



Zertifikat

Hiermit wird bescheinigt, dass mit der unten genannten Produktlinie

- GMP-gerechtes Arbeiten nach EG –GMP Leitfaden und der PIC Richtlinie 1/99 möglich ist sowie
- für den Einsatz im HACCP Anforderungsbereich geeignet ist

Produktlinie:	Spider bzw. Viper Linie
Hersteller:	Mettler-Toledo (Albstadt) GmbH Unter dem Malesfelsen 34 72458 Albstadt

Tübingen, 03.11.2003

Prof. R. Ziegler



1. Beschreibung der Produktlinien

Viper Linie:

Industrielle Kompaktwaage mit hochwertigem Aluminium-Druckguss-Gehäuse und Chromnickelstahl Waagschale. Die Produktlinie zeichnet sich durch verschiedene Applikationsstufen, Wägebereichen und Schnittstellenoptionen aus. Eichfähige Modelle der Genauigkeitsklassen II und III sowie bis Schutzart IP 65 (EN60529) sind verfügbar. Alle Modelle erfüllen die höchsten EMV- Industriestandards, gemäß der dtsh. Chemie (EN61326-1 Kl. B, EN61000-3-2, EN61000-3-3, EN61326-1) sowie die elektrischen Sicherheitsbestimmungen gemäß EN61010-1

Spider Linie:

Industrielle Kompaktwaage bestehend aus einem hochwertigem Aluminium-Druckguss-Bedienteil sowie einer Wägebrücke aus pulverbeschichtetem Stahl mit Waagschale aus Chromnickelstahl* für den Einsatz in trockener bis feuchter Umgebung (gemäß Schutzart IP 65* (EN60529)). Für den Einsatz in der Lebensmittel-, Chemie- und Pharmaindustrie stehen Modelle mit Schutzart IP 67* (EN60529), bestehend aus einem hochwertigen Bedienteil und einer Wägebrücke, beides aus Chromnickelstahl, zur Verfügung.

Die Produktlinie zeichnet sich durch verschiedene Applikationsstufen, Wägebereiche und Schnittstellenoptionen aus. Eichfähige Modelle der Genauigkeitsklasse III nach OIML sind verfügbar. Alle Modelle erfüllen die elektrischen Sicherheitsbestimmungen gemäß EN61010-1 sowie die Normen für nichtselbsttätige Waagen gemäß EN45501.

*je nach Ausführung



2. Allgemeine Anforderungen an Waagen

Waagen müssen den geeigneten Messbereich und die erforderliche Genauigkeit aufweisen (3.40 EG-GMP-Leitfaden). Sie müssen regelmäßig kalibriert und dies muss dokumentiert werden (3.41 EG-GMP-Leitfaden)

Es muss für den jeweiligen Wägebereich die zulässige Toleranz unter Berücksichtigung der Messungenauigkeiten vorgegeben werden, d.h. die noch tolerierte Abweichung vom Soll-Wert.

Die beim Handling mit den Rohstoffen verwendeten Geräte und Utensilien müssen den Anforderungen an Oberflächen in der pharmazeutischen Produktion und den Anforderungen gemäß HACCP in der Lebensmittelindustrie entsprechen.

3. Methodenbeschreibung zur optimalen Reinigung

3.1 Visuelles Kriterium („visually clean“) gemäß EG-GMP-Leitfaden

Sowohl die FDA Inspektionsrichtlinie zur Reinigungsvalidierung als auch die PIC-Richtlinie PR 1/99 nennen das visuelle Kriterium als Akzeptanzkriterium zur Beurteilung des Reinigungserfolges.

Visually clean bedeutet: Eine Produktionsausrüstung muss nach der Reinigung frei von sichtbaren Rückständen sein – unabhängig von der Reinigungsvalidierung. Dies ist eine grundlegende GMP Anforderung.

Laut den Anforderungen der PIC Richtlinie ist für den nachzuweisenden Wirkstoff die sichtbare Rückstandskonzentration auf der Oberfläche durch Spiking-Studien zu belegen. Hierzu werden Verdünnungsreihen des betreffenden Wirkstoffs in einem möglichst leicht flüchtigen Lösungsmittel hergestellt und definierte Volumina auf eine der Probenfläche entsprechende Testfläche (z. B. 25 cm²) aufgetragen. Um sicherzustellen, dass die aufgetragenen Wirkstoffmengen gleichmäßig auf den jeweiligen Testflächen verteilt sind, sollten Auftragen und



**Steinbeis-Transferinstitut
Life Sciences Technologies
der Steinbeis University Berlin**

Antrocknen unterschiedlich konzentrierter Lösungen unter möglichst gleichartigen Bedingungen erfolgen, d. h. die aufgetragenen Volumina etwa gleich sein.

Nach vollständigem Antrocknen der Lösungen ist die visuelle Nachweisgrenze durch Vergleich der einzelnen Testfelder zu ermitteln.

Um die visuelle Nachweisgrenze mit möglichst hoher Zuverlässigkeit bestimmen zu können, sollten die Testmethoden weitestgehend mit den Bedingungen übereinstimmen, die später bei der praktischen Durchführung der Reinigungsvalidierung anzutreffen sind. Dies kann z.B. folgendermaßen erreicht werden.

- Durchführung an repräsentativen Flächen der zu untersuchenden Produktionsausrüstungen (unterschiedliche Oberflächenrauigkeiten, unterschiedliche Formen, unterschiedliche Beleuchtungsverhältnisse)
- Durchführung mit mehreren Testpersonen
- Durchführung mit standardisierter Vorgehensweise

Beispiel:

	Lösung1	Lösung2	Lösung3	Lösung4
Konzentration der Testlösung	2mg/ml	1,5mg/ml	1mg/ml	0,5mg/ml
Testfläche	25 cm ²	25 cm ²	25 cm ²	25 cm ²
Aufgetragenes Volumen	100 µl	100 µl	100 µl	100 µl
Aufgetragene Wirkstoffmenge	200 µg	200 µg	200 µg	200 µg

Die Ermittlung der visuellen Nachweisgrenze ist von folgenden Faktoren abhängig:

- Oberflächenbeschaffenheit (Rauhigkeit, Form)
- Beleuchtung (Lichtintensität, Lichteinfall, Blendwirkung)
- Testperson (Sehschärfe, subjektive Einschätzung sichtbar/nicht sichtbar)



- Testdurchführung (Abstand Auge / Oberfläche, Blickwinkel, Art und Dauer der Betrachtung)
- Wirkstoffverteilung (gleichmäßiger Film auf der gesamten Fläche/Schlieren)

3.2 Methodenbeschreibung HACCP

HACCP ist die Abkürzung für Hazard Analysis and Critical Point System. Unter dem HACCP Konzept ist ein systematisches Annähern an Managementsysteme zur Lebensmittelsicherheit zu verstehen. Es beruht auf anerkannten Grundsätzen, die darauf hinzielen, die Gefährdungen zu identifizieren und durch Kontrollen zu verhindern, die möglicherweise in irgendeinem Stadium innerhalb der Nahrungskette auftreten.

Das hergestellte Produkt wird dabei Schritt für Schritt vom Beginn bis zum Ende beobachtet. Es werden mögliche Gefahren identifiziert, überlegt bei welchem Prozessschritt sie auftreten können und es werden Kontrollen durchgeführt, um die Entstehung dieser Gefahren zu verhindern.

1. Entscheiden, welche dieser Kontrollen absolut kritisch bzw. wichtig für die Nahrungsmittelsicherheit sind.
2. Festlegen von Grenzwerten für jeden kritischen Kontrollpunkt.
3. Überwachen dieser Kontrollpunkte, um sicherzustellen, dass die Grenzwerte nicht überschritten werden.
4. Festlegen von Korrekturmaßnahmen für den Fall, dass ein bestimmter kritischer Kontrollpunkt nicht beherrscht wird.
5. Einrichten einer Dokumentation über alle mit diesen Grundsätzen und ihrer Anwendung verbundenen Verfahren und Aufzeichnungen.
6. Festlegen von regelmäßigen Prüfungen und Audits, um zu bestätigen, dass das HACCP-System wirksam funktioniert.

Diese logischen Schritte bilden die Basis für sieben bekannte Grundsätze, die durch die Food and Agriculture Organisation anerkannt sind.



Diese Grundsätze lauten wie folgt:

- Grundsatz 1: Durchführen einer Gefahrenanalyse
- Grundsatz 2: Feststellen der kritischen Kontrollpunkte (CCPs)
- Grundsatz 3: Festlegen von Grenzwerten
- Grundsatz 4: Einrichten eines Systems regelmäßiger Prüf- und Überwachungsmaßnahmen, um die kritischen Punkte zu kontrollieren.
- Grundsatz 5: Festlegen von Korrekturmaßnahmen, falls ein bestimmter kritischer Kontrollpunkt nicht beherrscht wird.
- Grundsatz 6: Festlegen von zusätzlichen Prüfungen und Verfahren, um zu bestätigen, dass das HACCP-System wirksam funktioniert.
- Grundsatz 7: Einrichten einer Dokumentation über alle mit diesen Grundsätzen und ihrer Anwendung verbundenen Verfahren und Aufzeichnungen.

Das oben beschriebene HACCP-Konzept erfüllt auch die Vorgaben des deutschen Inspektionsleitfaden „AIDE MEMOIRE“, welches unter 4.2.4 erwähnt wird.