

WHITEPAPER

**WARUM EIN CIP-SYSTEM IMMER NUR
SO GUT, WIE DIE CIP-LANZE IST**



CIP/SIP in der Pharmaproduktion – keine Chance für Kreuzkontamination

Die Reinigung ist ein wichtiger Prozessschritt im Bereich der Arzneimittel-Herstellung und Teil einer GMP-gerechten Produktion. Ziel ist es Kontaminationen und Kreuzkontaminationen zu verhindern, damit Arzneimittelhersteller Patienten und Patientinnen ein sicheres und qualitativ hochwertiges Arzneimittel zur Verfügung stellen können. Gemäß den GMP-Regularien muss die Reinigung produktkritischer Oberflächen nach definierten, auf ihre Eignung überprüften Verfahren durchgeführt und dokumentiert werden. Als gängiges Verfahren zur Reinigung von Anlagen und Behälter hat sich bei der Herstellung von Arzneimitteln, Biopharmazeutika und Wirkstoffen (APIs) das Cleaning in Place kurz CIP-Reinigungsverfahren, gefolgt von einer anschließenden Sterilisation in Place (SIP) etabliert. Dominierten noch in den 1950iger Jahren manuelle Prozesse, bei denen die Anlagen von Hand zerlegt und gereinigt wurden, sind automatisierte CIP-Anlagen mittlerweile Stand der Technik. Da je nach Prozess, Produktvarianz und Chargengröße manche Anlagen mehrmals am Tag gereinigt und sterilisiert werden, spart ein automatisches Reinigungssystem Zeit und Arbeitskraft und schafft Prozesssicherheit. Die in den Anlagen fest verbauten Reinigungssysteme stellen so sicher, dass Hygienestandards und regulatorische Anforderungen (z. B. GMP, FDA, EU-GMP Annex 1) eingehalten werden.

„Unsere innovative Innenorbital-schweißtechnik ermöglicht es, CIP-Lanzen besonders tottraumarm und mit engen Winkelungen zu fertigen. Damit sind wir in der Lage auch Anlagen mit komplexen Geometrien zu reinigen.“

Dr. Lydia Fehlberg

Aufbau einer CIP-Anlage

Ein typisches vollautomatisches CIP-System besteht aus einer Peripherie mit Steuerungen, Tanks, Sensoren, Ventilen und Wärmetauschern. Die eigentliche Reinigungsarbeit übernehmen individuell und speziell entwickelte Sprühdüsensysteme, die CIP-Lanzen.

Die feststehenden oder rotierenden Sprühvorrichtungen sind so konstruiert und in der Anlage positioniert, dass selbst schwer zugängliche Bereiche gründlich gereinigt sowie Toträume und Sprühschatten vermieden werden. Das gewährleistet, dass alle Bereiche vom Sprühfilm erreicht werden. Damit sind CIP-Lanzen nicht nur einer der wichtigsten Bestandteile einer CIP-Anlage, sondern unterliegen ebenso wie die Anlage selbst den Anforderungen an GMP-gerechtes Design. Konstruktion und Design gehören daher in die Hand von Spezialisten, die über viel Projekt-, Material- und Fertigungs-Know-how verfügen.

„Dockweiler steht für eine hohe Qualität bei der Fertigung von Innen- und Außenoberflächen und garantiert GMP-gerechte CIP-Lanzen.“

Dr. Lydia Fehlberg

Ablauf des Reinigungsprozesses

Der automatisierte CIP-Reinigungsprozess erfolgt in sechs Schritten:

- 1. Eine Vorspülung mit Säure oder Lauge entfernt grobe Verunreinigungen.**
- 2. Die Nachspülung beseitigt Reinigungsmittelrückstände.**
- 3. Saure Reinigungslösungen rücken Mineral- und Eiweißablagerungen zu Leibe.**
- 4. Ein Desinfektionsmittel tötet Mikroben.**
- 5. Die letzte Spülung erfolgt mit Reinstwasser.**
- 6. Abschließend nutzt das SIP-Verfahren heißen Reinstdampf (>120° C), um Bakterien, Viren und andere Mikroorganismen abzutöten und die Anlage steril zu machen.**

Als Reinigungsflüssigkeiten werden Säuren, Laugen und Wasser für Injektionszwecke (WFI) oder gereinigtes Wasser (PW) verwendet. Entsprechend der Aggressivität der Reinigungsmittel und der hohen Temperaturen müssen alle Bestandteile aus korrosionsfesten Materialien gefertigt sein. Das gilt vor allem für die Sprüheinrichtung inklusive der CIP-Lanzen.

Jedes CIP-System ein Prototyp

Die Anlagenvielfalt in der pharmazeutischen Produktion ist hoch und reicht von Biopharmanlagen bis zur Feststoffherstellung. Jedes CIP-System hat deshalb seine Besonderheiten und erfordert eine detaillierte Planung, da Rohrleitungen, Ventile und Tanks für eine vollständige Reinigung optimiert sein müssen. Bei Konstruktion und Design muss der Hersteller z.B. Toträume vermeiden, Neigungswinkel von Rohrleitungen beachten und vieles mehr, was jede CIP-Anlage zu einem Prototyp macht, und Standardisierung erschwert. Auch ein Konzept für die Entsorgung, Aufbereitung und/ oder Kreislaufführung der Reinigungsflüssigkeiten gehört zur Planung. Hier nachhaltig vorzugehen, fordern immer mehr Pharmaunternehmen.

Reproduzierbares Reinigungsergebnis

Reproduzierbarkeit und Dokumentation sind für die Validierung des CIP-Prozesses von ganz entscheidender Bedeutung. Für jeden CIP-Prozess gibt es kritische Parameter wie Temperatur, Durchflussmenge, chemische Konzentration, Reinigungsmittel, Reinigungszeit und Leitfähigkeit der letzten Spülung, die definierten Spezifikationen unterliegen. Alle Parameter müssen während des gesamten CIP-Zyklus innerhalb dieser Spezifikation liegen und werden fortlaufend überprüft. Liegen die Ergebnisse außerhalb der Spezifikation muss die Reinigung wiederholt werden und der Start der nächsten Charge verzögert sich.

Eine gängige Methode, mit der Schwachstellen einer CIP-Anlage identifiziert werden, ist der Riboflavin-Test. Dazu wird die Anlage innen mit einer Riboflavin-Lösung besprüht und danach laut SOP gereinigt. Riboflavinrückstände werden anschließend unter UV-Licht sichtbar und weisen auf Toträume und unvollständige Reinigung hin.

Auch die Leitfähigkeit des Final Rinse wird zur Kontrolle der Reinigung genutzt. Übersteigt die Leitfähigkeit einen definierten Wert, deutet das darauf hin, dass sich noch Rückstände im Wasser befinden, die eine weitere Spülung der Anlage erfordern.

Die CIP-Lanze im CIP/SIP-System des Gefriertrockners – immer ein Unikat

Die Konzeption von Gefriertrocknungsanlagen ist typischer Sondermaschinenbau. Keine Anlage gleicht der anderen: Größe der Trocknungskammer, Stellfläche, Eiskondensatorkammer – vieles ist vom individuellen Prozess des Pharmaunternehmens abhängig. Um Kontaminationen durch Keime und Kreuzkontaminationen beim Chargenwechsel zu verhindern, sind automatisierte CIP-Reinigungsverfahren Stand der Technik. Diese sind an die Gefriertrocknungsanlage angepasst und mit flexibel konfigurierbaren CIP-Lanzen ausgestattet. Das Reinigungsmittel wird durch das System der CIP-Lanzen geleitet und gelangt über die Sprühdüsen ins Innere der Anlage.

Dockweiler ist spezialisiert auf passgenaue CIP-Lanzen für Gefriertrocknungsanlagen, die mehr sind als eine Installationskomponente. Der Anbieter von Prozesslösungen für den Transport flüssiger und gasförmiger Medien ist führender Hersteller von Edelstahlrohrsysteme und Sonderanfertigungen für die Pharma-Industrie aber auch die Halbleiterfertigung. Über 1200 kundenspezifische CIP-Lanzen hat Dockweiler seit 2009 konzipiert und jedes Jahr kommen weitere 150 dazu.

Gefriertrocknungsanlagen – unverzichtbar in der Biopharmazeutischen Produktion

Ein wichtiger Prozessschritt in der biopharmazeutischen Produktion ist die Gefriertrocknung. Die Lyophilisierung macht Arzneimittel mit empfindlichen Wirkstoffen auf schonende Art haltbar und schützt gegen äußere Einflüsse wie Licht oder Temperaturschwankungen. Dabei wird die flüssige Formulierung zunächst gefroren und anschließend das Wasser durch eine Reihe von Sublimations- und Desorptionsschritten entfernt. Dabei werden drei Schritte durchlaufen: Gefrieren, Primärtrocknung und Sekundärtrocknung.

Was ist eine CIP-Lanze und welche Installationsvarianten gibt es?

Vereinfacht ausgedrückt ist eine CIP-Lanze ein Durchgangrohr mit verschiedenen Anschweißnippeln sowie Abzweigrohren, die ebenfalls mit Anschweißnippeln ausgestattet sind. Hier sitzen Gewinde, auf die dann später Sprühdüsen aufgeschraubt werden. Jeder Anschweißnippel ist in einem definierten Winkel angebracht, um Sprüschatten zu vermeiden und das Innere des Gefriertrockners vollständig zu reinigen. In der Grundausstattung sitzt in jeder Ecke der Anlage eine Lanze, die sich zu einem komplexen Sprühsystem verzweigen kann, um schlecht zugängliche Stellen des Gefriertrocknerinnenraums zu reinigen.

In der Regel sind CIP-Lanzen fest eingebaut. Es gibt aber auch einziehbare Lanzen, die nach der Reinigung eingefahren werden, um den Prozess nicht zu beeinträchtigen.

Jede Dockweiler CIP-Lanze ist ein Prototyp. Die Fertigung erfolgt auf Wunsch des Gefriertrocknungsherstellers in Losgröße 1 und individuell an die spezielle Geometrie der Anlage angepasst. Innen und Außenoberfläche der Verrohrungen und Anschweißnippel sind aus qualitativ hochwertigem Edelstahl. Die Innenorbitalschweißtechnik ermöglicht es, totraumarme und besonders engliegende Abzweige zu schweißen. Die Sprühdüsen können so jeden noch so fernen Winkel der Gefriertrocknungsanlage erreichen und eliminieren Sprüschatten vollständig. Der CIP-Prozess profitiert davon und der für jede Anlage für die Validierung obligatorische Riboflavin-Test sollte problemlos bestanden werden. Für optimale Korrosionsbeständigkeit, Reinheit und Qualität bietet Dockweiler die Möglichkeit einer finalen Nassreinigung, die auch Anlauffarben im Bereich der Schweißnähte entfernt.

„Wir prüfen gemeinsam mit unseren Schweißfachingenieuren jede Konstruktionszeichnung unserer Kunden auf Machbarkeit und Fertigungsmöglichkeiten.“

Dr. Lydia Fehlberg

Der Kunde im Mittelpunkt



Bild: Dockweiler

Ein typisches Projekt beginnt für die Dockweiler-Experten mit der Zeichnung der gewünschten CIP-Lanze und deren Konfiguration. Im Hause wird die Zeichnung dann auf technische Machbarkeit und Fertigungsmöglichkeiten geprüft. Oft gelingt es den Experten, die Anpassung der Anschweißnippel zu optimieren, um Handschweißnähte zu reduzieren und Orbitalschweißnähte zu optimieren. Das bringt viele Vorteile für den Kunden. Vor allem der Dokumentationsaufwand sinkt, denn jede Handschweißnaht muss aufwändig auf Dichtigkeit überprüft werden. Orbitalschweißen hingegen ist ein teilautomatisierter Prozessschritt, der entsprechend Zeit und Kosten spart. Sind alle Optimierungsschritte durchlaufen, werden die Kosten kalkuliert und ein Angebot erstellt.

Konstruktion und Fertigung: Das Know-how macht den Unterschied



Bild: Dockweiler

Moderne Schweißtechnik

GMP-gerechtes Design von Pharmaanlagen und -komponenten beinhaltet mehrere Aspekte. Besonders gefürchtet sind Toträume, also Stellen in der Anlage, an die das Reinigungsmedium nicht herankommt. Deshalb setzt Dockweiler für die Fertigung der CIP-Lanzen die Innenorbitalschweißtechnik ein, die immer dann genutzt wird, wenn es auf Präzision und hohe Qualität ankommt. Das besonders innovative Schweißverfahren ermöglicht es, tottraumarme und enganliegende Abzweige zu schweißen. „Dreckecken“, an die sich Vorprodukte oder gar Keime anlagern können, werden so weitgehend eliminiert – Kreuzkontaminationen und Kontaminationen verhindert. Ein weiterer Vorteil des Orbitalschweißens ist die hohe Reproduzierbarkeit der Schweißnähte. Jede einmal erfolgreich durchgeführte und gespeicherte Schweißsequenz lässt sich quasi unendlich oft wiederholen, mit einem stets gleichbleibenden Ergebnis und praktisch ohne Schweißnahtfehler. Bezogen auf die CIP-Lanzen ist das Ergebnis ein qualitativ hochwertiges Produkt bei der jede Schweißnaht nahezu identisch ist. Der Pharmakunde profitiert hier auch von den Erfahrungen, die Dockweiler in der Halbleiterfertigung sammelt. Hier sind die Akzeptanzkriterien besonders streng: Nähte mit schlanker Nahtwurzel (um die Schweißnahtoberfläche im Rohrrinneren zu minimieren), vollständige Durchschweißung des Innendurchmessers und keine bleibenden Anlauffarben sind Anforderungen, welche die Branche stellt.

GMP-gerechte Oberflächenbehandlung

Eine weitere wichtige Anforderung im GMP-gerechten Anlagenbau ist die Oberflächengüte. Oberste Priorität hat eine glatte Oberfläche, die sich leicht abspülen lässt. Riefen oder Risse

Normen und Standards für CIP/SIP-Anlagen

CIP/SIP-Systeme und Komponenten, wie CIP-Lanzen müssen internationalen Standards entsprechen, um Sicherheit und Qualität zu gewährleisten:

- **GMP (Good Manufacturing Practice):** Anforderungen an die Herstellung von Arzneimitteln und Lebensmitteln.
- **FDA (Food and Drug Administration):** Hygienestandards für die Lebensmittel- und Pharmaindustrie.
- **EU GMP Annex 1: Richtlinie zur „Herstellung steriler Arzneimittel“**
- **EHEDG (European Hygienic Engineering and Design Group):** Richtlinien für hygienisches Design und Reinigung.
- **HACCP (Hazard Analysis and Critical Control Points):** Standards für Lebensmittelsicherheit.



haben hier nichts verloren, da sich hier Bakterien oder Vorprodukt festsetzen kann. Dockweiler unterzieht seine CIP-Lanzen verschiedenen Oberflächenbehandlungen und erzielt so Rauigkeitswerte, welche die erforderliche Reinigungsfähigkeit zu gewährleisten:

- **Gebeizt:** Das Beizen im Säure- oder Laugenbad entfernt z.B. Anlauffarben im Schweißnahtbereich oder andere Verunreinigungen.
- **Elektropoliert:** Das elektrochemische Verfahren reduziert die Mikrorauigkeit und schafft eine glatte, korrosionsbeständige Oberfläche ohne Störstellen.

Neben der Nadelmarkierung bietet Dockweiler auch die elektrolytische Markierung an, die glatte Oberflächen ermöglicht. Damit die aggressiven Reinigungsmedien die Oberflächen der CIP-Lanzen nicht beschädigen, bestehen die Bestandteile der CIP-Lanzen aus korrosionsfesten Edelstählen (meist 1.4404, 1.4435 oder 316L).

Bild: Dockweiler



Anlauffarben im Bereich der Schweißnaht der CIP-Lanzen stören nicht nur die Optik, sondern sind auch ein Hygienierisiko. Die durch die Anlauffarben angerauten Oberflächen sind ein Einfallstor für Rost und ein Ort, an dem sich Bakterien niederlassen können. Daher bietet Dockweiler mehrere Verfahren zum Entfernen der Anlauffarben an, z.B. Nassreinigung und Beizen.

Am Ende steht bei Dockweiler die interne Qualitätsprüfung, ohne die keine CIP-Lanze die Fertigung verlässt. Dazu gehören z.B. bei Handschweißnähten die Farbeindringprüfung und die Videoendoskopie der Schweißnähte im Innern der CIP-Lanze.

Qualifizierung: Lückenlos dokumentiert und digital verfügbar

Viele Hersteller von Gefriertrocknungsanlagen führen, wenn vom Pharmabetreiber gewünscht, vor der Übergabe noch die Qualifizierung der Anlage durch. Dockweiler unterstützt hier eine GMP-gerechte Durchführung durch lückenlose Dokumentation aller Fertigungsschritte der CIP-Lanzen und stellt sicher, dass der Weg vom Vormaterial bis zum gelieferten Produkt zurückverfolgt werden kann. Dazu gehören je nach Kundenspezifikation die technischen Dokumentationen z.B. die Videoendoskopie der Schweißnähte, die Farbeindringprüfung von Handschweißnähten und das Elektropolierzeugnis. Selbstverständlich erfüllen die CIP-Lanzen alle erforderlichen Spezifikationen. Dazu gehören zum Beispiel:

- **die Prüferqualifikation VT nach DIN EN ISO 9712**
- **Schweißerzeugnisse nach DIN EN ISO 9606-1**
- **Bewertung der Schweißnähte durch visuelle Kontrolle nach DIN EN ISO 5817**
- **ASME BPE**

Moderne Orbitalschweißmaschinen, wie Dockweiler sie zur Fertigung der CIP-Lanzen einsetzt, verfügen über eine Echtzeitmessung und -anzeige der prozessrelevanten Parameterwerte, jede Schweißung wird vollständig protokolliert und als Datensatz gespeichert.

Über das online Tool WebCert können Kunden alle nötigen Zeugnisse, Zertifikate und Dokumente eines Auftrages über das Internet abrufen – und das weltweit, bereits wenn die CIP-Lanze das Lager verlässt. Eine einfache Suche nach Auftragsnummer, Projektnummer, Chargennummer etc. ist jederzeit möglich und erlaubt auch die Suche nach vergangenen Aufträgen.

Kurzportrait Dockweiler

Die **Dockweiler AG** ist einer der **weltweit führenden Anbieter von Edelstahl-Rohrleitungssystemen für technische Gase und sensible Flüssigkeiten**. Unsere Produkte wie Rohre, Formteile, Verbindungen und kundenspezifische Lösungen dienen der Medienversorgung in den

Zukunftsbranchen **Microelectronics (Halbleiterindustrie), Life Science (Pharma und Biotechnologie) sowie New Energy (Photovoltaik und Plasmafusion)**. Seit vielen Jahrzehnten unterstützen wir unsere Kunden mit unserer **Expertise als Zulieferer** in High-Tech-Branchen.

D-OCKWEILER

connecting flow to purity

An der Autobahn 30
19306 Neustadt-Glewe
Germany

☎ + 49 38757 58-0

✉ sales@dockweiler.com

in www.linkedin.com/company/dockweiler-group

