

# **Eine Thermoguard Erfolgsstory: Umrüstung und Qualifizierung bestehender Klimakammern**

## **Die Qual der Wahl: Alt oder Neu?**

In einem GMP Auftragslabor stand der Verantwortliche vor der Entscheidung, zwei bestehende Klimakammern für pharmazeutische Stabilitätsstudien zu überarbeiten oder durch Neuanschaffungen zu ersetzen.

Die psychrometrische Regelung der relativen Luftfeuchte war in die Jahre gekommen und funktionierte nicht mehr mit der gewünschten Zuverlässigkeit. Die Papiervorräte für die Schreiber gingen zur Neige und waren nicht mehr lieferbar; ein automatisches Überwachungssystem wurde notwendig.

Da neue Geräte mit einem Volumen von je 1000 Litern Fassungsvermögen eine Investition von immerhin 60'000 Franken erfordern würden, zog man alternativ eine Überarbeitung der bestehenden Geräte in Betracht.

## **Wünsche und Anforderungen**

Für den Einsatz im GMP Umfeld sollten die Geräte nach der Umrüstung die Anforderungen der ICH Guideline 3AQ15a wieder erfüllen. Aufgrund der massgeblichen Änderungen mussten die Geräte daher intensiv getestet, neu kalibriert sowie qualifiziert werden.

Als automatisches Online-Überwachungssystem mit E-Mail und SMS Alarmierung wurde *Thermoguard*<sup>®</sup> *HygroLAN* ausgewählt. Zum Zeitpunkt der Auswahl ahnte jedoch noch niemand, wie bald die Alarmierungsfunktion in Funktion treten würde.

## **Die Umrüstung**

Ein Ersatz für die bestehenden Regler der Klimakammern war schnell gefunden: Ein kombinierter FOX 301 Temperatur- und Feuchteregler aus dem Conrad Katalog erlaubte einen einfachen Ersatz der bestehenden Reglereinschübe mitsamt den alten Messfühlern mit dem prinzipbedingt fehleranfälligen Feuchtestrumpf. Der Einbau stellte keine gravierenden Probleme dar und war nach je einem Tag erledigt.

## **Die Qualifizierung**

Eine QM-gerechte Qualifizierung liess sich ebenso schnell durchführen: Geplant wurden eine Überwachung des Langzeit-Regelverhaltens, ein Beladungstest sowie ein Temperaturmapping des je 1 m<sup>3</sup> grossen Innenraumes. Die Fühler der Regler sowie des Überwachungssystems *Thermoguard HygroLAN* mussten zudem auf ihre korrekte Temperatur- und Feuchtemesswerte überprüft und kalibriert werden.

Für die anstehenden Testzwecke wurde die *Thermoguard* Software auf einem Laptop neben den Klimakammern installiert. Für den danach anstehenden produktiven Betrieb wurde die Software in der geschützten Umgebung der Serverfarm auf einem Funktionsserver installiert.

## **Besser als vorher: Resultate der Qualifizierung**

Die detaillierten Aufzeichnung der Temperatur- und Feuchtemesswerte des Langzeit- und Belastungstestes liessen sich vor Ort bequem beobachten und auswerten.

Das Regelverhalten wies praktisch keine Schwingungsneigung auf. Dies ist bemerkenswert, da die Regelung der relative Feuchte ja bekanntlich von der Temperaturregelung abhängt (siehe Kasten).

Die Konstanz der Werte war beeindruckend; die Regelbandbreite lag gerade mal bei einem Drittel der von der ICH Guideline vorgegebenen Toleranz von  $\pm 2^\circ \text{C}$ . Die Schwankungen der Temperatur und Feuchte waren mit den neuen Reglern tatsächlich um einiges geringer als mit den alten analogen Reglern. Dies spricht für die Intelligenz der neuen Regler und die Leistungsdaten der immerhin über zwanzig Jahre alten Aggregate.

Ein Beladungstest mit einem Drittel der möglichen Beladung hatte nur einen sehr geringen Einfluss auf den zeitlichen Verlauf der Temperatur und Feuchte. Die Temperaturen blieben bei der 25 Grad Klimakammer innerhalb der erlaubten Toleranz und erreichten bei der 40 Grad Klimakammer nach bereits 8 Minuten Werte innerhalb der Toleranz. Die Werte der relativen Luftfeuchte waren nach 7 bzw. 16 Minuten ebenfalls wieder innerhalb der Toleranzen.

## **Auf Eis gelegt: Die Kalibration**

Messung des Eispunktes mit Eis-Wassergemisch in Anlehnung an die DIN/EN 60751

„Salztöpfchen“ zur Feuchtekalkulation

## **Feuer- (oder besser Eis-) probe**

Das Online Überwachungssystem *Thermoguard HygroLAN* bewährte sich noch in der Qualifizierungsphase: Einer der beiden neu eingebauten Regler hatte einen wahrhaft heimtückischen Defekt.

Der Regler zeigte nach einigen Tagen auf dem Display zwar weiterhin einen positiven Wert für die aktuelle Temperatur an, steuerte die Klimakammer aber innerhalb von wenigen Stunden stattdessen auf den tiefstmöglichen Wert im negativen Temperaturbereich. Bei -25 Grad anstatt der vorgesehenen + 25 Grad war dann der kälteste Punkt erreicht; den das Kühlaggregat erreichen konnte.

Ein angeschlossener Schreiber hätte die Fehlfunktion nicht einmal aufgezeichnet, da das Display des Reglers weiterhin positive Werte um den Sollwert anzeigte. Selbst der Blick durch die fünf (!) Isolierglasscheiben in den unverändert erscheinenden Innenraum liess die tiefe Temperatur nicht erahnen, da die Feuchteregeung weiterhin funktionierte und die Kammer entfeuchtet hatte. Erst eine Kontrollöffnung der Klimakammer zeigte, dass die Klimakammer inzwischen zur Kältefalle geworden war.

Lediglich das vollständig unabhängige Online-Überwachungssystem *Thermoguard HygroLAN* informierte umgehend den Verantwortlichen und dokumentierte den unsichtbaren Fehler des Reglers.

Im produktiven Betrieb wäre ein derartiger und unentdeckt gebliebener Fehler bereits nach wenigen Stunden ein Totalschaden für die eingelagerten Produkte gewesen: Bei tiefen Temperaturen würden die Glas- oder Kunststoffgefäße mit flüssigen Inhalten bersten; emulgierte Inhalte von Lösungen oder Mischungen würden irreversibel ausflocken.

Eine pharmazeutische Stabilitätsstudie, die bis zu 2 Jahren dauert, hätte abgebrochen und mit neu zu produzierenden Mustern erneut gestartet werden müssen. Ein Datenlogger wäre bei einem solchen Fehler völlig nutzlos gewesen: Seine Batterie wäre ebenfalls den Kältetod gestorben; der Logger hätte nicht mal sein eigenes Ende aufgezeichnet.

*(Zur Ehrenrettung des Hersteller sei gesagt, dass ein umgehend zugestelltes Austauschgerät sowie der zweite eingebaute Regler einwandfrei funktionieren.)*

### **Die richtige Wahl: *Thermoguard HygroLAN*!**

Mit *Thermoguard HygroLAN* wurde daher offenkundig die richtige Wahl getroffen: Für den produktiven Betrieb wurde ein Bereitschaftsdienst mit Mobiltelefonen eingerichtet. *Thermoguard HygroLAN* sendet eventuelle weitere Alarme der Klimakammern per SMS umgehend auf die Mobiltelefone des Bereitschaftsdienstes. Dieser kann dann innerhalb der von der Guideline erlaubten Zeitspanne von 24 Stunden für Abhilfe sorgen.

## Textkasten

In einer Klimakammer ist die eingeschlossene Menge an Wasser im gasförmigen Zustand ohne eine äussere Veränderung durch die Feuchteregelung durch Zufuhr oder durch Auskondensation prinzipbedingt konstant.

Eine Erhöhung der Temperatur würde ohne Gegenmassnahmen durch die Feuchteregelung zwangsweise zu einem Absinken der relativen Feuchte führen, da warme Luft mehr Wassergas aufnehmen kann als kalte Luft. Die Feuchteregelung muss also entsprechend gegensteuern.

Gleiches gilt für den umgekehrten Fall: Bei einem Absinken der Temperatur, verursacht über die unvermeidbare Wärmeabgabe der Klimakammer oder aufgrund eines Regelvorganges der Temperaturregelung, steigt ohne weitere Gegenmassnahmen durch die Feuchteregelung die relative Feuchte.

Die Regelung der Feuchte hingegen verändert wiederum zwangsweise die Temperatur: Eine Zufuhr von Wassergas ohne merkliche Temperaturänderung ist durch Einblasen von Umluft mit höherer relativer Feuchte oder Ultraschallvernebelung von Frischwasser relativ einfach möglich. Die Temperatur wird nur wenig beeinflusst.

Hingegen geschieht die Entfernung von überschüssigem Wassergas aus der Luft in der Klimakammer im Normalfall nicht durch einen Austausch der Luft aus dem Inneren der Kammer gegen Luft mit geringerer Feuchte. Die überschüssige Menge an Wassergas wird durch Auskondensieren an einem Kühler im Inneren der Kammer erreicht. Der notwendige Kühler dazu ist meist hinter der Rückwand im Inneren der Kammer versteckt. Die Kühlung der Luft zum Auskondensieren beeinflusst nun wieder die Temperaturregelung, die den Energieverlust durch Zufuhr von Wärme ausgleichen muss.

Derartige voneinander abhängige Regelkreise wie Temperatur und Feuchte neigen für gewöhnlich zum Schwingen, wenn die dazugehörige Steuerung nicht entsprechend ausgelegt ist. Zwei einzelne Steuerungen würden sich unweigerlich gegenseitig zum Schwingen anregen.

Analoge Regelkreise wurden früher per Hand an die Daten der Heiz- und Kühlaggregate angepasst und optimiert. Die heute mikroprozessor gesteuerten Regelkreise sind hingegen selbstlernend. Die Regelkurve wird abschnittsweise aus asymptotischen oder überschwingenden Teilstücken höherer Ordnungen zusammengesetzt, um für beide Regelkreise ein insgesamt möglichst schwingungsfreies Arbeitsverhalten zu realisieren. Die Regelung „tastet“ sich an den zu erzielenden Sollwert heran und lernt gleichzeitig, den eigenen Einfluss abzuschätzen.

Aus diesem Grunde werden kombinierte Temperatur- und Feuchteregler auch ungleich seltener angeboten als Einzelregler für die Temperatur oder andere physikalische Grössen.

## Bildvorschläge

- Detailansicht aus dem Innenraum der Klimakammer mit den neuen Fühlern
- Klimakammer von aussen mit neuem Regler
- *Thermoguard HygroLAN* mit Sensorcontroller HC1 und Fühler ES
- Screenshots der *Thermoguard* Software
- Verlauf der Temperatur- und Feuchtekurve
- Kalibrationskit der Temperatur- und Feuchtefühler

Adresse:

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

[www.thermoguard.de](http://www.thermoguard.de)