

Automatisierte Probennahme und Sterilisation inklusive

Online-Analyse von CIP-Reinigungsverfahren

Cleaning-in-place-Technologien haben sich in der pharmazeutischen Industrie als gängige Verfahren zur Reinigung von Anlagen und Behältern etabliert. Pluspunkte sind die gute Reproduzierbarkeit der Reinigung und die Validierbarkeit der Verfahren. Die mobile, vollautomatisierte Messstation Letzanalyse-CIP beseitigt letzte Schwachstellen und beschleunigt damit den Validierungsprozess.

Um den Reinigungserfolg eines CIP-Verfahrens reproduzierbar zu gewährleisten, ist eine Validierung unerlässlich. Eine Möglichkeit zur Probenahme ist die Analyse des Final Rinse. Gegenwärtig werden dazu eine online-Messung der Leitfähigkeit sowie weitere offline-Messungen durchgeführt. Während die online-

Leitfähigkeitsanalyse Rückschlüsse über das Vorhandensein anorganischer Rückstände zulässt, können über die offline-Messungen spezifische Stoffe (organisch oder anorganisch) nachgewiesen oder Summenparameter wie der TOC-Gehalt bestimmt werden. Von Nachteil bei dieser Vorgehensweise sind hohe Kos-

ten infolge von Stillstandzeiten und der Analysen im Labor. Des Weiteren können durch die online-Leitfähigkeitsanalyse ausschließlich anorganische Stoffe detektiert werden, organische Stoffe werden hingegen nicht berücksichtigt. Hinzu kommt die erhöhte Gefahr einer Kontamination des Wassers aufgrund der manuell durchgeführten Probenahme.

Diesen Schwachstellen begegnet Letzner Pharmawasseraufbereitung mit der Messstation Letzanalyse-CIP. Letzanalyse-CIP ist eine vollautomatisierte Messstation, die zeitgleich zur Überprüfung von zwei verschiedenen CIP-Systemen genutzt werden kann und aus folgenden Hauptkomponenten besteht:

- Zwei online-Leitfähigkeitssonden (eine Sonde pro CIP-System)
- Online-TOC- Messgerät Letz-TOC
- Vollautomatisierte Probenahme zur offline Analyse im Labor (zwei Flaschen pro CIP-System)
- Anschlüsse, Verrohrung und Programmierung zur vollautomatischen Reinstdampf-Sterilisation der Verrohrung
- Anschlüsse, Verrohrung und Programmierung zur vollautomatischen Trocknung des Systems mit gereinigter Druckluft nach einer Reinstdampf-Sterilisation
- SPS-Steuerung, Datendokumentation und Fernwartung mit Industrie PC (Part11)

— Messablauf

Wenn Wasser das Lösemittel für den Final Rinse ist, kann nach dem Erreichen einer definierten Leitfähigkeit die TOC-Messung mit dem Letz-TOC-Gerät erfolgen. Dabei wird der TOC-Wert direkt durch die Messung des durch die UV-Oxidation entstandenen Kohlendioxids ermittelt. Die Messung erfolgt mit einem NDIR-Detektor. Die hierbei verwendete Infrarot-Wellenlänge ist selektiv für das während der Oxidation generierte CO₂.

Das Prinzip ermöglicht die Messung von hohen TOC-Werten von bis zu 8000 ppb. Ist ein definierter TOC beim Final Rinse erreicht, kann eine Freigabe für den nachfolgenden Produktionsschritt mit dem Status „At-Risk“ und die vollautomatische Flaschenabfüllung im geschlossenen System erfolgen. Weitere Wasseranalysen, spezifisch oder unspezifisch, können nachfolgend im Labor durchgeführt werden. Entsprechen die resultierenden Messwerte den zuvor definierten Vorgaben, so kann das CIP-Reinigungsverfahren abschließend mit dem Status „Secure“ freigegeben werden. Um eine Keimbildung innerhalb der Messstation zu verhindern, kann das System vor dem nächsten Reinigungsprozess mit Reinstdampf sterili-



Vorderansicht der mobilen Messstation Letzanalyse-CIP

sirt werden. Die im Letzanalyse-CIP ablaufenden Prozessschritte zeigt das abgebildete Schema.

___ Vorteile von Letzanalyse-CIP

Die Messstation ist auf Rollen montiert und kann somit als mobile Einheit eingesetzt werden. Sie dient zur Beschleunigung der Reinigungsvalidierung und zur kontinuierlichen Überwachung des kompletten CIP-Prozesses, entsprechend der PAT (Process Analytical Technologies)-Initiative der FDA. Die Reinigungsvalidierung von CIP-Prozessen wird stark beschleunigt, weil die online-TOC-Analyse die Laboranalysezeiten für TOC eliminiert. Eine Reduzierung des Reinigungsmitelesatzes und ein größeres Einsparungspotenzial an Pharmawasser sind möglich. Da beim Letz-TOC-Gerät sieben Eingangskanäle zur Verfügung stehen, können auch Proben separat gemessen werden. So können beispielsweise der SST (System Suitability Test) und die Kalibrierung erfolgen, ohne das geschlossene System zu öffnen. Im aktuellen Draft zum Annex 15 EU GMP-Leitfadens wird die Forderung aufgestellt, zukünftig die Rückstände aus dem Vorprodukt mittels einer toxikologischen Bewertung unter Berücksichtigung des produktspezifischen, täglichen

Expositionswerts (permitted daily exposure, PDE) zu bestimmen (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/11/WC500135154.pdf). Auf die Bestimmung der PDE-Werte geht der zugehörige Entwurf der SWP-Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities – zu finden unter http://ec.europa.eu/health/files/gmp/2013_gmp_pc_en.pdf – im Detail ein. Weiterhin nimmt der Draft auch Bezug auf die erfolgreiche Entfernung von Reinigungsmitteln. Die Entfernung der Reinigungsmittel sollte bestätigt werden. Bei der Festlegung der Akzeptanzkriterien sollten die möglichen kumulativen Effekte einer Abfolge von mehreren Geräten berücksichtigt werden. Diese Anforderungen führen dazu, dass bestehende Grenzwerte möglicherweise durch signifikant kleinere Grenzwerte ersetzt werden. Deshalb wird es immer wichtiger, selbst kleinste Verunreinigungen möglichst präzise nachzuweisen und Verunreinigungen während der Probenahme auszuschließen. Durch die im Letzanalyse-CIP integrierte vollautomatische Probenahme, kann das Risiko einer Kontamination während der Probenahme deutlich reduziert werden.



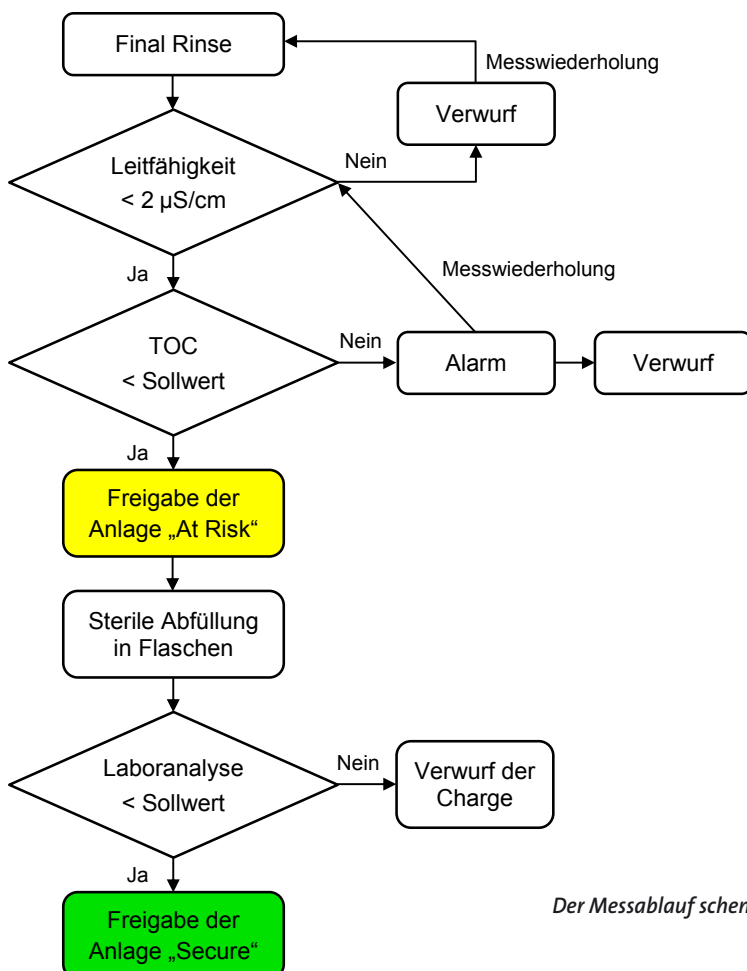
Probenahmeeinheit des Letzanalyse-CIP

Die gesamte Probenahmeeinheit kann über Aseptik-Clampverbindungen montiert und demontiert werden. Somit kann die gesamte Einheit zur Analyse ins Labor gebracht werden, ohne die Flasche einzeln zu entfernen. Neben der online-Leitfähigkeitsmessung ist eine online-TOC-Messung integriert. Diese bietet den Vorteil, organische Arzneimittelrückstände schnell zu erfassen und auf diese Kontamination entsprechend reagieren zu können.

Das Letzanalyse-CIP kann auch zur Entwicklung von Reinigungsverfahren eingesetzt werden. So können beispielsweise Spülzyklen während der Entwicklung des Reinigungsverfahrens angepasst werden, ohne das Ergebnis der lang andauernden offline-Analyse abwarten zu müssen. Die online-TOC-Messung ermöglicht zudem ein schnelles Ergebnis auf Reinigungsmittelrückstände im Finale Rinse. So kann der Nutzer die Kosten für externe TOC-Messungen und Stillstandzeiten deutlich reduzieren. Des Weiteren können die neuen Anforderungen hinsichtlich der Reinigungsmittel und deren Abwesenheit umgesetzt werden.

Halle 6, Stand 211

» prozesstechnik-online.de/php0314###



Der Messablauf schematisch

Autoren



Michael Hegmann

Sales Manager,
Letzner Pharmawasseraufbereitung



Ruven Brandes

Freier Mitarbeiter
Letzner Pharmawasseraufbereitung