



Hochschule Anhalt

Anhalt University of Applied Sciences

**Qualifizierung einer Salbenprozessanlage EKATO
UNIMIX LM3**

Bachelorarbeit

zur Erlangung des akademischen Grades

Bachelor of Engineering

(B.Eng.)

im Studiengang Bachelor Pharmatechnik

eingereicht von: Liu, Yan 4055345

1. Gutachter: Prof. Dr. G. Heun
2. Gutachter: Herr Holländer

Köthen, den 25.04.2015

Inhaltverzeichnis

Danksagung.....	3
Eidesstattliche Erklärung.....	5
Abkürzungsverzeichnis:.....	6
1. Einleitung und Aufgabenstellung.....	7
2. Theoretischer Teil.....	8
2.1. Validierung, Qualifizierung und retrospektive Qualifizierung	8
2.1.1. Begriffe	8
2.1.2. Ziel.....	10
2.1.3. Regelwerke zur Qualifizierung	10
2.1.4. Vorbereitung der Qualifizierung.....	10
2.2. Qualifizierung der Anlagen und Geräten.....	12
2.2.1. Designqualifizierung (DQ).....	12
2.2.2. Installationsqualifizierung (IQ).....	13
2.2.3. Funktionsqualifizierung (OQ).....	14
2.2.4. Leistungsqualifizierung (PQ)	16
2.3. Dokumentation der Qualifizierung.....	17
2.4. Beschreibung des EKATO UNIMIX	18
2.4.1. Bestimmungsgemäße Verwendung.....	18
2.4.2. Aufbau.....	18
2.4.3. Teilweise Funktionsbeschreibung.....	21
2.5. Halbfeste Arzneiformen	24
2.5.1. Untermonographien:	24
2.5.2. Prüfung:	24
3. Praktischer Teil.....	26
Qualifizierungsplan und -berichte.....	27
4. Zusammenfassung.....	52

5. Literatur und Quellenverzeichnis	53
6. Abbildungsverzeichnis.....	54

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich zunächst bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Bachelorarbeit unterstützt und motiviert haben.

Ganz besonders gilt dieser Dank Herrn Prof. Dr. G. Heun, der meine Bachelorarbeit und somit auch mich betreut hat. Durch stetig kritisches Hinterfragen und konstruktive Kritik verhalf er mir zu einer durchgedachten Thesen und Fragestellung. Dank seiner herausragenden Expertise konnte er mich immer wieder bei meinen Fragen unterstützen. Vielen Dank für Zeit und Mühen, die Sie in meiner Arbeit investiert haben.

Daneben gilt mein Dank Herrn Holländer und Frau Röder, die viel Zeit für die Vorbereitung und Hilfe in meiner Bachelorarbeit investiert haben.

Auch muss ich mich bei meinem Kommilitonen Xiaolong bedanken, der mir in meiner Arbeit viele hilfreiche Vorschläge geboten hat.

Meinen Eltern möchte ich dafür danken, dass sie mich nicht nur während der Schulzeit sondern auch während des Studiums so herzlich unterstützen.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich eidesstattlich, dass ich die vorliegende Bachelorarbeit mit dem Thema „Qualifizierung einer Salbenprozessanlage EKATO UNIMIX LM3“ selbstständig und lediglich unter der Benutzung der angegebenen Literatur und Hilfsmittel verfasst habe. Weiterhin versichere ich, dass die Bachelorarbeit noch nicht im Rahmen eines anderen Prüfverfahrens eingereicht wurde.

Köthen , 25.04.2015

Ort, Datum

Unterschrift

Abkürzungsverzeichnis:

AMWHV	Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung
DQ	Design Qualification
GMP	Good Manufacturing Proctice
IQ	Installation Qualification
OQ	Operational Qualification
PIC	Pharmaceutical Inspection Convention
PQ	Performance Qualification
SOP	Standardverfahrensanweisung
VMP	Validation Master Plan

1. Einleitung und Aufgabenstellung

Seit mehreren Jahren spielt die Qualifizierung auf dem pharmazeutischen Gebiet eine unerlässliche Rolle. Um die Geeignetheit einer pharmazeutischen Anlage oder eines pharmazeutischen Gerätes für den beabsichtigten Zweck innerhalb definierter Grenzen, der Akzeptanzkriterien, nachzuweisen, muss man eine Qualifizierung durchführen.

Diese Arbeit dient der Qualifizierung eines Labormischers (EKATO UNIMIX LM3), der zur Herstellung homogenisierter flüssiger bzw. halbfester Produkte im Pharmabereich und von Kosmetika eingesetzt werden soll.

Die in der vorliegenden Arbeit beschriebene Qualifizierung des Mixers EKATO UNIMIX LM3 folgt den im Kapitel 6 Qualifizierung des „GMP-BRATER“ ausführlich beschriebenen Prinzipien. Die Qualifizierung wird in den Phasen von DQ, IQ, OQ und ggf. PQ abgearbeitet. Die Aufgaben jeder Phase werden in deren eignen Qualifizierungsplänen angewiesen, und die Prüfergebnisse werden in Qualifizierungsberichten festgehalten. Der erfolgreich qualifizierte Labormischer EKATO UNIMIX LM3 bedarf abschließend der Freigabe für die Routineproduktion von z.B. Salben, Emulsion usw.

2. Theoretischer Teil

2.1. Validierung, Qualifizierung und retrospektive Qualifizierung

2.1.1. Begriffe

Es finden sich drei verschiedene Definitionen für den Begriff Validierung im EU GMP Leitfadens:

Glossar: *Beweisführung in Übereinstimmung mit den Grundsätzen der Guten Herstellungspraxis, dass Verfahren, Prozesse, Ausrüstungsgegenstände, Materialien, Arbeitsgänge oder System tatsächlich zu den erwarteten Ergebnissen führen.*

EU-GMP Annex 15: *Dokumentierte Beweisführung, dass der Prozess innerhalb bestimmter Parameter auf effektive und reproduzierbare Art ein Arzneimittel hervorbringt, dass im Voraus festgelegte Spezifikationen und Qualitätsattribute erfüllt.*

EU-GMP Teil II: *Ein dokumentiertes Programm, dass ein hohes Maß an Gewissheit bietet, dass ein bestimmter Prozess, eine spezifizierte Methode oder ein System beständig Ergebnisse hervorbringt, die im Voraus festgelegte Akzeptanzkriterien erfüllen.*^[1]

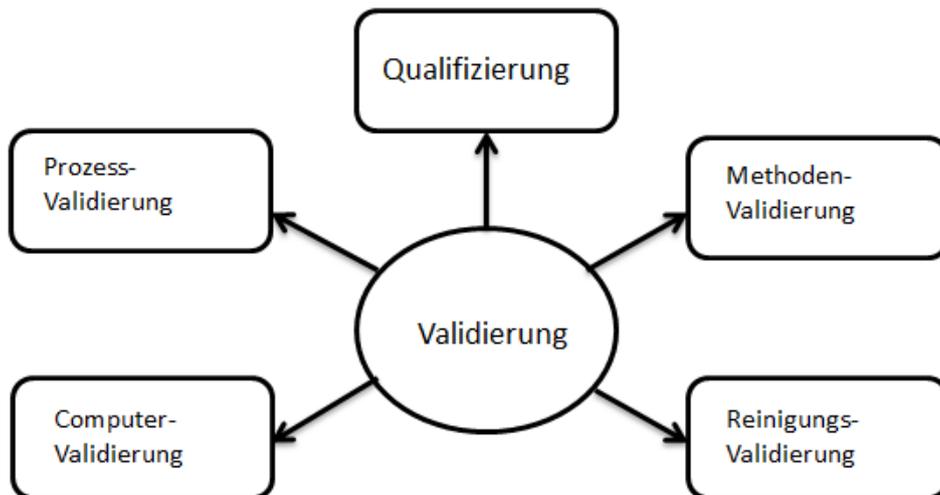


Abb.1 Varianten Validierung



Abb.2: Validierungslauf ^[1]

Definition der Qualifizierung:

„Die Qualifizierung ist ein elementarer Bestandteil des Qualitätssicherungssystems des pharmazeutischen Herstellers. Sie soll belegen, dass die eingesetzten Anlagen für ihre Zwecke geeignet sind und garantieren, dass die hergestellten Arzneimittel die erforderliche Qualität aufweisen. Die Qualifizierung ist daher ein grundlegender Faktor für die Arzneimittelsicherheit.“ [2]

Die retrospektive Qualifizierung wird in der Regel für Qualifizierungen bereits stehender und schon in Betrieb befindlicher Ausrüstungen verwendet.

2.1.2. Ziel

Ziel aller Qualifizierungsarbeiten ist es stets, die Geeignetheit der Anlage oder des Gerätes für die Akzeptanzkriterien nachzuweisen. Die Akzeptanzkriterien sind Festlegungen für die beabsichtigte Zwecke innerhalb definierter Grenzen, und demnach vor der Durchführung der Qualifizierung festzulegen. Sie stellen das Kernelement jedes Qualifizierungsplanes dar. [2]

Ziel der retrospektiven Qualifizierung ist es, eine möglichst vollständige aktuelle technische sowie pharmazeutische Dokumentation für eine bereits vorhandene und genutzte Anlage zu erstellen. [9]

2.1.3. Regelwerke zur Qualifizierung

In nationalen und internationalen Regelwerken wird die Qualifizierung fest verankert.

Die wichtigsten Dokumente sind:

- *AMWHV Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung für Deutschland*
- *EU-GMP-Leitfaden Teil I Anforderungen für Arzneimittel*
- *EU-GMP-Leitfaden Anhang 15 Qualifizierung und Validierung*
- *PIC/S-Richtlinie PI 006 Recommendations on Validation Master Plan, Installation and Operational Qualification, Non-Sterile Process Validation, Cleaning Validation*
- *Aide-mémoire Inspektion der Qualifizierung und Validierung in der pharmazeutischen Herstellung und Qualitätskontrolle (für Deutschland),“ [2]*

2.1.4 Vorbereitung der Qualifizierung

In folgender Abbildung wird eine Qualifizierung dargestellt.



Abb.3: Qualifizierungsschritte

Hierbei beschreibt „Commissioning“ innerhalb eines Projektes die Phase, in der die Beschaffung der Ausrüstungsgegenstände erfolgt. Nach Abschluss der Detailplanung folgt die Beschaffungsphase/Beauftragung (Commissioning) mit der Angebotseinholung, dem Angebotsvergleich, der Entscheidungsfindung (Vergleichbarkeit der Angebote) und der Bestellung bis zur Abnahme. [3]

Ein wichtiger Bestandteil aller Qualifizierungsaktivitäten ist die Risikoanalyse. Diese ist über die gesamte Laufzeit des Projekts begleitend durchzuführen. [4]

2.2. Qualifizierung der Anlagen und Geräten

Die Qualifizierung von Anlagen und Geräten ist Teil ihres Lebenslaufs.

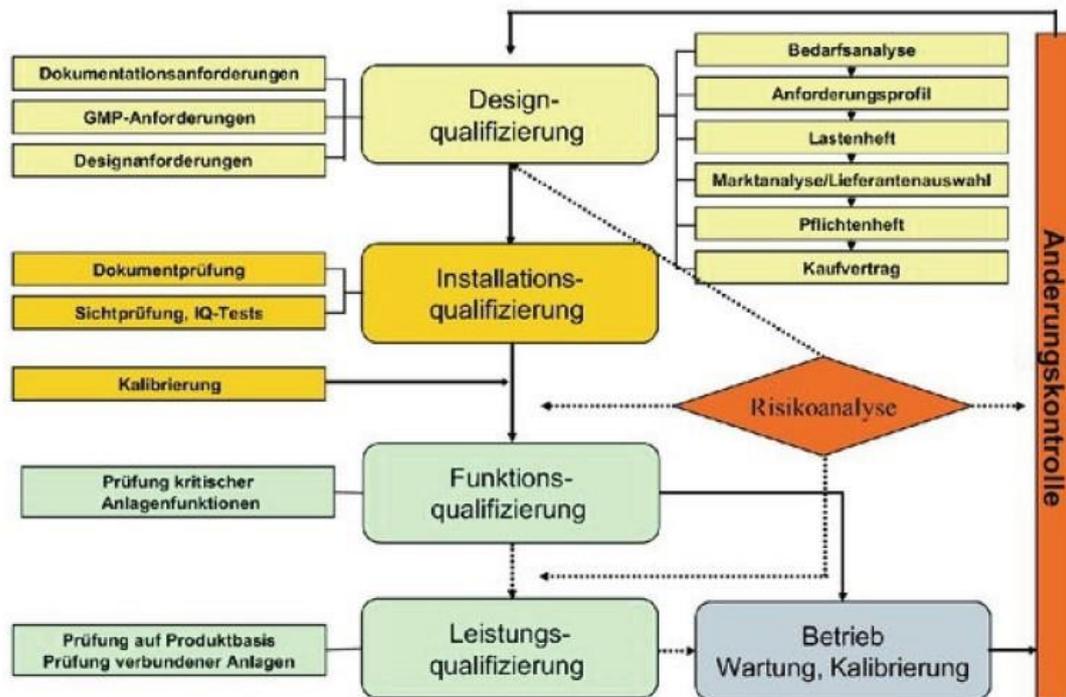


Abb.4: Qualifizierung als Teil des Lebenslaufs von Anlagen

Eine Qualifizierung besteht aus vier Phasen: DQ, IQ, OQ und PQ. Sie sind nacheinander durchzuführen.

2.2.1. Designqualifizierung (DQ)

Der erste Schritt einer Qualifizierung sollte die Designqualifizierung (DQ) sein.

Definition laut *EU-GMP-Leitfaden, Annex 15*:

„Designqualifizierung ist eine dokumentierte Verifizierung, dass das für Einrichtungen, Anlagen und Ausrüstung vorgesehene Design für den entsprechenden Verwendungszweck geeignet ist.“

Die Designqualifizierung besteht aus den in unserem Bild genannten Elementen.

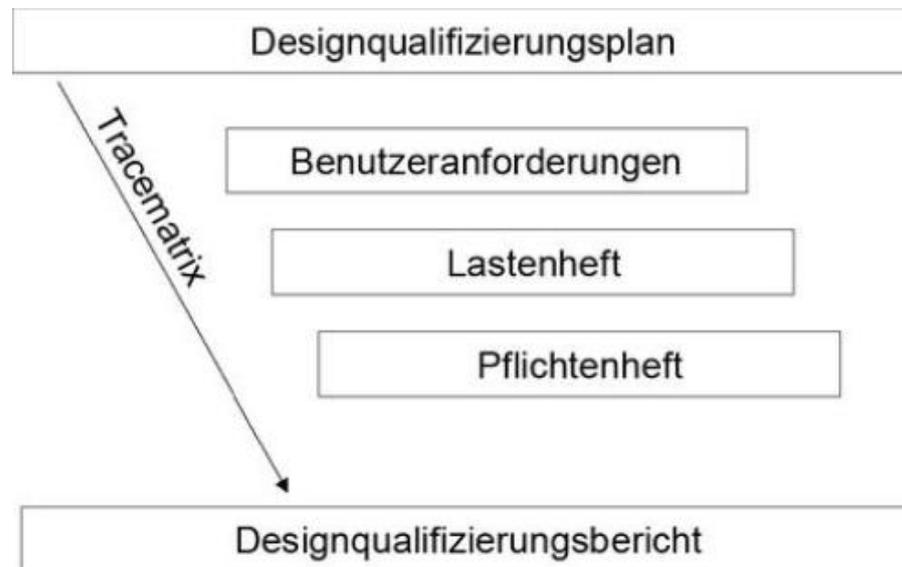


Abb. 5 : Elementen der Designqualifizierung

„Zu jeder Benutzeranforderung (user requirement) muss mindestens eine technische Anforderung existieren. Dies ist eine 1:n-Beziehung.“

Zweck des Lastenhefts ist es, die pharmazeutischen und technischen Anforderungen an die Ausrüstung durch den Nutzer festzulegen.

„Das Pflichtenheft stellt die Transformation der im Lastenheft niedergelegten Anforderungen in die für den Lieferanten verbindlichen technischen Spezifikationen und Anforderungen dar.“

In einem Designqualifizierungsbericht sollte beschrieben werden, ob die Anforderungen des Auftraggebers zum Liefer- und Leistungsumfang (Lastenheft) mit dem Angebot des Auftragnehmers (Pflichtenheft) übereinstimmen. [5]

2.2.2. Installationsqualifizierung (IQ)

Die Installationsqualifizierung erfolgt nach Lieferung der Ausrüstung parallel zur Installation/Montage der Ausrüstung am Aufstellort.

Definition IQ nach Anhang EU-GMP-Leitfaden, Annex 15:

Installationsqualifizierung stellt eine dokumentierte Verifizierung dar, dass Einrichtungen, Anlagen und Ausrüstung, so wie sie installiert oder modifiziert wurden, mit dem genehmigten Design und den Empfehlungen des Herstellers übereinstimmen. [6]

Elemente der Installationsqualifizierung:

- Vollständigkeit der Dokumente überprüfen
- Montageanleitung prüfen, ggf. R&I-Schema
- Anschlüsse und Anschlussparameter der Energie- und Medienversorgung prüfen
- Erstreinigung der Ausrüstung
- Soft- und Hardwarekomponenten identifizieren
- SOPs für die Kalibrierung, Wartung und Reinigung erstellen

2.2.3. Funktionsqualifizierung (OQ)

Die Funktionsqualifizierung beginnt nach erfolgreicher Beendigung der Installationsqualifizierung (Freigabe des IQ-Berichts).

Definition OQ nach Anhang EU-GMP-Leitfaden, Annex 15:

Funktionsqualifizierung ist eine dokumentierte Verifizierung, dass Einrichtungen, Anlagen und Ausrüstung, so wie sie installiert oder modifiziert wurden, im Rahmen der vorgesehenen Betriebsbereiche den Erwartungen gemäß funktionieren. [7]

Elemente eines Funktionsqualifizierungsplans:[2][7]

- Funktionsprüfungen des Gerätes
- Anforderungen an die Kalibrierung
- Akzeptanzkriterien der Prüfparameter festlegen
- Anweisungen zur Testdurchführung und -auswertung

Bestandteile eines Qualifizierungsberichtes:

- Durchführung und Dokumentation der Kalibrierung und Festlegung der Kalibrierintervalle
- Ergebnisse der durchgeführten Qualifizierungstests
- Zusammenfassende Aus- und Bewertung aller Tests
- ggf. Abweichungen bewerten
- Prüfergebnis der Sicherheitseinrichtungen
- Messwerte der Umgebungsbedingungen
- Erstellen von Arbeitsanweisungen für den Betrieb und die Wartung
- Freigabe des Gerätes/der Anlage nach erfolgreicher Qualifizierung

Risikoanalyse:

Im Rahmen der Risikoanalyse werden die potenziellen Risiken durch das Gerät für das Produkt untersucht und bewertet.

- Design und Instandhaltung
- Qualitätsrelevante Messstellen und kritische Prozessfaktoren
- Ermittlung von Testinhalten für die Qualifizierungspläne

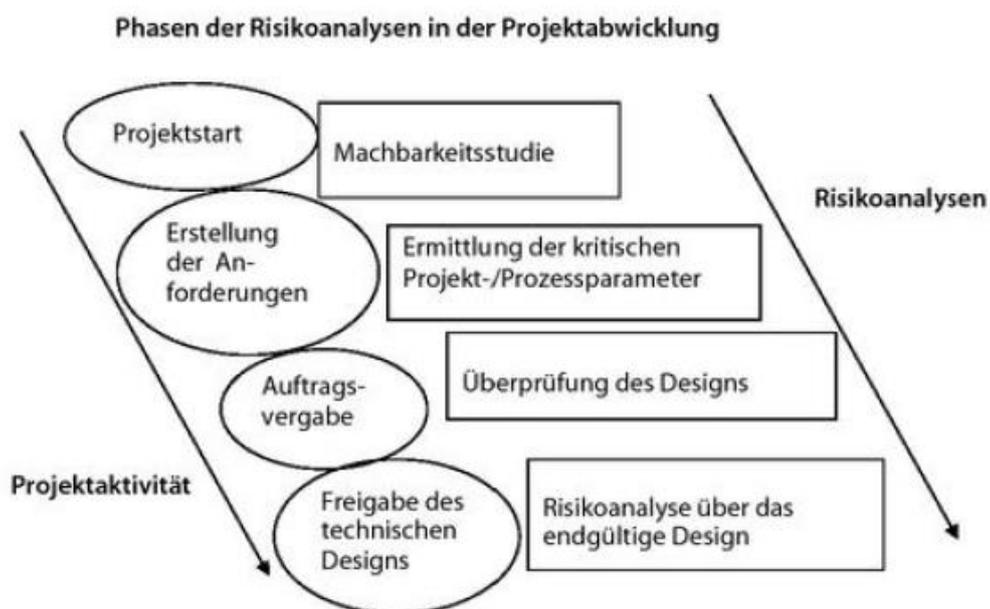


Abb. 6 : Phasen der Risikoanalysen in der Projektabwicklung[4]

2.2.4. Leistungsqualifizierung (PQ)

Die Leistungsqualifizierung, eventuell zusammen mit der Prozessvalidierung, sollte grundsätzlich im Anschluss an die erfolgreiche Durchführung der Installationsqualifizierung und Funktionsqualifizierung beginnen.

Definition PQ nach Anhang EU-GMP-Leitfaden, Annex 15

Leistungsqualifizierung ist eine dokumentierte Verifizierung, dass Einrichtungen, Anlagen und Ausrüstung, so wie sie miteinander verbunden wurden, auf der Grundlage der genehmigten Prozessmethode und Produktspezifikation effektiv und reproduzierbar funktionieren. [8]

Elemente der Leistungsqualifizierung :

- Verifizierung der Funktion bei Belastung
- Verifizierung der Produktionsleistung
- Risikoanalyse
- Überprüfung der Genauigkeit der Schaltpunkte
- Überprüfung der Qualität der hergestellten Arzneimittel [10]

2.3. Dokumentation der Qualifizierung

Für die Gestaltung und Erstellung von Qualifizierungsdokumenten gelten generell die GMP-Richtlinien zur Dokumentation. Die Autorisierung der Pläne auf allen Stufen der Qualifizierung sollte durch den Leiter der Herstellung sowie durch die Qualitätssicherung erfolgen.

Die Dokumentation sollte nach der Stilllegung der Anlage bzw. des Gerätes noch mindestens fünf Jahre aufbewahrt werden. § 20 bzw. § 29 AMWHV (Dokumentationsanforderungen bei Arzneimitteln und Wirkstoffen) gelten insoweit analog.

Alle Qualifizierungsprojekte eines Betriebes sind nach Anhang 15, Nr. 2 des EU-GMP-Leitfadens im Validierungsmasterplan aufzuführen. Dieser dient zur Festlegung der Verfahren Qualifizierungstermine und erforderlichen Ressourcen. Für GMP-Inspektionen ermöglicht er, das Herangehen des Unternehmens an die Qualifizierung, die Festlegung und die Organisation der erforderlichen Aktivitäten zu verstehen. [2]

2.4. Beschreibung des EKATO UNIMIX

2.4.1. Bestimmungsgemäße Verwendung

Der Labormischer LM3 ist dazu bestimmt, aus pulverförmigen und flüssigen Rohprodukten unter Einsatz von Wärme, Druck und mechanischer Rührenergie homogene Produkte für die Kosmetikindustrie und Lebensmittelindustrie herzustellen. [11]

2.4.2. Aufbau



Abb. 7: Aufbau des EKATO UNIMIX LM3

Abbildung	Teilbezeichnung (Maschinenfunktion und Betätigung)
1	Deckel Hubvorrichtung
1a	Deckel Schwenkvorrichtung
2	Deckelverschluss (Spannring) mit Klemmklammer
3	Einsaugventil mit Dosiergefäß. Befüllen von Feststoffen
4	Belüftungsleitung mit Belüftungsventil
5	Rührwerkzeug- PARAVISC
6	Abstreifer (Kippabstreifer) und Sicherungsring (Schlüsselring)
7	Homogenisator
8	Temperaturmessung
9	CIP-Reinigungsanlage/Einsaugventil für Reinigungsmittel
10	Bedienfeld SIMATIC C7-633
11	Antriebsmotor

Tab. Aufbauliste von EKATO UNIMIX LM3

Die innere Konstruktion des Gerätes kann durch Öffnung der Wartungstür eingesehen werden. Das unten stehende Bild zeigt die Funktionen der Bestandteile an.



Abb. 8 : innere Konstruktion des EKATO UNIMIX LM3 [12]

Die Software im Bedienfeld SIMATIC C/-633 beinhaltet folgende Programme:



Abb. 9 :Bedienfeld SIMATICC7-633

Bedientasten	Funktion
Einstelltasten F1 bis F4	F1:IST-Werte F3:Störmeldung F2:SOLL-Werte F4: Kontrast
Bedientasten K1 bis K16	K1 :Rührwerk Ein/Aus
	K2 :Rührwerk Drehzahl erhöhen
	K3 :Homogenisator Ein/Aus
	K4:Homogenisator Drehzahl erhöhen
	K5:Heizoptionen
	K6:Deckel hochfahren
	K8:Kesselbeleuchtung
	K9:Rührwerke reversieren
	K10: Rührwerk Drehzahl verringern
	K12:Homogenisator Drehzahl verringern
	K13:Kühloptionen
K14:Deckel runterfahren	

	K15: Datum/Uhrzeit
	K16: Service
Zahlenblock	0 bis 9 , Sollwerte einstellen
Pfeiltaste	Links /Rechts: Display durchblättern
	Oben/Unten: Display durchblättern oder Einstellwert ändern
Eingabetaste	INS/DEL
Entertaste	Einstellwert bestätigen

Tab. Programme der Software

2.4.3. Teilweise Funktionsbeschreibung

1) Deckel Hubvorrichtung:

Durch Betätigen der Taste „K6“ und „K14“ am Bedienfeld wird der Deckel jeweils hochgefahren und abgesenkt.

Beim Hochfahren des Deckels ist darauf zu achten, dass sich der Deckel gefahrlos frei bewegen kann. Beim Absenken des Deckels muss der Bediener beobachten und sich vergewissern, dass durch die Bewegung weder Personen noch Sachen gefährdet werden.

2) Deckelverschluss mit Klemmklammer

Der Kesseldeckel wird mit einem Spannring, der den beiden Flanschen angeglichen ist, verschlossen.

3) Einsaugventile mit Dosiergefäß

Durch Öffnen des Einsaugventils können die Feststoffe in den Kessel eingesaugt werden. Danach müssen die Ventile geschlossen werden.

Es ist darauf zu beachten, dass nur bestimmungsgemäße Zuschlagsstoffe eingesaugt werden.

4) Einsaugleitung mit Einsaugventil

Durch Öffnen des Einsaugventils können die Flüssigkeiten in den Kessel eingesaugt werden. Danach müssen die Ventile geschlossen werden.

Es ist darauf zu beachten, dass nur bestimmungsgemäße Zuschlagsstoffe eingesaugt werden.

5) Einsaugventil zum Befüllen von Flüssigkeiten (Abb.Nr.9)

Durch Drehen nach rechts des Handrades können die Zuschlagsstoffe in den Kessel eingesaugt werden.

Beim Einsaugen müssen folgende Punkte sichergestellt:

1. ausreichend Flüssigkeit vorgelegt
2. Vakuum im Mischer anliegend
3. Ventile in Umpumpleitung gewährleisten Umwälzung der Flüssigkeiten
4. Homogenisator läuft mit ausreichender Drehzahl

6) Paravisc-Rührwerk

Der Paravisc-Rührer (EKATO-Patent) ist eine Kombination aus Wendelrührer und Ankerrührer. Er gehört zur Gruppe der wandgängigen Rührorgane und arbeitet meistens im laminaren Bereich. Die Förderrichtung erfolgt je nach Drehrichtung nach oben oder unten und radial.

Gegenüber einem Ankerrührer werden um ca. 20% höhere Mischleistungen erreicht. Damit ergeben sich kürzere Mischzeiten bei hoher Homogenität und ein besserer Wärmeübergang, vor allen beim Kühlen. Außerdem beträgt die Oberfläche eines Paravisc-Rührers nur etwa 50% der Oberfläche eines Kammschaufel-Rührers, damit bleiben geringere Produktmengen an Rührers haften und erleichtert die Reinigung.

7) Abstreifer

Als Standardabstreifer wird ein Kippabstreifer ausgerüstet, der für Reversierbetrieb geeignet ist, sich gut reinigen lässt und über die Produktviskosität an die Wand gepresst wird. Daher ergibt sich ein der Viskosität des Produktes angepasster Anpressdruck.

Nach jeder Charge wird die Abnutzung der Abstreifer visuell festgelegt, ggf. reinigen bzw. Metalleinschüsse entfernen.

8) Homogenisator

Der Homogenisator saugt aus dem Kessel an und fördert das Medium in die Umpumpleitung, dann wird das Mischgut homogenisiert und wieder zurück in den Kessel gefördert.

Der Bediener soll beachten, niemals Körperteile in die Nähe des laufenden Homogenisators bringen, um Verletzungen zu vermeiden.

9) Temperiereinrichtung

Das Temperieren des Mischgutes erfolgt durch Heizen bzw. Kühlen des Kesselheizmantels. Beim Kühlen wird das Kühlwasser direkt eingespeist und tritt über ein Ventil am Austritt aus.

10) Reinigungsanlage

CIP-Reinigung über die Sprühköpfe erfolgt durch den Anschluss mit einem Schlauch. Die Reinigung des Innenraums wird mit dem Homogenisator betrieben.

2.5. Halbfeste Arzneiformen

In der heutigen Zeit spielen halbfeste Arzneiformen eine große Rolle. Sie sind zur kutanen Anwendung oder auch auf den Schleimhäuten vorgesehen.

2.5.1. Untermonographien:

Salben

- Kohlenwasserstoffgele, Triglycerid-Grundlagen
- Wasseraufnehmende Grundlagen
- Hydrophile Grundlagen

Cremes

- Hydrophile Cremes
- Hydrophobe Cremes

Gele

Pasten

Suppositorien [13]

2.5.2. Prüfung:

1. PhEur: Sterilität, falls gefordert
2. Organoleptische Prüfung
3. Emulsionstyp
4. Dispersität des suspendierten Arzneistoffs
5. Kristallinität des Arzneistoffs
6. Viskosität
7. Physikalische bzw. Emulsionsstabilität nach Lagerung
8. Arzneistoffgehalt
9. AST-Freisetzung
10. Schmelztemperatur
12. Sofortschmelzpunkt
13. Tropfpunkt

14. Bestimmung der Erstarrungstemperatur am rotierenden Thermometer[13]

3. Praktischer Teil

Die Qualifizierung des Labormischers LM3 erfolgt durch die in dem praktischen Teil beschriebenen 4 Phasen. Bei der Qualifizierung sind die Vollständigkeit der Dokumente, die Ausrüstung aller Bestandteile, die Funktion des Systems und auch die Qualität des Produktes zu überprüfen. Bevor die Qualifizierung durchgeführt wird, muss der Qualifizierungsplan bzw. die Vorgehensweise festgelegt werden. Die Ergebnisse werden anschließend im Qualifizierungsbericht dokumentiert..

Die im Praktikum verwendete Geräte und Chemikalien:

- Labormischer EKATO UNIMIX LM3
- Präzisionswaage
- VOLTCRAFT Datalogger K204 mit 2 Messfühler
- Stoppuhr
- Emulgade^R 1000NI (Alkyl Polyglykoether C16-C18 mit EO)

Qualifizierungsplan und -berichte

Hochschule Anhalt	Qualifizierungsplan und -bericht	Seite 1 von 25
-------------------	----------------------------------	----------------

Qualifizierungsplan und -berichte von UNIXIM LM3

Erstellt am: _____ Unterschrift: _____

Geprüft am: _____ Unterschrift: _____

Leitung QS: _____ Unterschrift: _____

Genehmigt am: _____ Unterschrift: _____

Ersetzt Ausgabe vom: erste Ausgabe	erstellt am:	gültig ab:	genehmigt:
---------------------------------------	--------------	------------	------------

Hochschule Anhalt	Qualifizierungsplan und -bericht	Seite 2 von 25
-------------------	----------------------------------	----------------

Inhaltverzeichnis

1.	Bezeichnung des Gerätes.....	3
2.	Zielsetzung.....	3
3.	Geltungsbereich und Verantwortlichkeiten.....	4
4.	Liste der mitgeltenden Arbeitsvorschriften.....	4
5.	Durchführung.....	4
5.1	Designqualifizierung (DQ)	5
5.1.1.	Zweck der Designqualifizierung vom Labormischer UNIMIX LM3.....	5
5.1.2.	Benutzeranforderung.....	5
5.2.	Installationsqualifizierung (IQ)	6
5.2.1.	Zielsetzung.....	6
5.2.2.	Geltungsbereich.....	6
5.2.3.	Prüfliste.....	6
5.2.4.	Arbeitsanweisung für die Kalibrierung	8
5.2.5.	Arbeitsanweisung für die Reinigung bzw. Desinfektion der Ausrüstung....	9
5.2.6.	Liste der von der Erwartung abweichenden Termine.....	9
5.3.	Funktionsqualifizierung (OQ).....	11
5.3.1.	Zielsetzung.....	11
5.3.2.	Geltungsbereich.....	12
5.4	Leistungsqualifizierung (PQ).....	21
5.4.1.	Schritte der Prüfung auf Wasserlauf.....	21
5.4.2.	Prüfung auf den Herstellungsprozess	22
5.4.3.	Prüfung auf das Reinigungssystem.....	23
5.4.4.	Prüfergebnis.....	25

Ersetzt Ausgabe vom: erste Ausgabe	erstellt am:	gültig ab:	genehmigt:
------------------------------------	--------------	------------	------------

1. Bezeichnung des Gerätes

Labormischer UNIMIX LM3



Abb. 10 : Labormischer UNIMIX LM3

2. Zielsetzung

Ziel der Qualifizierung des Labormischers UNIMIX LM3 ist es, alle Betriebsanteile zu überprüfen, ob sie beim Leerlauf bzw. bei der Belastung normal funktionieren, und auch ob die Qualität der hergestellten Produkte den Anforderungen entsprechend ist.

Ersetzt Ausgabe vom: erste Ausgabe	erstellt am:	gültig ab:	genehmigt:
------------------------------------	--------------	------------	------------

Hochschule Anhalt	Qualifizierungsplan und -bericht	Seite 4 von 25
-------------------	----------------------------------	----------------

In diesem Qualifizierungsplan und –bericht, gründend auf eine entsprechende SOP, sollten die Anweisungen und Protokolle zu Kalibrierung, Reinigung, vorbeugender Wartung, Bedienungsanleitung und zur Schulung des Personals dokumentiert sein.

3. Geltungsbereich und Verantwortlichkeiten

Verantwortlich für die erforderliche Durchführung der Qualifizierung sind die Leiter der Herstellung und der Qualifizierungskontrolle in Zusammenarbeit mit der Qualitätssicherung.

4. Liste der mitgeltenden Arbeitsvorschriften

- SOP zur Qualifizierung von Räumen, Anlagen, und Prüfmitteln
- SOP zur Dokumentation der Prozessvalidierung
- SOP zur Mitarbeiterschulung
- SOP zur Änderungskontrolle
- GMP-Berater (2014)

5. Durchführung

Zeitplan

die Designqualifizierung	01/2015
die Installationsqualifizierung	01/2015
die Funktionsqualifizierung	01/2015
die Leistungsqualifizierung	02/2015

Ersetzt Ausgabe vom: erste Ausgabe	erstellt am:	gültig ab:	genehmigt:
------------------------------------	--------------	------------	------------

5.1 Designqualifizierung (DQ)

5.1.1. Zweck der Designqualifizierung vom Labormischer UNIMIX LM3

Der Labormischer ist zu prüfen, ob das vorgesehene Design dem gewünschten Verwendungszweck entspricht.

5.1.2. Benutzeranforderung

Der Labormischer UNIMIX LM3 wird als ein Mischer verwendet, um flüssige bzw. halb feste Produkte herzustellen. Außerdem müssen alle Dokumente zum Betrieb vorhanden sein.

DQ-Tabelle

Test Nr.	Prüfmerkmal	Bemerkungen	Prüf-befund
1.	Bedienungsanleitung		Ja
2.	Technische Informationen		Ja
3.	Betriebsanweisung		Ja
4.	Qualifizierungsprotokoll		Ja
5.	EG-Konformitätserklärung	nach der EG-Maschinenrichtlinie(98/37/EG)	Ja
6.	Elektroschaltplan		Ja
7.	Fehlermeldung		Ja
8.	Allgemeine Sicherheitshinweise		Ja
9.	Service-Dienst		Ja

Ersetzt Ausgabe vom: erste Ausgabe	erstellt am:	gültig ab:	genehmigt:
------------------------------------	--------------	------------	------------

Hochschule Anhalt	Qualifizierungsplan und -bericht	Seite 6 von 25
-------------------	----------------------------------	----------------

10.	Umgebungsvoraussetzungen		Ja
11.	Betriebnahme	Inbetriebnahme und Außerbetriebnahme	Ja
Qualifizierungsergebnis			
akzeptiert			
Nicht akzeptiert, wegen		Erforderliche Maßnahmen	

5.2. Installationsqualifizierung (IQ)

5.2.1. Zielsetzung

Die Ausrüstungen sind auf Übereinstimmung und ordnungsgemäße Installation zu prüfen.

5.2.2. Geltungsbereich

Die Qualifizierung gilt den neuen bzw. bestehenden Anlagen für die Herstellung der Produkte im Bereich von Pharma-, Kosmetika- und Lebensmittelindustrie.

5.2.3. Prüfliste

IQ-Tabelle

Test Nr.	Prüfmerkmal	Bemerkungen	Prüf-befund
1.	Vollständigkeit der Dokumente		i.o.
2.	Die Anlage ist im Zeichnungskopf eindeutig identifizierbar.		i.o.

Ersetzt Ausgabe vom: erste Ausgabe	erstellt am:	gültig ab:	genehmigt:
------------------------------------	--------------	------------	------------

Hochschule Anhalt	Qualifizierungsplan und -bericht	Seite 7 von 25
-------------------	----------------------------------	----------------

3.	Beschriftung aller Messgeräte	Entsprechen der Bauteilliste auf der Bedienungsanleitung, und gut lesbar	i.o.
4.	Überprüfung der technischer Daten		i.o.
5.	Anschlüsse mit Strom	Die Isolatoren sind ohne Beschädigung	i.o.
6.	Prüfung auf elektromagnetische Verträglichkeit		i.o.
7.	Betriebsspannung	230V	i.o.
8.	Material der Maschine	Die Maschine besteht im Produkt berührenden Teil aus Edelstahl und Plastik(Abstreifer)	i.o.
9.	Antriebsmotor für das Rührwerk		i.o.
10.	Hubsäule		i.o.
11.	Spannring		i.o.
12.	Klemmklammer		i.o.
13.	Einsaugventil		i.o.
14.	Dosiergefäß		i.o.
15.	Dosierventil		i.o.
16.	Drucknanometer		i.o.
17.	Belüftungs-/Entlüftungsleitung		i.o.
18.	Belüftungs-/Entlüftungsventil		i.o.
19.	Paravisc-Rührwerk		i.o.

Ersetzt Ausgabe vom: erste Ausgabe	erstellt am:	gültig ab:	genehmigt:
------------------------------------	--------------	------------	------------

Hochschule Anhalt	Qualifizierungsplan und -bericht	Seite 8 von 25
-------------------	----------------------------------	----------------

20.	Strombrecher		i.o.
21.	Temperaturfühler		i.o.
22.	Abstreifer	Ein Seiten-Abstreifer und ein Boden-Abstreifer	i.o.
23.	Einsaugventil		i.o.
24.	Homogenisator		i.o.
25.	Homogenisator-Motor		i.o.
26.	Kühlwasser-Eingang und /-Ausgang	Mit der Leitung verbinden	i.o.
27.	Leitungen für Reinigungsverbindung		i.o.
28.	Reinigungs-und Einsaugleitung		i.o.
29.	Sprühköpfe im Deckel	2 Sprühköpfe auf dem Deckel	i.o.
30.	CIP-Reinigungsanlage	Keine Verbindung (kann auf CIP-Reinigung verzichten)	i.o.
31.	Ventil zum Vakuumleitung		i.o.
32.	Sicherheitsventil		i.o.
33.	Schauglas	Mit Wischer	i.o.
34.	Haltegriffe	4 Haltegriffe befinden sich auf der Rückseite vom LM3	i.o.
35.	Anschlüsse mit Wassersteckdose	wasserdicht	i.o.

Ersetzt Ausgabe vom: erste Ausgabe	erstellt am:	gültig ab:	genehmigt:
------------------------------------	--------------	------------	------------

36.	Wasservorlauf	a. Wasser- überdruck min.3 bar max.5 bar b. Kühlwasser/ Heizungswasser	a. i.o. b. i.o. (Heizungs- wasser kann elektrisch erwärmt werden.)
37.	Wasserrücklauf		i.o.
38.	Software		i.o.
39.	Bedienfeld		i.o.

5.2.4. Arbeitsanweisung für die Kalibrierung

Prüfung des Temperaturfühlers:

Die Qualifizierung des Temperaturfühlers erfolgt über Vergleichsmessungen eines anderen eingesetzten, kalibrierten oder geeichten Temperaturmessgerätes. Auf 2 verschiedenen Positionen im Kessel stehenden Wassers bei gleicher Temperatur sind Messungen durchzuführen, und deren Durchschnittwert mit der Anzeige auf dem Bildschirm zu vergleichen.. Mit der Erhöhung der Temperatur sind solche Messungen insgesamt 3 Mal durchzuführen. Dazu wird das Thermometer VOLTcraft Datalogger K204 mit 2 Messfühlern verwendet.

5.2.5. Arbeitsanweisung für die Reinigung bzw. Desinfektion der Ausrüstung

Für den Labormischer UNIMIX LM3 sind zwei Arten von der Reinigung

Ersetzt Ausgabe vom: erste Ausgabe	erstellt am:	gültig ab:	genehmigt:
------------------------------------	--------------	------------	------------

Hochschule Anhalt	Qualifizierungsplan und -bericht	Seite 10 von 25
-------------------	----------------------------------	-----------------

vorgesehen: CIP-Reinigung und Reinigung von Kessel und Deckel über Sprühköpfe. Wegen fehlender Verbindung für die CIP-Reinigung wurde hier nur die Reinigung von Kessel und Deckel über die Sprühköpfe durchgeführt.

Um die Ausrüstung zu reinigen, wählt man zuerst eine geeignete rostfreie Stahlleitung, und dann verbindet man die Leitung mit der Schnittstelle des Gerätes. 2 Liter Stadtwasser wird dazu eingesetzt. Die Hubvorrichtung wird nach unten gefahren und der Spannring mit der Klemmklammer befestigt. Danach wird das Wasser bis zu einer Temperatur über 50°C erwärmt, und die Armatur am Homogenisator auf Durchlauf gestellt. Der Prozess dauert ca. 10 Minuten, dann lässt man das Abwasser abfließen. Die Reinigung ist noch 2 Mal zu wiederholen.

Die optimale Temperatur des Wassers für die Reinigung ist abhängig von dem Anteil des Öls in einem Produkt. Je höher der Öl-Anteil desto höhere Temperatur des Wassers ist erforderlich. Wenn die hydrophobe Phase zu fettig ist, sodass die Reinigung nicht nur mit Wasser möglich ist, muss man Reinigungsmittel einsetzen. Dazu muss man noch beachten, dass die niedrigste Temperatur des Wassers nicht unter 40°C sein darf, wenn die Armatur geöffnet und der Homogenisator in einen Betriebszustand gebracht wird. Sonst tritt im Rohr eine Verstopfung durch die schnelle Erstarrung der Emulsion auf, sodass der Homogenisator nicht funktionieren kann.

5.2.6. Liste der von der Erwartung abweichenden Termine

Installationsqualifizierung	02/2015
die Funktionsqualifizierung	02/2015

Ersetzt Ausgabe vom: erste Ausgabe	erstellt am:	gültig ab:	genehmigt:
------------------------------------	--------------	------------	------------

Hochschule Anhalt	Qualifizierungsplan und -bericht	Seite 11 von 25
-------------------	----------------------------------	-----------------

Qualifizierungsergebnis	
akzeptiert	
Nicht akzeptiert, wegen	Erforderliche Maßnahmen

5.3. Funktionsqualifizierung (OQ)

5.3.1. Zielsetzung

Der Labormischer UNIMIX LM3 wird überprüft und verifiziert, ob er gemäß der vorbestimmten Funktionsweise läuft.

5.3.2. Geltungsbereich

Das Prüfprotokoll ist ein Bestandteil des Qualifizierungsplanes und gilt für die neuen bzw. bestehenden Anlagen für die Herstell- und Kontrollausrüstung von Produkte im Bereich von Pharma-, Kosmetika- und Lebensmittelindustrie.

Voraussetzungen für die Qualifizierung des Temperaturfühlers:

- Abschluss der Erstkalibrierung des Thermometers
- Einsatz kalibrierter Prüfmittel (hier Thermometer)
- Abschluss der Prüfung auf elektromagnetische Verträglichkeit

Tabelle der allgemeinen Prüfungen

Test Nr.	Prüfmerkmal	Bemerkungen	Prüf-befund
1.	Rotor/Stator-Satz	Geräusche beachten	i.o.
Ersetzt Ausgabe vom: erste Ausgabe		erstellt am:	gültig ab: genehmigt:

Hochschule Anhalt	Qualifizierungsplan und -bericht	Seite 12 von 25
-------------------	----------------------------------	-----------------

2.	Homogenisator	Geräusche beachten	i.o.
3.	Festlegung der Kalibrierintervall vom Homogenisator	Zulässig 3000 bis 12000U/min	i.o.
4.	Rührwerk	Beim Leerlauf bzw. bei der Belastung dreht mit entsprechendem Einstellungswert	i.o.
5.	Festlegung der Kalibrierintervall vom Rührwerk	Zulässig 30 bis 150 U/min	i.o.
6.	Deckelverschluss (Spannring)	Kann mit Klemmklammer aufziehen	i.o.
7.	Dosierventil	Kann komplett öffnen und schließen	i.o.
8.	Belüftungs-/Entlüftungsventil	Kann komplett öffnen und schließen	i.o.
9.	Not-Aus-Schalter	Anschieben und Ausschalten	i.o.
10.	Prüfung der Software	<ul style="list-style-type: none"> a. Nach dem Einschalten wird die Maschine vom Prozess automatisch geprüft b. auf dem Bildschirm können alle Parameter mittels der Tastatur eingestellt c. bei der Fehlermeldung wird den Fehler gespeichert 	i.o.

Ersetzt Ausgabe vom: erste Ausgabe	erstellt am:	gültig ab:	genehmigt:
------------------------------------	--------------	------------	------------

Hochschule Anhalt	Qualifizierungsplan und -bericht	Seite 13 von 25
-------------------	----------------------------------	-----------------

11.	Anzeigelichte	Wenn die Maschine normal funktioniert, „DC5V“ grün „RUN“ grün <u>(Aber „BATF“ rot während der Arbeit, keinen Einfluss auf dem Betrieb)</u>	i.o.
12.	Drucknanometer	Gleiche Anzeige wie auf dem Bildschirm	i.o.
13.	Kalibrierintervall vom Vorlauf	Zulässig 0 bis 150°C	i.o.
14.	Kalibrierintervall vom Heizen	Zulässig 0 bis 130°C	i.o.
15.	Kalibrierintervall vom Kühlen	Zulässig 0 bis 130°C	i.o.
16.	Fehlermeldung Nr.001 FU-Homogenisator PTC-Homogenisator	Häufigste Ursachen für Störungen Überhitzung/Überlastung des Motors. Rücksetzen des Frequenzumformers durch Ausschalten des LM3.	i.o.
17.	Fehlermeldung Nr.002 FU-Rührwerk PTC-Rührwerk	Häufigste Ursachen für Störungen Überhitzung/Überlastung des Motors. Rücksetzen des Frequenzumformers durch Ausschalten des LM3.	i.o.

Ersetzt Ausgabe vom: erste Ausgabe	erstellt am:	gültig ab:	genehmigt:
------------------------------------	--------------	------------	------------

Hochschule Anhalt	Qualifizierungsplan und -bericht	Seite 14 von 25
-------------------	----------------------------------	-----------------

18.	Fehlermeldung Nr.006 Übertemperatur Heizung (Trockenlaufschutz)	Überhitzung der Heizung, Wassermangel im Heizkreis, Befüllen des Heizkreises durch Aktivierung der Funktion „Kühlen“.	i.o.
19.	Prüfung auf Umgebung	Temperatur: 20°C...25°C Luftfeuchtigkeit:35%...40%	i.o.

Prüfung auf den Temperaturfühler:

1. Beschreibung des Thermometers

[VOLT CRAFT Datalogger K204 mit 2 Messfühler (B&B Thermoelement 0600 1301)]



Abb. 11 :VOLT CRAFT Datalogger K204 mit Kanals

Ersetzt Ausgabe vom: erste Ausgabe	erstellt am:	gültig ab:	genehmigt:
---------------------------------------	--------------	------------	------------

Das Messbereich des Thermoelements ist von -50 °C bis +260 °C.

Bedienungselemente:

- T1 bis T4. Messeingang
- Bildschirm: Multifunktionsanzeige
- Grüne Taste: Ein-/Aus-Taste
- T1-T2-Taste: Temperaturreferenz von T1 und T2
- „HOLD“ Taste: zum Festhalten eines Messwertes
- „MAX MIN“ Taste: für die Aufzeichnung von Minimalwert und Maximalwert
- „REC“ Taste: Aufnahme des Messwertes
- „°C / °F“ Taste: Umwechslung zwischen Grad Celsius und Fahrenheit

Bei der Prüfung wird 2 kg Stadtwasser in den Kessel gesetzt, und es werden in zwei verschiedenen Positionen des Kessels je 3 Messungen entsprechend den Anzeigen der Software des UNIMIX LM3 durchgeführt.

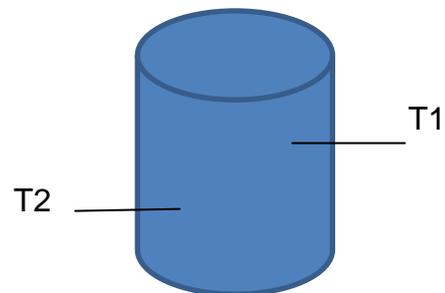


Abb. 12 : Position der zwei Messstellen

Nach den Messungen ist aus zwei Messwerten bei gleicher eingestellter Temperatur ein Durchschnittswert zu berechnen, und dann wird der Wert mit der Anzeige verglichen. Es darf ein Toleranz +/-2°C vorhanden sein.

Ersetzt Ausgabe vom: erste Ausgabe	erstellt am:	gültig ab:	genehmigt:
------------------------------------	--------------	------------	------------

Hochschule Anhalt	Qualifizierungsplan und -bericht	Seite 16 von 25
-------------------	----------------------------------	-----------------

Temperaturmessung von Messfühler VOLTcraft Datalogger K204

Solltemperatur in °C	Aktueller Messwert der Messfühler in °C		Durchschnittswert von T1 und T2 in °C
20	T1	20,5	20,5
	T2	20,5	
60	T1	61,4	61,5
	T2	61,5	
80	T1	80,3	80,3
	T2	80,2	

Tabelle : Auswertung der Temperaturen

Temperatur Messung					
Messvorrichtung:	Temperatursensor (PT 100)		Hersteller:	Juchheim GmbH	
Kalibrierte Instrument	DIT 1000,Pt 100		Toleranz:	+/-2°C	
Bauwerk/Projekt:	Labormischer LM3				
Medium:	Stadtwasser				
Druck:	16mbar	Frequenz des Rührwerks:	30U/min	Frequenz des Homogenisators:	0
Test Nr.	Sollwert: °C	Messwert von Messgerät:	Differenz °C	Ergebnis	

Ersetzt Ausgabe vom: erste Ausgabe	erstellt am:	gültig ab:	genehmigt:
------------------------------------	--------------	------------	------------

Hochschule Anhalt	Qualifizierungsplan und -bericht	Seite 17 von 25
-------------------	----------------------------------	-----------------

1.	20	20,5	0,5	i.o.
2.	60	61,5	1,5	i.o.
3.	80	80,3	0,3	i.o.

Nachdem die Qualifizierung des Temperatursensors bestätigt wird, sind die Funktionen Heizen und Kühlen zu prüfen, ob sie entsprechend der Betriebsanweisung in den Akzeptanzkriterien den erwünschten Zustand erreichen kann.

Prüfung auf das Heizen und Kühlen				
Test Nr.	Prüfmerkmal	Test Beschreibung	Akzeptanzkriterium	Prüfbefund
1.	Heizen	Einfüllen von 2 Liter Wasser, Deckel und Ventile schließen. Rührer 100U/min, Homogenisator steht still. Heizvorgang startet mit Solltemperatur von 100°C.	Aufheizzeit von Raumtemperatur auf 100°C :ca.20 min (Vorlauf). Aufheizen vom Wasser siehe Tabelle.	i.o.
2.	Kühlen	Abkühlvorgang startet mit Solltemperatur von 50°C, Rührer dreht mit 100U/min, Homogenisator steht still.	Abkühlzeit von 100°C bis 50°C: weniger als 8 min.	i.o.

Ersetzt Ausgabe vom: erste Ausgabe	erstellt am:	gültig ab:	genehmigt:
------------------------------------	--------------	------------	------------

Hochschule Anhalt	Qualifizierungsplan und -bericht	Seite 18 von 25
-------------------	----------------------------------	-----------------

		Kühlwasser-temperatur niedriger als 20°C		
Qualifizierungsergebnis				
Akzeptiert				
Nicht akzeptiert, wegen		Erforderliche Maßnahmen		

**Untersuchung der Erwärmungskurve, gemessen mit dem
Temperatursensor im Prüfmedium (Wasser) innerhalb 30 Minuten**

Auswertung (je 30s eine Messung)

Zeit(min)	Temp. (Vorlauf)	Temp. (Produkt)	Zeit(min)	Temp. (Vorlauf)	Temp. (Produkt)
0	19,7	19,7	14,5	94,2	55,4
0,5	21,0	19,8	15	96	58,3
1	22,3	20,0	15,5	97,3	61,1
1,5	24,2	20,4	16	96,8	63,1
2	26,9	20,5	16,5	98,2	66,4
2,5	29,0	20,6	17	97,7	68,7
3	31,9	20,9	17,5	98,7	71,0
3,5	34,8	21,0	18	99,3	73,1
4	37,7	21,2	18,5	99,3	74,9
4,5	40,3	21,4	19	100,0	76,6
5	43,2	21,7	19,5	100,7	76,9
5,5	45,8	22,6	20	99,3	78,7
6	48,6	22,3	20,5	98,7	80,0
6,5	50,9	22,8	21	99,7	81,5

Ersetzt Ausgabe vom: erste Ausgabe	erstellt am:	gültig ab:	genehmigt:
---------------------------------------	--------------	------------	------------

Hochschule Anhalt	Qualifizierungsplan und -bericht	Seite 19 von 25
-------------------	----------------------------------	-----------------

6,5	50,9	22,8	21	99,7	81,5
7	53,2	23,5	21,5	99,7	82,7
7,5	55,9	24,0	22	99,3	83,7
8	58,1	24,7	22,5	99,6	84,8
8,5	60,5	25,6	23	100,8	85,6
9	62,7	26,3	23,5	99,5	86,4
9,5	64,9	27,3	24	98,3	87,0
10	67,2	28,4	24,5	100,5	87,7
10,5	69,6	29,7	25	99,6	88,1
11	71,8	31,4	25,5	98,5	88,7
11,5	74,0	32,6	26	100,0	89,0
12	76,3	34,3	26,5	100,4	89,6
12,5	78,3	36,0	27	100,0	89,8
13	80,4	38,0	27,5	99,6	89,9
13,5	82,6	40,1	28	99,7	89,9
14	84,6	42,3	28,5	99,6	89,9

Ersetzt Ausgabe vom: erste Ausgabe	erstellt am:	gültig ab:	genehmigt:
------------------------------------	--------------	------------	------------

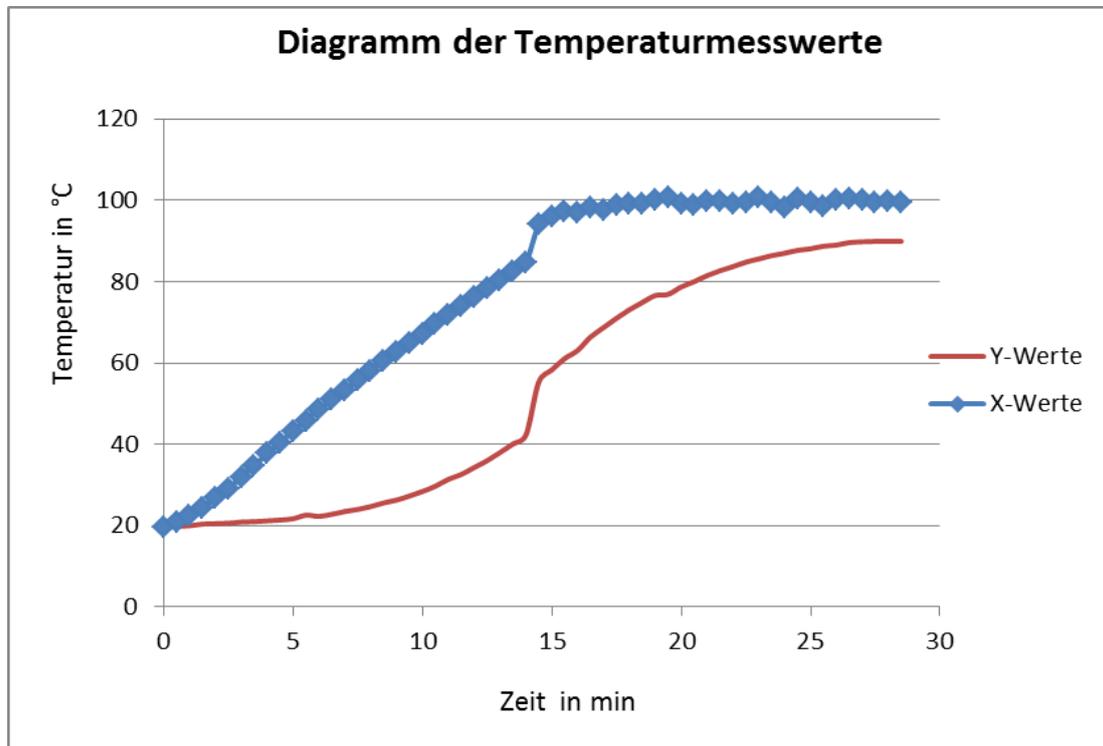


Abb. 13 : Diagramm der Temperaturmesswerte

Aus dem Diagramm kann man kennen, dass der Temperatureinstieg des Vorlaufs in ersten 15 Minute fast eine Gerade ist, d.h. zuerst gleichmäßig bis ca.85°C, dann zielgesteuert auf 100°C ansteigt.

Die Temperatur des Produktes steigt vom Anfang bis ca.10 Minute relativ langsam ein, in mittleren 10 Minuten schneller, und in der letzten 10 Minuten wieder flacher. In 30 min kann das Wasser nicht bis 100°C erhitzt werden.

Ersetzt Ausgabe vom: erste Ausgabe	erstellt am:	gültig ab:	genehmigt:
---------------------------------------	--------------	------------	------------

Hochschule Anhalt	Qualifizierungsplan und -bericht	Seite 21 von 25
-------------------	----------------------------------	-----------------

5.4. Leistungsqualifizierung (PQ)

Im Rahmen der Leistungsqualifizierung wird das Zusammenspiel der einzelnen Komponenten der Ausrüstung überprüft. Die durchgeführten Leistungstests unter Berücksichtigung der Grenzbereiche nach abgeschlossener OQ belegen, dass das Zusammenspiel der gesamten Einheit funktioniert. [7]

In dieser Arbeit wird das richtige Zusammenspiel der bereits als Einzelbestandteile geprüften Ausrüstungsteile in größeren Einheiten (Wasserlauf, Herstellungsprozess und Reinigungssystem) geprüft.



Abb. 14 :Anschlüsse vom Wasserlauf

5.4.1. Schritte der Prüfung auf Wasserlauf

Ersetzt Ausgabe vom: erste Ausgabe	erstellt am:	gültig ab:	genehmigt:
---------------------------------------	--------------	------------	------------

- a. Wasserhahn vom Stadtwasser aufdrehen
- b. Frequenz vom Rührwerk (90 U/min) und Homogenisator (3000 U/min) einstellen

Beim Testen und den angegebenen Bedingungen trat ein Fehler auf, der in der Bedienungsanweisung als „Nummer 001 FU-Homogenisator PTC-Homogenisator“ beschrieben ist.

Nach dem Versuch wird es bestätigt, dass das Wasser aus dem Vorlauf nicht ausreichend fließen kann, um den Motor abzukühlen. Durch autorisiertes Personal wird das Problem gelöst.

5.4.2. Prüfung im Herstellungsprozess

Die Prüfung beruht auf der Herstellung von Emulsionen oder Salben. Im Versuch wurde eine alkoholfreie Emulsion hergestellt, die Rezeptur und Herstellungsbedingungen stehen in der unteren Tabelle.

Betriebseinstellung:	(n)Homogenisator:	3000U/min
	(n)Rührwerk:	90U/min
Gewicht der Bestandteile:	Wasser:	640g
	Öl:	80g
	Emulgator:	80g

Ersetzt Ausgabe vom: erste Ausgabe	erstellt am:	gültig ab:	genehmigt:
------------------------------------	--------------	------------	------------

Am Anfang ist der Emulgator festförmig, und dann allmählich durch die Hitze schmilzt. Bevor alle Bestandteile sich als eine klare flüssige Mischung präsentiert, darf der Homogenisator wegen Stauben in der Leitung nicht benutzt. Nachdem der Homigenisator ca. 5 min arbeitet, war die Mischung gut homogenisiert. Dann abkühlt man die Mischung bis zum Raumtemperatur, und eine Emulsion entsteht.



Abb. 15 : hergestellte Salbe

Durch die Prüfung auf die Qualität der Emulsion kann man entscheiden, ob der Homogenisator und das Rührwerk regulär funktionieren können.

Die Emulsion ist nach der Prüfung weiß und geruchlos, besitzt eine gute Streichfähigkeit, und leicht mit Wasser abwaschbar.

5.4.3. Prüfung des Reinigungssystems

Die Leistungsqualifizierung des Reinigungssystems ist nach Abschluss der Operationsqualifizierung zu durchführen.

Diese Prüfung ist den Kessel zu reinigen, nachdem die hergestellte Emulsion vollständig durch den Homogenisator aus dem Innenraum ausgepresst wird. Ziel ist es, festzustellen, ob innerhalb dreimaliger

Ersetzt Ausgabe vom: erste Ausgabe	erstellt am:	gültig ab:	genehmigt:
------------------------------------	--------------	------------	------------

Durchführung mit dem Stadtwasser vollständig sauber gereinigt werden kann. Die Prüfungen sind unter zwei Bedingungen durchzuführen, wobei die Solltemperatur vom Wasser variiert wird.

Die Schritte der Durchführung:

1. Die passende Leitung zwischen den Schnittstellen verbinden
2. 2 Liter Stadtwasser in den Kessel eingießen
3. Solltemperatur separat als 45°C und 70°C einstellen
4. Frequenz vom Rührwerk 100U/min einstellen
5. Frequenz vom Homogenisator 3000U/min einstellen
6. nach 15 min die Reinigung stoppen, und das Abwasser ablaufen lassen
7. Die Reinigungsschritte noch 2 Mal wiederholen



Abb. 16 : Verbindung für Vollreinigung

Ersetzt Ausgabe vom: erste Ausgabe	erstellt am:	gültig ab:	genehmigt:
------------------------------------	--------------	------------	------------

Hochschule Anhalt	Qualifizierungsplan und -bericht	Seite 25 von 25
-------------------	----------------------------------	-----------------

Nach dreimaligen Reinigungen bei 45°C sind das Rührwerk, der Deckel und die Wand sichtbar sauber, aber noch ein Ölfilm kann mit der Hand auf der Innenoberfläche gespürt werden. Nach der Reinigung bei 70°C, weisen alle inneren Ausrüstungsteile bei Tageslicht visuell keine Verschmutzung auf, und nach Abtrocknung mit einem fusselfreien Einmalpapiertuch kann auch kein Ölfilm mehr mit der Hand gespürt werden.

5.4.4. Prüfergebnis

Das zunächst vorhandene Problem der Verstopfung im Wasserrohr wurde durch das autorisierte Personal gelöst.

Gemäß einer Testrezeptur kann das Gerät die Produkte mit gewünschten Eigenschaften herstellen.

Die Reinigung nach der Herstellung hydrophiler oder O/W Emulsionszubereitungen kann mit heißem Wasser erfolgen.

Bei Bedarf sollte jedoch geprüft werden, ob nach der Herstellung von lipophilen Zubereitungen in den ersten beiden Spüldurchgängen der Zusatz eines geeigneten Reinigungsmittels erforderlich ist.

Ersetzt Ausgabe vom: erste Ausgabe	erstellt am:	gültig ab:	genehmigt:
------------------------------------	--------------	------------	------------

4. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde der beabsichtigte Nachweis erbracht, dass der Labormischer UNIMIX LM3 für die Herstellung halbfester O/W- Produkte geeignet ist. Die Qualifizierung wurde in den 4 Phasen von DQ, IQ, OQ, PQ abgearbeitet.

Durch die DQ und IQ wurde festgestellt, dass alle Ausrüstungen und notwendigen Medien vorhanden sind und die gelieferte Software problemlos funktioniert. Im Rahmen der IQ wurde auch eine Arbeitsanweisung für die Kalibrierung und Reinigung erstellt. Nach dem erfolgreichen Abschluss der DQ und PQ wurde in der OQ die Kalibrierung und Temperaturmessung durchgeführt. Dadurch wurde gezeigt, dass eine gleichmäßige Temperaturverteilung mit rührendem Rührwerk in der vorgegebenen Zeit erreichbar ist. Anschließend wurde das Zusammenspiel der einzelnen Komponenten des Labormischers in der PQ überprüft. Dazu wurde der Wasserlauf geprüft, die Qualität der hergestellten Testemulsion organoleptisch begutachtet und die Reinigung entsprechend der Vorgaben nach der Produktherstellung durchgeführt. Das einwandfreie Zusammenarbeiten der Maschinenkomponenten unter Produktionsbedingungen konnte hierbei durch visuelle und sensorische Beurteilung bestätigt werden.

5. Literatur und Quellenverzeichnis

- [1] Vorlesungsskript von Dr. Folian Priese für Qualitätsmanagement und Zulassung
- [2] GMP-Berater. GMP-Regulatorien 6.A Anforderungen aus Behördensicht. 6.A.1 Rechtliche Aspekte der Qualifizierung © Maas & Peither AG
- [3] GMP-Berater. GMP-Regulatorien 6.B Anforderungen aus Behördensicht. 6.B.4 Commissioning/Beschaffung © Maas & Peither AG
- [4] GMP-Berater. GMP-Regulatorien 6.B Anforderungen aus Behördensicht. 6.B.5 Risikoanalyse © Maas & Peither AG
- [5] GMP-Berater. GMP-Regulatorien 6.D Designqualifizierung (DQ) © Maas & Peither AG
- [6] GMP-Berater. GMP-Regulatorien 6.E Installationsqualifizierung (IQ) © Maas & Peither AG
- [7] GMP-Berater. GMP-Regulatorien 6. F Funktionsqualifizierung (OQ) © Maas & Peither AG
- [8] GMP-Berater. GMP-Regulatorien 6. G Leistungsqualifizierung (PQ) © Maas & Peither AG
- [9] GMP-Berater. GMP-Regulatorien 6.H Retrospektive Qualifizierung © Maas & Peither AG
- [10] "制药机械验证导则"(Qualifizierung für pharmazeutische Anlage) 4.6.3. Funktionsqualifizierung Stand: JB20067-2005
<http://wenku.baidu.com/view/623b69ffab069dc5022015f.html>
- [11] Bedienungsanleitung vom Labormischer UNIMIX LM3. Allgemeine Sicherheitshionweise.
- [12] Bedienungsanleitung vom Labormischer UNIMIX LM3. Produktbeschreibung.
- [13] Prof. Dr. Bertram Wolf ,Vorlesung „Bachelor Pharmatechnik BPT Modul Pharmazeutische Technologie II Halbfeste Arzneiformen“ SS 2014

6. Abbildungsverzeichnis

Abb.1: Varianten Validierung

Abb.2: Validierungslauf

Abb.3 : Qualifizierungsschritte

Abb.4: Qualifizierung als Teil des Lebenslaufes von Anlagen

Abb. 5 : Elementen der Designqualifizierung

Abb. 6 : Phasen der Risikoanalysen in der Projektabwicklung

Abb. 7 : Aufbau von EKATO UNIMIX LM3

Abb. 8 : innere Konstruktion von EKATO UNIMIX LM3

Abb. 9 :Bedienfeld SIMATICC7-633

Abb. 10 : Labormischer UNIMIX LM3

Abb. 11 : VOLTCRAFT Datalogger K204 mit Kanals

Abb. 12 : Position der zwei Messstellen

Abb. 13 : Diagramm der Temperaturmesswerte

Abb. 14 : Anschlüsse vom Wasserlauf

Abb. 15 : hergestellte Salbe

Abb. 16 : Verbindung für Vollreinigung