

Gefriertrocknung - Shelf-Mapping

Pharma
Mai 2021

Warum sind Shelf-Mappings wichtig?

Die Shelf-Temperatur einer Gefriertrocknungsanlage ist ein wichtiger Prozessparameter, der sich direkt auf die Produktqualität auswirkt. Umso entscheidender ist es, diesen kritischen Wert zu messen und zu kontrollieren. Die Sicherstellung einer gleichmäßigen Temperaturverteilung auf den Shelves des Gefriertrockners gewährleistet konstante Trocknungsraten für alle Produkte. Daher ist es wichtig, die Wärmezufuhr zu kontrollieren, um eine optimale Prozess-temperatur während des gesamten Zyklus sicherzustellen.

Sicherung der Produktqualität

Im Allgemeinen führt eine zu hohe Probentemperatur zu einer Rückschmelzung und zu niedrige Temperaturen können den Prozess unnötig verlängern und dadurch vermeidbare Kosten verursachen. Die richtige Kühlung kann den Prozess daher enorm beschleunigen, während schon die geringste Überhitzung das Produkt zerstört. In diesem Application Note stellen wir die Richtlinien und Normen für das Shelf-Mapping von Gefriertrocknungsanlagen vor und geben Ihnen zudem eine Empfehlung, mit welchem Messequipment Sie die bestmöglichen Ergebnisse erzielen können.



Normen und Richtlinien

Die **Norm 13408-3** (Aseptische Herstellung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge - Teil 3: Gefriertrocknung) beschreibt in Abschnitt 8.4.11 die Durchführung von Temperaturverteilungsmessungen:

- Es sind Untersuchungen zur Verteilung der Stellflächentemperatur durchzuführen, um die Schwankungen innerhalb einer Stellfläche und zwischen den Stellflächen zu ermitteln und die Übereinstimmung mit der Spezifikation nachzuweisen.
- Diese Untersuchungen sollten innerhalb der Kammer bei atmosphärischem Druck durchgeführt werden und einen Temperaturbereich umfassen, der sowohl die Erwärmungs- als auch die Abkühlphasen berücksichtigt.
- Die Anzahl der eingesetzten Temperaturmessfühler ist festzulegen.

Diese ungenaue Beschreibung des Verfahrens in dieser Norm wirft bei Betreibern von Gefriertrocknungsanlagen und QS-Abteilungen schnell Fragen auf.

Herausforderungen beim Temperaturmapping

Die Messung der Oberflächentemperatur während des Betriebes eines Gefriertrockners kann herausfordernd sein. Aufgrund des hohen Vakuums gibt es einen großen Wärmewiderstand, bei dem die meiste Energie durch Strahlung und kaum durch Konvektion übertragen wird. Dies macht die Verwendung herkömmlicher Kontaktsensoren problematisch, außer sie sind speziell für diesen Zweck konzipiert.



Kontaktieren Sie uns für weitere Informationen über die **Datenlogger für Gefriertrocknungsprozesse** oder um die für Sie passendste Lösung zu finden:

ellab.de • germany@ellab.com



APPLICATION NOTE

Gefriertrocknung - Shelf-Mapping

Empfohlene Anforderungen an das Messequipment

- Nichtleitende, minimal invasive und flexible Sensoren mit einer einzigen Messspitze, die direkten Kontakt zur Oberfläche hat
- Die Temperatursensoren sollten an [kabellose Datenlogger](#) angeschlossen werden, da das Einführen von Sensoren von außen die Integrität der vakuumversiegelten Kammer gefährden kann
- Das ideale kabellose Datenloggersystem sollte kleine, austauschbare Thermoelement-Sensoren verwenden, die direkten Kontakt zur Oberfläche des Shelves haben, um eine optimale Wärmeübertragung sicherzustellen
- Auch die Datenlogger sollten möglichst klein sein und sowohl in der Höhe als auch im Durchmesser zu den Vials passen, sodass diese ideal für Systeme mit automatischer Be- und Entladung geeignet sind
- Die Datenlogger müssen im Temperaturbereich von -60 bis +60 °C und bei einem Druck von nur 0,001 hPa arbeiten können
- Die Datenlogger müssen mehrere Tage lang unbeaufsichtigt arbeiten, um die typische Dauer von Gefriertrocknungszyklen abzudecken und dabei Daten in Echtzeit messen, speichern und anzeigen können
- Die Datenlogger sollten idealerweise in der Lage sein, sowohl die Proben temperatur als auch die Shelf-Temperatur zu messen

• Kammer-Bedingungen

Messungen bei Umgebungsdruck oder Vakuum

• Temperaturbereich

Festgelegte(r) Temperatur(bereich) des Prozesses

• Temperatur-Genauigkeit

Messung der realen Shelf-Temperatur oder der relativen (und reproduzierbaren) Temperatur

Bei der Analyse der Ergebnisse wurde deutlich, dass es viele individuelle Ansätze gibt, von minimalen Übersichten bis hin zu recht fortgeschrittenen theoretischen Überlegungen.

Unsere Umfrage führte zu folgendem Fazit:

- Ein kompletter Shelf-Mapping-Prozess umfasst sowohl Umgebungsdruck als auch Vakuum
- Der typische Temperaturbereich liegt zwischen -60 und +60 °C
- Die Produkte werden auf allen Shelves platziert und nehmen die gesamte Regalfläche ein
- Die Messung der Temperatur in Echtzeit ist entscheidend, um die maximale Sublimationsrate zu ermitteln und eine Rückschmelzung zu vermeiden

Wie man Shelf-Mappings durchführt

Wenn man sich die ISO 13408-3-Norm ansieht, wird klar, dass sie nur wenige Informationen darüber liefert, wie genau man ein Shelf-Mapping durchführt. Daher haben wir unsere eigene Studie durchgeführt, um die besten Methoden und SOP's (Standard Operation Procedures) zu ermitteln, indem wir Betreiber und QS-Mitarbeiter nach ihrer empfohlenen Vorgehensweise gefragt haben.

Wir haben unsere Umfrage in 5 Gruppen unterteilt:

- **Muster der Messverteilung**
Anzahl der Messpunkte und deren Positionen auf jedem Shelf sowie Anzahl der Shelves
- **Beladung der Shelves**
Messungen an beladenen oder leeren Shelves



Auf der Grundlage dieser Studienergebnisse haben wir folgende Empfehlungen:

- Es sollten 5 Messpunkte pro Shelf positioniert werden. Einen in jeder Ecke und einen in der Mitte
- Die Messungen sollten auf allen Shelves stattfinden, um die tatsächlichen Bedingungen zu messen und die Sicherheitsmarge für die gesamte Ladung vollständig zu bewerten

Kontaktieren Sie uns für weitere Informationen über die **Datenlogger für Gefriertrocknungsprozesse** oder um die für Sie passendste Lösung zu finden:

ellab.de • germany@ellab.com

APPLICATION NOTE

Gefriertrocknung - Shelf-Mapping

- Die Messungen sollten sowohl an voll beladenen als auch an leeren Shelves durchgeführt werden, da beide Szenarien wichtige Informationen über das Verhalten der Regalkonfigurationen mit und ohne Beladung liefern
- Während der Messung sollte die Kammer bei Temperaturen in der Kühlphase unter Umgebungsdruck stehen – und bei Temperaturen in der Heizphase unter Vakuum, um widerzuspiegeln, wie der Gefriertrockner in der Praxis eingesetzt wird
- Die Temperatureinstellungen während des Mappings der Kühlphase sollten den gesamten Bereich abdecken oder gar überschreiten. Von der Umgebungstemperatur bis zum tiefsten Gefrierpunkt (deutlich unter dem eutektischen Punkt) – zum Beispiel in 20 °C Schritten
- Die Temperatureinstellungen während des Mappings der Heizphase sollten ebenfalls den gesamten Bereich abdecken oder überschreiten. Vom niedrigsten Gefrierpunkt bis zur höchsten akzeptablen Temperatur während der Nach Trocknung – ebenfalls zum Beispiel in 20 °C Schritten
- Die Shelf-Temperatur sollte mit der größtmöglichen Genauigkeit gemessen werden, um das Produkt auf optimale Temperaturen für eine schnelle Sublimation zu bringen und gleichzeitig die Chargen-Sicherheit zu gewährleisten

Beispiel eines optimalen Shelf-Mappings

Für ein pharmazeutisches Unternehmen, das ein Produkt in Vials gefriertrocknet, mit:

- Einem Gefriertrockner mit 10 Shelves
- Einer Einfriertemperatur von -15 °C
- Einer maximal zulässigen Shelf-Temperatur während der Sekundärtrocknung von +35 °C

Die einzelnen Schritte sehen wie folgt aus:

- 50 Datenlogger (10 x 5) messen die Shelf-Temperatur in allen 4 Ecken und in der Mitte aller 10 Shelves bei +25 (Umgebungstemperatur), 0 und -20 °C bei atmosphärischem Druck
- 50 Datenlogger (10 x 5), die die Shelf-Temperatur in allen 4 Ecken und in der Mitte aller 10 Shelves bei -20, 0, +20 und +40 °C unter Vakuum messen

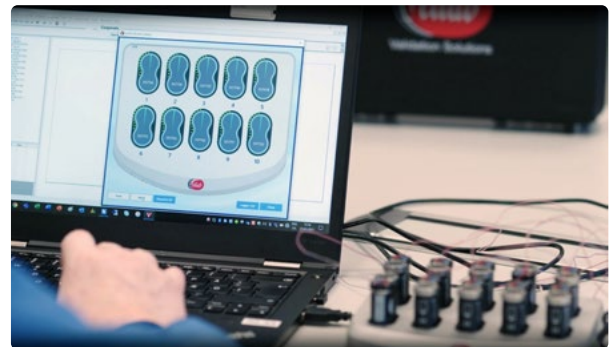
Die Temperaturschwankungen in einem Shelf und zwischen mehreren Shelves bei jeder Temperatur (insgesamt 7 Studien) werden berechnet und mit den Spezifikationen des Herstellers verglichen, um festzustellen, ob diese eingehalten wurden.

Ellabs LyoPro als optimale Lösung

Für das Shelf-Mapping, die Chargenkontrolle und die Validierung von Gefriertrocknern hat Ellab das [kabellose Datenloggersystem TrackSense LyoPro](#) entwickelt.

Die [LyoPro Datenlogger](#) sind speziell für die Gefriertrocknung konzipiert:

- Ultradünne, austauschbare Thermoelement-Sensoren
- Hochpräzise Messungen im Bereich von -60 bis +60 °C
- Live angezeigte sowie gespeicherte Daten
- Möglichkeit, über 100 Datenlogger in einer einzigen Studie zu verwenden
- Kleine Datenlogger in der Größe von Standard-Vials, anpassbar für jede andere Vial-Größe
- [Software mit Möglichkeit der On-Site Kalibrierung](#)
- Und vieles mehr...



Kontaktpucks für die Oberflächentemperatur-Messung

Zusätzlich bietet Ellab eine Reihe von Kontaktpucks an. Auf diese Weise erhalten Sie eine präzise Abbildung der Shelf-Temperatur.

- Leicht reproduzierbar für konsistente und genaue Messungen
- Hervorragende Leistung sowohl im Vakuum als auch bei Umgebungsbedingungen
- Keine sperrigen, selbstgebaute Alternativen nötig



Kontaktieren Sie uns für weitere Informationen über die **Datenlogger für Gefriertrocknungsprozesse** oder um die für Sie passendste Lösung zu finden:

ellab.de • germany@ellab.com