



Anforderungen an ein GMP-konformes Monitoring im Reinraum

Swiss Cleanroom Community Event
MuttENZ, 11. April 2013



Agenda

1. Warum braucht es Monitoring?
2. Wo ist Monitoring notwendig?
3. Tipps zur richtigen Sensorwahl
4. Was sollte ein Monitoringsystem können?
5. Fallstudie Reinraum-Monitoring
6. Best practices für Einführung und Betrieb eines Monitoringsystems



Warum braucht es Monitoring?

1. Zur **Sicherstellung der Qualität** von empfindlichen Produkten während Produktion und Lagerung
2. Monitoring ist **Pflicht** auf Basis diverser nationaler und internationaler Vorschriften wie z.B.
 - FDA 21 CFR Part 210/211
 - EU GMP/GDP Guidelines
3. Permanentes Monitoring erlaubt es, frühzeitig **Trends in den klimatischen Bedingungen zu erkennen** und proaktiv zu reagieren



Wo ist Monitoring notwendig?

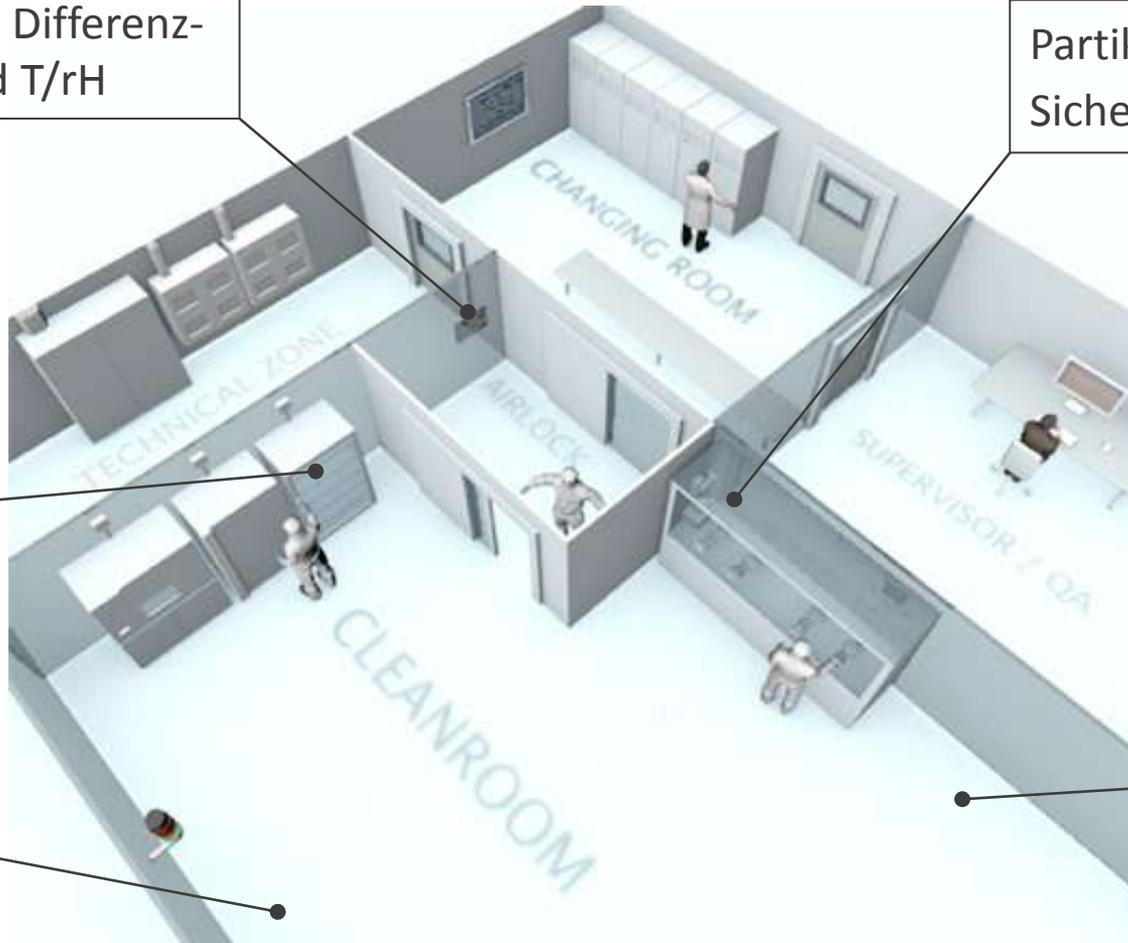
Reinraum Differenzdruck und T/rH

Partikelkonzentration in Sicherheitswerkbank

Temperatur in Inkubatoren oder Kühlschränken

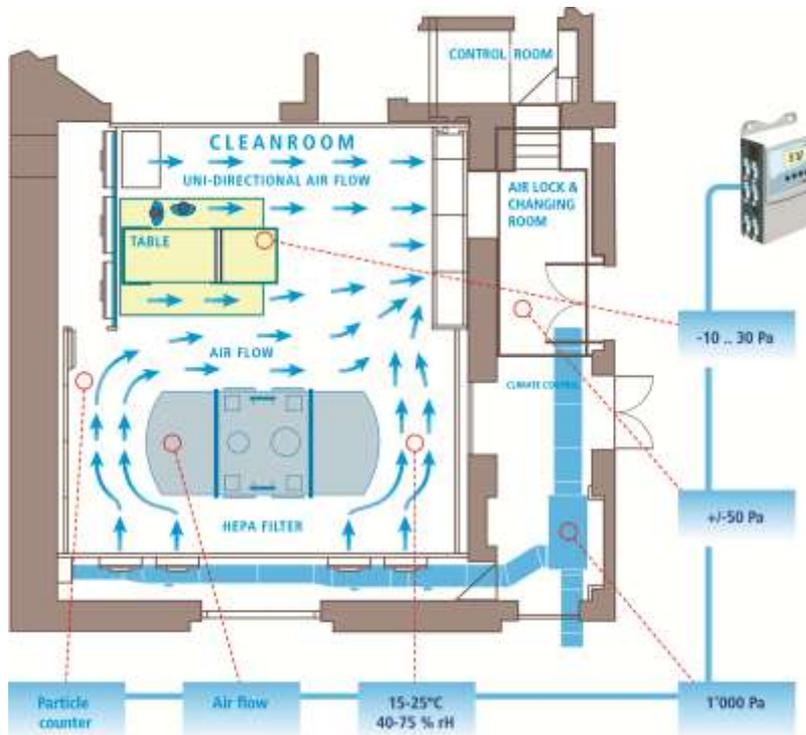
Temperatur in LN2-Tank

Temperatur im Lager



Applikationen

- Monitoring von Reinraumbedingungen



Typische Messgrößen

- Temperatur
- rel. Luftfeuchte
- Differenzdrücke
- Partikelkonzentration
- Luftgeschwindigkeit

Zu beachten: Gute Zugänglichkeit des Systems zu Wartungszwecken und Reinraumtauglichkeit der eingesetzten Materialien.

Applikationen

- Lagerung in Ultratiefkühlschränken bei -80°C
Zu beachten: Gute Zugänglichkeit des Systems zu Kalibrierzwecken und Eignung des Materials für den Einsatz bei tiefen Temperaturen



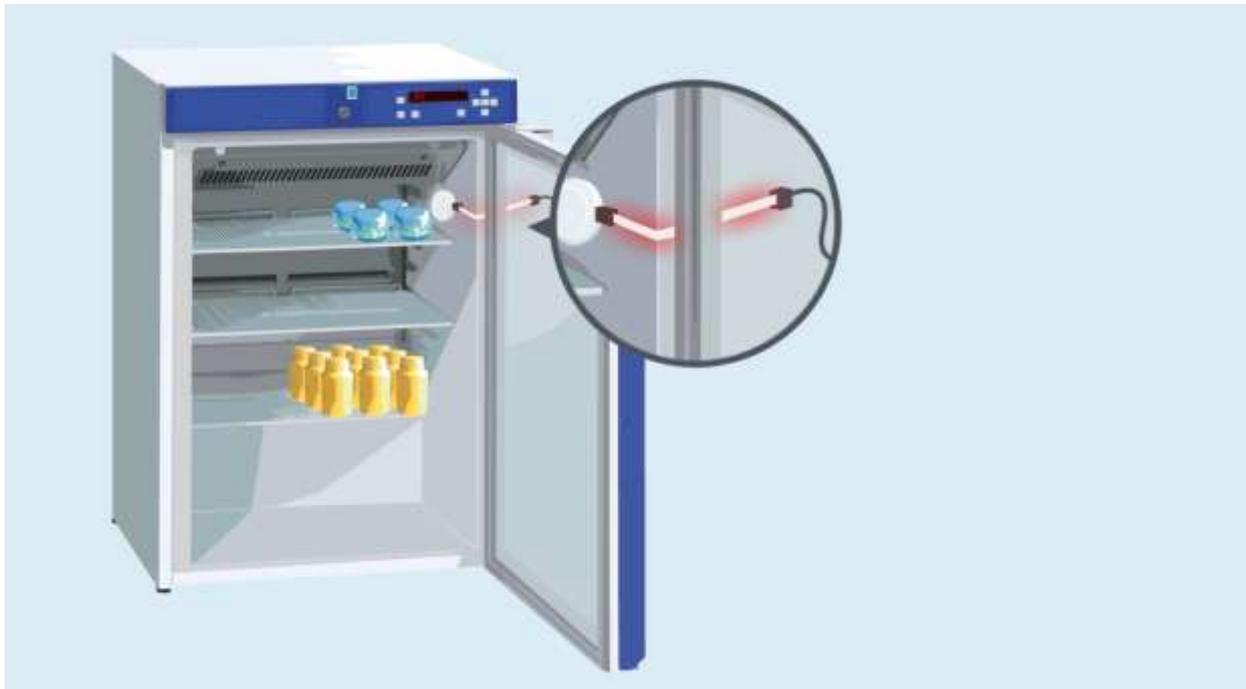
Applikationen

- Lagerung in flüssigem Stickstoff bei -196°C
Zu beachten: Sensorplatzierung und Schutz, Zugänglichkeit des Systems zu Kalibrierzwecken und Eignung des Materials für den Einsatz bei tiefen Temperaturen.



Applikationen

- Lagerung in Kühlschränken / Tiefkühlern
Zu beachten: Sensorplatzierung und Dämpfung, Zugänglichkeit des Systems zu Kalibrierzwecken.



Applikationen

- Lagerung in Inkubatoren und Klimakammern
Zu beachten: Zugänglichkeit des Systems zu Kalibrierzwecken. Sicherstellung, dass Sensoren auch die Bedingungen während Sterilisationszyklen aushalten, ansonsten Sensoren zuvor entfernen und reinigen.



Applikationen

- Umgebungsbedingungen in Räumen mit vielen Verbrauchern
Zu beachten: Kühlgeräte erzeugen Wärme. Aus diesem Grund braucht es eine effektive Kontrolle der Umgebungstemperatur (Max. ca. 30°C)



Applikationen

- Klimabedingungen in Lagerräumen
Zu beachten: Richtige Platzierung der Sensoren (Temperature Mapping), gute Zugänglichkeit des Systems zu Kalibrierzwecken.





Sensorwahl

- Messtechnische Eigenschaften- Genauigkeit, Linearität, Hysterese, Stabilität
 - Wahl der Sensoren basierend auf den Anforderungen der Applikation
- Materialeigenschaften und Konstruktion
 - Material muss für die Anwendung geeignet sein (Umgebungsbedingungen, Reinigung)
- Wartungsfreundlichkeit
 - Ist das System einfach zugänglich für Wartungszwecke und Kalibrierung?
- Unabhängigkeit des Monitoringsystems
 - Falls möglich, Einsatz von getrennten Sensoren für Regelung und Monitoring.



Sensorwahl - Kabel oder Drahtlos?

Vorzüge einer drahtlosen Kommunikation

Einfach zu installieren

Einfach umzuplatzieren

Nachteile einer drahtlosen Kommunikation

Höhere Wartungskosten (Batterien)

Kabelgebundene Übertragung ist immer sicherer als drahtlose Kommunikation

Vorzüge eines verkabelten Systems

Höchste Kommunikationssicherheit

Tiefe Wartungskosten

Nachteile eines verkabelten Systems

Höherer Installationsaufwand

Aufwändigere Umplatzierung von Sensoren



Beide Systemtypen weisen ihre eigenen Vor- und Nachteile auf. Empfehlung: Wahl eines Systems, welche beide Möglichkeiten zur Verfügung stellt.



Sensoren – Anzahl und Platzierung

- Die Regularien sprechen von einer "geeigneten Anzahl" von Sensoren, die für das Monitoring eingesetzt werden müssen
- Viele Einflussfaktoren: Applikation, Risikoanalyse, Raumgröße, Messgröße, Ergebnisse Temperature Mapping, etc.
Wichtig: Wahl eines Partners mit Erfahrung und Begründung der Entscheidungen.
- Messung von Luft- oder Produkttemperatur? (--> Einsatz von Dämpfungselementen)





Sensoren – Kalibrierung

- Sensoren müssen für die Kalibrierung ausgebaut werden
--> Sicherstellung, dass dies möglich ist.
- Installation von Reservekabel, so dass der Sensor durch die Türdichtung aus dem Schrank geführt werden kann.





Monitoringsysteme - Eigenschaften



Messfunktion

Präzise und verlässliche Messung der Klimabedingungen damit die Qualität der Produktions- und Lagerprozesse dokumentiert werden kann



Zuverlässigkeit und Sicherheit

Aufrechterhaltung der Datenaufzeichnung und Alarmierung auch bei Ausfall des Netzwerks oder der Stromversorgung

Datenablage in manipuliertsicherem Format, konform zu FDA 21 CFR Part 11 / EU GMP Guidelines Annex 11
Audit-Trail für Rückverfolgbarkeit von Ereignissen und Operationen



Monitoringsysteme - Eigenschaften



Berichterstellung

Praxisgerechte Tools für die Erstellung von Berichten mit Messdaten, Alarmen und Ereignissen



Zentral und automatisiert

Echtzeitanzeige von Daten und Alarmen

Automatische Archivierung der aufgezeichneten Daten und Ereignisse

Automatische Berichterstellung z.B. Wochen- oder Monatsübersicht mit Alarmen und Ereignissen



Monitoringsysteme - Eigenschaften



Alarmierung (Lokal)

Lokale Alarmierung direkt bei der Messstelle für die Benachrichtigung des Personals

Alarmierung (Zentral)

Automatische Alarmierung via E-Mail, SMS, Telefon, Gebäudeleitsystem

Ereignisse, die zu einer Alarmierung führen können:

- Grenzwertverletzungen
- Sensorfehler
- Stromausfall, Batteriestatus
- Netzwerkausfall
- Fehler bei Datenarchivierung oder Berichterstellung
- Digitale Zustandsänderungen (z.B. Türe offen/geschlossen)
- Selbstüberwachung des Systems



Monitoringsysteme - Eigenschaften

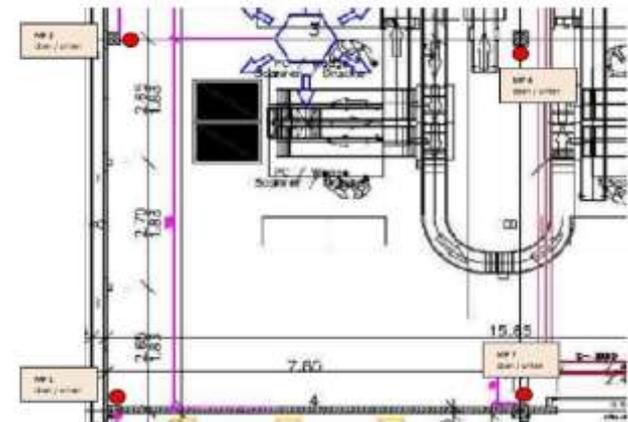
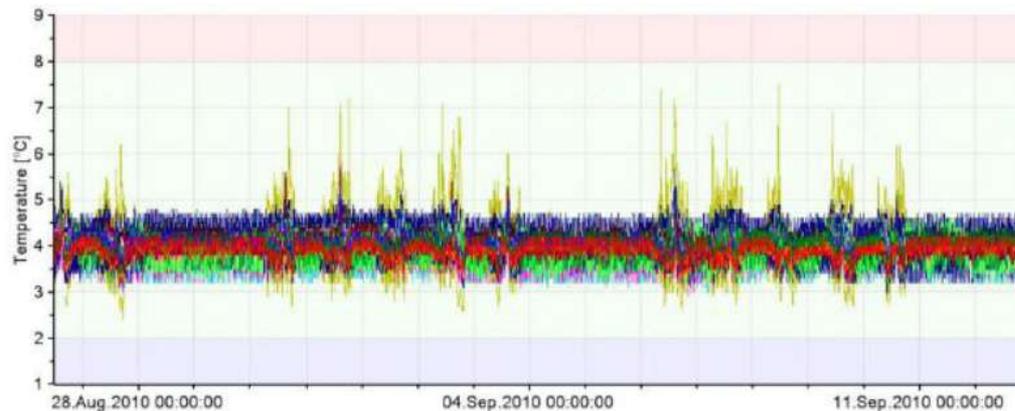


Qualifizierung

Expertise des Lieferanten in der Entwicklung von Systemen, die in GxP-Umgebungen eingesetzt werden (GAMP)

Lieferant sollte Unterstützung in der Qualifizierung des Systems bieten (z.B. Protokolle für IQ/OQ)

Sind weitere Qualifizierungsmaßnahmen notwendig (z.B. Qualifizierung Räumlichkeiten)



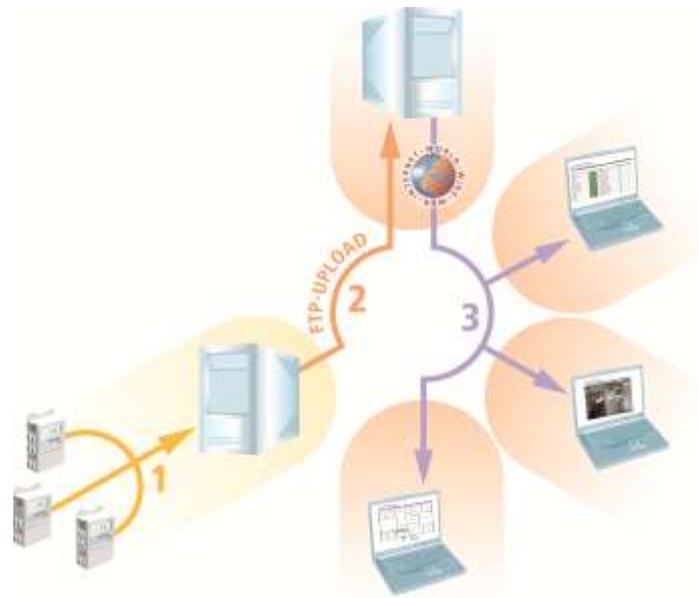
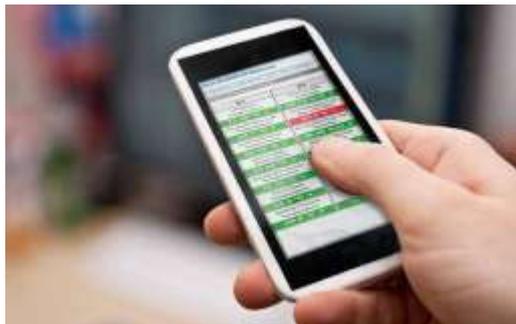


Monitoringsysteme - Eigenschaften

Web-basierter Zugriff auf die Messdaten

Nützlich, um schnell eine Übersicht über die aktuellen Bedingungen zu gewinnen.

Möglichkeit, Monitoringdaten von mehreren Sites zusammen zu fassen.





Monitoringsysteme - Eigenschaften

Unabhängigkeit– getrennte Systeme für Regelung und Monitoring

Aktuelles Beispiel: US Brain Tissue Resource Center

<http://www.nzz.ch/wissen/wissenschaft/150-gehirne-aufgetaut-1.17255902>



In diesem Beispiel existierte kein getrenntes Monitoring für den Ultratiefkühlschrank. Der Regelsensor des Schrankes wurde auch zu Monitoring- und Alarmzwecken verwendet.

Durch den Ausfall des Fühlers ("Einfrieren" des Wertes) konnte keine korrekte Alarmierung durchgeführt werden.

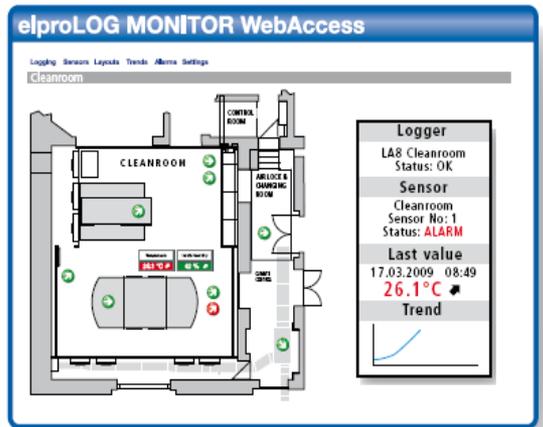
Fallstudie - Reinraum-Monitoring



Zentrum für Regenerative Medizin (ZRM)

- GMP-Labor mit 5 Reinräumen, Sicherheitswerkbänken und Laborgeräten
- Monitoring von
 - Raumklima (T / rF)
 - Differenzdrücke
 - Partikelkonzentrationen
 - Inkubatoren (T / CO₂)
 - Kühlschränke/Tiefkühler/Ultratiefkühler (T)

Fallstudie - Reinraum-Monitoring



Anforderungen

- **EIN** Monitoringsystem für alle kritischen Parameter
- Konformität
- Zuverlässigkeit
- "Alles aus einer Hand"

Fallstudie - Reinraum-Monitoring



Eckdaten

- 100 Messpunkte
(Temperaturen / Luftfeuchtigkeiten / Differenzdrücke, Partikel- und CO₂-Konzentrationen)
- Instrumenten-Panels für die Anzeige der Differenzdrücke
- Zentrale Installation der Datenlogger in der Technikzone
- Komplettsystem inkl. Installation, Inbetriebnahme und Qualifizierung

Fallstudie - Reinraum-Monitoring

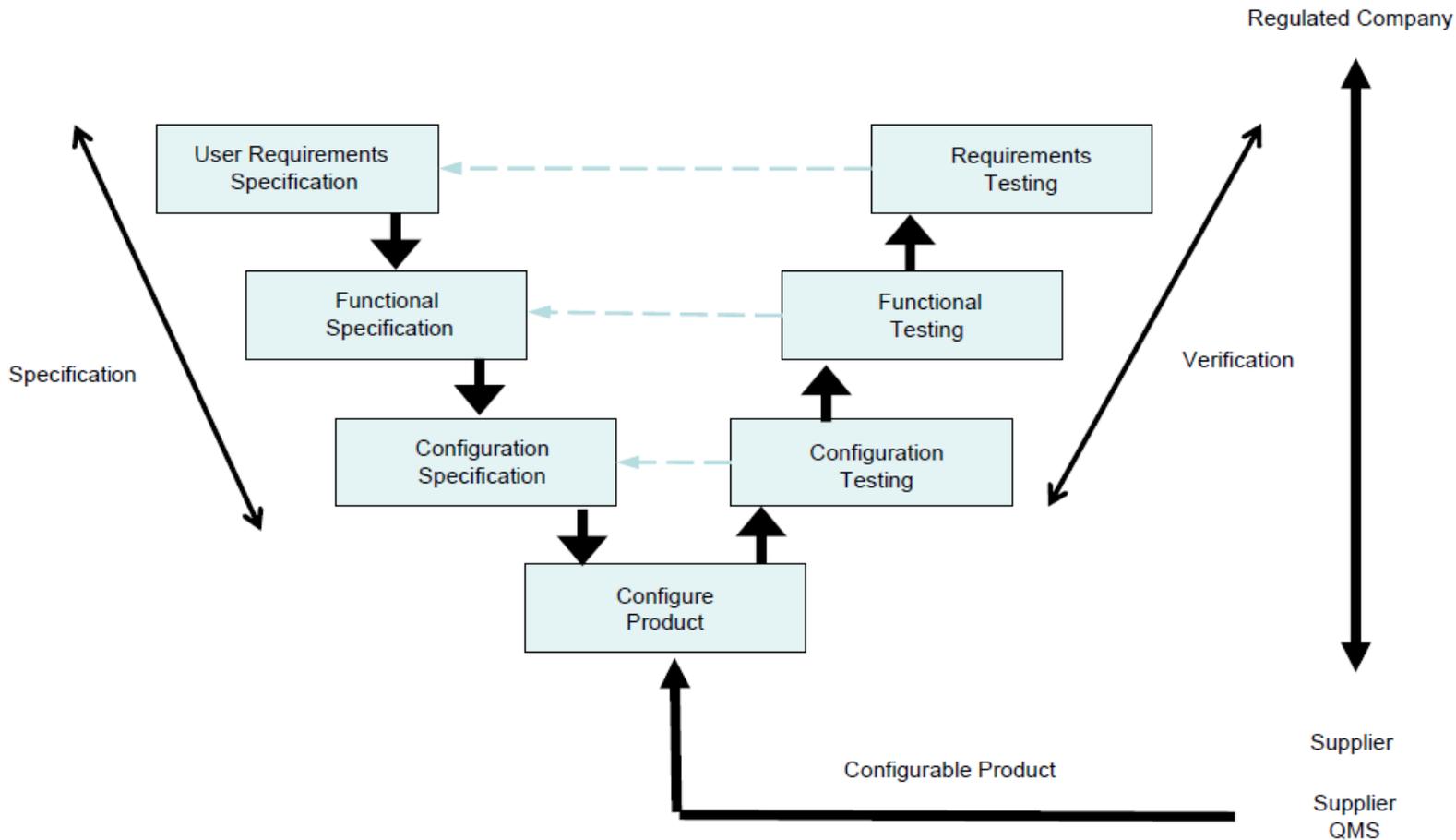


Vorteile

- "Out-of-the-box" System
- Verwendung von Standardsoftware (kein Customizing), was eine effiziente Qualifizierung ermöglicht
- Universell einsetzbar, auch für Lager- und Schranküberwachung (Inkubatoren, Kühlschränke, Tiefkühler, etc.)



Typischer Projektablauf (GAMP V-Modell)





Typischer Projektablauf

1	Erstellung eines Lastenhefts / URS , basierend auf den Anforderungen	Kunde
2	Risikoanalyse , um den Umfang des benötigten Monitorings und auch der Qualifizierung festzulegen	Kunde / Lieferant
3	Festlegung der funktionellen Spezifikationen (Messgrößen, Mapping, Platzierung, Installation, Handhabung)	Kunde / Lieferant
4	Detailplanung für das System und Durchführung der Installation aller Sensoren und Komponenten	Lieferant
5	Installation der Komponenten und Erstellung von SOPs für den Betrieb des Systems.	Kunde / Lieferant
6	Durchführung von Qualifizierung (IQ/OQ/PQ) und Abnahme	Kunde / Lieferant
7	Schulung der Anwender	Lieferant



Tipps aus der Praxis

- **Klare Anforderungen und Abgrenzungen**
Zweck, Messpunktliste, Schlüsselfunktionen, Alarmfunktionalität, Reporting, Datenhandling
- **Saubere Projektplanung**
Gründliche Koordination der verschiedenen Projektphasen
- **Schnittstellen beachten**
IT Infrastruktur, Alarmserver, Gebäudeleitsysteme, etc.
- **Kommunikation**
Involvierung von Schlüsselpersonen in IT, Facility Management, Operations und Qualitätssicherung
- **Den Ernstfall üben**
Vorgehen in Ausnahmesituationen (Disaster Recovery) planen und prüfen



Tipps für einen reibungslosen Betrieb

- **Periodische Wartung**
Instandhaltungsvereinbarung mit dem Lieferanten
- **Schutz von empfindlichen Sensorelementen**
Entfernen von Sensoren während der Reinigung der Räume/Geräte
- **Bedienerfreundlichkeit**
Maximierung der Bedienbarkeit durch Online-Verfügbarkeit von Daten und Ereignisprotokollen
- **Wartungsfreundlichkeit**
Sicherstellung, dass Sensoren einfach kalibriert werden können
- **Regelmässige Alarm- und Systemtests**
Überprüfung, dass die Alarme den richtigen Empfänger erreichen, Tests von Backupsystemen und Notstromversorgungen



Referent

Joachim Gau

Product Manager Central Monitoring Systems

joachim.gau@elpro.com

ELPRO-BUCHS AG | Langäulistrasse 62

9470 Buchs SG | Switzerland

T + 41 81 750 03 11 | www.elpro.com