

1: Andockstation für CIP/SIP im Reinraum

Bei der Konzeption von CIP-Anlagen für die pharmazeutische Produktion müssen verschiedene Aspekte berücksichtigt werden, die über die Hauptaufgabe der Anlage, das Erreichen eines definierten Sauberkeitszustandes, hinausgehen. Es handelt sich um Risikoabwägungen, die unter anderem die Wahrscheinlichkeit und Auswirkung von Kreuzkontamination und die Ausführung der Automatisierung betreffen.



# Sauber soll's sein

## CIP-/SIP-/DIP-Stationen für die Pharmaindustrie

Diese Aspekte müssen vor der Auslegung der Anlage bewertet werden, weil sie auf Ausstattung, Ausführung, Inbetriebnahme, Dokumentation und Qualifizierung erheblichen Einfluss haben. Im Allgemeinen wird diese Bewertung im Rahmen einer Risikoanalyse nach dem Erstellen des Pflichtenheftes und vor der Erstellung der DQ bzw. vor dem Start des „Enhanced Design Review“ erfolgen.

Grundsätzlich müssen eine CIP-Anlage bzw. ein CIP-Prozess so gestaltet sein, dass folgende Ziele erreicht werden:

- das Ergebnis der Reinigung ist reproduzierbar und validierbar;
- von der CIP-Anlage selbst geht kein Kontaminationsrisiko für die zu reinigende Produktionsanlage aus.

### Kreuzkontamination vermeiden

Das erste Ziel lässt sich durch die Reinigungsvalidierung überprüfen. Das zweite Ziel ist über eine Risikoabschätzung zu beurteilen, die die möglichen Fehlfunktionen erfasst und ihre Auswirkungen auf die Produktsicherheit berücksichtigt. Kreuzkontamination ist das Vermischen des Produkts mit fremden Stoffen, die systembedingt in den Teil der Anlage gelangen, in dem das Produkt hergestellt wird. So kann beispielsweise eine zentrale CIP-Anlage Produktionsanlagen für verschiedene Produkte versorgen. Sofern es dadurch zum Eintrag von fremden Stoffen in die Produktionsanlage kommen kann, ist die Gefahr der Kreuzkontamination gegeben.

Zur Beurteilung der notwendigen Ausführung und Ausstattung der Anlage sind folgende Aspekte zu berücksichtigen:

- Trennung von Reinigungskreisläufen: Werden seitens der zu reinigenden Anlagen ge-

meinsame Reinigungskreisläufe zugelassen? Dann besteht das Risiko, dass Produktreste in einem Teil der CIP-Anlage zurückbleiben und bei der nächsten Reinigung in die andere Anlage gelangen.

- Absicherung zwischen den Reinigungsmedien vor und ab dem Final Rinse: Ist eine Aufteilung der Bereiche zulässig?
- Leckageabsicherungen zwischen den einzelnen Medien sowie an den Schnittstellen zur Produktionsanlage: Werden hierfür Ventile zugelassen oder ist eine mechanische Trennung durch Koppelbögen erforderlich?
- Sind Wärmeübertrager in Doppelboden- bzw. Doppelplattenausführung erforderlich?
- Sind Sterilisation und Trocknung der Produktionsanlage über die CIP-Anlage nötig?

Bei dem Risiko der Kreuzkontamination von Produkten ist gegebenenfalls eine Trennung von Reinigungskreisläufen erforderlich. Gibt es außerhalb der CIP-Anlage bei den zu reinigenden Produktionsanlagen Be-



Volker Schöberl, Vertrieb, Ruland Engineering

reiche, die sich keinesfalls gegenseitig kontaminieren dürfen? In diesem Fall muss gewährleistet sein, dass keine Reinigungsflüssigkeit, die mit einer Produktionsanlage in Berührung kam, durch einen Teil der CIP-Anlage fließt, der mit einer anderen Anlage in Berührung kommt. Trifft dies zu, müssen für diese Produktionsanlagen separate Reinigungskreisläufe mit Behältern und Pumpen vorgesehen werden.

### Absichern zwischen den Reinigungsmedien

Die Bereitung der CIP-Medien kann seitens der CIP-Anlage zentral in Ansatzbehältern erfolgen. Von diesen Ansatzbehältern wird das vorbereitete Medium in den jeweiligen Reinigungskreislauf überführt. Ein Rückfließen in den Ansatzbereich muss ausgeschlossen sein. Eine solche Ausführung ist dann auch in einer zentralen bzw. dezentralen Anordnung möglich: Die Ansatzbehälter stehen in einem Technikbereich, die Kreislaufsysteme in der Produktion, eventuell in räumlich großer Entfernung. Auch innerhalb der CIP-Anlage muss ein Vermischen von

Reinigungsmedien verhindert werden. Der dafür betriebene Aufwand kann je nach Beurteilung des Risikos sehr unterschiedlich ausfallen. Wird im Rahmen der CIP-Reinigung eine klare Trennung zwischen den Schritten der Vorreinigung einerseits sowie der Endreinigung mit Final Rinse, SIP und DIP (Drying In Place) andererseits vorgenommen? Dann kann dies folgende unterschiedliche Konzepte zur Folge haben, die sich kostenmäßig erheblich unterscheiden.

- **Komplette CIP-Anlage sterilisierbar:** Für die gesamte Anlage (Vor- und Endreinigung) wird die komplette Sterilisierbarkeit mit Reindampf und anschließendem Trocknen mit Sterilluft oder Sterilstickstoff gefordert, also müssen auch der bzw. die Medienbehälter druckfest und isoliert ausgeführt werden.
- **Bereich der Endreinigung sterilisierbar:** Nur der Bereich der Endreinigung wird als sterilisierbar festgelegt. In diesem Fall ist eine leckagesichere Trennung dieses Bereichs von der Vorreinigung erforderlich. Damit entfällt die Notwendigkeit, den Medienansatzbereich druckfest zu gestalten. Auch hinsichtlich der Gestaltung von Ventilen können dann andere Grundlagen gelten, beispiels-

weise Verzicht auf T-Körper-Membranventile im Medienbereich. Ein Konzept zur Sanitisierung sowie die Beurteilung der Sanitisierfähigkeit der Reinigungsdetergenzien für diesen Bereich müssen dennoch vorliegen. Möglichkeiten dafür sind beispielsweise Dämpfen bei atmosphärischen Bedingungen, Heißwasser oder Desinfektionsmittel. Hier muss klar festgelegt sein, welche Zielsetzung für den Medienbereich hinsichtlich Mikrobiologie und chemisch/physikalischer Anforderungen an die Reinigbarkeit gilt.

### Leckagesicherheit gewährleistet?

Bei der Beurteilung der Leckagesicherheit sind folgende Bereiche zu bedenken:

- innerhalb der CIP-Anlage: Medien untereinander sowie
- Anschluss der CIP-Leitungen an die zu reinigenden Produktionsanlagen: Nur bei stationärer Verrohrung; bei mobilen Anlagen wird definiert je ein zu reinigendes Objekt angeschlossen.

Bei der Leckageabsicherung innerhalb der CIP-Anlage ist zunächst die Entscheidung zu

treffen, welche Art der Ventiltechnik zulässig ist: Sind nur Membranventile zulässig oder können auch Leckageventile zum Einsatz kommen? Falls Leckageventile nicht zulässig sind, muss entschieden werden, wie die Leckagesicherheit gewährleistet wird: Empfehlenswert ist eine Kombination aus zwei Membranventilen im Durchgang, um eine doppelte Absicherung gegen das Versagen eines Ventils zu haben. Der Raum zwischen den beiden Ventilen wird durch ein weiteres Ventil zur Atmosphäre hin geöffnet. Sobald sich feindliche Medien beiderseits der Absperrarmaturen befinden können, ist dieses Ventil geöffnet. Ein Schaden an einem dieser Ventile kann folglich erkannt werden. Zur Erhöhung der Sicherheit kann eine Feuchtigkeitssonde zur automatischen Detektion von Leckagen am Austritt aus diesem Ventil vorgesehen werden.



2: Gestaltung von Anschlüssen für CIP-Stationen

### Welches Reinigungsverfahren soll's sein?

Bei einer Leckageabsicherung am Anschluss der zu reinigenden Produktionsanlagen muss man auch in Betracht ziehen, ob eine absolute Trennung erforderlich ist. In diesem Fall sind Koppelbögen einzusetzen.

Der erforderliche Zustand der Produktionsanlage bei Produktionsbeginn ist je nach Produkt sehr unterschiedlich. So gibt es auch Anlagen, die lediglich „gewaschen“ werden (WIP Washing In Place). Hierfür sind niedrigere Maßstäbe als für eine CIP-Reinigung anzusetzen. Dies betrifft das Entfernen von mechanischen Verunreinigungen. Für die Entfernung von Mikroorganismen sind das Sanitisieren (Minimierung der Anzahl von Mikroorganismen) bzw. das Sterilisieren (Abtöten aller Mikroorganismen durch Wasserdampf) definierte Verfahren.

Soll die Anlage sterilisiert werden, so ist es erforderlich, dass alle Luft im System entfernt wird. Dies ist auf zwei Arten möglich:

- wiederholtes Evakuieren der Anlage und

Beaufschlagen mit Wasserdampf. Dadurch ist die Entfernung von isolierenden Luftpolstern nach drei bis vier Zyklen in der Regel erreicht;

- konstruktive Gestaltung aller Anlagenteile derart, dass bauartbedingt keine Luftpolster entstehen können. Beispiel: Behälter mit Blockflanschen am Deckel und mit Entlüftung an den höchsten Punkten. Hier sind insbesondere Einbauten wie Sprühkugeln, Tauchrohre, Sanfteinläufe zu beachten. An solchen Stellen kann leicht durch konstruktive Maßnahmen das Verbleiben von Luftpolstern verhindert werden. Insbesondere bei anschließenden Leitungen ist zu beachten, dass der nächste Ventilsitz noch von Dampf erreicht wird (zum Beispiel Zulauf von WFI mit Sanfteinlauf von oben).

### Restwärme nutzen

Soll die Anlage vor Produktionsbeginn trocken sein, so ist es sinnvoll, die Restwärme

nach der Sterilisation auszunutzen. Das Verfahren Drying in Place (DIP) kann wie das Sterilisieren durch Evakuieren der Anlage beschleunigt werden. Nach der Sterilisation wird sterile Druckluft auf die Anlage gegeben. Die Kondensatableiter bleiben geöffnet. Dadurch wird das kondensierte Wasser entfernt. Der in der Anlage verbliebene Wasserdampf wird mit der Vakuumpumpe abgesaugt. Wichtig ist hier, dass nach Erreichen eines definierten minimalen Drucks in der Anlage trockene sterile Luft zugegeben wird. Dadurch wird eine Gasströmung zum Vakuumanschluss erreicht, die den Wasserdampf mitführt.

Große Beachtung muss hier dem geforderten Trocknungsgrad geschenkt werden, beispielsweise an Dichtungen (O-Ring-Nut) oder Sprühkugeln.

Zur Gestaltung der Automatisierung seien an dieser Stelle einige grundsätzliche Erwägungen empfohlen, die großen Einfluss auf die Kosten einer Anlage haben:

- Ist die Einhaltung von GAMP 4 erforderlich?
- Ist die Einhaltung von 21CFR11 erforderlich?
- Ist eine elektronische Speicherung von Daten wie Temperaturen, Drücke etc. erforderlich oder müssen die Anlagendaten auf einem Linienschreiber mitgeschrieben werden?
- Müssen Ereignisprotokolle ausgedruckt werden?
- Sind redundante Messungen der Temperaturen und Drücke erforderlich?
- Soll die Reinigung als Rezeptur angelegt werden?

## KOMPAKT

### CIP-/SIP-/DIP-Stationen für die Pharmaindustrie

Vor der Konzeption von CIP-Anlagen müssen auch Risikoabwägungen – beispielsweise Kreuzkontamination – getroffen werden, da sie auf Ausstattung, Ausführung, Inbetriebnahme, Dokumentation und Qualifizierung erheblichen Einfluss haben. Es handelt sich hierbei vor allem um die Trennung von Reinigungskreisläufen, nämlich die Absicherung zwischen den Reinigungsmedien innerhalb der CIP-Anlage sowie die Absicherung gegen Leckage. Weiteres Augenmerk gilt der Sterilisation und Trocknung wie auch der Ausführung der Automatisierung, denn die Gestaltung der Automatisierung hat großen Einfluss auf die Kosten einer Anlage.