

Parker PSA Stickstoff-Gasgeneratoren & die Anforderung für Stickstoff in pharmazeutischer Qualität

Merkblatt



Der Begriff „Stickstoff in pharmazeutischer Qualität“ spezifiziert im Allgemeinen die Qualität des Stickstoffs, welcher im Herstellungsprozess von Arzneimittel zum Einsatz kommt. Hier dient der Stickstoff zur Verhinderung einer Oxidation und/oder Entflammbarkeit der Aktiv-Pharmazeutischen Wirkstoffe (APIs). Er wird häufig als Inert-Gas Überlagerung von Reaktoren und Mischbehältern verwendet, sowie für die Lagerung und Verpackung von Inhaltsstoffen und fertigen Produkten. Darüber hinaus erfordern Prozesse wie Mikronisierung (Mikromahlverfahren) und Druckförderung häufig Inertgas anstelle von Druckluft.

Die Spezifikationen für Stickstoffgas in pharmazeutischer Qualität wird hauptsächlich durch drei Normen abgedeckt - das Europäische Arzneibuch (EP), das Food & Drug Administration der Vereinigten Staaten von Amerika (FDA) und die Japanische Pharmakopöe, (JP).

Jedes dieser Gremien hat unterschiedliche Spezifikationen, gibt aber im Allgemeinen Richtlinien aus, welche den zulässigen Gehalt an Verunreinigungen im Stickstoffgas sowie den tatsächlichen Anteil des Stickstoffs im Gase definieren.

Die folgende Tabelle ist ein typisches Beispiel für ein Datenblatt eines technischen-Gaslieferanten über die Reinheit von Prozess- und Forschungsstickstoff für pharmazeutische Anwendungen. Für weitere Informationen besuchen Sie bitte die Website eines beliebigen Lieferanten für technische Gase, um aktuelle Informationen über den Reinheitsgrad von flüssigem- / bzw. Zylindergas-Stickstoff zu erfahren.

Die nachstehende Tabelle enthält Informationen über Stickstoff in pharmazeutischer Qualität von einem der größten weltweiten Lieferanten von technischen Gasen.



Gas	Chemische Formel	Einheit	Pharmakopöe Monografie				Gase von einem Gasversorgungsunternehmen	
			EP	EP niedriger O ₂	FDA	JP	Prozessqualität	Forschungsqualität
Stickstoff	N ₂	%	≥99,5	≥99,5	≥99,0	≥99,5	≥99,5*	≥99,999*
Wasser	H ₂ O	PPM	<67	-	-	-	-	-
Sauerstoff	O ₂	PPM	<50	<5	<1%	-	<5	<3
Kohlenmonoxid	CO	PPM	<5	-	<10	-	<5	<5
Kohlendioxid	CO ₂	PPM	<300	-	-	-	<300	<300
Argon	Ar	%	-	<0,5	<0,5	-	-	-
Geruch	-	-	nicht nachweisbar				nicht nachweisbar	
Gesamte Kohlenwasserstoffe	CnHm	PPM	-	<1	-	-	-	-

*einschließlich kleiner Mengen von Edel- und Inertgasen

EP - Europäische Pharmakopöe (Europäisches Arzneibuch)

FDA - Food & Drug Administration (US-amerikanische Arzneimittelbehörde)

JP - Japanische Pharmakopöe



ENGINEERING YOUR SUCCESS.

Wie aus der Tabelle hervorgeht, wird von diesem Gaslieferanten Prozess-Stickstoff mit einer Reinheit von >99,5% und Stickstoff in Forschungsqualität mit >99,999 % spezifiziert

Berücksichtigt man jedoch die Verunreinigungsvolumina, zeigen einfache mathematische Berechnungen, dass Stickstoff-Reinheiten von 99,5 % und 99,999% mit dem vorhandenen Restgehalt an Argon und anderen Verunreinigungen nicht erreicht werden können.

[Dies trotz der Tatsache, dass die EU, FDA- und JP-Spezifikationen lediglich einen maximalen Stickstoffgehalt von 99,0 % bis 99,5 % angeben.]

In Wirklichkeit ist die Stickstoffreinheit einer Assay aus Stickstoff plus Argon sowie anderen seltenen inerten Spurengasen in Bezug auf den maximalen Sauerstoff-Restgehalt und anderen noch reaktiveren, schädlichen Gasen.

Nachstehend ein Auszug aus dem Datenblatt eines europäischen Gaslieferanten für sauerstofffreien Stickstoff. Daraus geht eindeutig hervor, dass die Stickstoffspezifikation Argon enthält.

Stickstoff (sauerstofffrei)

- 99,998% Minimum Stickstoff (Spezifikation beinhaltet Argon)
- Gemäß BS 4366

Nachfolgend die Spezifikation eines nordamerikanischen Gaslieferanten für Stickstoff in medizinischer Qualität. Hier wird auf die USA-Pharmakopö Normen verwiesen. Wie aus der Beschreibung deutlich hervorgeht, enthält Stickstoff auch hier "Spuren von Inert-Stoffen".

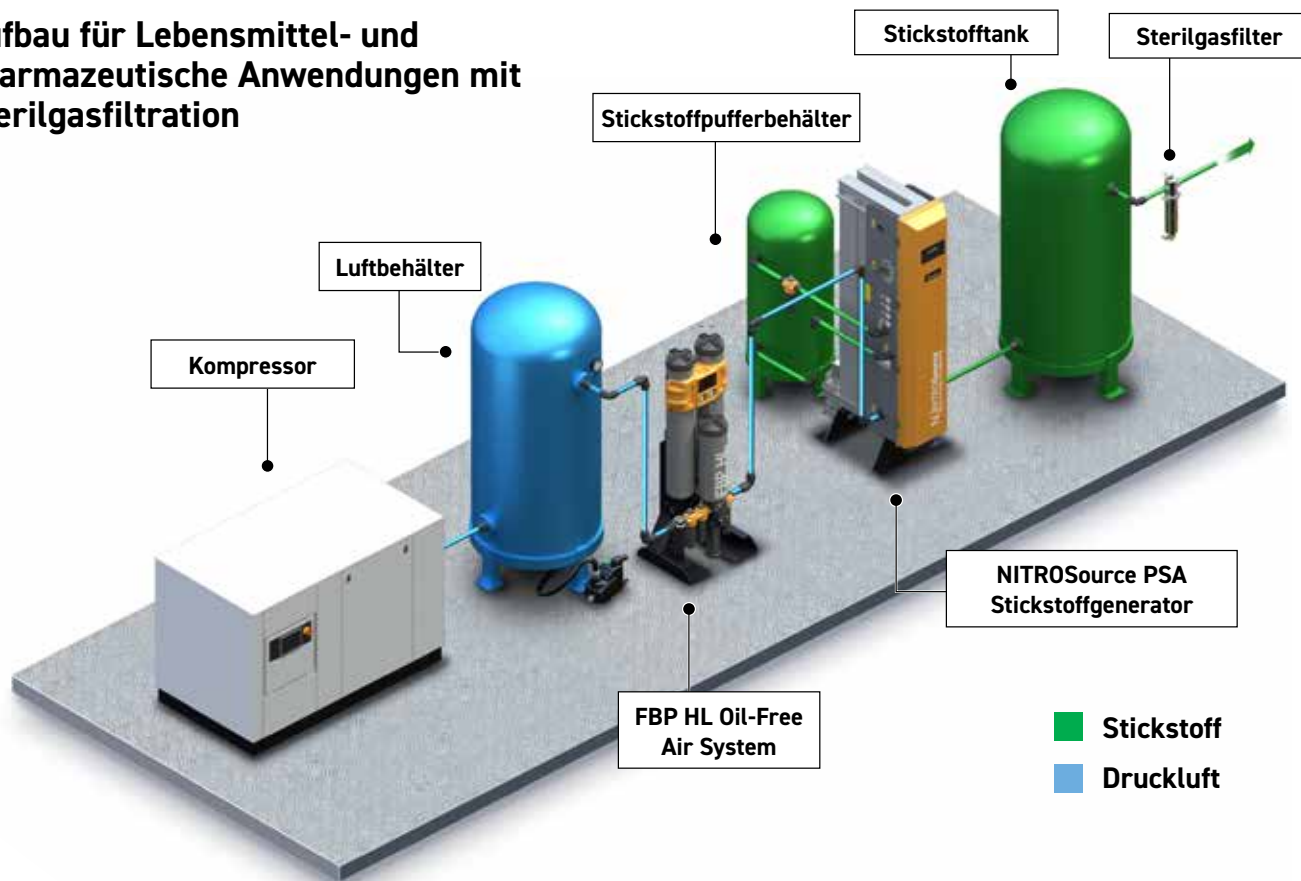
Medizinischer Stickstoff - erfüllt Stickstoff NF

Stickstoff und Spurenmengen von Inertgas	99,0%
Sauerstoff	nicht mehr als 1,0%
Kohlenmonoxid	weniger als 0,001%
Geruch	kein

Alle Lieferanten von technischen Gasen produzieren Flüssigstickstoff und Stickstoff-Zylinder-Gas in einem ähnlichen Verfahren der kryogene-Destillation mit Hilfe einer kommerziellen Luftzerlegungsanlage (ASU – Air Separation Unit).

Die ASU verwendet Umgebungsluft, die komprimiert, getrocknet und gereinigt wird, bevor sie schnell expandiert und abgekühlt wird, um flüssige Luft zu erzeugen. Es gibt drei Hauptkomponente der Luft, die ebenfalls die Erzeugnisse eines ASU-Verfahrens sind - Stickstoff 78 %, Sauerstoff 20,9 % und Argon 0,9 %. Jedes dieser Gase besitzt unterschiedliche Verflüssigungstemperaturen und wird entsprechend danach extrahiert.

Aufbau für Lebensmittel- und pharmazeutische Anwendungen mit Sterilgasfiltration



Stickstoff, der nach dieser Methode hergestellt wird, besitzt üblicherweise einen Restgehalt an Argon in der Größenordnung von 0,5 %. Argon ist ein echtes "Edelgas" und ist inerte als Stickstoff, daher hat es keine Auswirkungen auf die meisten Anwendungen der pharmazeutischen und anderen Industriezweige.

Wenn Argon wirtschaftlich attraktiver gegenüber Stickstoff wäre, würde es wahrscheinlich Stickstoff für die meisten Anwendungen der Inert-Gas-Überlagerung und in der Verarbeitung von pharmazeutischen Erzeugnissen längst verdrängt haben.

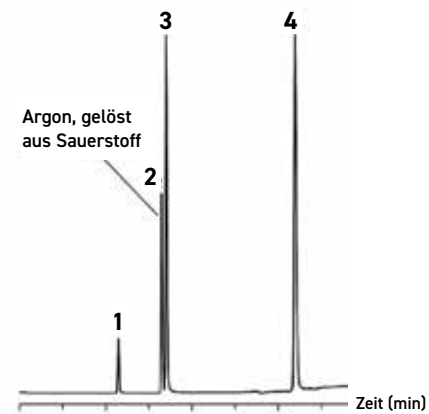
Es ist möglich, die resultierenden Flüssiggase weiter zu verfeinern und weitere Verunreinigungen, einschließlich Argon, zu entfernen und sogar eine Stickstoff-Reinheit von 99,999 % zu produzieren. Die damit verbundenen Kosten machen das End-Produkt jedoch unwirtschaftlich und unrentabel.

In der bereits erwähnten Tabelle wird ein Stickstoffgehalt für jede der Pharmakopöe Monografien benannt - 99,5 % für die Standard- und sauerstoffarme Qualität des Europäischen Arzneibuchs, 99% gemäß FDA- und 99,5% gemäß des Japanischen Arzneibuchs.

Wie man sieht, schließt dies Argon und andere seltene Inertgase mit ein.

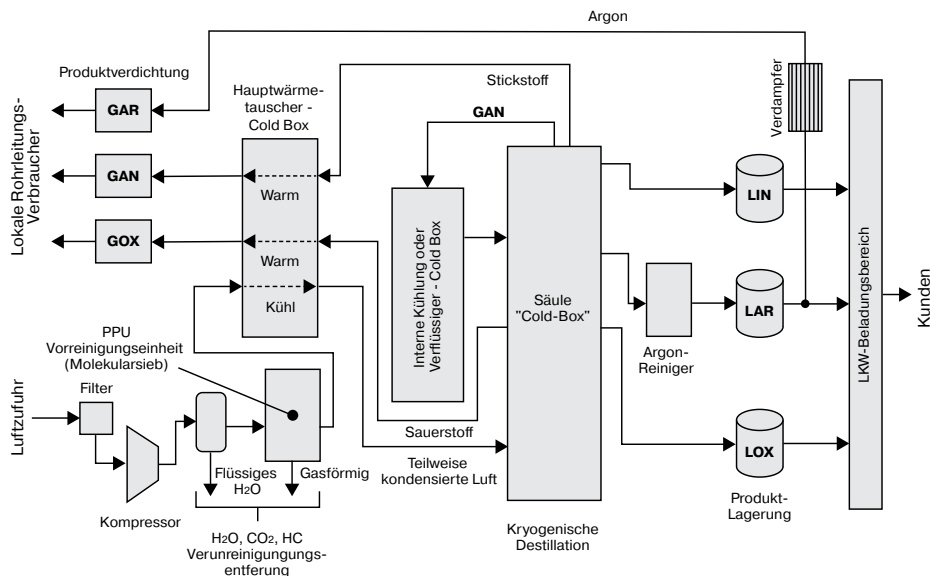
Ein Parker Stickstoff-Gasgenerator auf Basis der Druckwechseladsorption (PSA – Pressure-Swing Adsorption), der für Stickstoff pharmazeutischer Qualität spezifiziert ist, erfüllt alle diese Normen in Bezug auf Inertgas- und Verunreinigungsgehalt.

Parker Stickstoff-Gasgeneratoren wie die Modelle NITROSource PSA und NITROSource Compact PSA verwenden die gleiche Technologie wie die vordere Stufe einer Luftzerlegungsanlage (ASU), indem sie komprimierte Umgebungsluft als Quelle der Stickstoffgas-Erzeugung verwenden. Anstelle der kryogenen-Destillation wird ein Kohlenstoffmolekularsieb (CMS – Carbon Molecular Sieve) eingesetzt, um unerwünschten Sauerstoff und andere Verunreinigungen zurückzuhalten und zu entfernen.



Spitze 1 = Wasserstoff
Spitze 2 = Argon
Spitze 3 = Sauerstoff
Spitze 4 = Stickstoff

Schematische Darstellung einer generischen Luftzerlegungsanlage



Schlüssel:

Gasförmig	Produkt	Flüssigkeit
GAN	Stickstoff	LIN
GAR	Argon	LAR
GOX	Sauerstoff	LOX
CO2	Kohlendioxid	-
H2O	Wasser	H2O
HC	Kohlenwasserstoffe	-

PSA-Gasgeneratoren von Parker wurden unabhängig von einem akkreditierten UKAS-Prüflabor (UKAS – akkreditiertes Materialprüfungslabor des Vereinigten Königreichs) getestet, um nachzuweisen, dass das abgegebene Gas den Spezifikationen der Europäischen Pharmakopöe entspricht. Eine Kopie des Prüfzertifikats liegt diesem Dokument bei.

Es ist wichtig zu beachten, dass bei der Prüfung von Stickstoffgas auf den Restsauerstoffgehalt die Verwendung einer elektrochemischen Messzelle erforderlich ist. Diese Methode wird von Gremien wie der Europäischen Pharmakopöe anstelle der Gaschromatographie-Analytik spezifiziert und bevorzugt.

Dies liegt daran, dass kleine Moleküle wie Sauerstoff und Argon mit der gebräuchlichsten Methode der Chromatographie - GLC (Gas-Flüssig-Chromatographie) - schwer zu trennen sind und oft gleichzeitig nachgewiesen werden. Eine Trennung ist oft nur möglich, wenn subambiante kryogene-Kühlsysteme verwendet werden. Die kombinierte Spitze der beiden Gase kann zu einem scheinbar künstlich hohen und ungenauen Sauerstoffvolumen führen.

Die Gaschromatographie an festen Phasen (engl. Gas Solid Chromatography, gsc) ist bei der Trennung von Sauerstoff und Argon effektiver.

Es ist anzumerken, dass die Argon- und Sauerstoff-Spitzen auch bei der Festkörper-Gaschromatographie sehr nahe beieinander liegen.

Allgemeine Luftzerlegungsanlage

- Zeigt die Zusammenhänge zwischen den Hauptkomponenten
- Spezifische Anlagen variieren im Design

Parker hat viele Hunderte von Stickstoff-Gasgeneratoren, die seit vielen Jahren im pharmazeutischen Sektor für Anwendungen wie Reaktionsüberlagerung und die Herstellung von Aktiv-Pharmazeutischen Wirkstoffe (API) betrieben werden

Die meisten Pharmaunternehmen kennen den Unterschied zwischen kryogen- und vor Ort durch Druckwechseladsorption mit Kohlenstoffmolekularsieb hergestelltem Stickstoff. Sie erkennen die Existenz von Inertgas-Bestandteilen und akzeptieren den Argon Anteil in Ihren Prozessen. Falls erforderlich, können *GMP-Protokolle für spezifische Anwendungen und Prozesse erstellt werden. Es sind lediglich die reaktiven Verunreinigungen des Stickstoffgases, die die zuständigen pharmazeutischen Gremien begrenzen wollen und nicht die inerten Komponenten, für die das Gas in erster Linie gedacht ist - Sprich das Vorhandensein von Sauerstoff auszuschließen, der durch das Eindringen von Umgebungsluft entsteht und zu Feuer, Explosion, mikrobiologischem Wachstum oder Oxidation führen könnte.

*GMP - (englisch Good Manufacturing Practice, abgekürzt GMP) Unter Gute Herstellungspraxis versteht man Richtlinien zur Qualitätssicherung der Produktionsabläufe und -umgebung in der Produktion von Arzneimitteln und Wirkstoffen, aber auch bei Kosmetika, Lebens- und Futtermitteln.

Edwards Analytical
Chemilab Bldg, C/O INEOS Compounds – Aycliffe
School Lane, Newton Aycliffe, Co. Durham, DL5 6EA
T: +44 1325 311263 E: enquiries@edwards-analytical.com

Project Number: 14/EA/08/19
Date Samples August & September 2014
Received:

Executive Summary Report Version:V003

Client: Parker Hannifin Manufacturing Ltd
Subject: Compliance test report of NITROSource PSA Nitrogen Gas Generator to the FDA and European Pharmacopeia regulations for use as medical gas generator.

Introduction:

Outline:

NitroSource PSA Nitrogen Gas Generator is a redesign of the MAXIGAS Nitrogen Generator. The components tested in this exercise are additional components that come into contact with the product gas.

Specification:

1. The gas product generated is to be compliant in purity to the European Pharmacopeia for medical grade gasses (Nitrogen) and EIGA Minimum Specifications for Food gas applications.
2. The additional component product contact materials (polymeric) are to be compliant in stability from extractable and leachability to the FDA CFR food contact regulation; EC Food contact regulations and European Pharmacopeia for polymeric materials designed to come into contact with pharmaceutical products.

Methods of Analysis:

Analysis monographs:

- FDA 21 CFR Part 177.2600 Nitrile Rubbers
- FDA 21 CFR Part 177.1520 Polyolefins
- EC 10/2011 "Plastics in contact with food"
- European Pharmacopeia: EP 3.2.9 Rubber Closures
- European Pharmacopeia: EP 3.1.3 Polyolefins
- European Pharmacopeia: EP 1247 Nitrogen gas
- EIGA Minimum Specifications for food gas applications IGC Doc 126/11/E

Results and Comments

- All product contact polymeric components comply for Extractable and leachable stability.
- Nitrogen Gas generated and tested met the minimum requirements for gas purity to the United States and European Pharmacopeia's and EIGA regulations.



Edwards Analytical

09th Feb 2017

**Certificate
Author &
Authorisor:**

JH Edwards

Page: 1 of 2

Edwards' Analytical contract laboratory is considered to comply with the principles of Good Manufacturing Practice as detailed in Directive 2003/94/EC.

Edwards Analytical
Chemilab Bldg, C/O INEOS Compounds – Aycliffe
School Lane, Newton Aycliffe, Co. Durham, DL5 6EA
T: +44 1325 311263 E: enquiries@edwards-analytical.com

Project Number: 14/EA/08/19-Gas
Date received: Nitrogen gas samples taken October 2014
Sample Details: 5 gas sampling bags of nitrogen product gas were taken for analysis – labelled 1, 2, 3, 4 & 5 respectively.

Analysis Certificate

Version:V003

Client: Parker Hannifin Manufacturing Ltd
Subject: Compliance testing of Nitrogen gas purity generated by NITROSource PSA Nitrogen Generator.

Introduction:

Compliance testing of product gas (Nitrogen) produced by redesigned NITROSource PSA Nitrogen Generator.
Specification European Pharmacopeia – not less than 99.5 per cent V/V of N₂. Limited impurities specification:

Oxygen	≤ 50ppm
Carbon Dioxide	≤ 300ppm
Carbon monoxide	≤ 5ppm
Water	≤ 60ppm

EIGA Minimum Specification's for Food Gas Applications – IGC Doc 126/11/E greater than 99%.

Methods of Analysis:

- European Pharmacopeia – Nitrogen gas.
- EIGA Minimum Specifications for Good Gas Applications.

Analysis using Gas Chromatograph with Kathetrometer (hot-wire) detector with Concentric column for Nitrogen gas purity. Gas samples introduced by direct injection. Each sample tested in triplicate.

Analytical Summary:

Nitrogen Gas generated and complied with the minimum requirements for gas purity to the EIGA, United States and European Pharmacopeia.



Edwards Analytical

Certificate
Author &
Authorized:

09th Feb 2017

JH Edwards
Quality Manager

Page: 1 of 2

Edwards' Analytical contract laboratory is considered to comply with the principles of Good Manufacturing Practice as detailed in Directive 2003/94/EC.

Die oben genannten Zertifikate belegen die Übereinstimmung mit Stickstoff pharmazeutischer Reinheit, nicht nur in Bezug auf die Qualität des Gases, sondern auch auf die verwendeten Materialien der Generator-Zusammensetzung. Diese Zertifikate wurden von einem unabhängigen, von einer dritten Partei autorisierten Konformitäts- und Prüflabor erstellt.







European Headquarters
La Tuilière 6, 1163 Etoy,
Switzerland
Tel: +41 21 821 85 00

EMEA Product Information Centre
Free phone: 00 800 27 27 5374
(from AT, BE, CH, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, IE, IL,
IS, IT, LU, MT, NL, NO, PL, PT, RU, SE, SK, UK, ZA)
US Product Information Centre
Toll-free number: 1-800-27 27 537