



Steinbeis-Transferinstitut  
Life Sciences Technologies  
der Steinbeis University Berlin

---

# Zertifikat

Hiermit wird bescheinigt, dass die unten genannte Produktlinien für

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

Produktlinien: **PBA 430/430x**

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**

### **PBA - Linie**

Die PBA - Linie besteht aus zwei unterschiedlichen Produktfamilien:

1. PBA430: Tisch- und Bockwaagen

Verwendung von einer	DMS-Zelle
IP-Schutzgrad Zelle:	IP68/IP69K
IP-Schutzgrad IDNet-Option:	IP67
Waagenschnittstelle:	Analog oder IDNet-Option
Lastplatte:	V2A: 1.4301, AISI 304 bzw. V4A: 1.4571, AISI 316 TI
Plattformgrößen [mm]:	240x300, 300x400, 400x500, 500x650, 600x800
Wägebereiche [kg]:	3, 6, 15, 30, 60, 150, 300, 600
Einsatz im explosionsgefährdeten Bereich der Kategorie 3G/D.	

2. PBA430x: Tisch- und Bockwaagen

Verwendung von einer	DMS-Zelle
IP-Schutzgrad Zelle:	IP68/IP69K
Waagenschnittstelle:	Analog
Lastplatte:	V2A: 1.4301, AISI 304 bzw. V4A: 1.4571, AISI 316 TI
Plattformgrößen [mm]:	240x300, 300x400, 400x500, 500x650, 600x800
Wägebereiche [kg]:	3, 6, 15, 30, 60, 150, 300, 600
Einsatz im explosionsgefährdeten Bereich der Kategorie 2G/D.	



## **2. Allgemeine Anforderungen an Waagen**

Waagen müssen den geeigneten Messbereich und die erforderliche Genauigkeit aufweisen (EG-GMP-Leitfaden<sup>1</sup>, 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 § 211.65<sup>2</sup> 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.“*

Daher werden nach allgemein anerkannten Konstruktionsrichtlinien die Edelstähle V2A (1.4301, 1.4304) und V4A (1.4401, 1.4404, 1.4571) eingesetzt, die auch bei den hier geprüften Waagen verwendet werden.

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 Literatur<sup>3</sup> beschriebenen Versuchen ist eine Rückstandsmenge von 375 µg pro 100 cm<sup>2</sup> nicht mehr sichtbar.

---

<sup>1</sup> Band 4

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

<sup>2</sup> GMP-Gesetze USA 21 CFR Part 211

<sup>3</sup> 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 PBA 430/430x wurden einer qualifizierten Prüfung bezüglich „Reinigbarkeit“ unterzogen. Hierbei wurde das Kriterium „visually clean“ angewendet. Dies bedeutet, dass die Waagen der Produktlinie PBA 430/430x 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 Produktlinien PBA 430/430x 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 Ge-



samtkeimzahl 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 Produktlinie PBA 430/430x, welche aus V2A.1.4302, AISI 304 bzw. V4A 1.457, AISI 316 TI gefertigt sind, 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 der Produktlinie PBA 430/430x 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 Produktlinien PBA 430/430x wurde dahingehend geprüft, ob eine Design-Qualifizierung, Installations-Qualifizierung und Funktions-Qualifizierung durchführbar ist.



### *Ergebnisse*

Die Dokumentation der Produktlinien PBA 430/430x 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 PBA 430/430x 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.