



Steinbeis Transferzentrum Tübingen
Arzneimittel – Kosmetika - Medizinprodukte

Zertifikat

Hiermit wird bescheinigt, dass die unten genannten Produktlinien für

*GMP-gerechtes Arbeiten nach EG –GMP Leitfaden Annex 15
und der PIC/S Richtlinie PI 006-3 sehr gut geeignet sind.*

Produktlinien: **D-, PUA, PTA45-, K-,M, PFA579,
PFA579lift, PFA779lift,
PBK989(APW) und PFK989(APW)**

Hersteller: Mettler-Toledo (Albstadt) GmbH
Unter dem Malesfelsen 34
72458 Albstadt

Tübingen, 12.01.2015

Prof. Dr. Ingrid Müller

Elke Weber, M.Sc. Dipl. Ing. (FH)

Steinbeis Transferzentrum
Arzneimittel - Kosmetika - Medizinprodukte
Leiter: Prof. Dr. Ingrid Müller
Corrensstraße 34
72076 Tübingen
Tel.: 07071/37691
E-Mail: Ingrid.Mueller@stw.de, Elke.Weber@stw.de



1. Beschreibung der Produktlinien

DN Linie Tischwaagen

Verwendung von: 1 DMS Zelle
Plattformgrößen [mm]: 240x300, 300x400, 400x500, 500x650, 600x800
Wägebereiche [kg]: 6, 15, 30, 60, 150, 300, 600

DB-DCC

Die DB-DCC-Linie Tischwaagen sind hybrid aufgebaut – DMS-Messzelle und Hebelarmsystem.

Plattformgrößen [mm]: 400x500, 600x800, 800x800, 1000x800
Wägebereiche [kg]: 30, 60, 150, 300, 600
Verwendung von: 4 DMS Messzellen

DN- Linie Bodenwaagen

geeignet für Überfloor- oder Grubeninstallationen.

Plattformgrößen [mm]: 1250x1000, 1500x1250, 1500x1500, Freimaß
Wägebereiche [kg]: 300, 600, 1500, 3000

PTA45...

Palettenwaage zum einfachen Verwiegen von Paletten.

Verwendung von: 4 DMS Messzellen
Plattformgrößen [mm]: 1260x600, Freimaß
Wägebereiche [kg]: 300, 600, 1500, 3000



PUA 579

Ultraflache Durchfahrwaage für den Überflooreinsatz.

Verwendung von: 4 DMS Messzellen
Plattformgrößen [mm]: 850x850, 1500x1250, Freimaß
Wägebereiche [kg]: 300, 600, 1500

DRF/DSF Linie

Flexible Schwerlastwaagen, bis zu 3 Modulen realisierbar,
geeignet für Überfloor- und Grubeninstallation.

Verwendung von: 4 DMS Messzellen pro Modul
Plattformgrößen [m]: 1,5 - 2 x 1,5 - 6
Wägebereiche [kg]: 3000, 6000, 12000 (nur DSF)

K-Linie

Die K-Linie umfasst sowohl Tisch- als auch Bodenwaagen.
Hybrider Aufbau – elektromagnetische Kraftkompensationszelle und Hebelarmsystem.

Eichfähige Auflösung: bis zu 15000 / 32000e
Plattformgrößen [mm]: 280x350mm bis hin zu 2000x1500mm
Wägebereiche [kg]: 15 kg bis hin zu 6000kg

M-Linie

Die M-Linie umfasst sowohl Tisch- als auch Bodenwaagen.
Hybrider Aufbau – digitale DMS-Messzelle und Hebelarmsystem.

Eichfähige Auflösung: bis zu 3x3000e Multitintervall
Plattformgrößen [mm]: 280x350mm bis hin zu 1500x1500mm
Wägebereiche [kg]: 15 kg bis hin zu 3000kg



PFA579- Linie

Die PFA579 Linie ist eine Bodenwaage, die individuell erweitert und konfiguriert werden kann. Sie ist für Überfloor- oder Grubeninstallationen geeignet. Es werden 4 DMS Messzellen verwendet. Die Waagen der PFA579 Linie bestehen aus Edelstahl AISI304/316.

Wägebereiche [kg]: 300-3000kg

Plattformgrößen: 700x400 bis 2000x1500 mm

PFA579lift Linie

Die PFA579lift Bodenwaagen sind mit einer klappbaren Lastplatte versehen und sind für die regelmäßige Reinigung geeignet. Die Wägebrücken sind individuell konfigurierbar und können so den Kundenbedürfnissen angepasst werden.

Installationsart: Boden- oder Grubeninstallation

Technologie: DMS (4 Messzellen)

Material (Lastplatte und Rahmen): Edelstahl AISI304 – optional: AISI316

Wägebereiche: 300-3000kg

Plattformgrößen: 800x800mm bis 1500x1500mm

(Sondergrößen auf Anfrage)



PFA579lift mit geöffneter Lastplatte



PFA779lift Linie

Die PFA779lift Bodenwaagen sind unter hygienischen Aspekten entwickelt und sind für den Einsatz in hygienisch sensitiven Bereichen geeignet. Durch die klappbare Lastplatte können die Wägebrücken auch im Innern gereinigt werden. Die Wägebrücken sind individuell konfigurierbar und können so den Kundenbedürfnissen angepasst werden.



PFA779lift mit geöffneter Lastplatte

Installationsart: Boden oder Grubeninstallation.
Technologie: DMS (4 Messzellen)
Material (Lastplatte und Rahmen): Edelstahl AISI304 – optional: AISI316
Wägebereiche: 300-3000kg
Plattformgrößen: 800x800mm bis 1500x1500mm
(Sondergrößen auf Anfrage)



PBK9- Serie hochpräzise Tischwaagen

Produktfamilie: PBK989(APW) Tischwaagen
Technologie: elektromagnetische Kraftkompensation
Material (Lastplatte & Rahmen): Edelstahl AISI304
Lastplatte optional: Edelstahl AISI316
Oberflächenbeschaffenheit
Lastplatte: Ra < 1 µm
Wägebereich: 0,6 – 300 kg
Plattformgrößen: XS (210x250mm, Lastplatte: 130x160mm),
A (280x350mm, Lastplatte: 240x300mm),
AB (280x350mm), B (400x500mm), CC (600x800mm)



PFK9- Serie hochpräzise Bodenwaagen

Produktfamilie: PFK989(APW) Bodenwaagen
Technologie: elektromagnetische Kraftkompensation
Material (Lastplatte & Rahmen): Edelstahl AISI304
Lastplatte optional: Edelstahl AISI316
Oberflächenbeschaffenheit
Lastplatte: Standard: Ra < 5 µm
Optional: Ra < 1 µm
Wägebereiche: 300 – 3000kg
Plattformgrößen: C (800x1000mm); D (1000x1250mm),
E (1250x1500mm),
ES (1500x1500mm)





2. Allgemeine Anforderungen an Waagen

Waagen müssen den geeigneten Messbereich und die erforderliche Genauigkeit aufweisen (EG-GMP-Leitfaden¹, 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 Messgenauigkeiten, d.h. die noch tolerierte Abweichung vom Soll-Wert, vorgegeben werden.

Die beim Arbeiten mit Rohstoffen verwendeten Geräte und Utensilien müssen den Anforderungen an Oberflächen in der pharmazeutischen Produktion entsprechen.

Nach § 211.65² „Konstruktion der Ausrüstung“ der 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 Reinigungsanweisungen notwendig.

Die maximal zulässige Verschleppungsmenge von Wirkstoffen und Reinigungsmittel ist vom Vorprodukt, vom Folgeprodukt und der Losgröße des Folgeprodukts abhängig. Eine erste, allgemein gültige Aussage für nicht kritische Produkte kann über das „visuell clean“ Kriterium gemacht werden. Nach anerkannten und in der Literatur³ beschriebenen Versuchen ist eine Rückstandsmenge von 375 µg pro 100 cm² nicht mehr sichtbar.

¹ Band 4

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

² GMP-Gesetze USA 21 CFR Part 211

³ Buscalferrri et.al., Pharmind 62, Nr. 6 (2000)



3. Beurteilungskriterien für eine optimale Reinigung

Allgemeines

Grundsätzlich gilt, dass die produktberührenden Teile, das stellt bei Waagen die Lastplatte dar, gut zu reinigen sein müssen.

Sowohl die FDA Inspektionsrichtlinie zur Reinigungsvalidierung als auch die PIC-Richtlinie PIC/S 006-3 nennen das **visuelle Kriterium** als ein Akzeptanzkriterium zur Beurteilung des Reinigungserfolges.

Die Waagen der Produktlinie D-, PUA, PTA45-, K-, M, PFA579, PBK989(APW), PFK989(APW), der PFA579lift und der PFA779lift wurden einer Prüfung bezüglich „Reinigbarkeit“ unterzogen.¹ Hierbei wurde das Kriterium „visually clean“ angewendet. Dies bedeutet, dass die Waagen der Produktlinie D-, PUA, PTA45-, K-, M, PFA579, PBK989(APW), PFK989(APW), der PFA579lift und der PFA779lift 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.

¹ Die Untersuchungen wurden durchgeführt von Prof. R. Ziegler. Ebenso erfolgte die Beurteilung der Ergebnisse durch Prof. R. Ziegler.



Vorgehensweise

Als Untersuchungsprobe wurde ein Granulat gewählt, das mit Erythrosin angefärbt wurde. Als Grundlage wurde das „visually clean“ Kriterium (siehe GMP Berater 8.E.1.5) herangezogen. Es wurden verschiedene Verschmutzungsgrade simuliert. Die Lastplatten der Produktlinien D-, PUA, PTA45-, K-, M, PFA579, PBK989(APW), PFK989(APW), PFA579lift / PFA779lift wurden mit dem angefärbten Granulat 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 Gesamtkeimzahl 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 D-, PUA, PTA45-, K-, PFA579, PBK989(APW), PFK989(APW), PFA579lift und PFA779lift welche aus V2A.1.4301, AISI 304 bzw. V4A 1.4571, AISI 316 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 D-, PUA, PTA45-, K-, M, PFA579, PBK989(APW) und PFK989(APW) 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.

Ebenso sind der PFA579lift und der PFA779lift leicht zu reinigen, es gibt keine schwer zugänglichen Stellen, an denen sich Staub ansammeln könnte. Die mechanischen Komponenten entsprechen den GMP Richtlinien.



4. Beurteilungskriterien für eine Qualifizierung

Allgemeines

Die PIC/S Richtlinie PI 006-3 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 D-, PUA, PTA45-, K-, M, PFA579, PBK989(APW), PFK989(APW), des PFA579lift und des PFA779lift wurde dahingehend geprüft, ob eine Design-Qualifizierung, Installations-Qualifizierung und Funktions-Qualifizierung durchführbar ist.



Ergebnisse

Die Dokumentationen der Produktlinien D-, PUA, PTA45-, K-, M, PFA579, PBK989(APW), PFK989(APW), des PFA579lift und des PFA779lift sind 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 Dokumentationen der Produktlinien D-, PUA, PTA45-, K-, M, PFA579, PBK989(APW), PFK989(APW), des PFA579lift und des PFA779lift sind sehr ausführlich und bieten die notwendigen Bedingungen für die Durchführung einer Qualifizierung, wie sie nach EG-GMP Leitfadens Anhang 15 und PIC/S Richtlinie PI 006-3 gefordert ist.