

# Grünes Licht für sicheres Wägen

## Warum Sie dieses White Paper lesen sollten

Die neuen Analysenwaagen der Excellence Plus-Serie von METTLER TOLEDO zeigen mit einer grünen Statusleuchte an, dass alle für präzises und sicheres Wägen erforderlichen Anforderungen in einem GMP-regulierten (Good Manufacturing Practice) Labor erfüllt sind und die Waage einsatzbereit ist. Ist eine der Anforderungen nicht erfüllt, wechselt das Statuslicht auf Gelb, um den Bediener zu warnen und anzuzeigen, dass er weiterhin sicher wägen kann. Schaltet das Licht hingegen auf Rot, darf die Waage nicht mehr verwendet werden. Sobald das Problem behoben ist, erhält der Analyst grünes Licht für den Wägeprozess.

Mit diesen neuen Waagenfunktionen können regulierte Labors gewährleisten, dass sie jederzeit die Kontrolle über ihre Wägeprozesse haben. Noch wichtiger ist jedoch, dass sie Wägefehler vermeiden, die zu OOS-, OOT- oder OOE-Resultaten (Out-of-Specification, Out-of-Trend, Out-of-Expectation) führen können. Mit diesen Analysenwaagen können Sie Zeit und Arbeit sparen, indem Sie Labornachforschungen infolge unsachgemässer Verfahren vermeiden.

### Inhalt

Zielgruppe	2
Warum ist dieses White Paper wichtig?	2
Analysenwaagen aus regulatorischer Perspektive	3
Ein Kontrolleur kündigt eine Überprüfung an	5
Definition von Prüfungsansätzen	5
Ablauf von Betriebsprüfungen	5
Analysenwaagen aus regulatorischer Perspektive	8
Beschreibung der Statuslichtfunktion	8
LevelControl	8
Falsch positionierte Waagschale	9
Interne Justierung: proFACT und proFACT Advanced	9
TestManager™	11
Schlussfolgerung	12
Literaturhinweise	13

## Zielgruppe

Dieses White Paper richtet sich an Wissenschaftler und Fachleute, die in regulierten Labors der Pharmabranche oder in Unternehmen in diesem Geschäftsbereich arbeiten und mit der Analyse und Qualitätskontrolle befasst sind.

## Warum ist dieses White Paper wichtig?

Analysenwaagen sind das Herz praktisch aller quantitativen Analysen, die in regulierten GxP-Laboreinrichtungen durchgeführt werden. Genaues Wägen ist eine wesentliche Voraussetzung für die nachfolgende Schritte im Labor:

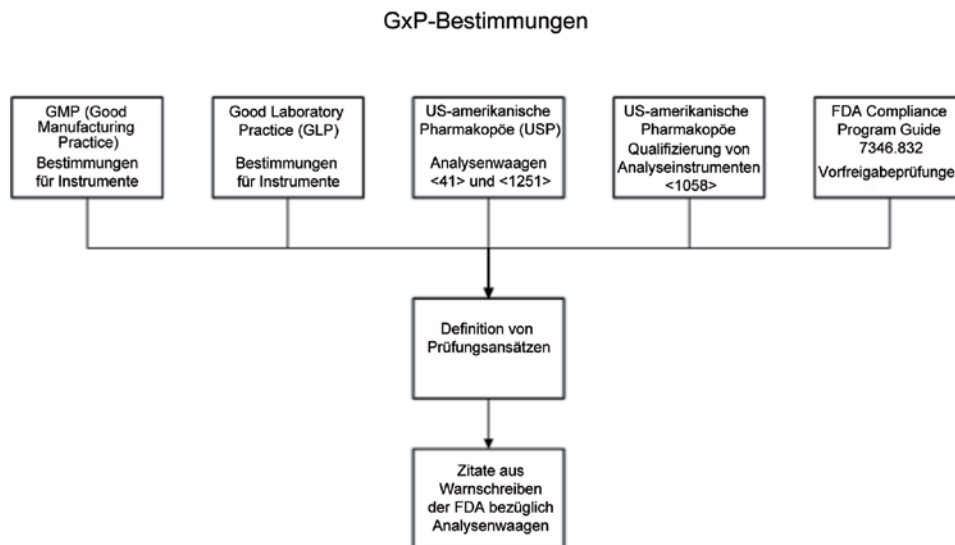
- Vorbereitung von Referenzstandards für Analysen
- Nehmen von Proben-Aliquoten für die Analyse
- Vorbereitung von Lösungen, Puffern und mobilen HPLC-Phasen

Aus diesem Grund ist eine Kontrolle der in diesen Labors eingesetzten Analysenwaagen erforderlich, da sie die Grundvoraussetzung belastbarer wissenschaftlicher Analysen bilden. Treten an der Analysenwaage Probleme auf oder wird sie falsch bedient, hat dies grosse Auswirkungen auf die gesamte Laborarbeit.

# Analysenwaagen aus regulatorischer Perspektive

In diesem Kapitel befassen wir uns mit den anwendbaren Abschnitten der GMP- und GLP-Bestimmungen, den allgemeinen Kapiteln der US-amerikanischen Pharmakopöe (United States Pharmacopoeia, USP) zu Analysenwaagen und mit dem Compliance Program Guide 7346.832 der FDA für Vorfreigabeproofungen (Pre-Approval Inspections, PAI). Ziel ist es, die regulatorischen Anforderungen für Analysenwaagen zu bestimmen und Ansätze zu entwickeln, die Sie im Falle einer Überprüfung verfolgen können. Eine Übersicht über diesen Abschnitt ist in Abbildung 1 dargestellt. Darauf folgt eine Diskussion einiger Zitate aus Warnschreiben der FDA. Diese Warnschreiben wurden an Labors versandt, die geltende Bestimmungen für Analysenwaagen nicht erfüllt haben.

Abbildung 1: Auf Analysenwaagen anwendbare GxP-Bestimmungen



GMP- und GLP-Bestimmungen für Instrumente: In den GMP-Bestimmungen für die USA [Ref. 1, 2] und in den GLP-Bestimmungen für die USA, die OECD und Japan [Ref. 3, 4 und 5] werden Analysenwaagen als Instrument, Gerät oder Apparat beschrieben. Zusammenfassend sehen diese Bestimmungen vor, dass ein Instrument für den vorgesehenen Zweck geeignet, an einem geeigneten Platz positioniert und angemessen dimensioniert sein muss und dass eine Prüfung aller durchgeführten Berechnungen erforderlich ist.

Im Gegensatz dazu sind in den GMP-Richtlinien der EU zwei spezielle Anforderungen für Waagen definiert: Sie müssen einen geeigneten Betriebsbereich und eine ausreichende Präzision bieten und ausserdem in definierten Intervallen kalibriert werden. Die Massnahmen sind entsprechend zu dokumentieren [Ref. 6].

**GMP-Bestimmungen für Laborkontrollen und Protokolle:** Im Abschnitt zu Laborkontrollen der US-amerikanischen GMP-Richtlinien [Ref. 7, 8] ist festgelegt, dass QK-Labors wissenschaftlich fundierte Spezifikationen und Prüfverfahren für die Qualifikation und Kalibrierung von Analysenwaagen festlegen müssen. Besteht eine Waage eine Prüfung nicht, darf sie erst dann wieder verwendet werden, wenn das Problem identifiziert und behoben wurde.

Im Abschnitt zu Laborprotokollen [Ref. 9, 10] ist festgelegt, dass vollständige Daten aus allen Prüfungen abgeleitet werden müssen, die in die Freigabeproofung involviert waren, einschliesslich Gewicht der genommenen Probe und mithilfe der Daten durchgeführte Berechnungen. Darüber hinaus sind vollständige Protokolle über die im Labor vorbereiteten Referenzstandards, Reagenzien und Standardlösungen zu führen, die bei der Prüfung verwendet wurden, beispielsweise Vorbereitung von HPLC-Standards oder mobilen Phasen. Die in der EU geltenden GMP-Bestimmungen für Laborprüfungen sind einfacher, unterscheiden sich im Wesentlichen jedoch nicht.

Sowohl das GMP-Kapitel 4 für die EU [Ref. 11] als auch die GMP-Richtlinien für die USA [Ref. 12] legen fest, dass die Verwendung eines Instruments sowie Kalibrierungen und Wartungsmassnahmen in chronologischer Reihenfolge in einem Waagenprotokoll erfasst werden müssen. Dabei sind Informationen wie Datum und ID der Person zu erfassen, die diese Aufgaben ausführt.

**Allgemeine Kapitel zu Analysenwaagen der US-amerikanischen Pharmakopöe:** Während die GXP-Bestimmungen sich auf die Produktionsausstattung im Allgemeinen beziehen, sind in der US-amerikanischen Pharmakopöe (USP) detaillierte Anforderungen für Analysenwaagen definiert. Für Analysenwaagen gibt es drei allgemeine Kapitel, die anwendbar sind:

- <41> Waagen
- <1251> Wägen mit Analysenwaagen
- <1058> Qualifizierung von Analyseinstrumenten

In der USP wird das vorhandene allgemeine Kapitel <41> zum Wägen auf Waagen durch zwei neue allgemeine Kapitel ersetzt. Die überarbeitete Version des Kapitels <41> heisst jetzt „Waagen“ und der Titel des neuen Kapitels <1251> lautet „Wägen auf einer Analysenwaage“ [Ref. 13, 14]. Dies entspricht dem neuen Ansatz der USP. Bei der Überarbeitung allgemeiner Kapitel werden diese in ein Kapitel zu obligatorischen Prüfungen (Nummer kleiner als <1000>) und in ein Kapitel mit allgemeinen Informationen (Nummern von <1000> bis <1999>) aufgeteilt, um die praktische Anwendung zu erleichtern.

Das überarbeitete USP-Kapitel <41> ist das kürzeste Kapitel in der Pharmakopöe und schreibt vor, dass für genaues Wägen eine kalibrierte Waage erforderlich ist, die alle in Bezug auf Wiederholbarkeit und Genauigkeit definierten Anforderungen erfüllt. Die Wiederholbarkeit muss mit mindestens zehn Bestimmungen eines Prüfgewichts im Bereich der Waagenkapazität geprüft werden. Das minimale Probengewicht lässt sich aus dem ermittelten Wiederholbarkeitswert berechnen, wenn ein Gewicht verwendet wurde, das maximal 5 % der Waagenkapazität entsprach. Das allgemeine Kapitel legt des Weiteren fest, dass Analysenwaagen bei der Installation und vor der Inbetriebnahme kalibriert werden müssen.

Das Kapitel <1058> der USP zum Thema „Qualifizierung von Analyseinstrumenten“ [Ref. 15] bietet eine Übersicht über die Qualifizierung von Instrumenten und computerbasierten Laborsystemen. Ausführliche Informationen über die zu qualifizierenden Parameter sind jedoch in dem neuen Entwurf des Kapitels <1251> der USP enthalten [Ref.14]. Das USP-Kapitel <1251> enthält Abschnitte für die Qualifizierung (der gesamte Prozess umfasst die Bereiche Designqualifizierung (DQ), Installationsqualifizierung (IQ), operative Qualifizierung (OQ) und Leistungsqualifizierung (PQ)) sowie Abschnitte zu Waagenprüfungen und Mindesteinwaagen sowie Good Practices zum Wägen der unterschiedlichsten Probenotypen [Ref. 14].

**Compliance Policy Guide 7346.832 (Pre-Approval Inspections):** Seit dem Betrugsfall in den Able Laboratories im Jahr 2005 [Ref. 16] hat die FDA eine wachsende Zahl von Datenmanipulationen und Betrügereien festgestellt, sodass 2012 neue Richtlinien für Kontrolleure erlassen wurden. Der CPG 7346.832 (Compliance Program Guide, Leitfaden für das Konformitätsprogramm) für Vorfreigabeprüfungen [Ref. 17] legt drei Ziele fest. Das letzte dieser Ziele ist die Kontrolle der Datenintegrität und konzentriert sich direkt auf das Labor. Folgendes Ziel wird definiert:

Kontrolle der papierbasierten und elektronischen Rohdaten für die Authentifizierung der im CMC-Abschnitt der Anwendung übergebenen Daten. Sicherstellen, dass alle relevanten Daten (z. B. Stabilität, Biochargendaten) im CMC-Abschnitt übergeben wurden, sodass CDER-Produktprüfer die Gewissheit hat, dass diese vollständig und genau sind.

Erreicht wird dieses Ziel durch die Überprüfung der Laborprotokolle und der papierbasierten und elektronischen Aufzeichnungen und indem sichergestellt wird, dass die enthaltenen Informationen logisch sind und nicht manipuliert wurden. Der Leitfaden für das Konformitätsprogramm (CPG) enthält detailliertere Informationen:

Bei der Überprüfung sind papierbasierte und elektronische Rohdaten zu vergleichen, wie Chromatogramme, Spektrogramme, Laborbücher von Analysten sowie weitere Laborinformationen mit den zusammenfassenden Daten im CMC-Abschnitt. **Aus den Rohdaten sollte erkennbar sein, dass die in der Anwendung verwendeten Daten/Informationen vollständig sind und eine objektive Analyse ermöglichen, indem sie die gesamte Bandbreite der Daten/Informationen für die Komponente oder das Endprodukt widerspiegeln.** Zu den Beispielen für eine mangelnde Kontextintegrität zählt, dass die nicht erfolgte Weitergabe relevanter Daten wissenschaftlich nicht gerechtfertigt werden kann, wie abweichende Prüfergebnisse oder fehlende Daten in einem übergebenen Chromatographieverfahren, was nahelegt, dass die Komponenten, Prozesse und Endprodukte nicht vollständig oder genau aufgezeichnet wurden.

Somit besteht für Labors die gesetzliche Verpflichtung, vollständige Analyseprotokolle zu führen, um Vorfrequenzprüfungen und Produktanalysen gleichermaßen zu unterstützen.

## Ein Kontrolleur kündigt eine Überprüfung an

Mit Sicherheit erfolgt in einem Labor, das GxP-Anforderungen erfüllen muss, irgendwann eine Kontrolle durch behördliche Stellen. Bei den Prüfungen kann es sich um regelmässige oder geplante Betriebsbesuche, untersuchungsspezifische Besuche, Vorfrequenzprüfungen oder um unangekündigte Besuche aufgrund bestimmter Ursachen handeln. Die Prüfung kann abhängig von der Branche und dem Verkaufsmarkt der Produkte durch eine einzelne behördliche Stelle oder durch mehrere Behörden oder Institutionen erfolgen. Des Weiteren führen lokale Betriebsmitarbeiter oder Drittanbieter interne Kontrollen durch, wenn das Labor ein Auftragsforschungsinstitut ist oder einem Auftragsfertigungsunternehmen angehört.

Seit der Einführung des Post 483-Untersuchungsprogramms [Ref. 18] durch die FDA im Jahr 2009 ist es jedoch unbedingt erforderlich, sich auf Kontrollen einzustellen. Dieses Programm sieht vor, dass das Labor alle bei 483 -Prüfungen festgestellten Probleme oder Mängel innerhalb von 15 Arbeitstagen nach der Kontrolle bestätigen und zustimmen muss, diese zu beseitigen.

## Definition von Prüfungsansätzen

Aus den zuvor beschriebenen Bestimmungen können wir die folgenden Prüfpunkte eines Kontrolleurs für eine Analysenwaage ableiten:

- Die Analysenwaage muss entsprechend den Spezifikationen spezifiziert, installiert und qualifiziert sein und es muss eine angemessene Qualifizierungsdokumentation zur Verfügung stehen.
- Die Waage muss bei der Installation und anschliessend in definierten Intervallen kalibriert werden, um ihre Genauigkeit und die Einhaltung der Betriebstoleranzen sicherzustellen. Für diese Kalibrierungen müssen Aufzeichnungen geführt werden.
- Die Spezifikationen und Prozesse für Analysenwaagen müssen wissenschaftlich fundiert sein.
- Analysenwaagen, die eine Kalibrierungsprüfung nicht bestehen, dürfen bis zur Lösung des Problems nicht mehr verwendet werden.
- Alle Wartungs- und Reparaturmassnahmen sind zu erfassen und zu dokumentieren.
- Das Labor muss ein Verwendungsprotokoll führen, aus dem in chronologischer Reihenfolge hervorgeht, wann die Waage zum Wägen welcher Substanzen verwendet wurde.

## Ablauf von Betriebsprüfungen

Womit müssen Sie als Besitzer einer Analysenwaage rechnen, wenn ein Kontrolleur seinen Besuch in Ihrem Labor ankündigt? Normalerweise beginnen die Kontrolleure mit dem pharmazeutischen Qualitätssystem Ihrer Organisation, bevor sie sich Bereichen wie Dokumentationsverwaltung, Schulungsunterlagen, Richtlinien, Verfahren und Verwaltung von Abweichungen zuwenden. Nach der Prüfung des Qualitätssystems richtet sich der

Fokus auf das Labor. Ein Kontrolleur prüft Ihr Labor gegen die GMP-Bestimmungen und die Anforderungen der Pharmakopöe. Die wichtigsten Bereiche sind im vorherigen Abschnitt beschrieben und können als Checkliste für Kontrollen verwendet werden.

Da eine Analysenwaage in allen regulierten Labors das Herz der quantitativen Analyse bildet, kann der Prüfumfang sehr gross sein. Zunächst kann der Kontrolleur wie folgt fragen, ob die Waage kontrolliert, qualifiziert, kalibriert und gewartet wird:

- Wie wurde die Analysenwaage installiert? Die Antwort findet der Kontrolleur meist in den DQ-, IQ- und OQ-Dokumenten des Instruments.
- Wie wurde die Analysenwaage während ihrer Verwendung kalibriert? Dazu überprüft der Kontrolleur die Protokolle für externe Kalibrierungen mit Referenzgewichten, Protokolle für Routineprüfungen und die Informationen zur internen Waagenjustierung.
- Wie erfolgen Wartung und Reparatur der Analysenwaage? Um diese Frage zu beantworten, prüft der Kontrolleur die Wartungsunterlagen, um sich über die ausreichende Kontrolle zu vergewissern.

Normalerweise beginnt ein Kontrolleur mit dem Analyseabschnitt der Chargenprotokolle oder indem er ein Element aus dem Waagenprotokoll auswählt und die Prüfung von hier aus durchführt und zurückverfolgt, wie das Gewicht eines Referenzstandards vorbereitet, etikettiert, gelagert und verwendet wurde. Dazu zählt auch die Vorbereitung einer Lösung, einschliesslich Kennzeichnung, Lagerbedingungen und das bei der Herstellung erfasste Ablaufdatum. Die Prüfung kann jedoch auch ausgedehnt werden auf die Verwendung der Lösung bei der Analyse unterschiedlicher Produktchargen oder die Verwendung in einer Untersuchung sowie auf die Entsorgung der Lösung, wenn das Ablaufdatum erreicht wurde. Ein weiterer Ansatz besteht darin, zu bestimmen, wie eine Probe analysiert und ob das Aliquot-Gewicht zur Berechnung des gemeldeten Resultats herangezogen wurde.

## Zitate aus Warnschreiben

Leider mussten die FDA-Kontrolleure feststellen, dass manche Labors über keinen geeigneten Ansatz verfügen, um die Konformität ihrer Analysenwaagen zu gewährleisten, wie den folgenden Auszügen aus entsprechenden Warnschreiben zu entnehmen ist.

**Zitat 1 aus Warnschreiben:** Das Fehlen von Kalibrier- und Einsatzprotokollen für die Geräteverwendung stellt einen schwerwiegenden Mangel dar, der entsprechend dem ersten Zitat einen Schatten auf die gesamte Laborarbeit wirft:

Mit Ihrer Antwort sichern Sie zu, dass Sie **Kalibrierprogramme für Instrumente und Autoklaven implementieren und für Ihre Waagen und pH-Messgeräte** Protokolle verwenden werden. Ihre Antwort ist unzureichend, da sie keine Überprüfung des Kalibrierstatus aller Geräte und Instrumente umfasst, die für die Produktion oder Kontrolle aktiver pharmazeutischer Wirkstoffe (API) für den US-amerikanischen Markt verwendet werden.

(FDA-Warnschreiben, März 2012)

Da wir in einer systembasierten Umgebung arbeiten, wirkt sich ein Problem mit einem Instrument auf das gesamte Labor aus.

**Zitat 2 aus Warnschreiben:** Selbst wenn ein Labor seine Waagen mit externen Gewichten kalibriert, ist es nicht sinnvoll, lediglich die Resultate jeder Wägung aufzuschreiben. Die Werte müssen mit Spezifikationen verglichen werden, um zu prüfen, ob die Waage innerhalb der vordefinierten Toleranzen arbeitet.

Unser Prüfer hat Ihre Unterlagen der letzten **jährlichen Kalibrierung für <redigiert> für Waagen kontrolliert und festgestellt, dass die angegebenen Toleranzen nicht eingehalten wurden.**

(FDA-Warnschreiben, September 2011)

Wenn die Resultate ausserhalb der festgelegten Toleranz liegen, darf die Analysenwaage nicht verwendet werden. Darüber hinaus ist die Abweichung zu dokumentieren, zu untersuchen und zu beheben. Bei der Prüfung müssen Sie wissen, wie viele Produktchargen analysiert wurden, seit die Waage die Toleranz nicht mehr einhält, und welche Auswirkung dieser Fehler auf die Freigabe jeder Charge hat.

**Zitat 3 aus Warnschreiben:** Selbst wenn Sie Kalibrierprüfungen durchführen, kann es sein, dass diese nicht ausreichend oder geeignet sind. Denken Sie daran, dass eine Analysenwaage einen Betriebsbereich besitzt, der überprüft werden muss, um die ordnungsgemässe Funktion der Waage sicherzustellen. Diese Prüfung ist am oberen und unteren Ende des Betriebsbereichs erforderlich, sodass die ordnungsgemässe Funktion über den gesamten Bereich gewährleistet werden kann. Die Prüfung mit nur einem Gewicht ist nicht ausreichend, wie das folgende Zitat belegt:

Sie haben die Anforderungen zur Kalibrierung von kritischen Wägemessinstrumenten für die Qualitätskontrolle von aktiven pharmazeutischen Inhaltsstoffen entsprechend schriftlichen Verfahren und einem definierten Zeitplan nicht erfüllt. Beispielsweise **führte Ihr Unternehmen keine ordnungsgemässe Kalibrierung der Waage innerhalb des vorgesehenen Anwendungsbereichs durch. Obwohl die Waage für 500 mg (0,5 g) kalibriert und täglich mit 100 mg (0,1 g) überprüft wurde, haben Sie die Waage mehrfach zum Bestimmen von Laborprobengewichten mit nur 10 mg (0,01 g) verwendet.**  
(FDA-Warnschreiben, April 2011)

Diese Botschaft ist klar: Die Interpolation in einem Bereich ist akzeptabel, die Extrapolation aus einem einzelnen Wert hingegen nicht. Aus diesem Grund ist es erforderlich, bei der Designqualifizierung [Ref. 15] den Betriebsbereich zu definieren und diesen durch die Funktionsqualifizierung mit dem Anwendungsbereich der Analysenwaage zu verbinden.

**Zitat 4 aus Warnschreiben:** Darüber hinaus sehen die USP-Anforderungen <41> für Analysenwaagen die Bestimmung einer Mindesteinwaage vor, um sicherzustellen, dass die Waagen nicht ausserhalb des Betriebsbereichs verwendet werden. Dies ist das Argument des Zusammenhangs von Ablesbarkeit (die Waage zeigt vier Dezimalstellen an) und Genauigkeit (doch wie nah liegt das tatsächliche Resultat an den 10 mg?).

Sie haben die Anforderungen an ein geeignetes Funktionsqualifizierungsprogramm für QK-Laborinstrumente nicht erfüllt. **Sie führen bei Ihren Analysenwaagen keine ausreichende Prüfung der Mindesteinwaage, der Messunsicherheit und des Drift-Wertes durch.**  
(FDA-Warnschreiben, Oktober 2010)

**Zusammenfassung:** Es ist immer einfacher und billiger, die Konformität sicherzustellen, als die Folgen einer fehlenden Konformität tragen und Fehler beseitigen zu müssen. Die Gewährleistung der Konformität entspricht darüber hinaus den wissenschaftlichen Grundregeln [Ref. 7, 15] und den Good Weighing Practice-Anforderungen [Ref. 19].

Kommen wir auf die Laborüberprüfung und die Konformitätsrichtlinie 7346.832 [Ref. 17] zurück:

Bei der Überprüfung sind papierbasierte und elektronische Rohdaten zu vergleichen, wie Chromatogramme, Spektrogramme, Laborbücher von Analysten sowie weitere Laborinformationen mit den zusammenfassenden Daten im CMC-Abschnitt. **Aus den Rohdaten sollte erkennbar sein, dass die in der Anwendung verwendeten Daten/Informationen vollständig sind und eine objektive Analyse ermöglichen, indem sie die gesamte Bandbreite der Daten/Informationen für die Komponente oder das Endprodukt widerspiegeln.** Zu den Beispielen für eine mangelnde Kontextintegrität zählt, dass die nicht erfolgte Weitergabe relevanter Daten wissenschaftlich nicht gerechtfertigt werden kann, wie abweichende Prüfergebnisse oder fehlende Daten in einem übergebenen Chromatographieverfahren, was nahelegt, dass die Komponenten, Prozesse und Endprodukte nicht vollständig oder genau aufgezeichnet wurden.

Bei einer Überprüfung besteht der wichtigste Punkt darin, gegenüber dem Kontrolleur den Nachweis einer vollständigen Kontrolle erbringen zu können. Sie erreichen dies, indem Sie Ihre Konformität mit geltenden Bestimmungen und Ihren eigenen Verfahren demonstrieren, die Vollständigkeit Ihrer Laboraufzeichnungen nachweisen und die Integrität der Daten belegen.

## Analysenwaagen aus regulatorischer Perspektive

Wie können die neuen Analysenwaagen von METTLER TOLEDO Ihnen bei der Qualitätskontrolle und der Konformität mit regulatorischen Anforderungen helfen?

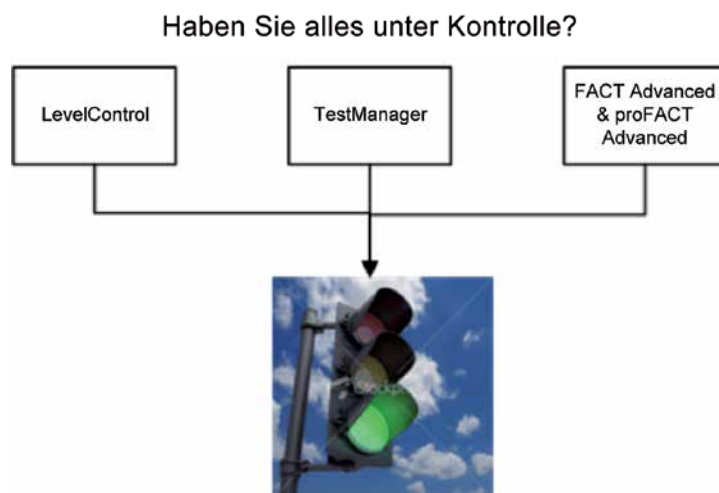
### Beschreibung der Statuslichtfunktion

Die Antwort ist ganz einfach. Im Terminal der neuen XPE/XSE-Analysenwaagen der Excellence-Serie ist ein Statuslicht integriert. Dieses zeigt an, ob alle Parameter der Good Weighing Practice innerhalb der akzeptablen Bereiche liegen. Ist dies nicht der Fall, wird der Bediener darüber informiert, dass die Waage nicht einsatzbereit ist. Das Statuslicht basiert auf dem Prinzip einer Verkehrsampel:

- Rot weist auf einen Fehler hin. Die Waage darf nicht verwendet werden, bis der Fehler behoben wurde.
- Gelb zeigt eine Warnung an, beispielsweise wenn die TestManager-Funktion eine Prüfung der Waage ausgelöst hat oder Sie in der Frist arbeiten, die vor einer Neukalibrierung eingeräumt wird. Die Waage kann in diesem Fall weiter verwendet werden.
- Grün zeigt an, dass die Waage einsatzbereit ist. Es wurden keine Probleme festgestellt und Sie können den Wägeprozess durchführen.

Die mit dem Statuslicht verbundenen Sicherheitsfunktionen gewährleisten die Genauigkeit und Präzision der Messung. Diese Funktionen sind in Abbildung 2 dargestellt und werden im Folgenden ausführlicher behandelt.

**Abbildung 2: Mit dem Statuslicht verbundene Waagenfaktoren**



### LevelControl

Eine nivellierte Waage ist eine grundsätzliche Voraussetzung für genaues Wägen, insbesondere beim Wägen von kleinen Probenmengen oder Referenzstandards. Normalerweise befindet sich auf der Rückseite einer Analysenwaage eine Nivellierkontrolle. Dort ist sie jedoch schlecht zu sehen, insbesondere wenn sich die Waage in einem Abzugsschrank befindet oder der Platz beschränkt ist. In vielen Labors muss die Waage und der umgebende Bereich routinemässig gereinigt werden, um potenzielle Verunreinigungen zu eliminieren. Wird die Waage anschliessend nicht richtig platziert oder nicht ordnungsgemäss nivelliert, sorgt eine als LevelControl bezeichnete Funktion für Wägesicherheit.



Diese Funktion erkennt automatisch und kontinuierlich, ob die Waage ordnungsgemäss ausgerichtet ist. Ist dies nicht der Fall, wird der Bediener durch ein rotes Anzeigesignal gewarnt. Stellt die LevelControl-Funktion fest, dass die Waage nicht richtig nivelliert ist, wird auf dem Bildschirm eine Warnung mit einem Statussymbol in der oberen rechten Ecke angezeigt und zusätzlich ein Warnton ausgegeben. Auf dem Terminalbildschirm wird anschliessend eine grafische Nivellierkontrolle mit einer roten Libelle angezeigt. Da die Nivellierung der Waage in Echtzeit erfolgt, wechselt die Libelle zunächst auf Gelb und dann auf Grün, wenn die Waage korrekt ausgerichtet ist. Das Statuslicht vorne an der Waage zeigt dieselbe Sequenz an. Die Warnung und die Korrektur der Nivellierung werden in der Waage aufgezeichnet. Der Bediener kann diese Informationen bei Bedarf ausdrucken, wenn die LevelControl-Funktion in Kombination mit TestManager verwendet wird. Ist die Waage mit einem LIMS- oder ELN-System verbunden, ist es in Verbindung mit der Software für externe LabX-Waagen möglich, die Nivellierinformationen an die Datenbank der Anwendungen zu übergeben. Selbstverständlich ist die physische Nivellierkontrolle immer verfügbar, um die Funktion der Software zu kontrollieren oder für den Fall, dass die Software ausfällt.

## Falsch positionierte Waagschale

Eine weitere Massnahme, um korrekte Wägeresultate zu gewährleisten, sind Sensoren, die eine falsche Positionierung der Waagschale erkennen. Die Platzierung ist insbesondere zu beachten, wenn die Waagschale gereinigt wurde oder ein anderer Waagschalentyp verwendet wird. In beiden Fällen kann die Waage feststellen, ob die Waagschale falsch im Instrument positioniert wurde. In diesem Fall schaltet das Statuslicht auf Rot und auf dem Waagenbildschirm wird eine Warnung angezeigt. Nachdem die Waagschale korrekt positioniert wurde, erlischt die Warnmeldung und das Statuslicht wechselt auf Grün.

## Interne Justierung: proFACT und proFACT Advanced

FACT ist ein Akronym für Fully Automated Calibration Technology, d. h. vollständig automatisierte Justiertechnologie. Die grösste Fehlerquelle einer Analysenwaage sind Schwankungen der Umgebungstemperatur. FACT ist ein Mechanismus, der es der Analysenwaage mit einem Satz integrierter, werkseitig kalibrierter Gewichte ermöglicht, die Mess-Drift durch Temperaturschwankungen zu eliminieren.

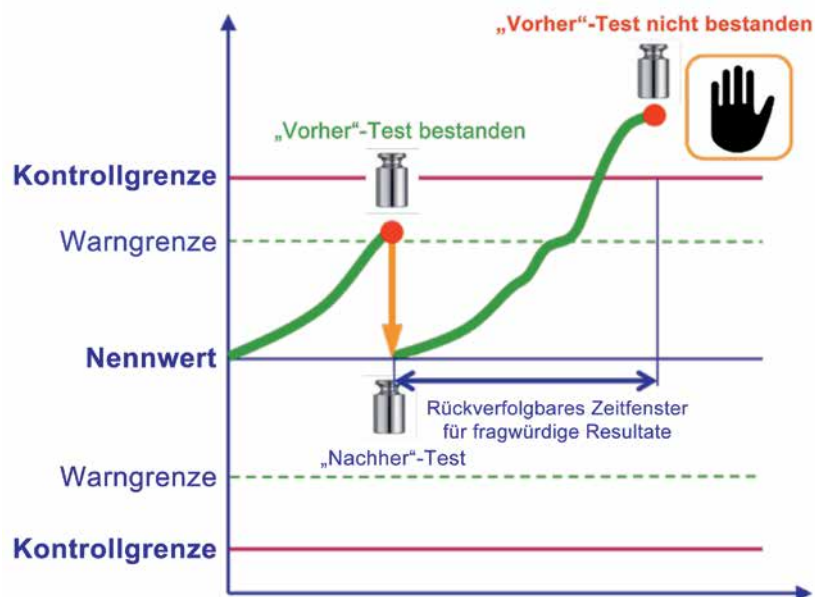
**Interne Justierung einer Analysenwaage:** Eine Waage kann mit den integrierten Gewichten justiert werden. Der Bediener kann dabei das Intervall der Prüfung und Justierung definieren. In der Analysenwaage befindet sich ein Temperatursensor, den der Bediener einstellt, um eine interne Justierung auszulösen. Wenn die Umgebungstemperatur also um einen benutzerdefinierten Wert steigt oder fällt, beispielsweise 1 bis 3°K, kann die Waage automatisch eine interne Justierung starten, um die Genauigkeit zu gewährleisten. Anschliessend leuchtet das Statuslicht kontinuierlich grün.

Es gibt zwei Justierungstypen:

- proFACT ist eine benutzerdefinierte interne Justierung, die von den Parametern Zeit und Temperatur ausgelöst wird und höchste Prozesssicherheit bietet.
- Die Funktion proFACT Advanced bietet die Möglichkeit, die Veränderung seit der letzten FACT-Justierung bis zur anstehenden Justierung zu messen. (Somit stehen „Vorher“- und „Nachher“-Kalibriermesswerte einer Analysenwaage zur Verfügung.)

Mit diesen Daten stehen Informationen für den Zeitpunkt vor und nach den Waagenmessungen bereit, die zeigen, mit welchen Werten das Instrument justiert wurde. Darüber hinaus kann der Bediener Grenzwerte für Warnungen und Aktionen festlegen und bestimmen, wann die Prüfung als erfolgreich oder fehlgeschlagen gilt. Der Analyst kann diese Informationen ausdrucken, abzeichnen und in das Waagenprotokoll einfügen.

Abbildung 3: Warn- und Kontrollgrenzen der externen Waagenkalibrierung



Mit diesen Funktionen hat der Bediener die Möglichkeit, eine Prüfung der Waagenempfindlichkeit und der Nichtlinearität zu planen, wenn sich die Umgebungstemperatur um einen vordefinierten Wert ändert oder ein vordefinierter Zeitraum abläuft (siehe Abbildung 3). Das heißt, die Waage kann automatisch justiert werden, um sicherzustellen, dass sie innerhalb der festgelegten Grenzen wägt. Dank der neuen proFACT Advanced-Funktion können Sie OOS- oder OOT-Resultate vermeiden oder reduzieren.

Das neue USP-Kapitel <1251> [Ref. 14] beschreibt einen risikobasierten Ansatz für die Waagenprüfung und zeigt auf, dass Waagen mit integrierten Justiergewichten abhängig vom Wägerisiko weniger häufig mit externen Gewichten überprüft werden müssen. Die Frequenz der externen Kalibrierung und die erforderliche Zuverlässigkeit der internen Kalibrierung muss jedoch von jedem Labor individuell festgelegt werden.

Die interne Justierung erfolgt durch zwei Gewichte, die den oberen und unteren Wägebereich der Waage prüfen. Wie aus dem Zitat 3 der Warnschreiben zuvor ersichtlich ist, kann einem Labor vorgeworfen werden, eine Analysenwaage nicht für den gesamten Anwendungsbereich des Instruments kalibriert zu haben. Mit den Analysenwaagen der Excellence Plus-Serie werden die FDA-Anforderungen erfüllt, indem eine interne Justierung über den vollständigen Einsatzbereich der Waage erfolgt. Dabei kommt die Interpolation zum Einsatz, nicht die Extrapolation.

**Verwendung einer internen Justierung in Verbindung mit der externen Kalibrierung:** Obwohl die proFACT- und proFACT Advanced-Funktionen von einem Bediener deaktiviert werden können, wird dies in einem regulierten Labor wohl nicht geschehen, da diese Funktionen die erforderlichen externen Kalibrierungen reduzieren. Es ist jedoch sehr wichtig, dass sich regulierte Labors nicht ausschliesslich auf die Funktionen zur internen Justierung der Analysenwaage verlassen. Interne Justierungen müssen in Verbindung mit einem Programm zur externen Kalibrierung mit Massesätzen erfolgen, die auf nationale oder internationale Standards rückführbar sind. Auf der Website der FDA finden Sie entsprechende Informationen für die interne Justierung und Kalibrierung [Ref. 20]. Die Informationen werden in Form von Fragen und Antworten zur Verfügung gestellt:

**Frage:** Zahlreiche führende Hersteller von Analysenwaagen haben ihre Waagen mit integrierten Funktionen zur automatischen Justierung ausgestattet. Werden solche Verfahren zur automatischen Kalibrierung anstelle externer Funktionsprüfungen akzeptiert? Falls nicht, wann sollte die Kalibrierung stattfinden?

**Antwort:** Die Funktion für die automatische Justierung einer Waage ist nicht so zuverlässig, dass auf eine externe Funktionsprüfung verzichtet werden kann (§ 211.68). Für Waagen mit einer integrierten automatischen Justierfunktion werden externe Funktionsüberprüfungen in periodischen Intervallen empfohlen, wobei die Intervalle jedoch grösser sind als bei Waagen ohne diese Funktion. Die Frequenz von Funktionsprüfungen ist von der Einsatzhäufigkeit der Waage und davon abhängig, wie kritisch der Prozess oder Analyseschritt ist und welche Toleranzen zu beachten sind.

Im Prinzip können Sie sich nicht ausschliesslich auf die internen Prüfungen verlassen, die die Waage durchführt. Ein Labor muss vielmehr auch die Waagenfunktion mit extern kalibrierten Gewichten kontrollieren. Die FDA-Richtlinien mahnen im weiteren Verlauf jedoch zur Vorsicht:

Es ist zu beachten, dass alle Chargen eines zwischen zwei aufeinanderfolgenden Überprüfungen hergestellten Produkts als betroffen gelten, wenn bei der Funktionsprüfung der automatischen Justierung ein Problem festgestellt wird.

Wenn Sie also mit kalibrierten Massen eine jährliche Prüfung durchführen und ein Problem auftritt, wirft dies einen dunklen Schatten auf die gesamte Arbeit seit der letzten Prüfung, die innerhalb der vordefinierten Grenzen lag, wie in Abbildung 3 dargestellt. Mit den Nutzen bringenden Funktionen von proFACT Advanced stehen Ihnen jedoch alle Möglichkeiten zur Verfügung, um einige der wesentlichen Faktoren für präzises Wägen in einem regulierten Labor zu verwalten und Probleme durch OOS-Resultate zu reduzieren.

Abhängig von den Risiken der Wägeprozesse in einem regulierten Labor können die Laborbetreiber eine Risikobewertung durchführen und entscheiden, ob der Zeitraum zwischen den externen Kalibrierprüfungen verkürzt werden muss. Mit einem risikobasierten Ansatz für die externe Kalibrierung mit internen Justierungen mit proFACT und proFACT Advanced haben Sie jedoch die Gewissheit, dass Sie die volle Kontrolle über Ihre Wägeresultate und Ihre Waage haben.

## TestManager™

Eine weitere Möglichkeit, um bei Waagenprüfungen die Genauigkeit und Konformität zu gewährleisten, ist die TestManager-Funktion der Excellence-Analysenwaagen XPE und XSE. Regulierte Labors verwenden externe Massensätze, um sicherzustellen, dass die Waage noch die vordefinierten Grenzwerte erfüllt. Dieser Vorgang wird durch eine Arbeitsanweisung geregelt.

Mit TestManager kann ein autorisierter Bediener die Massen für externe Prüfungen im Waagenspeicher registrieren und dabei Informationen wie Nummer, Klasse (z. B. E2, F1), Nennmasse und kalibrierte Masse, Toleranz, Gewichtssatznummer und Datum der Neukalibrierung eingeben.

Anschliessend werden die Schritte der Arbeitsanweisung in der Waage definiert, damit die Anweisungen auf dem Bildschirm in der korrekten Abfolge angezeigt werden, um den Analysten durch die Prüfung zu führen und so die Konformität mit der Arbeitsanweisung sicherzustellen. Die Zeiten für die Wiederholbarkeits- und Empfindlichkeitsprüfungen werden in der Waage programmiert, damit die Prüfungen in den vordefinierten Intervallen erfolgen. Diese Prozeduren sind durch Administratorrechte geschützt, sodass nur autorisierte Personen diese ändern können. Somit wird die Konformität mit der Arbeitsanweisung erzwungen, indem sichergestellt wird, dass der durchgeführte Prozess dem dokumentierten Prozess entspricht.

Ist eine Kalibrierung fällig, schaltet TestManager das Statuslicht auf Gelb, um den Bediener über die anstehende Kalibrierung zu informieren. Für normale Aufgaben kann die Waage jedoch weiterhin verwendet werden. Ist die Kalibrierung überfällig, wechselt das Statuslicht auf Rot und die Waage kann gesperrt werden, um eine externe Kalibrierung zu erzwingen.

Bei der Durchführung des Vorgangs kann TestManager feststellen, ob für die Prüfung eine falsche Masse verwendet wird, sodass es möglich ist, grundlegende Fehler zu korrigieren. Nach Abschluss des Kalibriervorgangs wird auf dem angeschlossenen Drucker ein Protokoll ausgegeben, das der Analyst abzeichnet und in ein Laborbuch oder in ein Chargenanalyseprotokoll einfügt. Verläuft die Prüfung erfolgreich, wechselt das Statuslicht wieder auf Grün, und die Waage wird für die Verwendung freigegeben. Schlägt die Prüfung jedoch fehl, bleibt die Waage gesperrt, um die Konformität mit 211.160(b)(4) [Ref. 8] zu gewährleisten. Dies kann eine Serviceanfrage auslösen.

## Schlussfolgerung

Regulierte Labors sehen sich heutzutage dem Druck ausgesetzt, ihre Analysenwaagen für präzise Wägungen einzustellen, Laborkontrollen zu vermeiden und gegenüber Kontrolleuren behördlicher Stellen nachzuweisen, dass sie den Prozess überwachen und kontrollieren. Um Laborbetreibern zu helfen, diese Herausforderungen zu meistern, hat METTLER TOLEDO die Excellence Plus-Serie von Analysenwaagen entwickelt, die sich durch folgende Funktionen und Ausstattungsmerkmale auszeichnen:

- Das Statuslicht auf der Vorderseite der Bedienkonsole leuchtet grün, um Bedienern anzuzeigen, dass alle wichtigen Funktionen des Instruments überwacht und die zulässigen Grenzwerte nicht überschritten werden. Wechselt das Licht auf Rot, ist dies ein Hinweis dafür, dass der Bediener ein Problem beheben muss, um sicher fortfahren zu können.
- Die Steuerung der Funktionen für die interne Justierung der Waage ist jetzt benutzerdefiniert. Der Temperaturlöser für eine interne Justierung ist zwischen 1-3°K einstellbar. Darüber hinaus werden die „Vorher“- und „Nachher“-Resultate einer internen Justierung für Prüfwerte aufgezeichnet.
- TestManager definiert die zu verwendenden Massen für die externe Kalibrierung, die Akzeptanzgrenzen der Resultate und das Zeitintervall bis zur nächsten Kalibrierung.

Gemeinsam gewährleisten diese Funktionen die Messgenauigkeit und -zuverlässigkeit der Analysenwaage für regulierte Labors und geben bei Kontrollen Sicherheit.

## Literaturhinweise

1. Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceutical Products 21 CFR 211.63
2. Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceutical Products 21 CFR 211.68
3. Good Laboratory Practice for Non-Clinical Studies, 21 CFR 58.61 und 58.63
4. Principles of Good Laboratory Practice, Organisation of Economic Cooperation and Development (OECD), Abschnitt 4. Apparatus, Material, and Reagents, Abschnitte 1 und 2
5. Good Laboratory Practice, Ordinance 21, Ministry of Health Labour and Welfare  
Kapitel 3: Testing Facilities and Equipment (Equipment), Artikel 10
6. EU-Bestimmungen zu Good Manufacturing Practice, Kapitel 3, Facilities and Equipment, Abschnitte 3.40 und 3.41
7. Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceutical Products 21 CFR 211.160(b)
8. Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceutical Products 21 CFR 211.160(b)(4)
9. Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceutical Products 21 CFR 211.194(a)
10. Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceutical Products 21 CFR 211.194(c)
11. Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceutical Products 21 CFR 211.182
12. EU-Bestimmungen für Good Manufacturing Practice, Kapitel 4, Abschnitt 4.31
13. United States Pharmacopoeia <41> Weights and Balances, Rockville, Maryland, USA, 2013
14. United States Pharmacopoeia <1251> Weighing on an Analytical Balance, Rockville, Maryland, USA, 2013
15. United States Pharmacopoeia <1058> Analytical Instrument Qualification, Rockville, Maryland, USA, 2013
16. Able Laboratories, FDA Form 483 Observations, Juli 2005
17. Compliance Program Guide 7346.832, Pre-Approval Inspections, veröffentlicht im Mai 2010, gültig seit Mai 2012.
18. FDA Post 483 Inspection Program August 2009
19. GMP (Good Weighing Practice) The Standard, Science Based Weighing, METTLER TOLEDO
20. FDA Questions and Answers on Current Good Manufacturing Practices, Good Guidance Practices, Level 2 Guidance – Laboratory Controls <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm124785.htm#1> (Stand 18. August 2013)

**Mettler Toledo AG**

CH-8606 Greifensee, Schweiz  
Tel.: +41-44-944 22 11

Technische Änderungen vorbehalten.  
©09/2013 Mettler-Toledo AG  
Gedruckt in der Schweiz 30101194

[www.mt.com](http://www.mt.com)

Für weitere Informationen