

Netzwerkgestützte Überwachung von thermisch geregelten Geräten in der Pharmaindustrie

Zusammenfassung

Die Überwachung von Kühlschränken, Brutschränken oder Klimakammern erfolgt in vielen Laboratorien noch immer von Hand: Personeller Aufwand, Lücken in der Überwachung und Diskussionen bei Q-Audits sind die Folge. Intelligente Sensoren mit Netzwerkanschluss sorgen statt dessen zuverlässig und personenunabhängig für eine lückenlose und automatische Überwachung. Ein zentrales Computerprogramm überwacht die Messwerte online und sorgt für eine Alarmierung rund um die Uhr.

Das Problem: Die Überwachung von thermisch geregelten Geräten

In jedem wissenschaftlichen Labor gibt es eine Vielzahl von thermisch geregelten Einheiten: Kühlschränke und -räume, Tiefkühlschränke und -truhen, Klimakammern, Brutschränke oder Autoklaven. Temperaturschwankungen bei empfindlichen chemischen, biologischen oder medizinischen Substanzen und Proben führen zu Abweichungen oder Fehlresultaten.

Alle diese Geräte müssen daher in bestimmten Zeitintervallen auf ihre dauerhaft korrekte Funktion überwacht werden. QM Systeme wie GLP, GMP oder ISO 17025 (vormals EN 45001) fordern ebenfalls eine regelmäßige Überwachung.

Bei den Brutschränken beispielsweise gibt die Natur die Toleranzgrenzen vor: Nur wenige Grad Abweichung vom vorgegebenen Temperaturverlauf sind erlaubt. Klimakammern für Stabilitäts- oder Lager-tests von pharmazeutischen Produkten, die unter die europäischen oder amerikanischen GMP Regelungen fallen, müssen ebenfalls innerhalb von engen Grenzwerten arbeiten.

Die Folgen: \$, ¥ und €

Bleiben Abweichungen vorerst unentdeckt, können die Folgen bei nachträglichem Aufdecken sehr teuer werden: Produkterückzüge bei Lebensmitteln können Zehn- oder Hunderttausende kosten, verzögerte Markteinführungen bei Unterbrüchen von pharmazeutischen Lagertests hingegen Millionenschäden bedeuten.

Die Kontrolle der Einrichtungen wurde bislang von den Labormitarbeitern an Hand von Kontrollplänen (engl. Control Sheets) ausgeführt. Das Zeitintervall der Kontrollen wurde in den letzten Jahren in vielen Laboratorien, im wesentlichen aufgrund gestiegener Anforderungen von behördlichen QM Inspektionen, von Monaten auf Wochen oder Tage reduziert.

Gerät	Zeitintervall der Kontrollen
Kühlschränke	Tage bis Wochen
Tiefkühler	Tage bis Wochen
Brutschränke	Minuten bis Stunden
Klimakammern	Stunden bis Tage
Autoklaven	Wochen

Tabelle 1: Gerätearten und Überwachungsintervalle

Der Mehraufwand führte zu einer Mehrbelastung der Labormitarbeiter, erzielte aber nicht in allen Fällen das gewünschte Resultat der kürzeren Kontrollzeiten. Kontrollen sind unbeliebt: Zahlreiche Abweichungen von der gewünschten Handlungsweise sind die Folge.

QM-Audits und Auflagen

Bei QM-Audits im Labor findet man seit vielen Jahren regelmäßig die gleichen Probleme:

- ◆ Lücken der Aufzeichnungen, speziell über langen Feiertagen wie Weihnachten, nicht geregelten Vertretungen bei Ferienabwesenheiten oder Krankheit
- ◆ Unregelmäßigkeiten aufgrund mangelnder Motivation oder Disziplin der Mitarbeiter
- ◆ Ausdehnung der Grenzwerte, um keinen Handlungszwang bei Über- oder Unterschreitungen zu schaffen
- ◆ fehlende Maßnahmen trotz erkannter Abweichungen von den Sollwerten
- ◆ „Schummeleien“ in Form von nachträglichen oder passenden Eintragungen

Die bei den Mitarbeitern unbeliebten Kühlschrankkontrollen, unbequeme und gleichwohl unnütze Diskussionen mit Auditoren, Auflagen aufgrund von entdeckten Abweichungen, hausinterne Diskussionen, Schulungen und Nachkontrollen bedeuten nur eines für das Labor: unproduktive und teure Zeit. „Schummeleien“ können bei GLP oder GMP Prüfungen im Extremfall als vorsätzliche und strafrechtlich relevante Fälschung interpretiert werden.

Temperaturkontrolle für Kühlgeräte				
Gerät:	TK...X...	KS.....	KR.....	
Soll:	-14 bis -30 °C	2 bis 8 °C	2 bis 8 °C	
Ist Temp. [°C]	max. Temp. [°C]	min. Temp. [°C]	Datum/ Visum	Bemerkung
-22	-8	-22	26. 3. 01 SKM	-8 - steuert bei offen
-14	-10	-24	6. 3. 01 SKM	
-22	-5	-26	13. 3. 01 SKM	
-19	-4	-25	20. 3. 01 SKM	
-24	-10	-24	4. 4. 01 SKM	
-23	-2	-25	22. 5. 01 SKM	
-14	-12	-25	28. 5. 01 SKM	
-20	-11	-25	6. 6. 01 SKM	

Temperaturkontrolle für Kühlgeräte				
Gerät:	TK.....	KS...1.4....		
Sollbereich: 2°C - 8°C				
Ist Temp. [°C]	max. Temp. [°C]	min. Temp. [°C]	Datum/ Visum	Bemerkung
+6	+7	+4	13. 11. 00 Ad	
Fehlertoleranzkontrolle T139			14. 11. 00 GE	i.d.
+6	+7	+5	28. 11. 00 Ad	
+6	+7	+5	4. 12. 00 Ad	
+5	+6	+4	11. 12. 00 Ad	
+5	+7	+5	18. 12. 00 Ad	
+6	+7	+5	8. 1. 01 Ad	(Weihnachten!)
+5	+7	+5	14. 1. 01 Ad	

Bild 1: Typisches Temperatur-Kontrollblatt: fehlende Maßnahmen trotz eindeutiger Abweichungen, Lücken in den Aufzeichnungen

Nicht mehr von Hand, aber trotzdem voller Tücken

Für Brutschränke und Klimakammern gibt es bereits automatisierte Kontrollmechanismen, die aber auch nicht frei von Tücken sind. Klassische Temperaturschreiber müssen ebenfalls regelmäßig abgelesen werden; es entfällt lediglich die manuelle Aufzeichnung.

Für Klimakammern oder Brutschränke werden gerne Temperaturlogger („Hamster,“) eingesetzt: Handgroße und batteriebetriebene Geräte, die in festen Zeitintervallen Temperaturwerte speichern und nach einer Woche oder einem Monat an einem Schreiber oder Computer ausgelesen werden.

Obwohl diese Art der Kontrolle durchaus funktioniert, kommt sie im Fehlerfall zu spät: Die entdeckte Abweichung liegt bereits um Tage oder Wochen zurück. Die Untersuchungsergebnisse sind bereits erarbeitet und weitergereicht worden; die Produkte in der Klimakammer inzwischen verdorben oder außerhalb der gesetzlichen Anforderungen. Verfügen die Geräte über einen Alarmpiepser, so wird dieser, beispielsweise im Keller oder in geschlossenen Räumen, ebenfalls nicht rechtzeitig beachtet.

In jüngster Zeit werden Kühlschränke mit eingebauter Temperaturkontrolle angeboten, die über eine lokale Datenschnittstelle (seriell oder USB) von einem Computer ausgelesen werden kann. Gegenüber der Variante mit dem transportablen Datenlogger bietet auch diese Technik in der Praxis kaum Vorteile:

Die Alarmierung, soweit vorhanden, erfolgt immer noch vor Ort. Die Daten müssen weiterhin regelmäßig durch einen Labormitarbeiter ausgelesen werden, der jetzt mit einem Laptop unterwegs ist. Zwar müssen die Daten jetzt nicht mehr von Hand auf Control Sheets notiert werden; schneller geht es mit einem Laptop und Datenkabel vor Ort aber auch nicht.

Überwachung ohne Nachteile?

Die manuelle Überwachung der Geräte durch das Laborpersonal schneidet bei einem Vergleich der verschiedenen Überwachungsmöglichkeiten zwangsläufig am schlechtesten ab: Zeitaufwendig und damit teuer; disziplinanfällig und damit letztendlich unzuverlässig. Die Erkennung eines Schadens erfolgt erst nachträglich. Die Nachteile der bisherigen, automatischen Überwachungseinrichtungen lassen sich ebenfalls auf drei wesentliche Punkte konzentrieren:

- ◆ Bindung an den Standort des Gerätes
- ◆ keine direkte Alarmierung am Arbeitsplatz
- ◆ zeitaufwendig in der Nachbearbeitung

Wegen der fehlenden Echtzeit-Alarmierung wird auch bei diesen Systemen ein möglicher Schaden erst nachträglich erkannt; eine Schadensminimierung ist kaum möglich.

Eine automatische und damit kostengünstige, eine personen- und damit disziplinunabhängige Ermittlung, Speicherung, Dokumentation und Überwachung der Messwerte ist notwendig. Eine sofortige Alarmierung der Verantwortlichen sowie der Labormitarbeiter vor Ort ist erforderlich, um Schäden zu minimieren. Im FDA-GMP Umfeld wird darüber hinaus eine elektronische Archivierung und Signatur verlangt.

Thermoguard!

Die genannten Nachteile lassen sich mit einer netzwerk-gestützten Überwachung und dezentralen Alarmierung vermeiden. Die Idee ist einfach: Intelligente Sensoren mit einem Netzwerkanschluss ermitteln vor Ort die Messwerte. Ein zentrales Computerprogramm fragt die Messwerte über das Netzwerk in den gewünschten Zeitintervallen ab und speichert diese. Das Programm kontrolliert die Messwerte individuell auf die einfache oder mehrfache Verletzung der vorgegebenen Grenzen und alarmiert den oder die Verantwortlichen für das jeweilige Gerät.

Thermoguard bietet mehrere Alarmierungsmöglichkeiten:

- ◆ optischer und akustischer Alarm direkt am Computer
- ◆ sprachliche Wiedergabe von Handlungsanweisungen für die Mitarbeiter vor Ort
- ◆ E-Mail an den Geräteverantwortlichen und weitere Zuständige
- ◆ SMS Alarmierung via E-Mail-Gateway für 7*24h-Bereitschaftsdienst
- ◆ Grenzwerte und Art der Alarmierung gerätespezifisch konfigurierbar

Der Alarm enthält Angaben über das betreffende Gerät, Standort, Über- oder Unterschreitung der vorge-

gebenen Grenzwerte. Beim Einsatz einer Soundkarte können aufgezeichnete, gesprochene Nachrichten anstelle eines einfachen Signaltons wiedergegeben werden. Diese Nachrichten können eingesetzt werden, um vorgegebene Notfall-Handlungsanweisungen für anwesende Labormitarbeiter auszugeben.

Thermoguard: Hardware und Software

Thermoguard Sensoren gibt es als Einzel- oder Achtfachsensoren für Temperaturmessungen. Ein 10/100 BaseT Netzwerkanschluss verwendet das Standard TCP IP Protokoll. Kalibrierte Versionen für den Einsatz unter GMP Bedingungen stehen auf Anfrage ebenfalls zur Verfügung.

Thermoguard kann unter allen aktuellen 32-Bit Windows Versionen eingesetzt werden: Windows NT 4.0, Windows 2000 und Windows XP. Windows 95, 98 und ME werden jedoch aufgrund der geringeren Stabilität für den Dauerbetrieb nicht empfohlen. Der Computer benötigt außer einem Netzwerkanschluss keine besondere Ausstattung. Für die Alarmierung über E-Mail ist natürlich der Zugang zu einem E-Mail Server bzw. Account, für den Versand von SMS Nachrichten auf Mobiltelefone zusätzlich ein Internet Zugang erforderlich. Soundkarte, Aktivlautsprecher und Notstromversorgung für den Computer sind empfehlenswert.

Stromausfall? Für Thermoguard kein Problem!

Ein Stromausfall am Gerät oder der Einrichtung vor Ort führt zwar zu einem Verlust der aktuellen Messwerte während des Stromausfalls, nicht aber zu einem Verlust der Überwachung und der Alarmierung. Da ein Server meist an einem anderen Ort steht und typischerweise mit einer Notstromversorgung ausgestattet ist, läuft das Thermoguard-Überwachungsprogramm auch bei einem Stromausfall ungestört weiter.

Ist der Stromausfall kürzer als das eingestellte Überwachungsintervall, so werden die Messwerte weiterhin fortlaufend aufgezeichnet. Sollten die Messwerte aufgrund des Stromausfalles trotzdem über den vorgegebenen Grenzwerten liegen, so wird entsprechend den Überwachungsbedingungen umgehend der Alarm ausgelöst.

Ist der Stromausfall länger als das Überwachungsintervall, so erkennt Thermoguard den Ausfall des Sensors im Netzwerk und löst den Alarm für diesen Sensor aus.

Dokumentation und Archivierung gemäß GMP

Idealerweise werden die Thermoguard-Daten in das Backup-Konzept der EDV mit eingeschlossen. In diesem Fall wird man quartalsweise oder auch jährlich die Messwerte der überwachten Geräte in tabellarischer oder grafischer Form ausdrucken, visieren und archivieren.

Wird Thermoguard in einem FDA GMP Umfeld eingesetzt, so ist die Erfüllung der Anforderungen von CFR 21, Chapter 11 berufliche Pflicht. Sowohl die Thermoguard Rohdaten als auch die Protokolle können wie alle anderen Rohdaten und Protokolle der übrigen Messgeräte des Labors mit einem Archivierungstool wie Cyberlab[®] oder Nugenesis[®] elektronisch archiviert und signiert werden.

Sparen mit Thermoguard!

Mit dem Einsatz von Thermoguard-Sensoren spart man gleich mehrfach:

- ◆ Zeitaufwand der Labormitarbeiter für die Kontrolle vor Ort
- ◆ Vermeidung von Diskussionen und Auflagen bei QM-Inspektionen
- ◆ Schadensminimierung durch sofortige Alarmierung

Die Schadensminimierung ist bei der Versicherung unternehmerischer Schäden, hier beim Einsatz von Klimakammern für pharmazeutische Stabilitätsprüfungen, durchaus von Bedeutung: Viele Versicherungen lehnen bereits die Versicherung von Schäden ab, weil die maximale Schadenssumme ein kalkulierbares Maß bei weitem überschreitet: Eine verzögerte Markteinführung eines Pharmazeutikums aufgrund eines nachträglich entdeckten Ausfalls einer Klimakammer während einer mehrjährigen Stabilitätsprüfung bedeutet unter ungünstigen Umständen etliche Millionen € oder \$ Verlust. Eine Schadensminimierung durch verbesserte Überwachung bedeutet daher auch eine deutliche Senkung der Versicherungsprämie.

[Dieser Text erschien als Fachartikel in der Zeitschrift *LaborPraxis*, Heft 7/8 2002.]