

## **Good Manufacturing Practice – Qualitätssicherung für die Partikelgrößenanalyse**

Die Sympatec GmbH entwickelt und vertreibt seit 15 Jahren Systeme zur Partikelgrößenanalyse, die Laser- und digitale Systemtechnologie mit Mechanischer Verfahrenstechnik zu einem leistungsfähigen Meßsystem vereint.

Die Regeln des „Good Manufacturing Practice“ (GMP) sind ein internationaler Standard der vorwiegend im Bereich der pharmazeutischen Produktion eingesetzt wird. Er legt fest, welche Maßnahmen der Qualitätssicherung zu befolgen und welche Eigenschaften der eingesetzten Geräten nachzuweisen sind. Dazu sind die Geräte zunächst zu validieren. In nachfolgenden Audits und Rezertifizierungen ist dieser Status dann regelmäßig zu überprüfen.

### **Qualitätsmanagement bei der Sympatec**

Um validierfähige Meßsysteme zu erzeugen, die nicht nur den GMP-Richtlinien sondern allgemein auch den Anforderungen der amerikanischen „*Food and Drug Association (FDA)*“ genügen, sind die Anforderungen an die Qualitätssicherung der Sympatec GmbH außerordentlich hoch. So ist eine Zertifizierung gemäß ISO 900x bei weitem nicht ausreichend und wurde daher bewußt nicht angestrebt!

Sympatec hat daher 1994 ein speziell auf die Bedürfnisse der Partikelgrößenanalyse hin ausgerichtetes Qualitätssicherungssystem eingeführt. Es wurde in einer Vielzahl von Validierungen der verschiedensten internationalen Anwendern gehärtet und deckt inzwischen eine Übermenge der als notwendig erachteten Anforderungen ab. Der hohe Ausbildungsstandard der Sympatec-Mitarbeiter spielt dabei eine entscheidende Rolle.

Das Sympatec Qualitätssicherungssystem SQS-System sichert drei Ebenen ab:

- 1.) Die Entwicklung der Messsysteme in den Entwicklungsabteilungen Partikelmeßtechnik, Mechanik, Hardware, Firmware, Grundlagen, Prototypenbau und Software. Über die häufig geforderte Softwarevalidierung unterliegt die Software einer verstärkten Kontrolle. So ist die Einhaltung von Designregeln ebenso nachzuweisen, wie die kontinuierliche Fehlerverfolgung, die Testergebnisse etc. bis hin zur einer wirksamen Backup-Strategie. Alle Stufen sind schriftlich dokumentiert, und durch die persönlichen Signatur des jeweiligen verantwortlichen Sympatec-Mitarbeiters bestätigt. Hinzu kommen Abnahmen durch externe Prüflabors, z. B. für das CE-Zeichen.

Nach unserer Auffassung ist auch die Auswahl eines geeigneten Meßprinzips Voraussetzung für eine erfolgreiche und nachvollziehbare Validierung. Wir setzen für die Evaluierung daher gezielt auf parameterfreie Lösungen zur Bestimmung der Partikelgrößenverteilung.

- 2.) Der Herstellungsprozeß der Instrumente. Hierzu gehört der lückenlose schriftliche Nachweis aller Fertigungsschritte in einer Produktionsmappe. Die Dokumentation folgt dabei der inzwischen üblichen Unterteilung nach IQ, OQ und PQ. Bei der *Installation Qualification* müssen die Komponenten zunächst eindeutig gekennzeichnet und vorgabegerecht installiert werden. Bei der *Operational Qualification* wird die Funktion jeder Einzelkomponente nachgewiesen. Schließlich erfolgt mittels der *Performance Qualification* im Abschluß an die Systemintegration der Test aller Komponenten im Zusammenspiel (Systemtest).

- 3.) Die Zertifizierung der Systeme zur Partikelgrößenanalyse. Dabei werden nicht nur die elektrischen und optischen Eigenschaften auf die Einhaltung vorgegebener Grenzwerte überprüft, sondern aufwendige Meßserien mit Referenzmaterialien durchgeführt (z. T. ca. 300 Messungen pro System). Erst wenn jede einzelne dieser Messungen die vorgegebenen Spezifikationen erfüllt, sind die Anforderungen erfüllt und das System wird zur Lieferung freigegeben.

Alle für eine Validierung notwendigen Unterlagen werden in einem Validierungsordner bereitgestellt. Zusammen mit den firmeneigenen Referenzmaterialien kann nach Lieferung und Installation die geforderte Rezertifizierung durchgeführt und jederzeit wiederholt werden.

Dieses aufwendige Qualitätsmanagement ermöglicht es Sympatec für die Partikelgrößenanalytensysteme extrem hohe Genauigkeiten zu spezifizieren. So liegt die Standardabweichung der Ergebnisse zwischen verschiedenen Meßsystemen des gleichen Typs bei typisch kleiner als 1. Die von der DIN/ISO 13320 vorgeschriebenen Zuverlässigkeitsvorgaben von max. 3 bis 5 % Abweichung, die heute für viele Hersteller noch eine erhebliche Herausforderung darstellen, werden somit seit Einführung des SQS-Systems vorsätzlich deutlich unterboten.

### **Anforderungen an ein GMP-konformes Partikelgrößenanalytensystem**

Für den Einsatz in der kontinuierlichen Produktionsüberwachung wurde das in-line Partikelmesssystem MYTOS & TWISTER vorgestellt, das repräsentative Probennahme mit direkt nachgeschalteter leistungsfähiger Trockendispergierung und bewährter Laserbeugungsanalyse verbindet. Der Einsatz eines solchen Systems in einem GMP konformen Umfeld erfordert eine Reihe von zusätzlichen Maßnahmen.

Als Ausgangspunkt dient dabei die Überlegung, daß die wertvollen pharmazeutischen Produkte weder kontaminiert noch bei Chargenwechsel auf die folgende Charge übertragen werden dürfen. So sind beispielsweise alle produktberührten Teile aus V4A-Edelstahl zu fertigen. Die maximale Oberflächenrauigkeit ist genau spezifiziert, was dazu führt, daß alle Flächen poliert sein müssen. Dieses vereinfacht die Reinigung. Bei Produkt- oder Chargenwechsel sind alle produktberührten Teile zu demontieren und zu spülen, dabei ist die Qualität der Reinigung üblicherweise durch eine chemische Rückstandsanalyse des letzten Spülwassers nachzuweisen. Für den GM-Einsatz wurde das in-line System dahingehend ausgelegt, daß die nicht produktberührten Teile leicht weggeschwenkt werden und die produktberührten Teile problemlos gereinigt oder ausgetauscht werden können (siehe Abb. 1).

Zur Vereinfachung der Validierungsprozedur stehen auch für diese Systeme alle erforderlichen Unterlagen in einem Validierungsordner bereit und wurden inzwischen durch Audits der Anwender gehärtet. Darauf aufbauend kann auch das in-line System MYTOS & TWISTER jederzeit mit den Sympatec-Referenzmaterialien vor Ort rezertifiziert werden, wobei wiederum Trockendispergierung und Sensor in die Rezertifizierung einbezogen sind.



Abbildung 1: In-line System zur Partikelgrößenanalyse MYTOS & TWISTER in GMP-Ausführung

Manfred Puckhaber und Dr. Wolfgang Witt  
Sympatec GmbH  
Burgstätter Str. 6  
38678 Clausthal-Zellerfeld  
Tel. 05323/717-0 Fax 05323/717-229  
E-Mail: sales@sympatec.com