

- Alarm Management
- 21 CFR part 11
- Datenspeicherung
- Reportfunktion
- Skalierbar

## Überwachung und Dokumentation der Umgebungstemperatur in Pharmatechnischen Anlagen

### Applikationsbericht

---

Die Überwachung der Umgebungsparameter (Temperatur, Luftfeuchtigkeit, Luftdruck) in Lager- und Produktionsräumen ist ein wichtiger Bestandteil der Qualitätssicherung in der Pharmazeutischen Industrie geworden. Die Behörden (FDA, Regierungspräsidium etc.) verlangen eine genaue Aufzeichnung der Lager- und Raumparameter und eine entsprechende Dokumentation, die, bei elektronischer Aufzeichnung, den Anforderungen des FDA 21 CFR part 11 entsprechen muss.

Die Lagerung von Medizinprodukten bei stabilen Umgebungsbedingungen und die Aufzeichnung der Parameter war auch ein wichtiges Thema der ICH (Internationale Konferenz zur Harmonisierung der technischen Anforderungen zur Zulassung von Pharmazeutika für den menschlichen Gebrauch). Die Empfehlungen (verabschiedet Feb. 2003) werden nun in Europa, Japan und den USA in die gesetzlichen Vorgaben umgesetzt.

Die FDA schreibt im 21 CFR part 203 vor, dass alle Hersteller, autorisierte Distributoren von Arzneimitteln und deren Repräsentanten alle Arzneimittel unter Bedingungen lagern müssen, welche die Stabilität und die Wirkung gewährleisten. Weiterhin muss sichergestellt sein, dass die Arzneimittel frei von Verunreinigungen, nicht verrottet und steril sind.

In Umweltsimulations-Kammern können die Temperatur, Luftfeuchtigkeit, Partikel, Differenzdruck, Beleuchtung, Gas-Anteil und andere Umwelteinflüsse geregelt werden. Die Messeinrichtungen können zur Erfassung giftiger Gase und Lösungsmitteldämpfen erweitert werden.

Die Überwachungsbehörden stellen folgende Anforderungen an überwachte Lagerräume:

- Korrekte Dokumentation, einschließlich SOP (Standard Operation Procedure) und periodische Prüfprotokolle.
- Eine großzügige und in mehrere Ebenen unterteilte Lagerung, die eine übersichtliche und geregelte Lagerung im gesamten Lagerraum ermöglicht.
- Akzeptable Messeinrichtungen (Schreiber, Fühler).
- Kontinuierliche Aufzeichnung und volle Nachvollziehbarkeit (Full Traceability) der Daten.
- Klare Anweisung für Maßnahmen, wenn die Stabilitätsfaktoren außerhalb der Toleranz sind.

### Alarmer und Meldungen

Erfassen und Melden von abweichenden Umgebungsbedingungen ist die Schlüsselanforderung an Überwachungssysteme.

Die Pharmazeutische Industrie hat verschiedene Vorgehensweisen bei Abweichungen eingeführt:

- Alarmmeldungen bei der Überschreitung der voreingestellten Werte. Alarmer die über einen vorgegebenen Toleranzwert hinausgehen, üblicherweise Temperatur und Luftfeuchte, lösen eine Nachkontrolle aus.
- Intelligentes Alarm-Management, z. B. "Sofort Alarm" außerhalb der normalen Betriebszeit, "verzögerter Alarm" während der Betriebszeit (normales Öffnen der Tür wird ausgeblendet).
- Alarmer, die auf eine jährliche MKT abgestimmt werden.
- Meldungen gehen automatisch per SMS oder E-Mail an die verantwortlichen Personen.

### Mean Kinetic Temperature (MKT)

Die Messung und Aufzeichnung der Temperatur ist während der Lagerung von verderblichen Gütern zwingend notwendig. Für die Berechnung des Mittelwertes gibt es unterschiedliche Methoden.

Die Graphikschreiber Serie 5000 bietet die MKT Berechnung als Teil der Option "Mathematik". MKT drückt den kumulativen thermischen Stress eines Produktes, durch veränderliche Temperaturen während der Lagerung und Verteilung aus.

Sie unterscheidet sich von anderen Mittelwerten (wie einfachem numerischem Durchschnitt oder arithmetischen Mittelwerten) dadurch, dass höheren Temperaturen größeres Gewicht gegeben wird, d. h. die beschleunigte Verschlechterung von Materialien bei höheren Temperaturen wird berücksichtigt.

$$T_k = \frac{-\frac{\Delta H}{R}}{\ln \left( \frac{e^{-\frac{\Delta H}{RT_1}} + \dots + e^{-\frac{\Delta H}{RT_n}}}{n} \right)}$$

Formel für die MKT Berechnung:

$T_k$	MKT in Kelvin
$\Delta H$	Wärme Energieeintrag in Kjoule pro Mol
$R$	Universelle Gaskonstante in Kjoule pro Mol pro Kelvin
$T_1$ and $T_n$	pro Periode 1 und n, wobei n die Anzahl der Perioden in der Berechnung ist.

In der Praxis gibt unterschiedliche Interpretationen für diese Berechnung:

- Alle Messwerte werden eingelesen
- Maximum-/Minimumwerte werden separat eingelesen (Anforderung der FDA)
- Arithmetischer Mittelwert von Min-/Max-Werten werden eingelesen (Anforderung der US Pharmacopeia und des UK MCA)

Eurotherm Serie 5000 bietet alle oben aufgeführten Möglichkeiten:

- Auswahl der Stabilitäts-Testperiode (stündlich/täglich/wöchentlich)
- Auswahl des Messintervalls (von 1 Minute bis 1 Stunde)
- Ausblendung von Messfühlern (z.B. während der Überprüfung des Fühlers)
- Alarmmeldung bei Grenzwert-Überschreitung.
- Sichere Datenaufzeichnung und Dokumentation

## Eurotherm skalierbare und flexible Lösungen

Eurotherm bietet eine umfangreiche Palette skalierbarer, flexibler Lösungen für die Überwachung und Aufzeichnung der Umgebungsbedingungen in pharmazeutischen Produktions- und Lagerräumen. Alle Anforderungen der Überwachungsbehörden in der Pharmazeutischen- und Bio-Pharmazeutischen Industrie werden erfüllt. Messwerte, Alarmmeldungen und Ereignisse für Produktion und Lagerbereiche werden für Bediener und Manager übersichtlich dargestellt.

### Einzel-Raum-Überwachung mit Eurotherm Serie 5000 Graphikschreiber

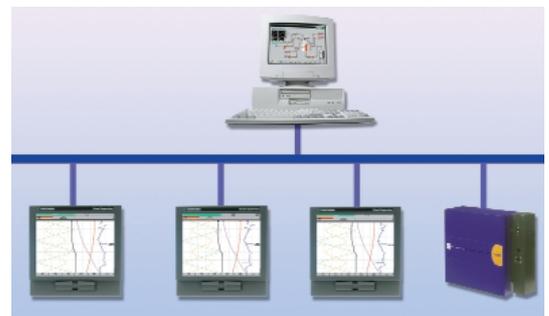
- Erfüllt die Anforderungen der FDA 21 CFR part 11
- Einzelaufzeichnung mit Standard Ethernet Schnittstelle
- Vor Ort Speicherung auf Wechselmedium
- Optional mathematische Funktionen inklusive MKT
- Netzwerkzugriff auf Echtzeitwerte (Bridge Software)



### Überwachung mehrerer Räume mit vernetzten Graphikschreibern

Die Daten der Schreiber mehrerer Räume können auf einen übergeordneten, zentralen PC übersichtlich dargestellt werden. Ein klarer Vorteil dieses Konzeptes ist die lokale Datenspeicherung; d. h. kein Datenverlust im Falle eines Netzwerkfehlers.

- Erfüllt die Anforderungen der FDA 21 CFR part 11
- Vor Ort Speicherung auf Wechselmedium
- Optional mathematische Funktionen inklusive MKT
- Netzwerkzugriff auf Echtzeitwerte (Bridge Software)
- Zeitsynchronisation (SNTP)



## Standortweite Überwachung mit zentraler Archivierung

Mit der Visualisierungssoftware EurothermSuite, in Kombination mit den dezentralen Datenerfassungsmodulen 2500, wird eine Standortweite Überwachung via Ethernet realisiert.



- Erfüllt die Anforderungen nach der FDA 21 CFR part 11
- Weitreichende Alarmfunktionen
- Zeitsynchronisation
- Umfangreiche Mathematik und Logikfunktionen (z. B. täglicher Alarm, bei geöffnetem Raum)
- Sehr genaue kontinuierliche oder sequenzielle Regelung
- MKT Kalkulation
- Report Erstellung

## Erfüllt die Anforderungen der FDA 21 CFR part 11

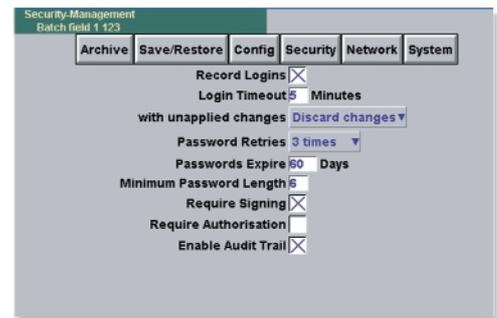
Eurotherm Graphikschreiber und Prozessleitsysteme verfügen über fälschungssichere elektronische Datenaufzeichnung (Electronic Records) und über Funktionen zur elektronischen Signatur (Electronic Signature). Eurotherm Regler verfügen über eine Tastatursperre, die eine Bedienung nur über eine FDA 21 CFR part 11 konforme Bedienerstation zulässt. Die Bedienerstation mit EurothermSuite verfügt über Audit Trail und Zugangskontrolle.

### Fälschungssichere Datenaufzeichnung (Tamperproof Electronic Records)

- Messwerte und Audit Trail (Alarme, Ereignisse, elektronische Signaturen)
- Datum und Uhrzeit
- Zeitsynchronisation
- Anzeige in lesbarer Form
- Exportfunktion zu MS Excel

### Elektronische Signatur

- Bediener Aktionen mit Signatur und Authorisation
- Eindeutige Signatur
- Automatisches Log-out
- Minimale Passwortlänge
- Zugangskontrollen mit zugewiesenen Bedienebenen
- Automatische Passwortsperre
- Audit Trail auf der Zugangskontrolle





### Serie 5000 Datenerfassung und Management

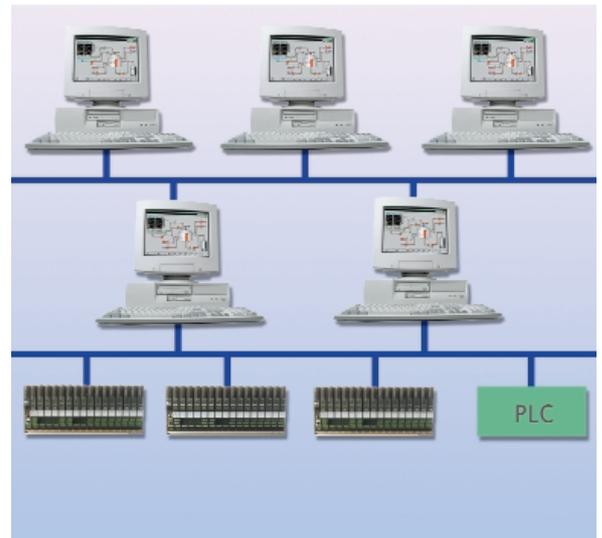
- Erfüllt die Anforderungen der FDA 21 CFR part 11
- Gleichzeitiges Aufzeichnen von bis zu 6 Chargen
- Ethernet als Standard
- Vor Ort Speicherung auf Wechselmedium
- Optional mathematische Funktionen (inkl. MKT)
- Hochauflösender TFT Bildschirm
- Netzwerkzugriff auf Echtzeitwerte (Bridge Software)
- Zeitsynchronisation (SNTP)
- Auswerte Software Review
- Reportfunktion über MS Excel Add-in Optionen

### EurothermSuite Operation Server & Viewer

- Erfüllt die Anforderungen des FDA 21 CFR part 11
- Client/Server Architektur mit Master/Backup Server
- Definierte Bildschirm Struktur
- Trendaufzeichnung
- Eine globale Datenbasis
- Weitreichende Alarmfunktionen
- Zeitsynchronisation
- Umfangreiche Mathematik und Logikfunktionen (z. B. täglicher Alarm bei geöffnetem Raum)
- Sehr genau kontinuierliche oder sequenzielle Regelung
- MKT Kalkulation
- Report Generator

### 2500 Prozess Interface

- Dezentrales, skalierbares E/A System
- Individuelle Modul- und Kanalstatus Anzeige
- Hot Plug-in Module
- DIN Schienen Montage
- Sehr hohe Genauigkeit
- Standard Kommunikations Protokolle



### Deutschland

**EUROTHERM DEUTSCHLAND GMBH**  
 Ottostraße 1  
 65549 Limburg an der Lahn  
 Telefon 0 64 31 - 29 80  
 Telefax 0 64 31 - 29 81 19  
 info@regler.eurotherm.co.uk  
 www.eurotherm-deutschland.de

### Österreich

**EUROTHERM GmbH**  
 Geiereckstraße 18  
 A-1110 Wien  
 Telefon 01 - 7 98 76 01  
 Telefax 01 - 7 98 76 05  
 eurotherm@eurotherm.at  
 www.eurotherm.at

### Schweiz

**EUROTHERM PRODUKTE AG**  
 Schwerzistraße 20  
 CH-8807 Freienbach  
 Telefon 0 55 - 4 15 44 00  
 Telefax 0 55 - 4 15 44 15  
 epsag@eurotherm.ch  
 www.eurotherm.ch

