

Gute Hygiene-Praxis bei der Behandlung von Pharma-Verschlüssen

Dipl.-Ing.
Martin Düblin
Y-Tec GmbH,
Oberwil (Schweiz)

Zusammenfassung

Unter dem Aspekt einer Guten Hygiene-Praxis werden in dem folgenden Artikel Anforderungen, Verfahrenstechnik und Beispiele von Lösungen für die Anlagentechnik zur Behandlung von Verschlüssen aller Art vorgestellt.

Verschlüsse können auf verschiedene Weise behandelt und auf Primärpackmittel wie z. B. Vials gebracht werden. Nicht nur die eigentliche(n) Anlage(n) für die Behandlung, sondern das Konzept der gesamten Kette von der Anlieferung bis zur Abfüllung, die Anzahl der verschiedenen verwendeten Verschlüsse und der erforderlichen Kapazitäten wie auch die baulichen Gegebenheiten müssen berücksichtigt werden.

Für eine Beurteilung der Lösung ist auch eine betriebswirtschaftliche Betrachtung durchzuführen. Es ist bedauerlich, wenn eine reine Investitionsbetrachtung gemacht und auf die Betriebskostenrechnung verzichtet wird. Erst die Gesamtbetrachtung ermöglicht eine objektive Beurteilung und führte mitunter schon zu sehr interessanten Lösungen.

Dass Grundanforderungen nach einem zuverlässigen System, nach einer durchgängigen Qualifizierung und Validierung wie auch nach einem adäquaten Steuerungssystem erfüllt sein müssen, versteht sich von selbst.

Abstract

Good Hygienic Practice for the Treatment of Pharma Closures

The requests, the process technics and examples of solutions of the equipment for the treatment of any closures are presented within this article, based on the good hygienic practice.

Closures may be treated, transferred and put onto the primary packings in different ways. Not only the equipment for the treatment but as well the concept for the whole production chain, from delivery to filling, the number of different closures and its requested capacities and as well the situation of the building have to be considered.

To review the solution, it is essential to execute an economical analysis as well. It is unfortunate to analyse the investment only by disclaiming the analysis of the operating costs. Only the overall evaluation allows an objective decision and has lead meanwhile to very interesting solutions.

It is clearly understood, that the basics as a reliable system, the entire qualification and validation activities and an adequately control system have to be fulfilled.

Key words Aseptische Fertigung · Gute Hygiene-Praxis · Sterile Fertigung · Stopfen · Verschlüsse

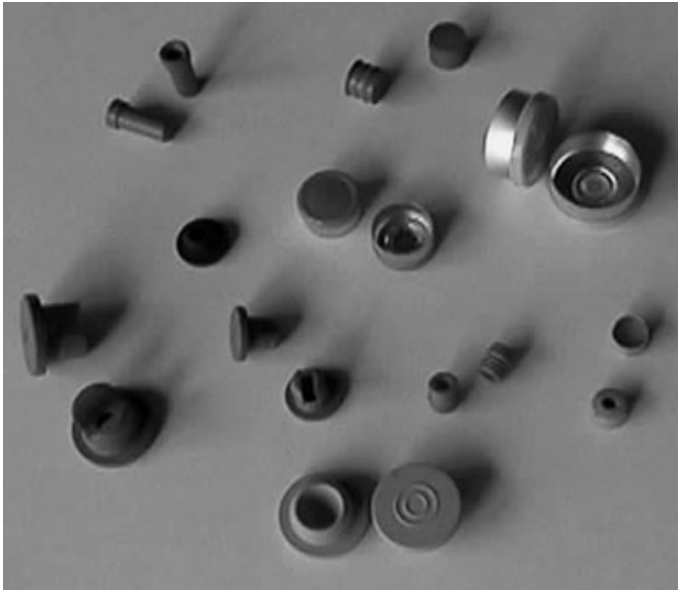


Abb. 1: Beispiele für Verschlüsse.

1. Einleitung

An sterile und aseptische Arzneimittel werden hohe Qualitätsanforderungen gestellt. Um diesen zu genügen, ist eine lückenlose und adäquate Qualitätssicherung innerhalb der gesamten Herstellungskette unter Einbeziehung aller daran beteiligten Personen und Systeme, Geräte und Anlagen, Medien und Edukte, Zulieferer und Hersteller, Produktions- und Hilfspersonal sowie Überwachung und Analytik erforderlich.

Der folgende Beitrag beschäftigt sich mit dem Bereich der Primärpackmittel für das Endprodukt. Genauer mit Verschlüssen (Abb. 1) wie Gummistopfen, Alu-Caps und Tip-Caps. Diese sind sehr sensitiv, weil sie in direktem Kontakt zum Arzneimittel stehen; es sind deshalb keine Unzulänglichkeiten erlaubt.

Für sterile und aseptische Darreichungsformen werden als Primärpackmittel Ampullen, Vials, Spritzen, Beutel und Flaschen verwendet. Ampullen und Beutel scheidet aufgrund ihrer Verschlussart allerdings für die nachstehenden Betrachtungen aus. Die anderen Primärpackmittel benötigen zum Verschließen des Primärpackmittels entsprechende Elemente. Für Vials und Spritzen kommen Gummistopfen und Tip-Caps zum Einsatz. Zum mechanischen Schutz werden die Gummistopfen auf den Vials mit Alu-Caps gesichert. Bei Vials gibt es weiterhin die Möglichkeit des Verschließens durch Alu-Caps mit eingelegter Dichtung. Jegliche Weiterentwicklungen vorerwählter Typen wie auch gänzliche Neuentwicklungen gehören ebenfalls zu dieser Aufzählung.

2. Anforderungen an Verschlüsse für Primärpackmittel

Die vorhandenen Regelwerke zur Herstellung von Arzneimitteln (EG-GMP-Leitfaden, die Pharmakopöen und Empfehlungen von Pharmaorganisationen wie ISPE, PDA etc.) geben den gültigen Rahmen vor. Jedoch sind nur allgemeine Angaben zu finden. Detaillierte Vorgaben, wie z. B. Verschlüsse zu behandeln

und was die Akzeptanzkriterien sind, werden nicht beschrieben. Dieser Artikel bietet eine Zusammenfassung der Behandlungsmöglichkeiten sowie der zu berücksichtigenden Qualitätsmerkmale von solchen Verschlüssen wie auch für die dazu notwendige Verfahrens- und Anlagentechnik.

Um die aktuellen Bedürfnisse kennenzulernen werden nachfolgend die Erfahrungen aus mehreren ausgeführten Projekten sinngemäß zusammengefasst und herangezogen. Alle Angaben sind nicht als verbindlich, sondern als beispielhaft anzusehen.

Beschrieben wird die GMP-gerechte Behandlung dieser Verschlüsse inklusive der zu beachtenden Qualitätsmerkmale mit Bezug auf die dazu notwendige Anlagentechnik. Generell ist ein Trend der nachfolgend aufgeführten Kriterien hin zu Resultaten erhöhter Qualität zu beobachten.

3. Anforderungen an die Prozesse

Tab. 1 gibt einen Überblick über die notwendigen Prozesse.

3.1 Waschen

Die Partikelreduktion ist die vornehmliche und hauptsächlichste Aufgabe des Waschprozesses. Eine Endotoxin-Reduktion schließt sich daran an, wobei diese abhängig ist vom Zustand der Verschlüsse bei der Anlieferung.

Die Kontrolle der Restmengen an Detergens oder Phosphat ist notwendig, sofern Detergens eingesetzt wird.

3.1.1 Partikelreduktion

Die partikuläre Reinheit wird bestimmt.

Um die Partikelreduktion bestimmen zu können, werden vor und nach dem Waschprozess die Partikelkonzentrationen auf den Verschlüssen ermittelt. Dazu werden die Partikel unter Laminar Flow (LF) mit Alkohol oder Wasser für Injektionszwecke (WFI) vorsichtig von den Oberflächen der Verschlüsse gelöst, mit Hilfe der Membranfiltration gesammelt und danach unter dem Mikroskop ausgewertet.

Als Vergleichswerte werden Kennzahlen ermittelt. Aufgrund differierender Messmethoden unterscheiden sich diese von Pharmaunternehmen zu Pharmaunternehmen und können nicht generell als Vergleich verwendet werden.

Alternativ kann das Waschwasser mittels Laserbeugungsspektrometer analysiert und die Kennzahl ermittelt werden.

Grundsätzlich muss mit einer Stopfenbehandlung die Anzahl der Partikel reduziert werden. Das heißt, diese Anzahl ist bei der Anlieferung grösser als nach der Behandlung. Üblicherweise wird in der Praxis gefordert, die Partikel um den Faktor 5 bis 10 zu reduzieren. Die in Abhängigkeit von den Partikelgrößen möglichen Akzeptanzkriterien sind: Bis 5 µm max. 1000 Partikel, bis 10 µm max. 50 Partikel und bis 25 µm max. 1 Partikel.

3.1.2 Endotoxin-Reduktion

Die Restmenge an Endotoxinen wird bestimmt.

Die an den Oberflächen anhaftenden Endotoxine werden mit dem Waschvorgang reduziert. Aufgrund der mit diesem Test verbundenen Belastung für die Anlage wird jedoch oft von diesem Nachweis abgesehen.

Für den Test werden Verschlüsse, die mit einer definierten Menge an Endotoxinen belastet sind, gewaschen und nach dem Prozess mit der LAL-Methode untersucht. Diese Testprozeduren sind bekannt und international standardisiert.

Reinigung von Betriebsräumen als Einflussfaktor zum Reinraumprodukt

Susanne Dutly Baur
mor 4s,
Windlach (Schweiz)

Zusammenfassung

Eine Putzfrau, die man einfach hinstellt und die dann schon weiß was zu tun ist, hat im Reinraum nichts zu suchen.

Ein sorgfältig erstelltes Reinigungskonzept, geschultes und instruiertes Reinigungspersonal sowie eine lückenlose Dokumentation bilden die Hauptelemente, um den Anforderungen gerecht zu werden. Anforderungen, die ausnahmslos an alle direkten Einflussfaktoren zum Reinraumprodukt gestellt werden.

Abstract

Cleaning of Operating Rooms as Factor Affecting Clean Room Products

To suppose a scrubwoman to know what has to be done and to simply send her into the clean room is not appropriate.

A carefully designed cleaning programme, trained and well-instructed cleaning staff as well as a complete documentation form the main points are the main topics to fulfil the needs. Needs which are requested without exception on all factors of influence to the cleanroom product.

Key words Pharmazeutische Betriebsräume · Reinräume, Reinigung

1. Reinigung von Reinräumen

Trotz hoher Luftreinheit ist es unumgänglich, auch in einem Reinraum Böden, Wände und Geräteoberflächen regelmäßig zu reinigen.

Die Reinigung im Reinraum steht als direkter Einflussfaktor zum Produkt. Ein Reinigungskonzept muss optimal im Gesamtsystem integriert sein, um schlussendlich zusammen mit allen anderen Einflussfaktoren einen störungsfreien Fertigungsprozess zu gewährleisten. Um diese Anforderung zu erfüllen, muss auch der Gebäudedienstleister die Reinraumtechnologie ganzheitlich erfassen und die Einflüsse und Zusammenhänge im Gesamtsystem kennen.

Unter Berücksichtigung dieser Kenntnisse werden im Reinigungskonzept folgende Punkte definiert oder abgedeckt:

- Arbeitsabläufe
- Reinigungsfrequenzen
- Reinigungsmethoden und -produkte
- Zeitaufwand und Personalbedarf
- Qualitätssicherung
- Reinigungskosten

Um das Reinigungskonzept abzurunden, wird in den nachfolgenden Ausführungen auch der ganz wesentliche Faktor „Reinigungsmitarbeiter“, die praktische Umsetzung und die Dokumentation angesprochen.

2. Planung eines Reinigungskonzeptes

2.1 Aufnahme der Grunddaten

Als erstes müssen die bei der Planung notwendigen Daten wie

- Anforderungen ausgehend von der Funktion des Raumes (Klassifizierung des Raumes, Produkt, Ablauf des Fertigungsprozesses etc.),
- Einrichtungen und Materialbeschaffenheit,
- Räumlichkeiten mit den dazugehörigen Grundflächen,
- Schnittstellen

erhoben werden.

Leider geschieht dies häufig erst kurz vor der Inbetriebnahme eines Reiraumes. Es ist sicher von Vorteil, den Reinigungsfachmann bereits in der Errichtungsphase einzubeziehen. Er prüft unter Berücksichtigung der späteren Arbeitsabläufe, ob die Platzierung und Beschaffenheit der Einrichtung später auch eine einwandfreie Reinigung zulässt.

Die Betrachtung der wichtigsten Kriterien wie

- Ermöglicht die Platzierung der Einrichtung eine allseitige Reinigung?
- Beträgt die Bodenfreiheit der Einrichtung die notwendigen 15 bis 20 cm?
- Sind Leuchten, Hängeanschlüsse und Abtrennungen so gestaltet, dass Ablagerungen von Partikeln vermieden werden und sie leicht zu reinigen sind?
- Besteht genügend Raum für die Aufbewahrung von Reinigungsutensilien?
- Sind die zur Reinigung notwendigen Installationen und Anschlüsse richtig platziert?
- Besteht die Notwendigkeit, externe Absauganlagen oder Mischanlagen für Desinfektionsmittel zu planen?

vermeidet Schwachstellen und unnötige Betriebskosten.

2.2 Leistungsverzeichnis

Als Grundlage für ein Reinigungskonzept wird ein Leistungsverzeichnis erstellt. Geregelt wird in diesem Dokument wo, was und wie oft gereinigt werden muss (Tab. 1).

Die Auflistung richtet sich nach den im Vorfeld geregelten Schnittstellen und Häufigkeiten. Die Arbeiten werden in der Regel arbeitstäglich durchgeführt. Bereits die Auflistung ist im Ablauf analog der späteren Durchführung der Arbeiten gehalten, also nach dem Prinzip, mit der Reinigung an der „saubersten“ Stelle zu beginnen und die Flächen von oben nach unten zu bearbeiten.

2.3 Reinigungsmethoden und -produkte

Bei der Bearbeitung des Leistungsverzeichnisses setzt sich der Reinigungsfachmann bereits mit den Reinigungsmethoden auseinander.

Die Reinigung der Oberflächen wird in der Regel manuell durchgeführt. Dazu werden geeignete Wischtücher und eine Desinfektionsmittellösung verwendet. Als Hilfsmittel bei großen Flächen können Fenstereinwasch- und Abziehergeräte die Effizienz steigern.

Tab. 1: Beispiel eines Leistungsverzeichnisses, Reinraum der Klasse 10 000.

| Raumbezeichnung | Belag | Fläche (m ²) | Turnus | Arbeitsbeschreibung |
|-----------------------------------|--------|--------------------------|-----------------|--|
| Reinraum | Epoxid | 220 | 5 × wöchentlich | Abfallbehälter leeren, desinfizieren und neu bestücken |
| | | | 5 × wöchentlich | Einrichtungen und freie Ablageflächen, die nicht unmittelbar als Arbeitsplatz gelten, vollflächig reinigen und desinfizieren |
| | | | 5 × wöchentlich | Verglasungen vollflächig desinfizieren |
| | | | 5 × wöchentlich | Türen und Türzargen vollflächig reinigen und desinfizieren |
| | | | 5 × wöchentlich | Bodenbelag absaugen |
| | | | 5 × wöchentlich | Bodenbelag nasswischen mit Desinfektionsmittellösung |
| | | | 1 × monatlich | Decke und Wände vollflächig einigen und desinfizieren |
| Personenschleuse Damen und Herren | Epoxid | 22 | 5 × wöchentlich | Abfallbehälter leeren, desinfizieren und neu bestücken |

Die Reinigung der Bodenbeläge verlangt in der Regel verschiedene Arbeitsabläufe. Einerseits gilt es die losen Verschmutzungen, andererseits die haftende Verschmutzung zu entfernen. Die Wahl der geeigneten Methode ist jeweils abhängig vom Ausmaß der zu reinigenden Fläche, der Klassifizierung des Raumes und der Einrichtung des Raumes. Sämtliche Reinigungsgeräte, die zur gewählten Methode gehören, müssen leicht zu reinigen und desinfektionsmittelbeständig sein.

Aus den verschiedenen Reinigungsmethoden ergibt sich auch ein unterschiedlicher Zeitaufwand für die Reinigung. Für die nachfolgende Kalkulation muss deshalb die Methode bereits festgelegt sein.

2.4 Kalkulation des notwendigen Zeitbedarfs

Das Leistungsverzeichnis ist auch die Grundlage für die Kalkulation; siehe dazu Tab. 2.

Mit einer solchen Kalkulation wird nun der tägliche Zeitaufwand berechnet. Einsatzzeiten und Anzahl der Reinigungspersonen können festgelegt werden. Zu berücksichtigen ist auch der Zeitbedarf für das Ein- und Ausschleusen der Mitarbeiter.

Aufgrund der Kalkulation lassen sich nun mühelos die Kosten für die Reinigung eruieren. Nicht zu vergessen sind dabei die Kosten für eine regelmäßige Grundreinigung nach Filterwechsel oder bei anderen notwendigen Servicearbeiten im Reinraum.

Mikrobiologisches Monitoring Luft

Dr. Hanfried Seyfarth
Biberach

Zusammenfassung

- Zunächst wird mit Hilfe der von Whyte entwickelten Formeln die Kontaminationswahrscheinlichkeit von Behältnissen aus der Luft während der Abfüllung dargestellt.
- Dann werden die behördlichen Auflagen zur Kontrolle der Luftqualitäten bei Danach werden die Raumklassifizierung und die dazugehörigen Eingreifgrenzen (Aktionslevel) vorgeschlagen.
- Bei den Untersuchungsmethoden werden die qualitativen und quantitativen Verfahren beschrieben und bewertet. Daneben wird auf die Frage der Nährmedien und Bebrütung eingegangen.
- Es wird ein Überblick über den Inhalt eines Monitoring-Programms gegeben.
- Schließlich wird auf den Komplex der Investigations und deren Dokumentation eingegangen.

Abstract

Microbial Monitoring – Air

- The probability of contamination from the air during filling operations is outlined, using the formulas by Whyte.
- The regulatory requirements regarding the microbiological control of air in the manufacture of pharmaceutical preparations are summarised.
- The classification of rooms and appropriate action levels are proposed.
- The qualitative and quantitative procedures in respect of investigation methods are described and valued and points such as nutrient media and incubation conditions are considered.
- The main features of a monitoring programme are presented and reviewed.
- Finally, investigations and documentation of them in case of exceeding levels are discussed.

Key words Luftkeime · Mikrobiologisches Monitoring, Luft · Reinräume

1. Einleitung

Hat sich heute auch allgemein durchgesetzt, dass die Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen unter kontrollierten Bedingungen zu erfolgen hat, so tauchen, insbesondere vor dem Hintergrund der entstehenden Kosten, Diskussionen über das damit verbundene Monitoring auf. Zunächst wird noch akzeptiert, dass kontrollierte Bedingungen auch eine Überwachung derselben beinhalten. Das Monitoring wird sogar als „*A key element of a Quality assurance programme*“ [1] bezeichnet, wobei das Monitoring „*Process water, air, surfaces ... personnel*“ [1] umfassen sollte.

FDA sieht die Umgebungskontrollen bei aseptischen Prozessen als eine der wichtigsten Laborkontrollen an, da man Informationen über die aseptischen Bedingungen während der Produktion erhält und die Möglichkeit hat, bei Abweichungen umgehend korrigierende Maßnahmen zu ergreifen:

„In aseptic processing, one of the most important laboratory controls is the environmental monitoring program. This program provides meaningful information on the quality of the aseptic processing environment (e.g., when a given batch is being manufactured) as well as environmental trends of ancillary clean areas. Environmental monitoring should promptly identify potential routes of contamination, allowing for implementation of corrections before product contamination occurs (211.42 and 211.113)“ [2].

Die Ausgestaltung des Monitorings (Häufigkeit, Anzahl der Stellen, Vorgehen bei Abweichungen usw.) jedoch führt aber zu endlosen Debatten und ist zumeist von Firma zu Firma recht unterschiedlich. Wird hier doch ein Einsparpotential vermutet. Es soll deshalb in diesem Beitrag zunächst dargestellt werden, was hier gefordert bzw. empfohlen wird, um danach auf Level (Limits), Monitoring-Programme und Untersuchungsmethoden einzugehen.

2. Kontaminationsrisiko Luft

Da die Arzneimittel bei der Herstellung entweder mit Raumluft oder unter Laminar-flow-Einheiten mit entsprechend gereinigter Luft in Kontakt kommen, wird die Luft häufig als Hauptkontaminationsursache angesehen. Dies findet auch seinen Niederschlag in den GMP-Richtlinien, in denen teilweise recht detaillierte Forderungen zum Luftsystem enthalten sind.

Whyte führte umfangreiche Untersuchungen zum Kontaminationsgeschehen aus der Luft durch und entwickelte Formeln zu den Kontaminationsvorgängen aus der Luft. Damit kann die theoretische Kontaminationsrate aus der Luft berechnet werden [3].

Whyte sieht als Möglichkeit, dass Keime durch den Flaschenhals hindurch in eine Flasche gelangen können:

- Sedimentierende Keime von außen
- Keime, die mit der Umluft einströmen
- Keime, die in der „Behälterluft“ enthalten sind und beim schnellen Abfüllen nicht entweichen

Für diese verschiedenen Möglichkeiten leitet er nun Beziehungen her, die er in Formeln fasst (es gehen dabei vor allem Sink- bzw. Strömgeschwindigkeit, Partikelgröße, Partikelzahl, Durchmesser des Flaschenhalses und noch einige andere Parameter ein (siehe Formeln 1 bis 4).

Formel 1: Sedimentation von außen [3]

$$0,0032 d^2 \cdot C \cdot A_n \cdot t$$

- 0,0032 d² = Sinkgeschwindigkeit
d = Partikeldurchmesser (µm)
C = Partikelkonzentration/cm³
A_n = Öffnungsfläche (cm²)
t = Öffnungszeit (s)

Formel 2: Partikel, die mit der Umluft einströmen [3]

$$C \cdot A_n \cdot V \cdot E \cdot t$$

- C = Partikelkonzentration/cm³
A_n = Öffnungsfläche (cm²)
V = Luftgeschwindigkeit (parallel zur Behälterachse)
t = Öffnungszeit (s)
E = Leistungsfähigkeit des Systems

Formel 3: Leistungsfähigkeit des Systems [3]

$$E = \frac{\rho V_0 d^2}{18 \eta l}$$

- ρ = Dichte der Partikel
V₀ = Partikelgeschwindigkeit
d = Partikeldurchmesser
η = Luftdichte
l = Länge des Halses

Formel 4: Partikel, die in der „Behälterluft“ enthalten sind und beim schnellen Abfüllen nicht entweichen [3]

$$C \cdot V_b$$

- C = Partikelkonzentration/cm³
V_b = Behältervolumen

Whyte gibt für einige Konditionen Beispiele an, um die Verhältnisse zu verdeutlichen (Tab. 1).

Ist nun die Partikelzahl und die Luftkeimzahl der Luft bekannt, ergibt sich die Möglichkeit, die Kontaminationsrate aus der Luft vorzuberechnen.

Tab. 1: Versuchskonditionen [3].

| Nr. | Behältergröße | Füllmenge (ml) | Halsdurchmesser (cm) | Halsfläche (cm ²) | Luftkeimzahl (KBE/m ³) | Öffnungszeit (s) | Luftgeschwindigkeit (cm/s) |
|-----|-----------------|----------------|----------------------|-------------------------------|------------------------------------|------------------|----------------------------|
| 1. | 540-ml-Flasche | 500 | 2,3 | 4,15 | 350 | 600 | 20 |
| 2. | 540-ml-Flasche | 500 | 2,3 | 4,15 | 0,2 | 600 | 60 |
| 3. | 11,5-ml-Flasche | 5 | 0,7 | 0,4 | 0,2 | 600 | 60 |
| 4. | 2-ml-Ampulle | 1 | 0,6 | 0,3 | 0,2 | 5 | 60 |

WIP/CIP und geschlossene Anlagensysteme im pharmazeutischen Feststoffbereich

Axel Schiffmann¹,
Dr. Bernhard Luy²,
Prof. Dr. Hans
Leuenberger¹
Dr. Matthias Plitzko²
Universität Basel,
Pharmazentrum¹,
Basel (Schweiz)
Glatt GmbH², Binzen

Zusammenfassung

In der pharmazeutischen Industrie verwendete Produktionsanlagen zur Herstellung fester Arzneiformen werden manuell oder vollautomatisch gereinigt. Um einen vollautomatisch ablaufenden Reinigungsprozeß zu realisieren, der pharmazeutischen (resp.: GMP-) Anforderungen genügt, müssen viele Anlagenteile in Konstruktion und Design z. T. erheblich verändert werden. Ein wichtiger Aspekt ist hierbei das sog. Total Containment: CIP-Fähigkeit und Total Containment bedingen sich gegenseitig und müssen in gleichem Maße bei der Entwicklung berücksichtigt werden. Die Verwirklichung dieses vollkommen geschlossenen Produkt-Handlings ist eine notwendige Voraussetzung zur Realisierung dieses neuen Anlagentyps. Dieser Beitrag beschreibt am Beispiel einer Wirbelschichtanlage, wie durch Veränderungen der konventionellen Bauart und der Peripherie ein solches Ziel erreicht werden kann.

Die in diesem Zusammenhang verwendeten Abkürzungen WIP/CIP werden klar voneinander abgegrenzt. WIP (washing in place) bezeichnet eine halb- oder vollautomatische Reinigung mit entweder undefiniertem Reinigungsergebnis oder aber mit dem Ergebnis, daß die Anlage noch nicht im GMP-Sinne sauber ist. CIP (cleaning in place) dagegen bezeichnet den Gesamtprozeß einer vollautomatischen Reinigung einschließlich aller Faktoren, die auf das Reinigungsergebnis Einfluß haben, einschließlich des Nachweises, daß das Akzeptanzkriterium der Reinigungsvalidierung erreicht wurde.

Eine Vergleichsstudie zwischen der manuellen und vollautomatischen Reinigung zeigt, daß durch systematische Veränderung der einzelnen Anlagenteile in Verbindung mit einem vollautomatischen Reinigungsprogramm ein höherer Reinigungsgrad erreicht werden kann. Des weiteren kann eine Aussage über die Reproduzierbarkeit des Reinigungserfolges getroffen werden.

Abstract

WIP/ CIP and Closed Equipment Systems in the Field of Pharmaceutical Solid Dosage Forms

In the pharmaceutical industry production equipments for the manufacture of solid dosage forms are cleaned manually, semi- or fully-automated. In order to implement a fully automated cleaning process which meets pharmaceutical (i.e. GMP-) requirements, many conventionally used components must be changed considerably with respect to construction and design. An important aspect is the so-called Total Containment: CIP-ability and Total Containment are interdependent and must be considered equally with the development. The realisation of the Total Containment is an absolute prereq-

uisite for the implementation of this new type of equipment. By the example of a fluid bed system this article describes, how this can be achieved by modifications of conventional equipments and of peripheral devices.

The abbreviations WIP/CIP used in this context are clearly defined. WIP (washing in place) means semi- or fully-automated cleaning with either undefined result of cleaning or with the result that the system is not yet clean according to GMP-requirements. CIP (cleaning in place), on the other hand, stands for the entire process of a fully-automated cleaning to a GMP-conform level, including all factors, which have influence on the cleaning result. This includes the proof that the acceptance criterion of the cleaning validation was achieved.

A comparison study between the manual and fully-automated cleaning shows that by systematic modification of the individual components in connection with a fully-automated cleaning program a higher cleaning grade can be achieved. Furthermore, a statement about the reproducibility of cleaning success can be met.

Key words Anlagensysteme, Containment · Cleaning in place · Feste Arzneimittelformen · Good Manufacturing Practice · Washing in place

1. Einführung

Der Reinigung von Herstellräumen und Prozessanlagen wird in jedem Pharmabetrieb aus Gründen der Vermeidung von Kreuzkontamination zu Recht höchste Aufmerksamkeit geschenkt. So ist der Aufwand der Reinigungsvalidierung einer Produktionsanlage der einer Prozessvalidierung vom zeitlichen Aufwand her gleichzusetzen. Auch die Entwicklung geeigneter Reinigungsmethoden, die Auswahl der zu verwendenden Werkzeuge und die Kontrolle entsprechender Prozesse kann unter Umständen dem Aufwand der Erzeugung des eigentlichen Produktes nahekommen.

Es besteht hier seitens der Pharmaindustrie der Wunsch nach kurzen, reproduzierbaren und einfachen Reinigungsprozessen. Des Weiteren wird ein hohes Augenmerk auf die Toxizität und damit auf den Schutz der Mitarbeiter gelegt. Zwei Trends sind in diesem Bereich zu bemerken. Zum einen werden bekannte Arzneistoffe in höhere Toxizitätsklassen eingestuft, zum anderen wird bei unbekannter Toxizität ein sehr hoher Maßstab angelegt, der den Bedarf vollkommen geschlossener Anlagen im Sinne des Total Containments hervorruft.

Durch höheres Kostenbewusstsein der Pharmaunternehmen – sowie hohen Kostendruck seitens der Politik – wird eine Vermeidung von Standzeiten durch zeitaufwendige Reinigungsvalidierung, Reinigung und ggf. Nachreinigung gewünscht. Die zeit- und personalaufwendige manuelle Reinigung wird hier kritisch mit der automatisierten Reinigung verglichen. Auch können bei automatisierten Reinigungen aggressivere Reinigungsbedingungen (Art und Konzentration der Detergentien, Temperaturen, Drücke etc.) angewandt werden als bei der manuellen Reinigung.

Des Weiteren hat die automatisierte Reinigung deutliche Vorteile unter Validierungsaspekten hinsichtlich der Reproduzierbarkeit gegenüber der personenabhängigen Reinigung. Reinigungsrelevante Parameter sind eher und leichter erfassbar und damit einer Validierung leichter zugänglich. Realistisch betrachtet kann auch keine SOP eine manuelle Reinigung derart genau beschreiben, dass eine absolute Reproduzierbarkeit gegeben ist. Diese leistet nur ein automatisiertes Reinigungssystem.

2. Terminologie WiP/CiP

Oft werden Systeme, die schon in der Zielstellung sehr unterschiedlich sind, unter derselben Bezeichnung CiP (cleaning in place) zusammengefasst.

Die im Flüssigkeitssektor gut eingeführte und dort im engeren Sinne des Wortes umgesetzte Bezeichnung „CiP-Prozess“ wurde kurzerhand auf den Feststoffbereich übertragen.

Welche Systeme aber realisieren dort einen CiP-Prozess? Eine oder mehrere Reinigungsdüsen in eine Prozessanlage wie z. B. einen Wirbelschichtapparat konventioneller Bauart zu installieren, mag als CiP-System bezeichnet werden. Es führt jedoch mit Sicherheit nicht zu einer Anlage, die nach einer wirklich vollautomatisierten, validierten Reinigung im GMP-Sinne so sauber ist, dass die Verarbeitung einer Formulierung mit einem anderen Wirkstoff möglich wäre. Aus diesen Gründen werden, speziell bei Anlagen konventionellen Bautyps, entsprechende Reinigungsanlagen als *WiP-Systeme (washing in place)* bezeichnet.

Hier wird eine u. U. gute oder auch sehr gute Vorreinigung erzielt, der aber in jedem Fall noch weitere manuelle Reinigungsschritte folgen müssen. Das Ergebnis der Vorreinigung bleibt jedoch hinsichtlich Rückstandsgrenzen undefiniert. Selbst wenn aber eine Feststoff-Produktionsanlage auf optimale Reinigbarkeit hin ausgelegt und mit entsprechender Peripherie versehen ist, kann von einer Anlage mit *CiP-Reinigung* im GMP-Sinne nur gesprochen werden, wenn neben dem Anlagendesign auch das jeweilige Produkt, der Herstellprozess und das Reinigungsverfahren bekannt sind. Anlagenhersteller können allenfalls eine CiP-Fähigkeit beanspruchen, es bleibt aber zu berücksichtigen: *Eine Anlage, die sich für ein bestimmtes Produkt als CiP-fähig erwiesen hat, kann sich für ein anderes Produkt als nicht CiP-fähig herausstellen. Die Anlage selbst kann nur für bestmögliche Reinigung ausgelegt sein, der tatsächliche erreichbare Reinigungsgrad lässt sich stets nur im Einzelfall ermitteln, da Produkt und Prozess einen ganz erheblichen Einfluss haben.*

3. Anforderungen an Design und Technik

Auch wenn in der Feststoff-Technologie eine Vielzahl von Verfahren mit unterschiedlicher Anlagentechnik eingesetzt werden, sind die unter Reinigungs- und Containment-Aspekten kritischen Konstruktionsprinzipien und Designmerkmale den verschiedenen Apparaten gemeinsam. Überall bestehen Anforderungen und Notwendigkeiten nach Flanschverbindungen, Sensoren, Stutzen oder Bullaugen – und bei gasführenden Apparaten nach Filtermedien. Des Weiteren sind Befüll- und Entleervorgänge zu bewerkstelligen. Anhand der Wirbelschicht-Technologie wird im Folgenden exemplarisch aufgezeigt, wie die Anforderungen an Reinigbarkeit und geschlossenes Produkthandling umgesetzt werden können.

Bei Wirbelschichtanlagen mit nicht von vornherein auf CiP ausgerichtetem Anlagendesign ist oftmals nur ein WiP-Reinigungsprozess möglich. Dem gegenübergestellt sind nachfolgend auf die Einzelbauteile bezogen die entsprechenden Änderungen bzw. Änderungsmerkmale.

3.1 Dichtungen und Dichtungssitze

Diese befinden sich in der Regel an Flanschverbindungen (Abb. 1), Schaugläsern, Sensoren, Düsen- und Blindflanschen an Düsenstutzen etc. Hier ist zu beachten, dass neben dem Feststoff auch die bei der Nassreinigung entstehenden Lösungen und Suspensionen aufgrund von Kapillarkräften in einen