

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 Geräte nachzuweisen sind. Dazu sind die Geräte zunächst zu validieren. In nachfolgenden Audits und Rezertifizierungen muss dieser Status dann regelmäßig überprüft werden.

Um validierfähige Messsysteme zu erzeugen, die nicht nur den GMP-Richtlinien sondern allgemein auch den Ansprüchen der amerikanischen "Food and Drug Administration (FDA)" genügen, sind die Anforderungen an die Qualitätssicherung außerordentlich hoch. So ist eine Zertifizierung gemäß ISO 900x bei weitem nicht ausreichend.

Dreifache Sicherheit

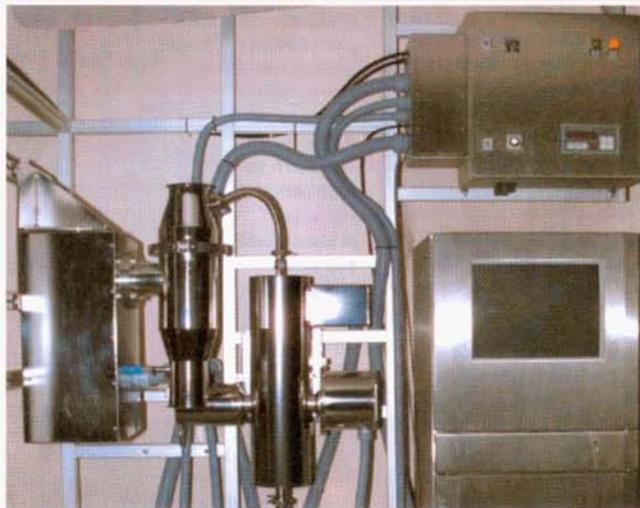
Sympatec hat daher ein speziell auf die Bedürfnisse der Partikelgrößenanalyse hin ausgerichtetes Qualitätssicherungssystem eingeführt. Es wurde bereits in vielen Validierungen der verschiedensten internationalen Anwendern erprobt und deckt inzwischen eine Übermenge der notwendigen Anforderungen ab. Das Sympatec Qualitätssicherungssystem (SQS-System) arbeitet auf drei Ebenen:

Die Entwicklung der Messsysteme in den Entwicklungsabteilungen Partikelmesstechnik, Mechanik, Hardware, Firmware, Grundlagen, Prototypenbau und Software ist die erste Ebene. Über eine 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 werden durch die persönlichen Signatur des jeweiligen verantwortlichen Mitarbeiters bestätigt. Hinzu kommen Abnahmen durch externe Prüflabors, z. B. für das CE-Zeichen. Außerdem ist auch die Auswahl eines geeigneten Messprinzips Voraussetzung für eine erfolgreiche und nachvollziehbare Validierung. Für die Evaluierung setzt das Unternehmen daher gezielt auf parameterfreie Lösungen zur Bestimmung der Partikelgrößenverteilung.

Der Herstellungsprozess der Instrumente repräsentiert die zweite Ebene. Hierzu gehört der lückenlose schriftliche Nachweis aller Fertigungsschritte. Die Dokumentation folgt dabei der inzwischen üblichen Unterteilung nach IQ.

Die Autoren sind Mitarbeiter der Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld.

GMP der Partikelgrößenanalyse



Inline-System zur Partikelgrößenanalyse Twister & Mytos in GMP-Ausführung

Bild: Sympatec, Clausthal-Zellerfeld

Jedes Korn entscheidet

Geräte für die Partikelanalyse müssen speziell an die Bedingungen der Pharmaindustrie angepasst werden. Bei einem neuen Inline-Partikelgrößenanalysensystem inklusive Probenahme wurde nun auf den aktuellen Stand der Validierungsprozeduren für Laserbeugungssysteme eingegangen.

MANFRED PUCKHABER, DR. WOLFGANG WITT

OQ und PQ. Bei der Installation Qualification (IQ) müssen die Komponenten zunächst eindeutig gekennzeichnet und vorgabegerecht installiert werden. Bei der Operational Qualification (OP) wird die Funktion jeder Einzelkomponente nachgewiesen. Schließlich schließt die Performance Qualification (PQ) im Anschluss an die Systemintegration den Test aller Komponenten (Systemtest) ab.

Die Zertifizierung der Systeme zur Partikelgrößenanalyse komplettiert die Qualitätssicherungsstrategie. Dabei werden nicht nur die elektrischen und optischen Eigenschaften auf die Einhaltung vorgegebener Grenzwerte über-

prüft, sondern aufwendige Messserien mit Referenzmaterialien durchgeführt (z.T. 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. Die für eine Validierung notwendigen Unterlagen werden zusammen mit den firmeneigenen Referenzmaterialien nach Lieferung und Installation zusammengestellt. Damit lässt sich eine notwendige Rezertifizierung jederzeit wiederholen. Die Standardabweichung der Ergebnisse liegt zwischen verschiedenen Messsystemen des gleichen Typs bei typischerweise kleiner als ein Prozent. Die von der DIN/ISO 13320 vorgeschriebenen Zuverlässigkeitsvorgaben von maximal drei bis fünf Prozent Abweichung werden somit seit Einführung des SQS-Systems deutlich unterboten.

Exaktes Bild

Für den Einsatz in der kontinuierlichen Produktionsüberwachung wurde das Inline-Partikelmesssystem MYTOS & TWISTER eingeführt. Dies verbindet eine repräsentative Probenahme mit direkt nachgeschalteter Trockendispergierung und Laserbeugungsanalyse. Pro-

bennahme disperser Stoffe unter Prozessbedingungen bedeutet, dass aus einem großen Strom eine möglichst kleine, aber aussagekräftige, d.h. statistisch repräsentative Probenmenge abgezogen wird. Bei der Entnahme der Probe mit Twister wird nur so viel Produkt abgezogen, wie für die Analyse gebraucht wird. Das Besondere an dem System: Auf einer Spiralbahn wird das Entnahmerohr über den gesamten Prozessrohquerschnitt geführt. Integriert über einen vollständigen Umlauf ergibt die Analyse der entnommenen Probe ein exaktes Bild des prozessrelevanten Partikelkollektivs. Wechselnden Prozessbedingungen wird das Probenahmesystem beispielsweise durch die isokinetische Aufnahme gerecht. Hierfür wird die Teilprobe mit derselben Geschwindigkeit, mit der sich das Produkt im Prozessrohr bewegt, abgesaugt. Da die Probennahme nur während der Messung der Strömung ausgesetzt ist, kann der Verschleiß minimiert werden. Indem man die Materialien der exponierten Teile variiert, lässt sich das System leicht an den jeweiligen Produktionsprozess anpassen. Wenn zudem der Inline-Partikelgrößenanalyse

der Laserbeugungssensor Mytos nachgeschaltet ist, verlässt die Probe noch nicht einmal das Prozessrohr. Zwischen den aktiven Messphasen wird in der geschützten Parkposition die Auswertzeit zur Reinigung, Spülung und für Referenzmessungen genutzt.

Kontrollierte Kombination

Die bewährte integrierte Trockendispersierung des Mytos basiert auf dem RODOS Trockendispergiermodul und nutzt die kontrollierte Kombination von Scherkraft, Partikel-Partikel- und Partikel-Wand-Kollisionen. Zudem sichern die automatische Ausrichtung der Optik, die parameterfreie Fraunhofer-Auswertung und der hochsensitive blindflächenfreie Multielement-Ringdetektor eine hohe Reproduzierbarkeit und die garantierte Vergleichbarkeit mit Ergebnissen zu anderen Mytos & Twister-Systemen. 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 gefertigt. Die maximale Oberflächenrauigkeit ist genau spezifiziert, so müssen alle Flächen poliert sein. 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 GMP-Einsatz wurde das Inline-System dahingehend ausgelegt, dass die nicht produktberührten Teile leicht weggeschwenkt werden und die produktberührten Teile problemlos gereinigt oder ausgetauscht werden können. Zur Vereinfachung der Validierungsprozedur stehen auch für diese Systeme alle notwendigen Unterlagen bereit. Darauf aufbauend kann das Inline-System Mytos & Twister jederzeit mit den Referenzmaterialien am Ort rezertifiziert werden, wobei wiederum Trockendispersierung und Sensor in die Rezertifizierung einbezogen sind.

Weitere Informationen zu diesem Beitrag erhalten Sie über die Kennziffer **322**