

Automatisiertes Klimamonitoring im validierten Umfeld

Kontakt: Roland Elsäßer • Testo SE & Co. KGaA

Korrespondenz: Roland Elsäßer, Manager Produkt & Applikation. Testo SE & Co. KGaA, Testo-Straße 1, 79853 Lenzkirch

E-Mail: relsaesser@testo.de

Zusammenfassung

Pharmazeutische wie auch medizintechnische Produkte beeinflussen unmittelbar die Gesundheit und das Wohlbefinden von Patienten und Anwendern. Wirksamkeit, Identität und Reinheit sind somit die wichtigsten Qualitätsattribute, die an diese Produkte gestellt werden. Zur Aufrechterhaltung der geforderten Qualität nimmt insbesondere die Überwachung der Klimaparameter Temperatur (°C) und relative Feuchte (%rF) in Produktion und Lagerung eine zentrale Rolle ein. Dies wird auch ausführlich in Richtlinien und Normen gefordert. Dennoch werden gerade diese Parameter oftmals unzureichend oder fehleranfällig manuell oder halbautomatisiert erfasst und dokumentiert. Dabei sprechen insbesondere bei kritischen und sensiblen Umgebungen und Prozessen alle Kriterien für automatisierte Monitoringsysteme, welche Messdaten selbstständig erfassen, analysieren und lückenlos dokumentieren. Solche Systeme verfügen darüber hinaus über Alarmierungsfunktionen, um im Fall einer Grenzwertverletzung schnell reagieren zu können. Im validierten Umfeld bestehen an solch computergestützte Systeme spezielle Anforderungen, die sicherstellen, dass die erfassten Daten ebenso vertrauenswürdig und integer sind wie manuell aufgezeichnete und unterschriebene Datensätze. Dazu gehören z. B. ein ausführliches Berechtigungskonzept sowie elektronische Signaturen. Um dabei den Anforderungen unterschiedlichster Messaufgaben gerecht werden zu können, müssen automatisierte Systeme die Themen Sicherheit und Flexibilität in Einklang bringen.

Keywords

- Temperaturüberwachung
- Klimaüberwachung
- Monitoring
- Messdaten
- Datenlogger
- CFR

Autor

Roland Elsäßer hat 2001 den Studiengang Product Engineering mit Schwerpunkt Marketing und Vertrieb an der Fachhochschule in Furtwangen als Dipl. Wirtschaftsingenieur (FH) abgeschlossen. Danach arbeitete er mehrere Jahre als Vertriebsingenieur und Projektleiter in der Maschinenbaubranche, inklusive einer zweijährigen Entsendung nach Brasilien. Seinen Lebenslauf setzte er 2009 bei Testo fort. Hier betreute er zunächst eine Vertriebsregion mit Kunden aus der Lebensmittel- und Pharma-Branche, bevor er die neue Herausforderung als Manager Produkt & Applikation für Lebensmittel & Pharma annahm.



Roland Elsäßer

Ziele von Klimamonitoring

Pharmazeutische sowie medizintechnische Produkte werden von Menschen und Tieren eingenommen oder kommen in direkten Kontakt mit diesen. Damit beeinflussen sie unmittelbar die Gesundheit und das Wohlbefinden von Patienten und Anwendern. Wirksamkeit, Identität und Reinheit sind somit die wichtigsten Qualitätsattribute, die an diese Produkte gestellt werden.

Dabei sind die Rohstoffe und Substanzen, aber auch die Endprodukte sehr empfindlich gegenüber falschen Klimabedingungen wie Temperatur und Feuchte. Durch inkorrekte Bedingungen kann die Stabilität und somit die Wirksamkeit von Medikamenten erheblich beeinträchtigt werden. Das liegt vor allem an den Proteinen, die in vielen Pharmazeutika enthalten sind. Sie reagieren auf wechselnde Umgebungseinflüsse, vor allem aber auf Temperaturschwankungen, äußerst sensibel. Doch nicht nur die Medikamente an sich oder ihre Inhaltsstoffe sind außerhalb des zulässigen Temperaturbereiches gefährdet, auch ihre Aufbewahrungsgefäße oder Verpackungen sind betroffen. Minusgrade oder starke Temperaturschwankungen können Haarrisse an Ampullen und Glasbehältern verursachen oder Glasbestandteile herauslösen. Es kann zu Verunreinigungen und sogar zu Sterilitätsverlust kommen.

Auch zu feuchte Lagerbedingungen können die Qualität von Medikamenten beeinträchtigen und sie für die weitere Verwendung nutzlos machen: Aufgeweichte Verpackungen oder verschwommene und nicht mehr lesbare Etikettierungen kommen ebenso vor wie Schimmel an und in Kartonagen.

Aus diesen Gründen sind ständige Überwachung und Dokumentation der herrschenden Klimaparameter in den jeweiligen Bereichen unerlässlich und durch unterschiedlichste Regularien und gesetzliche Auflagen geregelt. Hierzu zählen z.B. die Vorgaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zu Good Storage Practice (GSP), die Anforderungen der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV) sowie des EU-Leitfadens zu Good Manufacturing Practice (GMP) und nicht zuletzt die US-amerikanischen Anforderungen zu Current Good Manufacturing Practice (cGMP) aus dem 21 CFR Part 211.

Ein ausgereiftes Klimamonitoring ist somit ein enorm wichtiger Bestandteil des gesamten Produktentstehungs- und Verteilprozesses – angefangen im Forschungslabor über die Produktion (s. Abb. 1) und Lagerung bis hin zum letztendlichen Transport der Ware.

Sehr sensibel sind in diesem Zusammenhang auch Reinräume. Hier müssen zur Sicherung der Qualität neben den genannten Parametern Temperatur und relative Feuchte auch der Differenzdruck, die Luftströmung und die Menge an Partikeln in der Luft permanent überwacht und dokumentiert werden.

Ein weiterer sehr wichtiger Grund – obwohl den Qualitätsattributen etwas untergeordnet – für die permanente Überwachung der richtigen Umgebungsbedingungen ist der Ausschluss finanzieller Verluste. Durch falsche Bedingungen ausgelöste Produktionsstörungen oder negativ beeinflusste Betriebsabläufe können direkt oder nachgelagert hohe Kosten nach sich ziehen.

Alle Risiken lassen sich durch ein Monitoring nicht ausschließen – aber doch auf ein handhabbares und sicheres Niveau reduzieren.



Abbildung 1: Pharmazeutische Umgebung
(Quelle alle Abbildungen: Testo SE & Co. KGaA).

Aktuelle Messtechnologien

Zur Messung wichtiger klimatischer Parameter gibt es unterschiedliche Wege. So können Messwerte mechanisch, analog oder digital aufgenommen werden. Die Durchführung kann dabei manuell, halb- oder vollautomatisiert erfolgen. Welche Technik im Einzelfall eingesetzt wird, hängt sehr stark von der Branche und den geltenden Richtlinien ab. In einigen Branchen sind elektronische Messverfahren gesetzlich vorgeschrieben, was z.B. mechanische Haarhygrometer oder analoge Flüssigkeitsthermometer von Beginn an ausschließt.

Ein Einsatz elektronischer Messgeräten ist aus mehreren Gründen sinnvoll: Analoge Messgeräte weisen allein schon deswegen ein hohes Fehlerpotenzial auf, weil die Messwerte von einer analogen Anzeige abgelesen werden müssen, welche nicht die hohe Auflösung eines elektronischen Gerätes besitzt. Dabei stellt sich auch die Frage, wie genau der einzelne Mitarbeiter die Anzeige ablesen kann. Bereits hier ist das Potenzial vorhanden, den Messwert in nicht akzeptablen Bereichen schwanken zu lassen. Für extrem kritische Prozesse oder Anwendungsgebiete, bei denen es darum geht, die Temperatur auf Zehntelgrad zu messen, sind solche Messverfahren natürlich nicht einsetzbar – zumal handschriftlich geführte Dokumentationen zusätzlich ein enormes Fehler- und Manipulationspotenzial aufweisen.

Bei halbautomatisierten Verfahren wie elektronischen Handmessgeräten oder Datenloggern findet die Messung digital und automatisch statt. Um die Daten auszuwerten, sind aber weiterhin manuelle Schritte notwendig. Bei Datenloggern etwa muss ein Mitarbeiter die Werte an jedem einzelnen Messgerät auslesen und in eine Datenbank übertragen, was je nach Anzahl der Messpunkte mit sehr hohem Personalaufwand verbunden ist. Unternehmen sollten die auf diese Weise geblockten Personalressourcen jedoch vielmehr für Aufgaben einsetzen, für die sie ihre gut ausgebildeten Mitarbeiter tatsächlich eingestellt haben.

Gleich ist bei all diesen beschriebenen Messverfahren die rückblickende Betrachtung: So zeigen die ausgelesenen Werte nur an, ob im letzten Zyklus alle Parameter die Grenzwerte eingehalten haben. Sollte aber z.B. eine Überschreitung der Temperatur aufgetreten sein, bleibt nur noch zu prüfen, welche Auswirkung diese Überschreitung auf das Produkt oder den Prozess hatte. Es besteht keine

Möglichkeit, aktiv einzugreifen und zeitnah auf falsche Parameter zu reagieren. Lediglich automatisierte Systeme sind hierzu in der Lage.

Automatisiertes Klimamonitoring

Was können Messsysteme bieten, die automatisiert das Klima überwachen? In dieser Frage ist die Antwort bereits enthalten: Sie überwachen. Alle bisher beschriebenen Möglichkeiten messen und dokumentieren Messdaten, aber sie überwachen diese nicht. Zu einer Überwachung gehört neben dem Erfassen und Dokumentieren von Messwerten auch das Alarmieren in den Fällen, die für die eigenen Produkte und Prozesse gefährlich werden können. So bieten moderne Monitoringsysteme verschiedenste Alarmierungsmöglichkeiten, von einer einfachen Alarmierung bei einer Grenzwertverletzung bis hin zu einer zeitlich abgestimmten Kaskadierung mehrerer Alarmempfänger. Dies soll sicherstellen, dass auch zu kritischen Tageszeiten eine Alarmmeldung bei den erforderlichen Empfängern ankommt. Die Alarmmeldung selbst kann durch akustische oder visuelle Signale erfolgen, aber auch durch das Versenden von Nachrichten via Short Message Service (SMS) oder E-Mails. Außerdem überwachen derartige Systeme dabei nicht nur die eingerichteten Messstellen, sondern auch ihren eigenen Zustand. So können diese selbstständig Probleme innerhalb des eigenen Systems erkennen. Dazu gehören z.B. Verbindungsprobleme, schwache Batteriestände oder ein unzureichendes Mobilfunknetz. Alle Gegebenheiten, welche ein zuverlässiges Arbeiten des Systems gefährden, können erkannt, gemeldet und somit umgehend behoben werden.

Was bietet ein automatisiertes System darüber hinaus? Neben der Alarmierung besitzen solche modernen Systeme 2 sehr wichtige Vorteile, die der gesamten Messung Sicherheit verleihen und Ressourcen sparen. Hierbei handelt es sich um die automatische Übertragung und Dokumentation der Messwerte. Die Übertragung der Messwerte von der Messstelle bis zur Datenbank ist dabei sowohl über Funk als auch kabelgebunden möglich. Manche Systeme kombinieren diese beiden Möglichkeiten, wodurch hohe Flexibilität und Einsatzbereitschaft der Technik entsteht. Das automatisierte Übertragen und Analysieren der Messwerte verhindert dabei sämtliche Fehler, die durch den Faktor Mensch beim manuellen

Auslesen und interpretieren der Werte entstehen können. Darüber hinaus ist eine Manipulation der Werte nahezu ausgeschlossen. Hierfür sorgt die automatische Dokumentation und Berichterstellung, die individuell eingerichtet wird. So werden Berichte aus den Rohdaten generiert und sogar direkt versendet, ohne dass ein Anwender etwas dazu beiträgt.

Das validierte Umfeld

Eine Validierung ist überall erforderlich, wo dokumentiert nachgewiesen werden muss, dass ein Prozess oder ein System vorher spezifizierte Anforderungen reproduzierbar erfüllt. Das bedeutet speziell für die pharmazeutische Branche, dass ein Messsystem innerhalb der Einsatzumgebung und im Zusammenspiel mit allen auf das System wirkenden Einflüssen überprüft wird und dabei allen vorgeschriebenen Richtlinien und Gesetzen entsprechen muss. Hier sind im Speziellen die Richtlinien 21 CFR Part 11 und GxP zu nennen. GAMP 5 (Good Automated Manufacturing Practice) ist dabei der akzeptierte Leitfaden für die Validierung computergestützter Systeme in GxP-regulierten Bereichen. Er beschreibt den Ablauf der Validierung, ist aber nicht bindend. Bei automatisierten Messsystemen handelt es sich zwangsläufig um sog. computergestützte Systeme, weshalb sie nach diesen Vorgaben validiert werden müssen. Zu einem computergestützten System gehören dabei nicht nur rein das System, sondern im gleichen Umfang auch die Umgebung, in der das System eingesetzt wird. Neben der Hard- und Software sind auch das Personal und dessen Prozesse und Ausrüstungen sowie benachbarte Systeme Teil der Validierung (s. Abb. 2).

Im Speziellen zu erwähnen ist hier die bereits genannte Richtlinie 21 CFR Part 11 aus dem US-amerikanischen Gesetzbuch. Diese befasst sich mit der Handhabung elektronisch gespeicherter Datensätzen und den damit notwendigen Sicherheitsvorkehrungen. Dabei geht es darum, dass eine elektronische Aufzeichnung in Bezug auf Integrität und Vertrauen adäquat zu einer handschriftlich unterschriebenen Aufzeichnung zu sehen ist. Eine durch ein computergestütztes System ersetzte manuelle Tätigkeit darf somit nicht hinsichtlich Qualität und Kontrolle beeinträchtigt werden.

Unter diese Richtlinie fallen alle Datensätze, die erzeugt, verändert, unterhalten, archiviert und übertragen werden und damit auch Gegenstand einer GxP-Inspektion sein können.

Um diese hohen Sicherheitsstandards erreichen zu können, müssen die eingesetzten Systeme herstellereitig bereits mit den nötigen Voraussetzungen ausgestattet sein. Dabei geht es darum, durch eine ausführliche Benutzerverwaltung sicherzustellen, dass Mitarbeiter und deren Berechtigungen individuell konfiguriert werden können. So wird gewährleistet, dass die Nutzung der einzelnen Systeminhalte nur durch autorisierte Mitarbeiter geschieht. Darüber hinaus ist die Kontrolle entscheidend: Systeme müssen über die Möglichkeit verfügen, jede Bewegung innerhalb eines Systems mitzuschreiben und einem Mitarbeiter zuzuordnen. Hierbei kann es sich z. B. um Login/Logout, das Einstellen von Grenzwerten oder das Quittieren von Alarmen handeln. Hierfür gibt es den sog. Audit-Trail sowie die elektronischen Unterschriften. Jede Aktion ist durch diese Mechanismen eindeutig einer Person zuzuordnen.

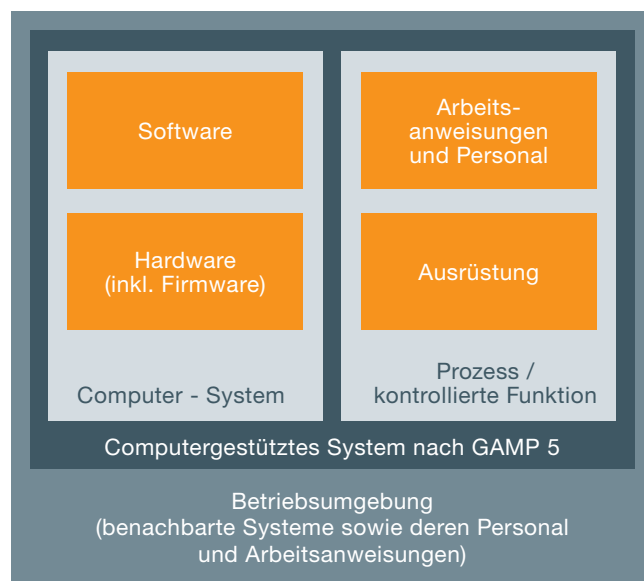


Abbildung 2: Computergestütztes System nach GAMP 5.

Kombinierbarkeit von Flexibilität und Sicherheit

In regulierten Bereichen stellt sich berechtigter Weise die Frage, ob die hohen Sicherheitsanforderungen ein individuell auf jedes Kundenbedürfnis zugeschnittenes System überhaupt zulassen? Hierfür ist eine nähere Betrachtung der beiden Begriffe Flexibilität und Sicherheit

notwendig. Was bringen sie mit sich, sind sie miteinander vereinbar? Wann ist ein Monitoringsystem flexibel? Zum einen muss es die technischen Möglichkeiten bieten, individuelle Messstellen erfassen zu können. Es muss also über Funktionen verfügen, um weite Strecken sowie architektonische Herausforderungen überwinden zu können. Zum anderen ist eine breite Sensorenauswahl vorteilhaft, über die der Anwender sowohl schwierige Messstellen als auch geforderte Genauigkeiten erreichen kann. Ist ein System installiert, sollte es die Fähigkeit besitzen, mit den Kundenaufgaben mitwachsen zu können und sich den jeweils individuell herrschenden Gegebenheiten beim Kunden anpassen und gemäß diesen erweitern zu lassen.

Bei der Flexibilität ist als weiterer Punkt auch der Nutzer zu nennen. Das System sollte intuitiv zu bedienen sein, so dass wechselnde Benutzer es sicher handhaben können. Dabei gilt die Devise, dass Mitarbeitern die Arbeit erleichtert und nicht erschwert werden sollte.

Im Gegensatz zur Flexibilität stehen bei dem Thema Sicherheit die 3 Schlagworte Verfügbarkeit, Integrität und Datenschutz im Mittelpunkt. Verfügbarkeit bedeutet, dass eine kontinuierliche und zuverlässige Messdatendokumentation und damit ein sicherer Prozessablauf gewährleistet sind. Das System muss zu jeder Zeit und in komplettem Umfang zur Verfügung stehen und im Falle von Prozessabweichungen zuverlässig Alarm schlagen. Sofern Systemfunktionalitäten gefährdet oder ausgefallen sind, sollte das System dies ebenfalls erkennen und eigenständig Alarm auslösen. Unter dem Begriff Integrität ist zu verstehen, dass die Messwerte, die erfasst, übertragen und dokumentiert werden, sowohl vollständig als auch inhaltlich korrekt sind. Denn der Anwender selbst hat nur wenig Chance, zu erkennen, ob ein Messwert korrekt ist oder nicht.

Zu guter Letzt ist noch der Datenschutz anzuführen (s. Abb. 3). Hier sind Mechanismen zu implementieren, die Einsicht oder Veränderung von Daten durch Dritte verhindern.



Abbildung 3: Produkt- und Datensicherheit

Schwierige Implementierung

Wie beschrieben sind sehr viele Funktionen und Methoden in ein System zu implementieren, um allen Anforderungen gerecht werden zu können. Doch wie genau kann ein System sowohl Sicherheit als auch Flexibilität bieten?

Bei der Flexibilität liegt es ausschließlich am Systemdesign: Durch eine Kombination aus funk- und kabelgebundenen (z. B. Ethernet) Komponenten lässt sich nahezu jede erdenkliche Messstelle innerhalb eines Firmennetzwerks erreichen. Über eine breite Fühlerpalette kann das System dann auch sehr genau auf die eigentliche Messaufgabe (Raumüberwachung, Kühlschranksüberwachung etc.) eingestellt werden. Durch eine intuitive Benutzeroberfläche wird das System zudem für jeden Anwender nutzbar.

Die Sicherheit erfordert viele hardware- und softwareseitige Funktionen, um den reibungslosen Betrieb zu gewährleisten. Hardwareseitig sind hier eine mehrfache Datenspeicherung und die Aufrechterhaltung des Betriebs bei Stromausfall durch Akkus und Batterien zu nennen. Softwareseitig besteht durch eine Alarmierung sowohl im Falle von Grenzwertverletzungen als auch bei Systemproblemen ein hoher Grad an Zuverlässigkeit. Mit eigenen Funk- und Netzwerkprotokollen erreicht der Anwender gerade hinsichtlich Datenmanipulation und Integrität wertvollen Schutz. Zuletzt sorgt ein ausgeprägtes Berichts-wesen, welches Messwerte automatisch in Protokolle überführt und versendet, für dauerhafte Datenspeicherung außerhalb des eigentlichen Systems.

Alle in puncto Flexibilität und Sicherheit beschriebenen Funktionen und Systeminhalte lassen sich kombinieren. Zudem sind sie erforderlich, um dem Anwender ein individuell auf sich zugeschnittenes System bieten zu können, dem er von Grund auf vertrauen kann.

Die Testo SE & Co. KGaA

Die Testo SE & Co. KGaA mit Hauptsitz in Lenzkirch und Titisee-Neustadt im Hochschwarzwald ist weltweit führend im Bereich portabler und stationärer Messlösungen. In 33 Tochtergesellschaften rund um den Globus forschen, entwickeln, produzieren und vermarkten 2.700 Mitarbeiter für das High-Tech-Unternehmen. Der Messtechnik-Experte überzeugt weltweit Kunden mit hochpräzisen Messgeräten und innovativen Lösungen für das Messdatenmanagement von morgen. Produkte von Testo helfen Zeit und Ressourcen zu sparen, die Umwelt und die Gesundheit von Menschen zu schützen und die Qualität von Waren und Dienstleistungen zu steigern.

Ein durchschnittliches jährliches Wachstum von über 10 % seit der Gründung 1957 und ein aktueller Umsatz von über einer viertel Milliarde Euro zeigen eindrücklich, dass Hochschwarzwald und High-Tech-Systeme perfekt zusammenpassen. Zum Erfolgsrezept von Testo gehören auch die überdurchschnittlichen Investitionen in die Zukunft des Unternehmens. In etwa ein Zehntel des jährlichen Umsatzes weltweit investiert Testo in Forschung & Entwicklung.

Mehr Informationen unter testo.com



Abbildung 4: Testo-Headquarter in Titisee-Neustadt/Deutschland