hersteller dieser Konzentrate. An mehreren Stellen dieser Internationalen Norm wurde es erforderlich, die vom Endanwender hergestellte Dialysierflüssigkeit als solche zu benennen, um die Anforderungen an die Konzentratherstellung zu präzisieren. Da der Hersteller des Konzentrates keine Kontrolle über die fertige Dialysierflüssigkeit hat, dient jede Referenz auf die Dialysierflüssigkeit der Präzisierung und ist keine Anforderung des Herstellers.

Diese Internationale Norm behandelt Konzentrate sowohl in Flüssig- als auch in Puderform. Ebenfalls abgehandelt werden Zusätze, auch Spikes genannt. Dabei handelt es sich um Chemikalien, die dem Konzentrat hinzugefügt werden dürfen, um eine oder mehrere der existierenden Ionen im Konzentrat und somit auch in der fertigen Dialysierflüssigkeit zu erhöhen. Diese Internationale Norm stellt auch Anforderungen an die Geräte zum Mischen von Säure und Bicarbonatpuder zur Herstellung von Konzentrat in der Einrichtung des Anwenders.

Konzentrate aus vorverpackten Salzen sowie Wasser in einer Dialyseeinrichtung zur Verwendung in ebendieser sind vom Anwendungsbereich dieser Internationalen Norm ausgeschlossen. Obwohl in ihr Referenzen zu Dialysierflüssigkeiten auftauchen, behandelt diese Internationale Norm keine Dialysierflüssigkeiten, die vom Endanwender hergestellt werden. Ebenfalls vom Anwendungsbereich dieser Internationalen Norm ausgeschlossen sind Anforderungen an die Regelmäßigkeit, mit der die Reinheit des für die Herstellung der Dialysierflüssigkeit in der Dialyseeinrichtung verwendeten Wassers überwacht wird. Empfehlungen des technischen Komitees, das für diese Internationale Norm für die Überwachung und Einhaltung der Wasserqualität verantwortlich ist, sind in ISO 23500-1 zu finden. Diese Internationale Norm behandelt keine Beutel mit steriler Dialysierflüssigkeit oder sorbensbasierte Dialysierflüssigkeits-Wiederaufbereitungssysteme, die geringe Mengen der Dialysierflüssigkeit wiederaufbereiten und wieder in Umlauf bringen.

2 Normative Verweisungen

Die folgenden Dokumente, die in diesem Dokument teilweise oder als Ganzes zitiert werden, sind für die Anwendung dieses Dokuments erforderlich. Bei datierten Verweisungen gilt nur die in Bezug genommene Ausgabe. Bei undatierten Verweisungen gilt die letzte Ausgabe des in Bezug genommenen Dokuments (einschließlich aller Änderungen).

ISO 23500-1^{N1)}, *Guidance for the preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies — Part 1: General requirements*

ISO 23500-5^{N1)}, *Guidance for the preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies — Part 5: Quality of dialysis fluid for haemodialysis and related therapies*

ISO 23500-3^{N1)}, *Guidance for the preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies — Part 3: Water for haemodialysis and related therapies*

ISO 14971, *Medical devices — Application of risk management to medical devices*

IEC 60601-1, *Medical electrical equipment — Part 1: General requirements for basic safety and essential performance*

IEC 61010-1, *Safety requirements for electrical equipment for measurement, control, and laboratory use — Part 1: General requirements*

N1) Nationale Fußnote: zurzeit in Erarbeitung

3 Begriffe

Die für dieses Dokument anwendbaren Begriffe werden in ISO 23500-1 angegeben. Mit Ausnahme von:

3.1

Batch-System

Apparat, in dem die Dialysierflüssigkeit vor jeder Dialysesitzung als Bulkware hergestellt wird

Anmerkung 1 zum Begriff: Trocken es Natriumbicarbonat ohne zugesetztes Natriumchlorid wird auch in Konzentratgeneratoren eingesetzt, um eine konzentrierte Natriumbicarbonatlösung herzustellen, die im Dialysegerät zur Herstellung der Dialysierflüssigkeit eingesetzt wird.

3.2

Bicarbonat-Dialysierflüssigkeit

Dialysierflüssigkeit, die physiologische oder höhere Konzentrationen von Bicarbonat enthält

3.3

Konzentratmischer

Mischer zur Herstellung von Dialysekonzentrat oder Dialysierflüssigkeit in einer Dialyseeinrichtung

4 Anforderungen

4.1 Konzentrate

4.1.1 Physikalischer Zustand

Das Konzentrat für die Hämodialyse darf in trockener oder wässriger Form zur Verfügung gestellt werden. Die Verpackung darf für den direkten Einsatz an einem einzelnen Dialysegerät oder in Systemen, die mehrere Dialysegeräte versorgen, verwendet werden (Bulkwarennutzung).

4.1.1.1 Flüssige Konzentrationen gelöster Stoffe

Alle auf dem Etikett angegebenen Elektrolyte müssen mit einer Toleranz von $\pm 5\%$ oder $\pm 0,1 \text{ mEq/l}$ (ausgedrückt als Dialysierflüssigkeitskonzentration), je nachdem, welcher Wert größer ist, in der angegebenen Konzentration vorhanden sein, mit Ausnahme von Natrium, welches mit $\pm 2,5\%$ Toleranz von der auf dem Etikett angegebenen Konzentration oder nach den genehmigten Spezifikationen in den nationalen Verordnungen vorhanden sein muss. Wenn Glukose benutzt wird, muss sie in der auf dem Etikett angegebenen Konzentration mit einer Toleranz von $\pm 5\%$ oder $\pm 0,05 \text{ g/l}$ (sofern als korrekt verdünnte Dialysierflüssigkeit gemessen), je nachdem, welcher Wert größer ist, oder nach den genehmigten Spezifikationen in den nationalen Verordnungen vorhanden sein. Wenn Konzentrate unkonventionelle Konstituenten wie Antioxidationsmittel oder Eisenverbindungen enthalten, müssen diese Konstituenten in Nennkonzentrationen mit einer Toleranz von $\pm 5\%$ oder nach den genehmigten Spezifikationen in den nationalen Verordnungen vorhanden sein. Wenn davon abweichende, national genehmigte Toleranzen verwendet werden, müssen diese ähnlich dargelegt und die Begründung für ihre Verwendung dokumentiert werden.

Die meisten Konzentrate werden mit herkömmlichen Standardchemikalien wie Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Magnesiumchlorid, Calciumchlorid, Essigsäure, Glukose usw. hergestellt. Neue Konzentrate, in denen bestimmte Chemikalien durch andere ersetzt wurden, beispielsweise Zitronensäure durch Essigsäure, stehen zur Verfügung. In solchen Fällen muss die Etikettierung dies korrekt wiedergeben und die Ersatzchemikalien müssen in Nennkonzentrationen mit $\pm 5\%$ Toleranz oder nach den genehmigten Spezifikationen in den nationalen Verordnungen vorhanden sein. Wenn davon abweichende, national genehmigte Toleranzen verwendet werden, müssen diese ähnlich dargelegt und die Begründung für ihre Verwendung dokumentiert werden.

Es ist wesentlich, dass die tatsächlichen Konzentrationen der im Konzentrat enthaltenen gelösten Stoffe so nah wie möglich an der auf dem Etikett angegebenen Menge bleiben, da die endgültige Zusammenstellung der Dialysierflüssigkeit kumulativer Variabilität aus anderen Quellen im Prozess der Dialysierflüssigkeitslieferung unterliegt (Labortests, Mischprozess oder Proportionierung, Dialysewasser usw.).

4.1.1.2 Konzentrationen gelöster Stoffe auf Puderbasis

Wenn ein Konzentrat in Trockenform oder einer Kombination aus Trockenform und Flüssigkeit verpackt ist und nach der Gebrauchsanweisung des Herstellers gemischt wird, muss das endgültige Konzentrat die Anforderungen in 4.1.2.1 erfüllen.

4.1.2 Wasser

Die Qualität des bei der Herstellung des Konzentrats verwendeten Wassers muss in Übereinstimmung mit ISO 23500-3 sein.

4.1.3 Bakteriologie von Konzentraten

4.1.3.1 Bakteriologie von Säurekonzentraten

Es gibt keine veröffentlichten Berichte dazu, dass Säurekonzentrate Bakterienbildung begünstigen, daher brauchen Säurekonzentrate nicht auf Bakterienbildung überprüft werden.

4.1.3.2 Bakteriologie von Bicarbonatkonzentraten

Konzentrate, die in Flüssigform bereitgestelltes Bicarbonat enthalten, müssen in einem verschlossenen Behälter geliefert und in einem im Hinblick auf die Herstellung von Dialysierflüssigkeit validierten Prozess hergestellt werden, und so die mikrobiologischen Anforderungen nach ISO 23500-5 erfüllen, wenn sie nach den Angaben des Herstellers angewendet werden. Für die Herstellung von Konzentrat in einer Dialyseeinrichtung vorgesehener Bicarbonatpuder muss zur Herstellung von Dialysierflüssigkeit in der Lage sein, und so die mikrobiologischen Anforderungen nach ISO 23500-5 erfüllen, wenn er nach den Angaben des Herstellers angewendet wird.

4.1.4 Endotoxinlevel

Das Konzentrat muss unter Anwendung eines im Hinblick auf die Herstellung von Dialysierflüssigkeit validierten Prozesses formuliert und verpackt werden, und so die Endotoxin-Anforderungen nach ISO 23500-5 oder der anwendbaren Pharmakopöe erfüllen, wenn es nach den Angaben des Herstellers angewendet wird.

4.1.5 Füllmenge

Das überschüssige Füllvolumen von Flüssigkeitsbehältern und das überschüssige Füllgewicht von Puderbehältern, die in Batch-Systemen für eine Einzeldialysebehandlung verwendet werden, müssen innerhalb von 2 % von dem auf dem Etikett angegebenen Volumen oder Gewicht liegen. Das Füllgewicht von als Bulkware geliefertem Puderkonzentrat muss so groß sein, dass es zur Herstellung von Flüssigkonzentrat, das die Anforderungen in 4.1.2.1 erfüllt, in der Lage ist, wenn es nach den Angaben des Herstellers gemischt wird. Das Füllgewicht eines Konzentratgenerators muss so groß sein, dass das Gerät die vorgesehene Leistung erbringen kann. Für alle anderen Anwendungen muss das Füllvolumen oder -gewicht ≥ 100 % des angegebenen Volumens oder Gewichts betragen.

4.1.6 Chemische Reinheit

Alle Chemikalien müssen die Anforderungen der anwendbaren Pharmakopöe erfüllen, einschließlich aller anwendbaren Anteile allgemeiner Hinweise und der generellen Anforderungen an Tests und Analysen. Wenn alle anderen Anforderungen erfüllt sind, dürfen die Monographiegrenzwerte für Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium und/oder pH-Werte überschritten werden, unter der Voraussetzung, dass für das Vorhandensein dieser Ionen in der endgültigen Formel Korrekturen vorgenommen werden. Weiterhin brauchen Anforderungen aus der Pharmakopöe zur Kennzeichnung von Chemikalien für die Verwendung in der Hämodialyse nicht erfüllt werden, wenn der Hersteller seine eigenen Tests zur Erfüllung der anwendbaren Pharmakopöe durchführt.

4.1.7 Partikel

Das wässrige Dialysekonzentrat muss durch einen Partikelfilter mit einer nominellen Porengröße von höchstens 1 µm gefiltert werden. Der verwendete Partikelfilter muss über eine nichtfasernde Membran verfügen, die kein Material mit bekanntem Verletzungspotential für Menschen enthalten.

4.1.8 Zusätze — „Spikes“

Werden Zusätze geliefert, muss die Konzentration bei sachgemäßer Verdünnung mit Wasser oder Konzentrat Werte innerhalb von $\pm 5\%$ Toleranz von dem auf dem Etikett angegebenen Gewicht hervorbringen.

4.1.9 Behälter

Behälter und dessen Verschlüsse dürfen chemisch oder physikalisch nicht mit ihrem Inhalt reagieren und die quantitative Zusammensetzung, Reinheit oder Qualität des Konzentrats während der Bearbeitung, Lagerung und des Versands verändern. Die Behälter müssen über Verschlüsse verfügen, die der Verunreinigung oder dem Verlust ihres Inhalts vorbeugen. Jeder Behälter muss so gekennzeichnet sein, dass er seinen Inhalt angibt. Eine Art, den Inhalt anzugeben ist die Verwendung des entsprechenden Symbolen (siehe Tabelle 2).

4.1.10 Als Bulkware geliefertes Konzentrat

Wenn ein Konzentrat als Bulkware geliefert wird, geht die Verantwortung für die Übereinstimmung mit dieser Internationalen Norm zum rechtlichen Zeitpunkt der Lieferungsübergabe vom Hersteller auf den Anwender über. Ist das Konzentrat vom Hersteller auf den Anwender übergegangen, ist der Anwender verantwortlich für die Instandhaltung des Produkts in einem einsatzfähigen Zustand durch entsprechende Etikettierung und Vermeidung unsachgemäßer Verfahren.

4.1.11 Konzentratgeneratoren

Konzentratgeneratorsysteme umfassen Systeme zur Mischung von Puder oder Puder mit einer hochkonzentrierten Flüssigkeit zu einem Konzentrat durch Erstellen einer Suspension oder konzentrierten Lösung in einem auf Kompatibilität mit spezifischen Dialysemaschinen ausgelegten Behälter. Das Mischen wird von einem automatischen dynamischen Proportionierungssystem im Dialysierflüssigkeits-Zufuhrsystem erledigt. Da diese Konzentrate dem Anwender in für spezifische Maschinen entwickelte Behälter als Puder oder hochkonzentrierte Flüssigkeit geliefert werden, obliegt es der Verantwortung des Konzentratgeneratorherstellers, Folgendes zu gewährleisten:

- alle anwendbaren Abschnitte dieses Dokuments, die sich mit Puder befassen, werden eingehalten,
- der Behälter funktioniert in Verbindung mit den Maschinen wie vom Maschinenhersteller vorgegeben, und
- nicht aufgelöster Puder wird daran gehindert, in den Dialysierflüssigkeitsfluss einzutreten.

4.2 Herstellungsgeräte

Alle materiellen Bestandteile der Herstellungsgeräte (z. B. Rohrleitungen, Lagerung und Verteilungssysteme), die mit dem endgültigen Konzentrat oder irgendeinem Bestandteil des Konzentrats in Berührung kommen, dürfen physikalisch oder chemisch nicht mit dem Produkt reagieren und dabei die quantitative Zusammensetzung, Reinheit oder Qualität des an den Anwender gelieferten Konzentrats signifikant verändern. Beispiele für Materialien, die in Herstellungsgeräten nicht verwendet werden sollten, beinhalten Kupfer, Messing, Zink, galvanisch verzinkte Werkstoffe oder Aluminium.

4.3 Systeme zur Mischung von Bulkware in einer Dialyseeinrichtung

4.3.1 Allgemeines

Die folgenden Anforderungen gelten für Systeme wie zentrale Konzentratsysteme, die für die Herstellung von Säure oder Bicarbonatkonzentraten aus Dialysewasser oder anderen hochkonzentrierten Medien in einer Dialyseeinrichtung verwendet werden.

4.3.2 Materialkompatibilität

Die Materialien jeglicher Bestandteile von Konzentratmischgeräten/-systemen (Lagerung und Verteilungssysteme mit inbegriffen), die in Berührung mit der Konzentratlösung kommen, dürfen chemisch oder physikalisch nicht miteinander reagieren, da dies deren Reinheit oder Qualität beeinträchtigen kann. Diese Bestandteile müssen aus nichtreaktiven Werkstoffen (z. B. Kunststoffen) oder geeignetem nichtrostendem Stahl hergestellt sein. Insbesondere ist der Einsatz von Werkstoffen verboten, die bekanntermaßen zu Toxizität bei der Hämodialyse führen, z. B. Kupfer, Messing, Zink, galvanisch verzinkte Werkstoffe oder Aluminium.

4.3.3 Desinfektionsschutz

4.3.3.1 Allgemeines

Wenn der Hersteller des Mischsystems chemische Desinfektionsmittel empfiehlt [siehe 6.7.2 k)], müssen Mittel zur Wiederherstellung eines sicheren Zustands des Systems entsprechend des Desinfektionsmittelrückstands vor der Verwendung des Systems zur Herstellung von Konzentratchargen bereitgestellt werden. Wenn Formaldehyd eingesetzt wird, muss der Rückstandsgehalt bei weniger als 3 mg/l liegen; wenn Natriumhypochlorit verwendet wird, muss der Rückstandsgehalt bei weniger als 0,1 mg/l liegen; wenn Ozon verwendet wird, muss der Rückstandsgehalt bei weniger als 0,1 mg/l liegen; wenn ein anderes im Handel erhältliches chemisches Germizid als Formaldehyd, Natriumhypochlorit oder Ozon verwendet wird, muss der Rückstandsgehalt kleiner als der vom Hersteller des jeweiligen Germizids empfohlene sein. Wenn der Hersteller chemische Desinfektionsmittel empfiehlt, muss er auch Verfahren zur Prüfung auf die Rückstandsgehalte des Desinfektionsmittels empfehlen.

Wenn der Hersteller des Mischsystems eine Desinfektion bei hohen Temperaturen empfiehlt, muss ein Mittel zur Wiederherstellung des Systems auf eine sichere Temperatur entsprechend der vor der Herstellung von Konzentratchargen bereitgestellt werden.

4.3.3.2 Systemspernung

Erfolgt die Desinfektion automatisch mit chemischen Desinfektionsmitteln, Ozon, oder durch Hochtemperaturverfahren, muss die Aktivierung des Desinfektionssystems zur Aktivierung eines Warnsystems führen und es sollten Maßnahmen zur Isolierung der Hämodialysemaschinen von der Konzentratherstellung und dem Verteilungssystem getroffen werden.

4.3.4 Sicherheitsanforderungen

Jedes Konzentratmischgerät/-system muss mindestens über folgende Sicherheitsfunktionen verfügen:

- a) Bedienelemente müssen so angeordnet werden, dass ein unbeabsichtigtes Rückstellen soweit wie möglich minimiert ist;
- b) Die Verteilungssteuerung muss eindeutig gekennzeichnet sein, um das Fehlerrisiko während der Konzentratüberführung zu minimieren.

4.3.5 Speicherbehälter für Bulkware

Werden Speicherbehälter eingesetzt, sollten sie einen konischen oder schalenförmigen Boden aufweisen und der Abfluss sollte vom tiefsten Punkt des Bodens aus erfolgen. Speicherbehälter sollten mit einem dicht schließenden Deckel zur Verhinderung vom Eindringen von Schafstoffen ausgestattet sein und durch einen hydrophoben 0,45-µm-Luftfilter belüftet werden.

Unbewegliche, starre Speicherbehälter für Säurekonzentrate dürfen einen flachen Boden aufweisen und sollten so gelüftet werden, dass das Eindringen von Verschmutzungen ins Konzentrat verhindert wird.

Speicherbehälter sollten keine Sichtrohre haben, da sich dort Algen und Pilze bilden können. Es müssen Mittel zur effektiven Desinfektion jeglicher Speicherbehälter in einem Konzentratverteilungssystem, die mikrobiologischer Kontamination ausgesetzt sind, zur Verfügung gestellt werden.

Die Desinfektion von Säurekonzentratbehältern ist für gewöhnlich nicht erforderlich. Dennoch sollten Bicarbonatbehälter regelmäßig desinfiziert werden. Für Säurekonzentratspeicher dürfen alternative Speicherbehälter für Bulkware, wie z. B. Blasentanks verwendet werden.

4.3.6 Ultraviolett-Bestrahlungsanlagen

Wenn Speicher und Verteilungssysteme für Konzentrate mit Ultraviolett-Bestrahlungsanlagen für Bakterienkontrolle geliefert werden, muss Folgendes eingehalten werden:

- a) die Ultraviolett-Bestrahlungsanlage muss Strahlen ab einer Wellenfrequenz von 254 nm aussenden;
- b) die Ultraviolett-Bestrahlungsanlage muss eine Dosis Strahlungsenergie von 16 mW s/cm² liefern, wenn es mit einem kalibrierten Messgerät für die Intensität der ultravioletten Strahlung ausgestattet ist; ansonsten muss es eine Dosis Strahlungsenergie von 30 mW s/cm² liefern;
- c) die Ultraviolett-Bestrahlungsanlage muss für die Höchstdurchflussmenge geeignet dimensioniert sein;
- d) die Ultraviolett-Bestrahlungsanlage muss mit einer Online-Überwachung für die Ausgabe an Strahlungsenergie ausgestattet sein, oder es muss ein Lampenaustausch in empfohlenen Abständen angegeben werden;
- e) der Ultraviolett-Bestrahlungsanlage muss ein Endotoxin-Retentionsfilter nachgeschaltet sein.

4.3.7 Rohrleitungssysteme

Konzentratverteilungssysteme dürfen dem Konzentrat keine mikrobiologischen Schadstoffe zuführen. Konzentratverteilungssysteme müssen so konzipiert und betrieben werden, dass bakterielle Ausbreitung und die Bildung von Biofilm, der empfindliche Konzentrate kontaminieren kann, minimiert werden. Eine Möglichkeit zur Minimierung von bakterieller Ausbreitung und der Bildung von Biofilm ist die regelmäßige Desinfektion von Bicarbonatkonzentrat-Verteilungssystemen. Die Desinfektion von Rohrleitungssystemen ist für gewöhnlich nicht erforderlich, da Säurekonzentrate typischerweise bakteriostatisch sind.

4.3.8 Anforderungen zur elektrischen Sicherheit

Wenn die Möglichkeit einer kontinuierlichen Flüssigkeitsbahn zum Patienten besteht, die elektrische Spannung führen kann, muss das Gerät im Hinblick auf elektrische Sicherheit die Anforderungen in IEC 60601-1 erfüllen. Wenn das elektrische System vom Patienten getrennt wird, muss das Gerät im Hinblick auf elektrische Sicherheit die Anforderungen in IEC 61010-1 erfüllen.

ANMERKUNG Es besteht die Möglichkeit einer kontinuierlichen Flüssigkeitsbahn zum Patienten, die elektrische Spannung führen kann. Deren Vorkommen hängt vom Verteilungssystem und den Gebrauchsanweisungen des Herstellers des Konzentratmischsystems ab. Zur Optimierung der elektrischen Sicherheit werden zwei Fälle angenommen: a) wenn die Möglichkeit einer kontinuierlichen elektrischen Bahn besteht und b) wenn das elektrische System vom Patienten getrennt wird.

5 Prüfungen

5.1 Allgemeines

Abschnitt 5 definiert Prüfverfahren, mit deren Hilfe die Erfüllung der Anforderungen nach Abschnitt 4 verifiziert werden kann. Die angeführten Prüfverfahren stellen nicht die einzigen annehmbaren verfügbaren Prüfverfahren dar, sondern sollen als Beispiele für annehmbare Verfahren dienen. Weitere Prüfverfahren dürfen angewendet werden, vorausgesetzt sie wurden angemessen validiert und mit den angeführten Verfahren verglichen.

5.2 Konzentrate

5.2.1 Physikalischer Zustand

Die Erfüllung der Anforderungen nach 4.1.1 kann durch Sichtprüfung nachgewiesen werden.

5.2.2 Konzentrationen gelöster Stoffe

5.2.2.1 Flüssige Konzentrationen gelöster Stoffe

Die Erfüllung der Anforderungen in 4.1.2.1 an Calcium, Kalium, Magnesium und Natrium kann durch von der American Public Health Association beschriebene Verfahren [4], von der US Environmental Protection Agency angeführte Verfahren [14], Verfahren in anwendbaren Pharmakopöen oder weitere gleichwertig validierte Analyseverfahren nachgewiesen werden. Proben müssen in verschlossenen Behältern gesammelt. Proben müssen zur Gewährleistung von Messgenauigkeit sachgemäß hergestellt werden. Dies beinhaltet geeignete Mischgefäße und, falls erforderlich, eine pH-Anpassung.

Die Erfüllung der Anforderungen in 4.1.2.1 an neue und unkonventionelle Konzentratkonstituenten kann durch die Verwendung geeigneter und validierter Analyseverfahren nachgewiesen werden.

Die in ISO 23500-3 angeführten Höchstwerte für Schadstoffe müssen als Referenz für Dialysewasser verwendet werden.

Die Erfüllung der Anforderungen an die Inhalte der Dialysierflüssigkeit kann wie in Tabelle 1 beschrieben nachgewiesen werden. Weitere Prüfverfahren dürfen angewendet werden, vorausgesetzt sie wurden angemessen validiert und mit den angeführten Verfahren verglichen.

Tabelle 1 — Analyseverfahren für chemische Komponenten

Komponente	Prüfverfahren
Acetat	Gaschromatographie, Flüssigkeitschromatographie, enzymatische oder potentiometrische Verfahren
Bicarbonat	Säuretitration und -berechnung, Ionenchromatographie oder anderes Verfahren zum Gesamt-CO ₂
Calcium	Titrimetrisches Verfahren mit EDTA oder Atomabsorption (direkte Aspiration), induktiv gekoppelte Plasmaspektrometrie (direkte Aspiration) oder Ionenchromatographie
Glukose	Polarimetrie, enzymatisch, Flüssigkeitschromatographie oder chemische Verfahren
Magnesium	Atomabsorption (direkte Aspiration), induktiv gekoppelte Plasmaspektrometrie (direkte Aspiration) oder Ionenchromatographie
Kalium	Flammenphotometrisches Verfahren, Atomabsorption (direkte Aspiration), induktiv gekoppelte Plasmaspektrometrie (direkte Aspiration) oder Ionenchromatographie
Natrium	Atomabsorption (direkte Aspiration), flammenphotometrisches Verfahren, induktiv gekoppelte Plasmaspektrometrie (direkte Aspiration), ionenspezifische Elektrode oder Ionenchromatographie

5.2.2.2 Konzentrationen gelöster Stoffe aus Puder

Um die Konzentration gelöster Stoffe aus Trockenpulver zu überprüfen, sollten die Packungsinhalte nach den Angaben des Herstellers gemischt und nach 5.2.2.1 überprüft werden.

5.2.3 Wasser

Die Erfüllung der Anforderungen an die Wasserqualität in 4.1.3 kann durch die in dieser Internationalen Norm angeführten Verfahren nachgewiesen werden.

5.2.4 Mikrobiische Schadstoffprüfverfahren für Bicarbonatkonzentrate

Um die Einhaltung von 4.1.3.2 zu gewährleisten, sollten die Proben für die Lebendkeimgesamtzahl durch Verwendung einer Membranfiltertechnik oder anderer validierter Standardprüfverfahren wie Spatelplatten- oder Gussplattentechniken erhalten werden. Das Verfahren mit der kalibrierten Impfose darf nicht angewendet werden.

Empfohlene Verfahren zur Analyse des mikrobiologischen Gehalts des Fluids werden in Tabelle 2 gezeigt. Solche Verfahren bieten jedoch nur relative Anhaltspunkte zur Feststellung der bakteriellen Keimbelastung und keine absoluten Messwerte. Der Anwender sollte unter Berücksichtigung ihrer jeweiligen Vorteile selbst entscheiden, welches dieser Verfahren den Umständen angemessen ist.

Die Entscheidung für längere Inkubationszeiten sollte nach Abwägung des Bedarfs an schneller Information gegenüber der Art der erforderlichen Korrekturmaßnahmen getroffen werden, wenn die kritische oder Eingriffsgrenze der Wiederherstellungskapazität von erwünschten Mikroorganismen überschritten ist. Die Vorteile längerer Inkubationszeiten wie die Wiederherstellung angegriffener, langsam wachsender oder anspruchsvollerer Mikroorganismen, sollten gegen den Bedarf an schneller Untersuchung und der Ergreifung von Korrekturmaßnahmen abgewogen werden, wie auch gegen die Fähigkeit dieser Mikroorganismen zur Beeinträchtigung von Produkten oder Prozessen [z. B. Patientensicherheit] [18].

Studien zur Toleranz gegenüber Salzen zeigten, dass das optimale Wachstum von Organismen in Bicarbonatkonzentrat bei einer Natriumchloridkonzentration von ungefähr 3 % bis 6 % stattfand. Wenn daher ein Medium mit geringem Salzgehalt wie R2A oder TGEA zur Überwachung mikrobischer Kontamination in Bicarbonatkonzentrat verwendet wird, sollte es durch die Zugabe von 4 % Natriumbicarbonat ergänzt werden. Der Natriumgehalt von TSA ist ausreichend für die Anwendung bei der Kultivierung von Bicarbonatkonzentraten ohne Zusätze.

Blut- oder Schokoladenagar darf nicht verwendet werden.

Die mikrobiologische Reinheit verpackter Flüssigkeitskonzentrate und Kartuschen für trockenen Puder liegt in der Verantwortung des Herstellers. Die Überwachung von in einer Dialyseeinrichtung aus Puder und Wasser hergestelltem Bicarbonatkonzentrat darf, obwohl nicht regelmäßig erforderlich, im Rahmen einer Fehleruntersuchung erfolgen.

Andere Medien, Inkubationstemperaturen und -zeiten, die in einer Vergleichsstudie mit den angeführten Verfahren validiert und zur Lieferung vergleichbarer oder besserer Ergebnisse vorgelegt werden können, dürfen verwendet werden. Zurzeit ist die regelmäßige Überwachung auf das Vorkommen von Hefe und Fadenpilze nicht erforderlich. Wenn Informationen dazu benötigt werden, muss das Nährmedium Sabouraud oder Malzextrakt-Agar (MEA) sein. Andere Medien, Inkubationszeiten und -temperaturen dürfen verwendet werden, sofern diese in einer Vergleichsstudie mit den angeführten Verfahren validiert wurden und es als bewiesen gilt, dass diese vergleichbare oder bessere Ergebnisse liefern.

Tabelle 2 — Kultivierungsverfahren

Nährmedium	Inkubationstemperatur	Inkubationszeit
Trypton-Glukose-Extrakt-Agar (TGEA)	17 °C bis 23 °C	7 Tage
R2A-Agar (R2A)	17 °C bis 23 °C	7 Tage
Tryptisches Sojaagar (TSA)	35 °C bis 37 °C	48 h

5.2.5 Endotoxinlevel

Die Erfüllung der Anforderungen in 4.1.5 kann für Endotoxine durch den LAL-Test nachgewiesen werden. Andere Prüfverfahren dürfen angewendet werden, wenn nachgewiesen werden kann, dass sie vergleichbare Ergebnisse liefern.

5.2.6 Füllmenge

Die Erfüllung der Anforderungen in 4.1.6 kann durch die Anwendung geeigneter volumetrischer oder gravimetrischer Techniken nachgewiesen werden.

5.2.7 Qualität der Chemikalien

Die in 4.1.7 festgelegte Reinheit der Chemikalien kann durch in der anwendbaren Pharmakopöe dargelegte Prüfverfahren nachgewiesen werden.

5.2.8 Partikel

Die Erfüllung der Anforderungen in 4.1.8 kann durch Einsichtnahme in die Produktaufzeichnungen des Herstellers nachgewiesen werden, um sicherzugehen, dass das Konzentrat durch einen Filter mit einer nominellen Porengröße von 1 µm gefiltert wurde.

5.2.9 Zusätze — „Aufstockungen“

Die Einhaltung von 4.1.9 darf durch Auflösung des Zusatzes im entsprechenden Konzentrat und anschließende Messung der Konzentration der zugegebenen Chemikalie, um festzustellen, ob die Anwesenheit des Zusatzes die Konzentration um nicht mehr als $\pm 5\%$ der auf seinem Etikett spezifizierten Menge verändert hat, nachgewiesen werden. Alternativ darf der Zusatz in der geeigneten Menge Wasser aufgelöst und darauf getestet werden, ob der Zusatz für die erklärte Konzentrationserhöhung von nicht mehr als $\pm 5\%$ des auf dem Etikett angegebenen Wertes sorgt. Wenn der Zusatz gemischt wurde, sollten die Tests nach 5.2.2.1 erfolgen.

5.2.10 Behälter

Die Erfüllung der Anforderungen in 4.1.10 kann durch eine visuelle Prüfung und geeignete Prüfungen auf Biokompatibilität nachgewiesen werden. Die Prüfung auf Biokompatibilität sollte mit einer Risikoanalyse beginnen. Unter Nutzung der Ergebnisse der Risikoanalyse sollte eine Begründung für die Durchführung der Prüfungen entwickelt werden, wobei z. B. Verfahren zum Einsatz kommen, die in den anwendbaren Pharmakopöen oder sonstigen entsprechenden Dokumenten beschrieben sind.

5.2.11 Als Bulkware geliefertes Konzentrat

Die Erfüllung der Anforderungen in 4.1.11 kann durch Überprüfung der Lieferverfahren nachgewiesen werden.

5.2.12 Konzentratgeneratoren

Die Einhaltung von 4.1.12 kann durch Überprüfung der Entwurfsaufzeichnungen des Behälters nachgewiesen werden, welche Puder, Funktionsprüfungen mit der vorgesehenen Hämodialysemaschine und Einsichtnahme des Produktetiketts beinhaltet.

ANMERKUNG Es ist allgemein anerkannt, dass Hersteller von Dialysemaschinen ihre Geräte modifizieren können, um Konzentratgeneratorsysteme anderer Hersteller zu verwenden. In einem solchen Fall obliegt es der Verantwortung des Herstellers zu gewährleisten, dass das Konzentratgeneratorsystem mit der Dialysemaschine kompatibel ist.

5.3 Herstellungsgeräte

Die Biokompatibilität von in Herstellungsgeräten verwendeten Materialbestandteilen sollte durch die Verifizierung nachgewiesen werden, dass die Bestandteile, die mit dem Konzentrat oder Wasser in Berührung kommen, nichtreaktiv (z. B. Plastik oder geeigneter nichtrostender Stahl) und nicht bekannt dafür sind, in Dialysierflüssigkeitssystemen Toxizität hervorzurufen. Die Prüfung auf Biokompatibilität sollte mit einer Risikoanalyse beginnen. Unter Nutzung der Ergebnisse der Risikoanalyse sollte eine Begründung für die Durchführung der Prüfungen entwickelt werden, wobei z. B. Verfahren zum Einsatz kommen, die in den anwendbaren Pharmakopöen oder sonstigen entsprechenden Dokumenten beschrieben sind.

5.4 Systeme zur Mischung von Konzentraten in einer Dialyseeinrichtung

5.4.1 Allgemeines

Die folgenden Prüfverfahren gelten für 4.3.2 bis 4.3.8.

5.4.2 Materialkompatibilität

Die Erfüllung der Anforderungen in 4.3.2 kann durch eine visuelle Prüfung und geeignete Prüfungen auf Biokompatibilität nachgewiesen werden. Die Prüfung auf Biokompatibilität sollte mit einer Risikoanalyse beginnen. Unter Nutzung der Ergebnisse der Risikoanalyse sollte eine Begründung für die Durchführung der Prüfungen entwickelt werden, wobei z. B. Verfahren zum Einsatz kommen, die in den anwendbaren Pharmakopöen oder sonstigen entsprechenden Dokumenten beschrieben sind.