



Steinbeis-Transferinstitut
Life Sciences Technologies
der Steinbeis University Berlin

Zertifikat

Hiermit wird bescheinigt, dass die unten genannten Produktlinien für

*GMP-gerechtes Arbeiten nach EG –GMP Leitfaden Annex 15
und der PIC/S Richtlinie PI 006-1 sehr gut geeignet sind.*

Produktlinien: **4er Serie (BBA4... / BBK4... / IND4....)**

Hersteller: Mettler-Toledo (Albstadt) GmbH
Unter dem Malesfelsen 34
72458 Albstadt

Tübingen, 13.09.2004

Prof. R. Ziegler

Steinbeis Transferinstitut
Direktor: Prof. Ronald Ziegler
Französische Allee 2
72072 Tübingen
Tel.: 07071-3659475 Fax: 07071-3659476
E-Mail: sti@stz-pharma.de



1. Beschreibung der Produktlinien

Kompaktwaagen der 4er Serie: BBA4... / BBK4...

Industrielle Kompaktwaage mit hochwertigem Aluminium-Druckguss-Gehäuse und Chromnickelstahl Waagschale. Die Produktlinie zeichnet sich durch verschiedene Applikationsstufen, Wägebereichen und Schnittstellenoptionen aus. Eichfähige Modelle der Genauigkeitsklassen II (BBK4...) und III (BBA4...) sowie bis Schutzart IP 65 (EN60529) sind verfügbar. Alle Modelle erfüllen die höchsten EMV- Industriestandards, gemäß der dtsch. Chemie (EN61326-1 Kl. B, EN61000-3-2, EN61000-3-3, EN61326-1) sowie die elektrischen Sicherheitsbestimmungen gemäß EN61010-1

Terminallinie der 4er Serie: IND4...

Industrielle Terminallinie bestehend aus einem hochwertigen Aluminium-Druckguss-Bedienteil. Industrielles Kompaktsystem, bestehend aus einem Terminal der 4er Serie in Verbindung mit einer Wägebrücke aus pulverbeschichtetem Stahl mit Waagschale aus Chromnickelstahl* für den Einsatz in trockener bis feuchter Umgebung (gemäß Schutzart IP 65* (EN60529)). Die Produktlinie zeichnet sich durch verschiedene Applikationsstufen, Wägebereiche und Schnittstellenoptionen aus. Eichfähige Modelle der Genauigkeitsklasse III nach OIML sind verfügbar. Alle Modelle erfüllen die elektrischen Sicherheitsbestimmungen gemäß EN61010-1 sowie die Normen für nichtselbsttätige Waagen gemäß EN45501.

*je nach Ausführung



2. Allgemeine Anforderungen an Waagen

Waagen müssen den geeigneten Messbereich und die erforderliche Genauigkeit aufweisen (EG-GMP-Leitfaden¹, Kapitel 3.40). Sie müssen regelmäßig kalibriert werden, was zu dokumentieren ist (EG-GMP-Leitfaden, Kapitel 3.41).

Es muss für den jeweiligen Wägebereich die zulässige Toleranz unter Berücksichtigung der Messungenauigkeiten, d.h. die noch tolerierte Abweichung vom Soll-Wert, vorgegeben werden.

Die beim Handling mit den Rohstoffen verwendeten Geräte und Utensilien müssen den Anforderungen an Oberflächen in der pharmazeutischen Produktion entsprechen.

Nach § 211.65² Konstruktion der Ausrüstung, schreibt die FDA: „(a) Ausrüstung soll so konstruiert sein, dass Oberflächen, die mit Ausgangsmaterialien, Zwischenprodukten oder Arzneimittel in Berührung kommen, nicht reagieren, abgeben oder absorbieren und dadurch die Sicherheit, Identität, Stärke, Qualität oder Reinheit des Arzneimittels über die offiziellen oder anderweitig festgelegten Anforderungen hinaus verändern.“

Die Reinigbarkeit wird durch eine Reinigungsvalidierung bestätigt. Als Voraussetzung für eine Reinigungsvalidierung sind etablierte Reinigungsanweisungen notwendig.

Die maximal zulässige Verschleppungsmenge von Wirkstoffen und Reinigungsmittel ist vom Vorprodukt, vom Folgeprodukt und der Losgröße des Folgeprodukts abhängig. Eine allgemein gültige Aussage für nicht kritische Produkte kann über das „visuell clean“ Kriterium gemacht werden. Nach anerkannten und in der Literatur³ beschriebenen Versuchen ist eine Rückstandsmenge von 375 µg pro 100 cm² nicht mehr sichtbar.

¹ Band 4

Leitfaden für die gute Herstellungspraxis Humanarzneimittel und Tierarzneimittel, Ausgabe 1999, EUROPÄISCHE KOMMISSION Generaldirektion III – Industrie Arzneimittel und Kosmetika

² GMP-Gesetze USA 21 CFR Part 211

³ Buscalferrri et.al., Pharmind 62, Nr. 6 (2000)



3. Beurteilungskriterien für eine optimale Reinigung

Allgemeines

Grundsätzlich gilt, dass die produktberührenden Teile, das ist bei Waagen die Lastplatte, gut zu reinigen sein müssen.

Sowohl die FDA Inspektionsrichtlinie zur Reinigungsvalidierung als auch die PIC-Richtlinie PIC/S 006-1 nennen das **visuelle Kriterium** als Akzeptanzkriterium zur Beurteilung des Reinigungserfolges.

Die Waagen der Produktlinie / Terminals der 4er Serie (BBA4... / BBK4... / IND4...) wurden einer qualifizierten Prüfung bezüglich „Reinigbarkeit“ unterzogen. Hierbei wurde das Kriterium „visually clean“ angewendet. Dies bedeutet, dass die Produkte BBA4... / BBK4... / IND4... nach der Reinigung frei von sichtbaren Rückständen sein müssen. Als Grundlage für diese Prüfung wurden die Arbeiten von Buscalferri, F., Bestimmung der Sichtbarkeitsgrenze von pharmazeutischen Wirkstoffen, Diplomarbeit, Fachhochschule Albstadt-Sigmaringen, Studiengang Pharmatechnik (1999) und Fourman, G. L., Mullen, M. V., Determining Cleaning Validation Acceptance Limits for Pharmaceutical Manufacturing Operations, Pharm. Technol. 17 (4), 54 (1993) verwendet.

Vorgehensweise

Als Untersuchungsprobe wurde ein Granulat gewählt, das mit Erythrosin angefärbt wurde. Als Grundlage wurde das „visually clean“ Kriterium (siehe GMP Berater 8E (11)) herangezogen. Es wurden verschiedene Verschmutzungsgrade simuliert, die Lastplatten der BBA4... und BBK4... damit verunreinigt und anschließend mit einem gängigen, in der Pharmaproduktion eingesetzten Reinigungsmittel (P3-cosa PUR 80 Hersteller: Ecolab GmbH & Co. OHG, Düsseldorf) gereinigt. Der Reinigungserfolg wurde anschließend visuell beurteilt. Außerdem



wurde vor und nach der Reinigung ein Abklatschtest zur Bestimmung der Gesamtkeimzahl durchgeführt. Die genauen Daten können der SOP zur Reinigung und dem Prüfbericht entnommen werden. Daraus ist auch ersichtlich, dass der Abreicherungsgrad, der prinzipiell abhängig vom Untersuchungsmaterial und den spezifischen Anforderungen an die Untersuchung ist, den allgemein geforderten hygienischen Anforderungen bei Weitem entspricht.

Ergebnisse

Die Lastplatten der BBA4... und BBK4..., entsprechen hinsichtlich der Reinigung dem visually clean Kriterium. Der Abklatschtest zur Bestimmung der Gesamtkeimzahl zeigte nach der Reinigung eine signifikant geringere Gesamtkeimzahl.

Zusammenfassung

Die Waagen und Terminals der 4er Serie sind für GMP-gerechtes Arbeiten geeignet. Die Reinigung der produktberührenden Teile (Lastplatte) ist gut durchzuführen. Es gibt keine schwer zugänglichen Stellen, an denen sich Staub ansammeln könnte. Die Lastplatte ist abnehmbar, so dass die Reinigung auch der nichtproduktberührenden Teile gewährleistet ist.



4. Beurteilungskriterien für eine Qualifizierung

Allgemeines

Die PIC/S Richtlinie PI 006-1 und der EG-GMP Leitfaden Anhang 15 nennen Grundsätze zur Qualifizierung und Validierung.

Jede Maschine oder Anlage, die die Qualität des Produktes direkt oder indirekt beeinflusst, soll qualifiziert werden. Die Maschine oder Anlage soll in Übereinstimmung mit den geltenden GMP-Regeln entworfen werden. Danach soll die Maschine in Übereinstimmung mit der Design-Spezifikation installiert und die Funktionen mit der vorhandenen Dokumentation überprüft werden (Funktions-Qualifizierung).

Vorgehensweise

Die vorhandene Dokumentation der Mettler Toledo 4er Serie (BBA4... / BBK4... / IND4...) wurde dahingehend geprüft, ob eine Design-Qualifizierung, Installations-Qualifizierung und Funktions-Qualifizierung durchführbar ist.



Ergebnisse

Die Dokumentation der Produktlinien Spider / Viper ist sehr ausführlich. Es liegt eine detaillierte Beschreibung der Waagen mit Konstruktionszeichnungen vor. Die verwendeten Materialien und Werkstoffe sind ausführlich beschrieben. GMP-relevante Dokumente (z.B. Prüferzertifikate, CE-Kennzeichen) sind vorhanden. Angaben zur Wartung sind aufgeführt.

Zusammenfassung

Die herstellerseitige Dokumentation der Produktlinien Spider / Viper ist sehr ausführlich und bietet die notwendigen Bedingungen für die Durchführung einer Qualifizierung, wie sie nach EG-GMP Leitfaden Anhang 15 und PIC/S Richtlinie PI 006-1 gefordert ist.