

Acht Schritte zu Validierung und Mapping einer Kammer



Das regelmäßige Mapping der Bedingungen in Klimakammern spielt eine entscheidende Rolle, wenn es um die Konformität mit den Regeln der FDA für Anwendungen geht, bei denen die Validierung von Bedingungen, wie der Temperatur und mitunter der Feuchte vorgeschrieben ist. (1, 2, 3, 4, 5)

In diesem Anwendungshinweis werden einige Empfehlungen für die Erfüllung der cGMP-Anforderungen von Validierungsprojekten gegeben. Hinweis: Wir beziehen uns in diesem Artikel auf Sonden, Sensoren und die Austauschbarkeit von Datenloggern. Es werden auch lediglich Grundzüge dargestellt, und die meisten Empfehlungen basieren auf der Verwendung von Datenloggern als Sensoren.

Schritt 1 – Erarbeiten eines Plans

Definieren Sie zunächst schriftlich das Ziel der Validierung und erstellen Sie einen Entwurf über die anzuwendenden Verfahren und eine Liste der zu erwartenden Probleme. In den meisten Fällen bilden diese drei Punkte den Hauptteil des Validierungsprotokolls. Nachstehend habe ich eine Reihe von Fragen zusammengestellt, deren schriftliche Beantwortung im Idealfall bereits Teil des Validierungsplans sind.

Welche Richtlinien und Anforderungen sind auf das Projekt anzuwenden?

Beginnen Sie mit denen, die in den Qualitätsrichtlinien für Ihre Einrichtung aufgeführt werden (z. B. CFRs 210, 211, usw.) und prüfen Sie dann, ob kürzlich Änderungen oder Aktualisierungen hierzu herausgegeben wurden. Auch wenn viele Regulierungsstellen das Temperaturmapping in kontrollierten Räumen verbindlich fordern, legen sie kein spezielles Verfahren

Validierung in acht Schritten

- **Schritt 1**
Erarbeiten eines Plans
- **Schritt 2**
Prüfen von Ausrüstung und Dokumentation
- **Schritt 3**
Funktion der Messmittel sicherstellen
- **Schritt 4**
Datenlogger konfigurieren
- **Schritt 5**
Datenlogger anordnen
- **Schritt 6**
Fortschritt regelmäßig kontrollieren
- **Schritt 7**
Datenlogger auslesen und Daten speichern
- **Schritt 8**
Ergebnisbericht verfassen

dafür fest: Es liegt deshalb bei Ihnen, die eigenen Prozeduren zu dokumentieren und die notwendigen Begründungen dafür zu liefern.

Wie viele Datenerfassungspunkte sind erforderlich?

Die Zahl wird unterschiedlich sein und von einer Reihe von Faktoren, wie Umgebung, Temperatur-/Feuchtebereich und der jeweiligen Anwendung abhängen. Eine typische Anzahl von Einheiten für das Mapping von kleinen Kammern kann beinhalten:

- Neun (9): In den meisten Fällen wird dies die kleinste Zahl von Probenahmestellen in einer Kammer sein (mit Ausnahme von sehr kleinen Benchtop-Anwendungen). Die Anordnung besteht dann aus vier Loggern in zwei Ebenen, mit jeweils einem in

der Nähe jeder Ecke und einem in der Mitte.

- Oder fünfzehn (15): vier Loggern in drei Ebenen, mit jeweils einem in der Nähe jeder Ecke und einem in der Mitte.
- Oder vier bzw. fünf Logger in jedem Regal.

Wo sollen die Datenlogger angeordnet werden?

Es ist die Anordnung der Logger in einem gleichmäßig aufgeteilten Raster zu empfehlen, wobei jedoch auch die Überwachung der jeweils ungünstigsten Orte innerhalb einer Kammer hinsichtlich des Wärmeverlusts und/oder der Luftbewegung wichtig ist. Eine Überwachung der Ecken einer Kammer und der Öffnungen/Durchführungen deckt in der Regel die ungünstigsten Stellen ab, jedoch kann das Vorhandensein von Regalen/Gestellen in einer Kammer die Festlegung weiterer solcher Stellen erforderlich machen. Ordnen Sie einen Sensor bei oder in der Nähe eines Fühlers der Temperaturregelung an und neben alle Alarmsensoren innerhalb der Kammer.

Wie hoch ist die Auslastung der Kammer?

Wird das Mapping bei leerer Kammer bei einer Funktionsqualifizierung (OQ) oder gefüllt mit Produkten bei der Leistungsqualifizierung (PQ) vorgenommen? Für die meisten pharmazeutischen und biotechnischen Anwendungen sind beide Tests wichtig. Prüfen Sie, welchen Einfluss OQ und PQ auf den Prozess haben könnten. Darüber hinaus fordern einige Regulierungsstellen⁽²⁾ die Berücksichtigung einer Mindest- und einer Maximalauslastung während des Validierungsprozesses. Eine leere Kammer kann als Mindestauslastung angenommen werden und bildet für gewöhnlich die Bedingungen für den ungünstigsten Fall im Hinblick auf Temperaturschwankungen innerhalb der Kammer ab.

Verfolgung der Kammertemperatur im Vergleich zur Produkttemperatur:

Die Verfolgung der Temperatur im Inneren eines Produkts, wie z. B. in einem Lösungsgefäß, wird manchmal

als aussagekräftiger erachtet, da damit die Daten gegenüber geringfügigen Störungen, wie sie beispielsweise durch das regelmäßige Öffnen und Schließen der Tür auftreten können, isoliert werden.

Welche Parameter werden gemessen?

Sollte sich das Mapping der Kammer ausschließlich auf die Temperatur beziehen? Oder auf die Temperatur und die rel. Feuchte? Besteht die Absicht, feuchtesensible Produkte zu lagern, dann sollte das Mapping der Kammer auf jeden Fall rel. Feuchte und Temperatur umfassen.

Wie häufig sollten die Werte ermittelt werden?

Typische Messintervalle wären einmal pro Minute oder alle fünf Minuten; dabei ist jedoch, wie bei vielen anderen Aspekten der Validierung auch, zu berücksichtigen, dass das gewählte Intervall möglicherweise begründet werden muss und dies im Plan und/oder Protokoll mit aufgenommen werden sollte.

Über welchen Zeitraum sollte die Mapping-Studie andauern?

Wie bereits erwähnt, kann die Dauer variieren und eine Begründung dafür kann erforderlich sein. Die typische Dauer einer Studie liegt bei 24, 48, oder 72 Stunden. Gelegentlich führen Einrichtungen Mappings von einer Woche, einem Monat oder noch länger durch. Bei Kammern von Laboren und begehbaren Kammern können 24-72 Stunden als ausreichend angesehen werden. Bei größeren Projekten (z. B. einem temperaturgesteuerten Lager), bei denen die Temperatur durch die Außentemperatur beeinflusst werden kann, können längere Studien erforderlich sein. Auch kann es für größere Kammern erforderlich sein, Studien im Sommer und im Winter durchzuführen, je nachdem, wie groß die jahreszeitlich bedingten Temperaturschwankungen am Standort der Einrichtung sind.

Wie lang sollte die Studie dauern?

Die vorherige Festlegung eines Zeitplans ermöglicht dem die Validierung durchführenden Techniker, alle Datenlogger so einzustellen, dass sie die

Datenerfassung gleichzeitig beginnen und beenden.

Wie oft sollten die Tests wiederholt werden?

Während in einigen Industriebranchen nur eine Anfangsqualifizierung notwendig ist, ist in anderen ein in regelmäßigen Abständen sich wiederholendes Temperaturmapping erforderlich. Hierbei gilt wieder: Machen Sie sich mit allen anzuwendenden Vorschriften vertraut und stellen Sie sicher, dass die vorgesehene Testhäufigkeit im Validierungsplan/-protokoll dokumentiert wird. Wird bei der Anfangsqualifizierung in der Regel ein Mapping der leeren und der befüllten Kammer durchgeführt, ist für die nachfolgenden Neuqualifizierungen jeweils nur das Mapping der befüllten Kammer erforderlich.

Welche zusätzlichen Tests sind nützlich?

In den meisten Fällen wird von den Regulierungsstellen die Validierung nur für eine leere und eine befüllte Kammer gefordert. Aber auch andere Arten von Tests können wertvolle Informationen liefern. Von vielen Unternehmen als nützlich erachtet werden die nachstehenden zwei Tests:

- Temperaturneustabilisierung – In dieser Studie wird die gleiche Anzahl von Sonden an den gleichen Orten wie beim Mapping verwendet, mit einem Messintervall von 15-30 Sekunden. Hat sich die Kammertemperatur stabilisiert und die Datenlogger mit der Datenerfassung begonnen, wird die Kammertür für eine bestimmte Zeit, die typisch für den normalen Betrieb der Kammer ist, geöffnet (Eine Minute bei Kammern in Laborgröße, bis fünf Minuten für größere begehbare Kammern in Versand-/Wareneingangsbereichen) und danach wieder geschlossen. Die Datenerfassung wird so lange fortgesetzt, bis die Kammer wieder ihren festgelegten Betriebsbereich erreicht hat. Durch diesen Test wird gezeigt, dass die Produkttemperatur bei normalem Betrieb der Kammer nicht nachteilig beeinflusst wird.
- Isolierung und thermische Leitfähigkeit/Temperaturwechsel

– Auch in dieser Studie werden der gleiche Aufbau und die gleichen Messintervalle wie beim Mapping verwendet. Hat sich in der Kammer die Temperatur stabilisiert und haben die Datenlogger mit der Datenerfassung begonnen, wird die Stromversorgung des Temperaturreglers der Kammer unterbrochen. Die Daten werden dann im Allgemeinen über einen Zeitraum von 12 Stunden erfasst. Diese Studie gibt Auskunft darüber, wie lange die Kammer im Falle eines Stromausfalls innerhalb der Grenzen des festgelegten Betriebsbereichs verbleibt. Die Daten aus dieser Studie können für die Feststellung, ab wann die Produkte im Falle eines Stromausfalls nachteilig beeinflusst werden, sowie für die ggf. notwendig werdende Entwicklung von Prozeduren zur Verlegung der Produkte in eine andere Kammer oder Einrichtung genutzt werden.

Viele dieser Fragen wurden möglicherweise bereits durch bestehende Praktiken, Protokolle oder Betriebsanweisungen beantwortet.

Schritt 2 – Prüfen von Ausrüstung und Dokumentation

In einer GMP-Umgebung muss unbedingt sichergestellt werden, dass



die für die Kammerqualifizierung eingesetzten Ausrüstungen nicht nur für diese Aufgabe geeignet, sondern auch in einem guten Betriebszustand sind.

Zwei Überlegungen:

- Wurden die Logger für diese Art der Anwendung validiert? Im besten Fall stellt der Hersteller ein IQ/OQ-Validierungsprotokoll ausdrücklich für diesen Zweck aus.
- Wann wurden die Sensoren zuletzt kalibriert? Kontrollieren Sie das Kalibrierzertifikat. Es wird ebenfalls vom Hersteller zur Verfügung gestellt. Auch die Validierungssoftware sollte eine Information zum Datum der Kalibrierung ausweisen können, die sich häufig im Speicher eines jeden Geräts befindet. Kommen Thermoelemente zum Einsatz, ist eine Vor- und eine Nachkalibrierung erforderlich. Für Datenlogger mit auf NIST rückführbaren Kalibrierungen ist keine Vor- und Nachkalibrierung notwendig.

Schritt 3 – Funktion der Messmittel sicherstellen

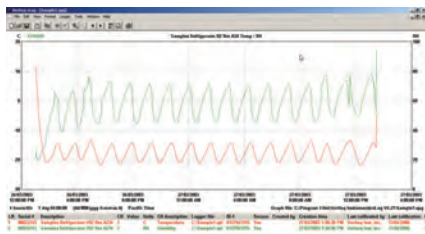
Prüfen Sie die Messmittel zunächst auf Beschädigungen. Die Einrichtung verfügt dafür möglicherweise über eine Anweisung für diese Überprüfung. Ist dies nicht der Fall, gibt es mehrere Wege, mit denen die korrekte Funktion sichergestellt werden kann. Wurden die Datenlogger bspws. zusammen gelagert und arbeiten im „Wrap“-Modus (Datenerfassung mit „laufender“ Anzeige), senden Sie alle Daten einfach an einen PC und vergleichen dann die Daten der verschiedenen Logger miteinander. Wurden die Logger hingegen nicht zusammen gelagert, dann können sie für eine kurze Zeit nebeneinander positioniert und danach die Messdaten verglichen werden. Zur Minimierung des Risikos Messmittel einzusetzen, die sich nicht mehr im Kalibrierbereich befinden, gibt es mehrere Kontrollmöglichkeiten.

Es kann leicht ersichtliche Anzeichen für Probleme geben, wie bspws. Messwerte, die erheblich von den Normwerten abweichen. War die

Umgebung in der Vergangenheit stabil, prüfen Sie, ob eine chemische Kontamination vorliegt, die zu einer Verfälschung der Messungen des Sensors geführt hat. Ist ein Logger ausgefallen, kann auch eine mechanische Beschädigung vorliegen, z. B. eine unterbrochene Leitung. Für weniger offensichtliche Fälle einer Funktion außerhalb der Kalibriergrenzen gibt es einen Schnelltest, für den der Logger nicht an das Kalibrierlabor gesandt werden muss. Vergleichen Sie als Referenz einfach den/die Logger mit einem kalibrierten (auf NIST rückführbaren) Datenlogger oder ein auf NIST rückführbares anderes Messgerät. Abschließend gilt: Jeder Vergleich eines verdächtigen Loggers mit einer anerkannten Referenz (wie z. B. einem Eisbad oder einer gesättigten Salzlösung) stellt einen weiteren Plausibilitätstest dar.

Schritt 4 – Datenlogger konfigurieren

- Stellen Sie den Zeitpunkt für den Beginn und das Ende des Tests in der Mappingsoftware ebenso wie die Intervallzeiten der Probenahmen und die Loggerbeschreibung ein.
- Geben Sie die Startzeit mit einer Verzögerung ein, um vor Beginn der Datenaufzeichnung ausreichend Zeit für die Einstellung und Positionierung der anderen Datenlogger zu haben und die Stabilisierung der Kammer zu gewährleisten.
- Geben Sie für alle Datenlogger den gleichen Zeitpunkt für den Beginn und das Ende des Tests ein. Die Synchronisierung der Anfangs-/Endzeiten verhindert die Aufzeichnung irrelevanter Daten.
- Geben Sie für die Probenahme eine Intervallzeit ein, die für die Anwendung geeignet ist. Auch hier gilt: Ein typisches „sicheres“ Intervall wäre eine Minute.
- Geben Sie eine plausible Beschreibung für jeden Datenlogger ein. So können Sie z. B. jedem Datenlogger eine Kennung mit der Beschreibung seiner Position in der Kammer geben.



Schritt 5 – Datenlogger anordnen

Ordnen Sie die Sensoren in der Kammer gemäß dem Validierungsprotokoll, einem Diagramm oder einem Raster an. Das Innere der Kammer kann fotografiert werden, um sowohl die Anordnung der Logger als auch der Produkte zu dokumentieren. Werden Sensoren mit Sonden eingesetzt (im Gegensatz zu Loggern mit internen Sensoren), muss sichergestellt sein, dass diese in der Kammer keinen Kontakt mit Oberflächen haben.

Stellen Sie außerdem sicher, dass ein Logger außerhalb der Kammer angeordnet wird, um die Umgebungstemperatur und die relative Feuchte zu überwachen. Wird dies vergessen, können die Ergebnisse ungültig sein, da die Außentemperatur einen erheblichen Einfluss auf das Geschehen im Inneren haben kann. Ordnen Sie diesen externen Datenlogger nicht in der Nähe von starken Temperaturquellen an, wie z. B. an einer Außenwand, neben einem Wärme erzeugenden Gerät, an einem Fenster oder in einem Bereich mit erhöhtem Durchgangsverkehr.

Schritt 6 – Fortschritt regelmäßig kontrollieren

Wenn möglich, sollten die Ergebnisse der Studie regelmäßig kontrolliert werden, um sicherzustellen, dass das Mapping planmäßig verläuft. So kann beispielsweise durch ein typisches

Validierungsprotokoll die Anwesenheit des verantwortlichen Technikers gefordert sein, um festzustellen, dass sich die Temperatur in der Kammer stabilisiert hat, oder damit er die Funktion über den gesamten Verlauf der Studie verifiziert. Mit einem Flachkabel sind regelmäßige Kontrollen der Daten eines Loggers ohne Störung der Kammer möglich.

Schritt 7 – Datenlogger auslesen und Daten speichern

Übertragen Sie nach Abschluss der Studie die Daten eines jeden Datenloggers an einen PC. Benennen Sie die Dateien so, dass eine Rückverfolgung und Zuordnung zum Ort der Erfassung einfach ist. Es ist zu empfehlen, dass die Software so konfiguriert wird, dass automatisch nachstehende Informationen in die Dateinamen eingearbeitet werden: Seriennummer des Datenloggers, Zeitpunkt und Datum des Downloads und eine vom Benutzer festgelegte Beschreibung des Datenloggers. Die meisten Validierungsprogramme generieren fälschungssichere und der Vorschrift 21 CFR Part 11 für elektronische Aufzeichnungen der FDA entsprechende Dateien. Jede Datei muss eindeutig identifizierbar sein, um dem Nutzer eine Zuordnung jedes Ausdrucks mit den Originaldateien des Datenloggers zu ermöglichen.

Schritt 8 – Ergebnisbericht verfassen

- Die Ergebnisse des Mappings können auf verschiedene Art und Weise präsentiert werden:
- Alle Dateien der Logger können in einem Diagramm zusammengefasst werden, um die Unterschiede an den verschiedenen Orten in der Kammer darzustellen. Oder ein sog. Rohdaten“-Ausdruck aller Messwerte

Quellenverzeichnis:

- 1 U.S. Pharmacopeia: Good Storage and Shipping Practices <1079> USP 32-NF 27
- 2 MHRA: Rules and Guidance for Pharmaceutical Manufacturers and Distributors, 2007.
- 3 Health Canada (Guide-0069) Guidelines for Temperature Control of Drug Products During Storage and Transportation
- 4 EU European Commission Annex 15 Guide to Good Manufacturing Practices
- 5 FDA CFR 21 211.142

mit den zugehörigen Zeitpunkten und Daten kann erstellt werden, um das vorstehend genannte Diagramm zu untermauern.

- Oder die Daten werden in das Excel-Format exportiert, um für weitere Berichte zur Verfügung zu stehen.
- Wichtig im Bericht ist die Zuordnung der gemessenen Maximal-, Minimal- und Durchschnittstemperatur zu jeder Datenloggerposition. In bestimmten Fällen ist es auch hilfreich, die mittlere kinetische Temperatur (MKT) jeder Position einzubeziehen. Diese Information dient der Identifikation von Hot- oder Cold-Spots in einer Kammer, da es sich dabei um Orte handelt, an denen Sensoren für eine kontinuierliche Überwachung und zur Alarmgenerierung positioniert werden sollten⁽³⁾.