



Drahtgebunden versus Drahtlos

AUSWAHLHILFE ZUR BESTIMMUNG DES OPTIMALEN
MESSEQUIPMENTS FÜR DIE VALIDIERUNG THERMISCHER
PROZESSE IM GXP UMFELD

Autor: Frank Kies – Kaye, an Amphenol Subsidiary © 2024

Keywords: Thermische Validierung, Good Manufacturing Practice,
Datenlogger, Thermoelemente, Messwertschreiber

Einleitung

Seit über 65 Jahren haben sich drahtgebundene Messsysteme in der Validierung thermischer Prozesse etabliert. Die ersten Messwertschreiber im GxP-Umfeld, die auf Thermoelementen basierten, wie der Kaye Digistrip II, finden sich bereits Anfang der 1970er-Jahre als vorgeschlagene Messlösungen in der einschlägigen Fachliteratur. Die technische Weiterentwicklung dieser Produktfamilie, insbesondere unter den Aspekten der Datensicherheit und Datenintegrität, führte von einem anfänglich relativ einfach konzipierten Mehrkanal-Messwertschreiber zu einem komplexen und benutzerfreundlichen System, dem Kaye Validator® AVS. Diese Messsysteme sind nach wie vor weit verbreitet und sowohl bei Anwendern als auch Überwachungsbehörden sehr anerkannt und akzeptiert.



Bild 1: Kaye Validator® AVS

Im Zuge der technischen Weiterentwicklung innerhalb der vergangenen 25+ Jahre finden sich zunehmend Messlösungen im Bereich der Validierung thermischer Prozesse, die batteriebetrieben sind und später zusätzlich auf RF-Technologie basieren. Diese speichern die erfassten Messdaten entweder im Datenlogger oder übermitteln sie in Echtzeit an ein Auswertesystem. Insbesondere in extremen Temperaturbereichen, wie Gefriertrocknung, Heißluftsterilisation oder Dampfsterilisation, konnten



Bild 2: Kaye ValProbe®



Bild 3: Kaye ValProbe® RT

die anfänglichen technischen Schwächen dieser Datenlogger durch erhebliche Verbesserungen der verwendeten elektronischen Komponenten, Batterien und der Übertragungstechnologie größtenteils behoben werden. Das hat die Zuverlässigkeit der Datenaufnahme, Datenspeicherung und Datenübertragung deutlich verbessert.

Es stehen nun zwei technisch grundsätzlich verschiedene Datenerfassungssysteme zur Auswahl: drahtgebundene und drahtlose Validierungssysteme. Doch welches System ist für welche Applikation geeignet?

Ziel dieser Abhandlung ist es, einen grundlegenden Überblick über beide zur Verfügung stehenden technischen Möglichkeiten im Kontext des zu validierenden Prozesses zu geben und eine leitende Entscheidungshilfe für geplante Applikationen zu bieten. Neben der rein technischen Gegenüberstellung sollen auch nicht-technische Aspekte, etwa bezüglich spezifischer Anwendungen, der praktischen Handhabung, sensorspezifische Eigenschaften bei Messung und Kalibrierung sowie systemabhängige Kosten von der Anschaffung bis hin zu Betriebs- und Folgekosten, berücksichtigt werden.

Auf eine detaillierte Darstellung der für die Validierung thermischer Prozesse gültigen und anwendungsspezifischen Normen und Richtlinien wird hier bewusst nicht eingegangen.

Auswahlkriterien

Bei der Auswahl des richtigen Messsystems ist zunächst die Anwendung (Applikation), also der Prozess, der mit einem externen Messsystem qualifiziert und validiert werden soll, entscheidend.

Aufgrund des großen Temperaturbereichs in pharmazeutischen und biotechnologischen Prozessen von -196°C (bei Flüssigstickstoff) bis zu $>400^{\circ}\text{C}$ (bei Heißlufttunneln) muss festgestellt werden, dass bei der Auswahl des richtigen Validierungssystems neben der Auswahl der richtigen Temperatursensoren auch eine Auswahl hinsichtlich der optimalen Messtechnik sowie weiterer Faktoren wie Kalibrierung, Handhabung und den damit verbundenen Risiken getroffen werden muss. Neben den seit vielen Jahren bewährten, auf Thermoelementen basierenden und daher drahtgebundenen Validierungssystemen bieten

die drahtlosen Datenlogger mit und ohne Echtzeit-Datenerfassung eine mögliche Alternative. Die jeweiligen Vor- und Nachteile der verschiedenen Technologien müssen daher vor einer Entscheidung sorgfältig abgewogen werden, um die für die jeweilige Anwendung optimale Validierungslösung auszuwählen.

Welche Kriterien sollten nun bei der Auswahl des für die jeweilige Anwendung optimalen Messsystems herangezogen werden?

Mehrere technische, handhabungsbezogene, durch Normen vorgegebene und auch wirtschaftliche Auswahlkriterien sind in diese Überlegung einzubeziehen:

- » Anwendung (Applikation)
 - » Messgrößen (T, P, RH, u.a.)
 - » Temperatur-, Druck-, RH-Bereich
 - » Sensorgenauigkeit/Zulässige Abweichungskriterien/Akzeptanzkriterien;
 - » Vorgaben durch Normen und Richtlinien
- » Sensortechnologie
- » Handhabung und Einbringen der Sensoren
- » Sensorkalibrierung und Justage, Häufigkeit und Ablauf der Kalibrierung
- » System- und Handhabungsrisiken
- » Anschaffungskosten, Betriebs- und Folgekosten

Anwendungen (Applikation)

Anwendungen, die im pharmazeutischen und biotechnologischen Umfeld zu finden und zu validieren sind, variieren erheblich sowohl im Hinblick auf den Temperaturbereich als auch die zu messenden Größen. Daher erfordert die Auswahl des passenden Messsystems eine sorgfältige Betrachtung. Häufig anzutreffende Anwendungen sind:

- » Dampfsterilisation/Autoklaven mit unterschiedlichen Fassungsvermögen
- » Gefriertrocknung/Lyophilisation
- » Heißlufttunnel und -Schränke
- » Steam-in-Place (SIP)
- » Wasserberieselungs-Autoklaven
- » Spülmaschinen zur Vorreinigung
- » Inkubatoren
- » Stabilitätsräume und Kühlkammern
- » Klimaschränke und eine Vielzahl von temperaturgesteuerten Kammern und Schränken
- » Kühl- und Gefrierschränke
- » Isolatoren

- » Lagerhallen
- » Fermenter
- » Flüssigstickstofftanks und Cryo-Behälter

In einigen Anwendungen ist der Einsatz einer einzigen Sensortechnologie/Datenerfassung technisch nicht möglich. Für die durchzuführende Datenerfassung muss dann auf die Kombination von drahtgebundener und RF-gebundener Messtechnik zurückgegriffen werden. Beispielsweise stoßen viele der handelsüblichen und batteriebetriebenen Logger-Systeme an ihre Grenzen, wenn Echtzeitdaten bei extremen Cryo-Anwendungen oder Langzeitmessungen benötigt werden.

Eine klare Auflistung aller zu messenden Parameter, deren zulässige Abweichung/Akzeptanzkriterien sowie die Festlegung der Anzahl und Platzierung der Messpunkte gehören zu den vorbereitenden Grundaufgaben. Viele Anwendungen sind dabei sehr detailliert in einschlägigen Normen und Richtlinien beschrieben, und diese Vorgaben sind daher ein wichtiger Bestandteil der Messsystemauswahl.

Weitere Auswahlkriterien wie die Notwendigkeit von Echtzeitdaten (Erforderlich Ja/Nein) und die Handhabung und Platzierung der Sensoren (Kammerdurchführung vorhanden Ja/Nein) sind zusätzliche Punkte für die fundierte Evaluierung des zu verwendenden Messsystems.

Sensortechnologie

Für die Messgröße Temperatur stehen verschiedene Sensortechnologien zur Auswahl. Im Folgenden werden die drei am häufigsten verwendeten Sensorelemente etwas näher beleuchtet.

- » Thermoelemente (TC)
- » Widerstandsthermometer (RTD)
- » Thermistoren (PTC/NTC)

Thermoelemente (TC):

Ein Thermoelement besteht aus zwei verschiedenen Metallen, die an einem Ende miteinander verbunden sind (Messstelle). Abhängig vom Temperaturbereich stehen verschiedene Materialkombinationen und Isoliertechniken zur Verfügung. In der Anwendung der thermischen Validierung im Pharma-Bereich haben sich Thermoelemente vom Typ T (Kupfer-Konstantan) mit Teflon^{®*}- oder Kapton^{®***}-Ummantelung als gängige Messsensoren durchgesetzt. Es sind auch

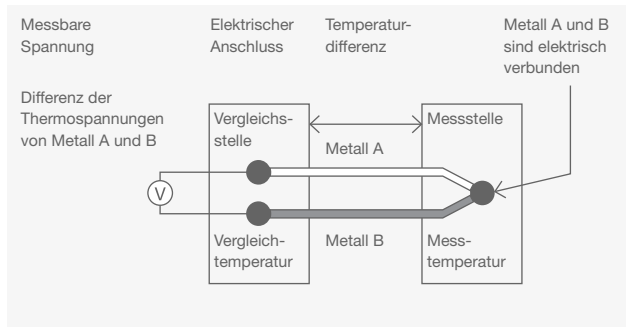


Bild 4: Thermoelement Schaltkreis Prinzip

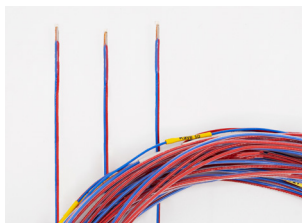


Bild 5: Kaye Thermoelemente Typ T Teflon®-ummantelt



Bild 6: Thermoelement Typ T Edelstahl ummantelt

Sonderausführungen erhältlich, die in Edelstahl gekapselt sind.

Vorteile:

- » Der gesamte Temperaturbereich von -196°C (Flüssigstickstoff) bis zu +400°C (Heißlufttunnel) kann mit diesem Thermoelement-Typ abgedeckt werden.
- » Es hat sehr schnelle Reaktionszeiten bei dynamischen Temperaturwechseln.
- » Eine hohe Genauigkeit ($\pm \leq 0.1^\circ\text{C}$) ist möglich.
- » Sie sind sehr widerstandsfähig und flexibel; nahezu stoßunempfindlich; ideal für mobile Anwendungen.
- » Die Herstellung ist sehr kostengünstig.
- » Die Messstelle ist punktförmig und kann bei einem Bruch selbst repariert werden.
- » Ein schneller und einfacher Austausch vor Ort ist möglich.
- » In Bezug auf Durchmesser und Isolierung ist ein sehr breites Sortiment in jeder Länge verfügbar.
- » Es ist keine sensorbedingte sogenannte Mindest-Eintauchtiefe erforderlich (z.B. bei einer Penetrationsstudie).
- » Es wird keine externe Stromquelle benötigt; das Signal wird durch den Thermoelektrischen Effekt (Seebeck-Effekt) selbst erzeugt.

Nachteile:

- » Der nicht lineare Temperaturgang muss besonders bei der Kalibrierung und Justage berücksichtigt werden.
- » Darüber hinaus erfordert das geringe Ausgangssignal eine entsprechend hochauflösende Auswertelektronik.

- » Die Sensorstabilität und Reproduzierbarkeit ist ähnlich einem Widerstandsthermometer, kann aber aufgrund der Handhabung des Thermoelements variieren. Aus diesem Grund ist eine Kalibrierung und Justage vor der Anwendung sowie eine Nachkalibrierung nach der Anwendung empfehlenswert.
- » Anfälligkeit gegenüber EMC-bedingten elektromagnetischen Einstrahlungen.

Widerstandsthermometer (RTD):

Ein Pt100 oder Pt1000 ist ein gängiger Typ eines Widerstandsthermometers. Das Messprinzip beruht auf der physikalischen Eigenschaft eines Platinwiderstandes, dessen Widerstand sich mit steigender Temperatur erhöht. Die Zahl "100" steht beispielsweise für den Widerstand des Sensors bei 0 Grad Celsius, welcher 100 Ohm beträgt.

Pt100/1000 Sensoren sind bekannt für:

- » Ihre hohe Genauigkeit und Stabilität.
- » Ihre Linearität über einen sehr großen Temperaturbereich.
- » Ihr hohes Ausgangssignal und einfache Signalverarbeitung als 0–10V oder 4–20mA.
- » Die sehr gute Reproduzierbarkeit des Messsignals.
- » Pt1000 Sensoren haben eine höhere Auflösung und geringere Verzerrung des Messsignals aufgrund des höheren Widerstandsniveaus und werden daher für genaue Messungen bevorzugt.
- » Geringe Drift bei korrekter Handhabung.

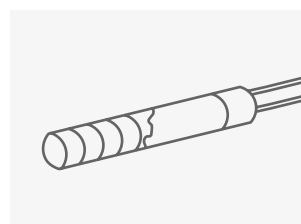


Bild 7: Drahtgewickelter Pt100

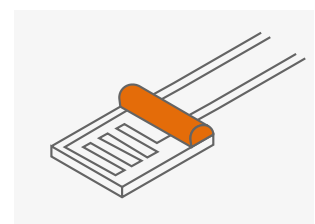


Bild 8: Dünnschicht Pt100



Bild 9: Kaye ValProbe RT System

Pt-Sensoren finden daher insbesondere als fest installierte Sensoren breite Anwendung, wenn es um die Erfassung der Messgröße Temperatur geht.

Bei Pt-Sensoren sollten jedoch einige sensorspezifische Nachteile beachtet werden:

- » Die relativ hohe Empfindlichkeit gegenüber Schock (mechanisch und thermisch), was insbesondere bei mobilen Anwendungen auftreten kann.
- » Pt-Elemente können nicht repariert werden. Bei einer Fehlfunktion muss das gesamte Sensorelement eines Datenloggers ausgetauscht werden, und die vollständige Kalibrierung der gesamten Messkette Sensor + Datenlogger ist oft nur durch den Hersteller möglich.
- » Bei schnellen und dynamischen Temperaturveränderungen muss die verzögerte/ eingeschränkte Reaktionszeit des Sensorelements berücksichtigt werden.
- » Aufgrund des Sensoraufbaus benötigen Pt-Elemente in der Regel eine gewisse Eintauchtiefe zur korrekten Erfassung der Temperatur (Bauart bedingte Messstrecke). Bei Messungen in einer großen Kammer ist diese Eigenschaft vernachlässigbar. Bei Messungen und Eintauchen in kleinere Behälter (z.B. Vials) oder beim Kalibrieren und Justieren des Sensors spielt diese Eintauchtiefe eine grundlegende Rolle hinsichtlich der Mess- und Kalibriergenauigkeit.
- » Höhere Fertigungskosten gegenüber z.B. Thermoelementen.
- » Notwendigkeit einer externen Stromquelle.

Thermistoren (PTC/NTC):

Ein Thermistor ist ein spezieller Widerstand, dessen Widerstandswert stark temperaturabhängig ist. Es gibt zwei Arten von Thermistoren: PTC (Positive Temperature Coefficient), bei denen der Widerstand mit steigender Temperatur zunimmt, und NTC (Negative Temperature Coefficient), bei denen der Widerstand mit steigender Temperatur abnimmt. Thermistoren werden oft in einfachen Temperatursensoren und Temperaturregelungen verwendet und finden im Bereich Medizintechnik Anwendung (z.B. Katheter).

Thermistoren weisen einige für die thermische Validierung nachteilige Charaktereigenschaften auf:

- » Begrenzter Temperaturbereich: Thermistoren haben in der Regel einen viel kleineren Temperaturbereich im Vergleich zu anderen Temperatursensoren wie Thermoelementen oder RTDs.
- » Nichtlineare Antwort: Thermistoren weisen eine

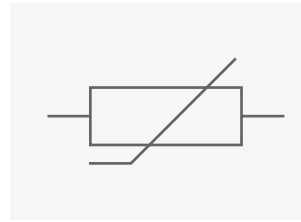


Bild 10: Schaltbild Thermistor



Bild 11: Thermistoren

stark nichtlineare Temperatur-Widerstands-Beziehung auf, was bedeutet, dass sie für genaue Messungen über einen breiten Temperaturbereich oft komplizierte Kalibrierungen erfordern.

- » Langfristige Stabilität: Die Eigenschaften von Thermistoren können sich im Laufe der Zeit durch Alterung und Umwelteinflüsse ändern, was die Präzision beeinträchtigt.
- » Empfindlichkeit gegenüber elektrischen Störungen: Thermistoren können empfindlich auf elektrische Störungen reagieren, was die Messgenauigkeit beeinträchtigen kann.
- » Selbstheizung: Thermistoren können sich durch den Strom, der durch sie fließt, selbst aufheizen, was die gemessene Temperatur verfälscht. Diese Selbstheizung muss bei genauen Messungen berücksichtigt werden.

Aufgrund dieser Eigenschaften werden Thermistoren in der Regel nicht als Messsensoren für die thermische Validierung verwendet. Sie finden eher Anwendung in der Mess- und Regeltechnik (z.B. HVAC, Automobilindustrie) oder bei Anwendungen mit stark begrenztem Temperaturbereich (z.B. Cold Chain Logger).

Fazit:

Messsysteme zur Validierung thermischer Prozesse verwenden Thermoelemente oder Pt-Sensoren und bei entsprechender Handhabung erreichen sie eine ähnliche Zuverlässigkeit und Messunsicherheit. Insbesondere im extremen Temperaturbereich und bei In-situ-Messungen zeigen TC-Messkreise Vorteile, während bei Datenloggern zusätzliche Maßnahmen zum Schutz der Auswerteelektronik ergriffen werden müssen.

Handhabung und Einbringen der Sensoren

Die Besonderheiten der ausgewählten Messtechnik (drahtgebunden oder drahtlos) müssen individuell auf die zu messende Anwendung abgestimmt werden.

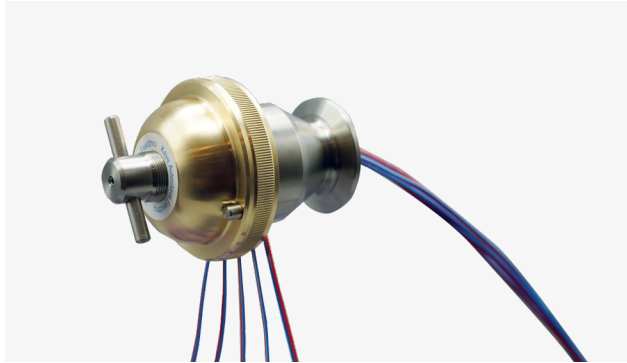


Bild 12: Kaye TC-Durchführung

Generell gilt:

- » Es ist eine Durchführung zur Kammer erforderlich. Diese muss beispielsweise bei einem Dampfsterilisator druckdicht sein. Es ist darauf zu achten, dass die Sensorelemente beim Verschließen der Durchführung nicht gequetscht werden. Entsprechende Lösungen sind am Markt erhältlich.
- » Das Anbringen der Sensoren in der Kammer selbst erfordert Zeit. Bei 24 Thermoelementen dauert die Einbringung und Fixierung sowie der Ausbau nach der Messung je nach Kammergröße gut und gerne jeweils 2+ Stunden.
- » Bei der Verwendung in einem Gefriertrockner sind besondere Maßnahmen (Durchführung/Dichtung/Ummantelung der Thermoelemente) notwendig, um bei einem bevorstehenden Vakuum-Test (Leak Test) nicht durchzufallen. Auch hier sind anerkannte Lösungen als Standardzubehör erhältlich.
- » Bei der Einbringung und Verlegung muss u.a. auch mögliche elektromagnetische Einstrahlung z.B. durch elektrische Motoren berücksichtigt werden (EMC). Generell sollten die Messsensoren wie ein Datenkabel verlegt werden.



Bild 13: Kaye ValProbe RT in Autoklave



Bild 14: Kaye ValProbe RT Isolierkanister

Die Einbringung, Verteilung und Platzierung von batteriebetriebenen Datenlogger ist verhältnismäßig einfach.

Eine Zeitersparnis gegenüber einem Thermoelement-Messkreis von 1-2 Stunden kann erreicht werden. Allerdings sollte nicht vergessen werden, dass es sich um ein batteriebetriebenes Messsystem handelt. Üblicherweise werden Lithium-Batterien verwendet, was eine Beschränkung im einsetzbaren Temperaturbereich zur Folge hat. Die Notwendigkeit sogenannter Isolierkanister ist zu berücksichtigen. Außerdem muss vor der Anwendung geklärt werden, ob die verbleibende Laufzeit der verwendeten Batterie für die Dauer des Prozesses ausreicht. Ohne Strom werden keine Messwerte erfasst, gespeichert oder übertragen, was zu Datenverlust führen kann. Wenn im gesamten Temperaturbereich Echtzeitdaten benötigt werden, ist zu berücksichtigen, dass viele am Markt erhältliche RF-Datenlogger die Echtzeitübertragung bei Temperaturen unter -40°C einschränken oder sogar ganz abschalten. Eine Verbesserung auch im Bereich unterhalb von -40°C oder bei notwendigen Langzeitmessungen in diesem Temperaturbereich erfordert entsprechende Maßnahmen auf Seiten der Auswerteelektronik (Isolierkanister).

Die Datenübertragung in Echtzeit erfordert zudem, dass die ermittelten Messwerte auch zu dem außerhalb der Anlage stehenden Empfänger über das RF-Signal übertragen werden müssen. Das kann bei der einen oder anderen Anwendung in einer geschlossenen Edelstahl-Kammer durchaus zu Problemen führen. Entsprechend hohe Signalstärken der RF-Sende- und Empfangseinheit im Datenlogger sind erforderlich. In der Praxis haben sich direkte Tests an der Anlage als probate Vorgehensweise zur eindeutigen Klärung bewährt.

Extrem schwache Sende- und Empfangssignale der Datenlogger erfordern außerdem zusätzliche



Bild 15: Kaye ValProbe RT Batterie Extension Kit



Bild 16: Kaye ValProbe RT externe Antenne

Maßnahmen wie eine separate Antenne. Aber auch hier ist dann eine zusätzliche und druckdichte Durchführung zur Einbringung dieser Antenne in die Kammer erforderlich (wie bei Thermoelementen).

Aufgrund der bereits erwähnten Schockempfindlichkeit von Pt-Sensoren sollte auf eine vorsichtige Handhabung und ausreichende Fixierung der Datenlogger geachtet werden. Ein mechanisch verbogener Sensor oder ein heruntergefallener Datenlogger wird zwar oft noch Messdaten liefern, jedoch sollte diesen Daten erst nach einer Verifizierung vertraut werden.

Sensorkalibrierung und Justage, Häufigkeit der Kalibrierung

Bei der Sensorkalibrierung und Justage spielen die spezifischen Eigenschaften des Sensors eine entscheidende Rolle.

Thermoelemente:

- » Aufgrund der Nichtlinearität der Kennlinie wird eine sogenannte Zwei-Punkt-Kalibrierung und Justage in Kombination mit einem dritten Überprüfungspunkt bei der Arbeitstemperatur empfohlen, um die größtmögliche Genauigkeit zu erreichen.
- » Beispiel: Dampfsterilisation
 - » Erster Kalibrier- und Justagepunkt: 90°C
 - » Zweiter Kalibrier- und Justagepunkt: 130°C
 - » Überprüfung der Kalibrierung bei der Arbeitstemperatur: 121°C
- » Je geringer der Temperaturunterschied zwischen dem unteren und oberen Kalibrier- und Justagepunkt ist, desto genauer wird das Kalibrierergebnis.
- » Eine 1-Punkt Kalibrierung (ohne Justage) bei der Arbeitstemperatur nach durchgeführter Messung in der Kammer, die sogenannte Verifikation, liefert den dokumentierten Nachweis, dass alle Sensorelemente immer noch innerhalb der vorgegebenen Messgenauigkeit arbeiten (Post-Kalibrierung). Auch hier werden in der Praxis oftmals mehrere Kali-

brierüberprüfungspunkte verwendet.

Ob nach jeder Anwendung oder nach mehreren durchgeführten Qualifikationen eine solche Verifizierung durchgeführt werden sollte, liegt in der Verantwortung des Anwenders und ist Teil der Risikobewertung (Risk Assessment). Um ein Höchstmaß an Risikominimierung zu erreichen, wird in einschlägigen Fachartikeln eine Überprüfung nach jedem Qualifizierungslauf vorgeschlagen (Post-Kalibrierung).

- » Aufgrund des dünnen Querschnitts der Thermoelemente ist eine Kalibrierung sowohl in einem Flüssig-Kalibrierbad als auch einem Block-Kalibrator (Dry Well Oven) möglich. Bei Kalibrierung im Flüssig-Kalibrierbad sind geeignete mechanische Maßnahmen gegen ein Aufschwimmen der Thermoelemente zu treffen.
- » Selbstverständlich erfolgt die Kalibrierung gegenüber einem rückführbaren Temperaturnormal (z.B. Kaye IRTD).
- » Erreichbare Messunsicherheit: $\leq \pm 0.1^\circ\text{C}$.
- » Parallele Kalibrierung und Justage:
- » Bis zu 48 Thermoelemente (bei Kaye AVS in Kombination mit Kaye LTR-150 oder HTR-420 und Kaye IRTD).

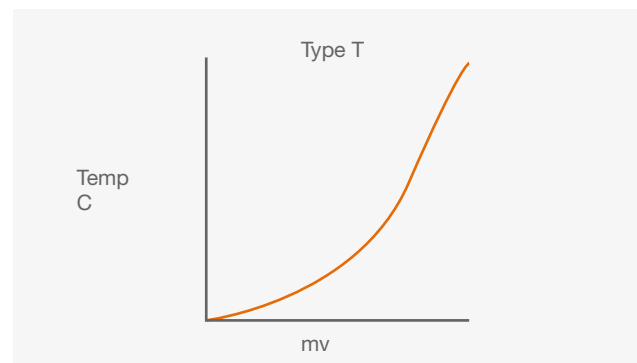


Bild 17: Kennlinie Thermoelement Typ T

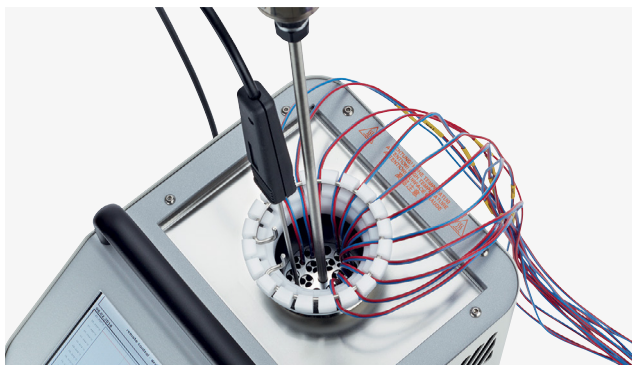


Bild 18: Kaye LTR-150 Blockkalibrator mit Thermoelementen

Pt Elements:

In der Regel werden Datenlogger vor ihrer Auslieferung vom Hersteller kalibriert und justiert, und diese Kalibrierdaten in einem Kalibrierzertifikat dokumentiert. Trotz einer nahezu linearen Kennlinie werden auch bei der Kalibrierung von Pt-Elementen mehrere Kalibrierpunkte festgelegt. Eine Herausforderung hierbei sowohl bei der Kalibrierung als auch bei der späteren Messung in der Anwendung, ist die bereits erwähnte Mindesteintauchtiefe (Immersion Depth). Wenn die Mindesteintauchtiefe nicht bekannt oder berücksichtigt wird, besteht die Gefahr einer falschen Justierung und dementsprechend einer falsch ausgegebenen Messtemperatur in der Anwendung.

Flexible oder biegsame Sensoren können durchaus in einem Block-Kalibrator (Dry Well Oven) kalibriert werden. Je nach Formfaktor und Sensorlänge ist manchmal jedoch nur die Kalibrierung in einem

Flüssigbad möglich. Ein Höchstmaß an erreichbarer Messunsicherheit wird nur erreicht, wenn Sensor und Auswertelektronik bei derselben Temperatur kalibriert werden (Sensor + Datenlogger zusammen im Kalibrierbad – Stichwort: Minimierung von Fehlern durch den Temperaturkoeffizienten der Auswertelektronik). Da auch bei der Anwendung von Datenloggern ein Handhabungsrisiko besteht, sollte eine Risikobewertung (Risk Assessment) durchgeführt und gegebenenfalls dieses Risiko durch eine per SOP festgelegte Überprüfung der ursprünglichen Kalibrierdaten minimiert werden. Wichtig dabei ist, dass diese Überprüfung vom Anwender*in selbst durchgeführt werden kann und von der Software des Datenloggers unterstützt wird. Die Kapazität des verwendeten Kalibrierbades bestimmt die Anzahl der Datenlogger, die parallel kalibriert/überprüft werden können. Kaye-Kalibrierbäder erlauben dabei das gleichzeitige Einbringen von bis zu 10 Datenloggern.

Wie bei jeder Temperaturmessung, unabhängig von der Bauart des zu kalibrierenden Sensors, gilt, dass die Justage einer festgestellten Abweichung erst bei vollständig erreichter Stabilität durchgeführt wird. Hierbei zeigen Thermoelemente aufgrund ihrer geringeren Masse und der dadurch schnelleren Reaktionszeit zeitliche Vorteile. Kaye AVS und Kaye ValProbe Standard/RT Datenlogger unterstützen den Anwender dabei durch entsprechende Software-Funktionen im Kalibriermodul und die Sicherstellung des Stabilitätsplateaus des zu kalibrierenden Sensors vor dem Beginn der automatisierten Justage.

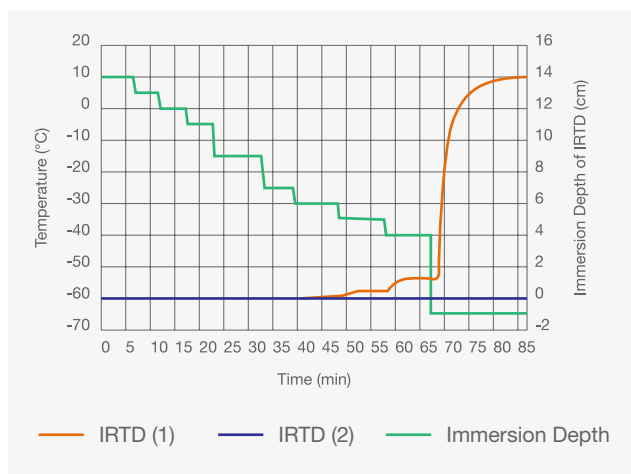


Bild 19: Messfehler durch ungenügende Eintauchtiefe



Bild 20: Kaye CTR-25 Kalibrierbad mit speziellem Einsatz für Kaye Datenlogger

System- und Handhabungsrisiken

System TC:

Es ist richtig, dass TC-Sensoren (Thermoelemente) während des Be- und Entladens stärkerer mechanischer Belastung ausgesetzt sind, was ein größeres Potenzial für mechanische Schäden an TCs durch ungeeignete Durchführungen oder beim Fixieren in der Kammer mit sich bringt. Darüber hinaus sind sie anfälliger für Störungen durch EMC bedingte Einflüsse. Es ist wichtig, diese Risiken zu berücksichtigen und geeignete Maßnahmen zur Minimierung dieser Risiken zu ergreifen, um eine genaue Temperaturmessung und die Zuverlässigkeit der Sensoren zu gewährleisten.



Bild 21: Kaye Validator AVS im Einsatz Dampfsterilisator

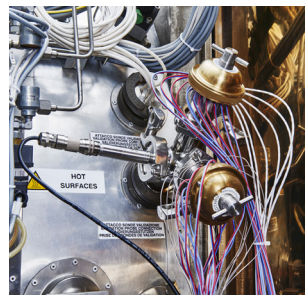


Bild 22: Professionelle Kaye Thermoelement-Durchführung an einem Autoklav

System Pt-Datenlogger:

Batteriebetriebene Datenlogger, ob mit RF-Funktion oder ohne, sind teilweise extremen Temperaturbedingungen ausgesetzt. Verschiedene Komponenten wie:

- » Li-Batterie
- » A/D-Wandler
- » Massenspeicher
- » verwendete RF-Technologie
- » Dichtungen

stellen mögliche Ausfallquellen dar, die bei einer Risikoeinschätzung berücksichtigt werden müssen.

Handhabung TC-Sensoren:

Zu den Handhabungsrisiken bei der Verwendung von Thermoelementen gehören:

- » Unsachgemäße oder falsche Herstellung der Fühlerspitze.
- » Unsachgemäßes Einbringen und Verlegen in der Kammer (EMC).
- » Mechanische Beschädigung durch Quetschen oder falsche Thermoelement-Durchführung.
- » Die Verwendung qualitativ minderwertiger Thermoelemente (Materialreinheit).

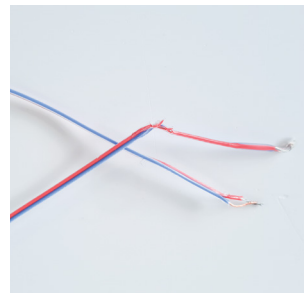


Bild 23: Mechanisch beschädigte TC-Elemente durch unsachgemäße Handhabung

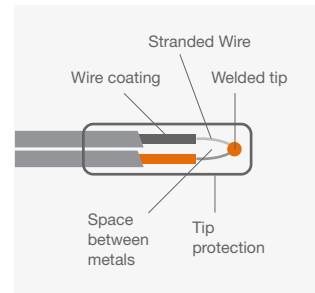


Bild 24: Schematische Darstellung Kaye Thermoelement Fühlerspitze

Um diese Risiken zu vermeiden, wird empfohlen::

- » Ultra-Premium-Thermoelemente zu verwenden.
- » Die Fühlerspitze durch eine Teflon- oder Metallspitze zu schützen.
- » Sogenannte Stranded-Wire zu verwenden (Vermeiden von Kabelbruch durch höhere Flexibilität der verdrehten Kabellitzen).
- » Der Einsatz spezieller und dampfdichter Teflon-Isolierungen
- » Die Verwendung von druck- und dampfdichten TC-Durchführungen.
- » Regelmäßige Sichtkontrollen auf mechanische Schäden durchzuführen.

Handhabung Pt-Datenlogger:

Beim Einsatz von Datenloggern mit einem Pt-Sensor als Temperaturelement sollten die folgenden benutzerbedingten Fehlerquellen beachtet werden:

- » Mechanische Beschädigung (z.B. Abbiegen der Fühlerspitze).
- » Mechanischer Schock des Sensorelements (z.B. Fall des Loggers beim Einbringen in die Kammer oder beim Transport).
- » Unsachgemäße Lagerung und Handhabung der Li-Batterie.
- » Fehlende Möglichkeit zum Austausch der Batterie vor Ort.
- » Unsachgemäßer Austausch aller Dichtungen nach einem Batteriewechsel (potenzielles Eindringen von Feuchtigkeit in die Elektronik).
- » Verwendung von Batterien mit nicht ausreichender Restlaufzeit (Risiko Datenverlust).



Picture 25: Mechanically damaged probe tip of the data logger

Anschaffungs-, Betriebs- und Folgekosten

Aufgrund der Vielzahl an drahtgebundenen und drahtlosen Messsystemen, die auf dem Markt erhältlich sind, kann bei diesem Auswahlkriterium nur eine allgemeine Aussage getroffen werden. Unabhängig davon sollte bei der Auswahl möglicher Messsysteme die Kostenseite sowohl bei der Anschaffung als auch bei den späteren Folgekosten für Rekalibrierung und Reparatur nicht vernachlässigt werden. Bei einem Vergleich sollte die Anzahl der benötigten Messpunkte berücksichtigt werden. In der Regel sind drahtgebundene Messsysteme ab 24 Sensoren günstiger in der Anschaffung. Der Unterschied steigt mit zunehmender Anzahl von Messpunkten zugunsten der drahtgebundenen Messeinheiten.

Noch deutlicher wird der betriebswirtschaftliche Vorteil einer TC-gebundenen Messeinheit bei den jährlich anfallenden Kalibrierkosten. Während bei einem drahtgebundenen Messsystem lediglich die Grundeinheit (Datenrekorder) kalibriert werden muss, fallen bei Datenloggern die Kosten für jede einzelne Einheit an. Bei Messkonfigurationen mit 24 Datenloggern oder mehr sind diese Folgekosten erheblich. Ein wichtiger Punkt, der bei der Abschätzung der Folgekosten unbedingt berücksichtigt werden sollte, sind die regelmäßig zu tauschenden Batterien bei Datenlogger-Systemen. Besonders im RF-Betrieb mit Echtzeit-Datenübertragung ist der Batterieverbrauch nicht unerheblich.

Auswahlkriterien	Sensor: Thermoelement	Sensor: Pt100/1000 mit oder ohne RF-Technologie	Kommentar
Messgröße T, P, TH	✓	✓	
Genauigkeit $\leq \pm 0.1$ C	✓	✓	
Temperaturbereich	✓		Limitiert durch Arbeitsbereich Li-Batterie
Einfacher Tausch Sensorelement	✓		Bei Datenlogger in der Regel nur durch Hersteller
Langzeitstabilität		✓	
Reproduzierbarkeit	✓	✓	
Linearität der Kennlinie		✓	
Signalstärke Ausgangssignal Sensorelement		✓	μ V bei TC; 4–20mA oder 0–10V bei Pt
Schockempfindlichkeit Sensorelement thermisch/mechanisch)	✓		
Signalbeeinflussung EMC		✓	
Datenübertragung in Echtzeit	✓	✓	Nur bei Datenlogger mit RF-Technologie, allerdings eingeschränkt bei Temperaturen $< -40 / -50^{\circ}$ C
Risiko Datenverlust	✓		Bei unzureichender Batteriekapazität Datenlogger
Handhabung und Einbringen der Messpunkte		✓	
Erforderliche Mindesteintauchtiefe	✓		
Kalibrierung und Justage Sensorelement		✓	Keine Kalibrierung/Justage Datenlogger vor der Anwendung
System- und Handhabungsrisiko	✓	✓	
Anschaffungskosten	✓		
Folgekosten	✓		
Kosten zusätzlicher Messpunkte	✓		

Tabelle 1: Vergleich drahtgebundene Messwertschreiber und batteriebetriebenen Datenlogger

Fazit

Für die Validierung thermischer Prozesse stehen zwei grundlegend unterschiedliche Lösungen zur Auswahl:

- » Drahtgebundene Messschreiber, oft mit Thermoelementen als Sensortyp und bauartbedingte Echtzeit-Datenübertragung.
- » Drahtlose, batteriebetriebene Datenlogger mit und ohne Echtzeit-Datenübertragung und Pt100/1000 als verwendete Sensorelemente.
- » Beide Lösungen sind anerkannt und haben sich bei der Validierung thermischer Prozesse im GxP-Umfeld bewährt.
- » Je nach Temperaturbereich und anwendungsbedingter Anforderungen können Hybrid-Lösungen und die Kombination beider Messtechniken die optimale Lösung sein.
- » Beide vorgestellten Lösungen haben Vor- und Nachteile, deren Abwägung Teil des Entscheidungsprozesses sein sollte.
- » Neben den rein technischen Anforderungen sollten weitere Auswahlkriterien wie Handhabung,

Kalibrier- und Verifizierungsmöglichkeiten sowie die Anschaffungs-, Betriebs- und Folgekosten bei der Entscheidungsfindung berücksichtigt werden.

Weitere Auswahlkriterien beinhalten:

- » Normgerechte Dokumentation und Datenintegrität.
- » Compliance und Erfüllung gesetzlicher Vorschriften.
- » Intuitive Software und benutzerfreundliches Datenmanagement.
- » Lokale Unterstützung vor und nach dem Kauf.
- » ISO 17025 Akkreditierung.
- » Marktakzeptanz und Akzeptanz bei Aufsichtsbehörden runden die Evaluierung potenzieller Lösungen ab.

Es wird in jedem Fall ein praktischer Test direkt an der zu qualifizierenden Anlage empfohlen. Unser globales Netzwerk an Mitarbeitern und zertifizierten Partnern steht Ihnen jederzeit gerne zur Verfügung. Kontaktieren Sie uns noch heute, über die unten aufgeführten Links, und vereinbaren Sie eine unverbindliche Beratung durch unser Support-Team.

Besuchen Sie unsere Webseite:

Folgen Sie uns auf LinkedIn:

Kontaktanfrage:

**Registrieren Sie sich
für unseren Newsletter:**

Demoanfrage:

Quellennachweis

- » Kaye: Bild 1,2,3,4,6,7,10,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22, 23,24,25,26, Tabelle 1
- » Amphenol Thermometrics Inc.: Bild 11
- » Wikipedia: Bild 5,8,9,11

Markenhinweis

*Teflon ist eine eingetragene Marke der Firma Chemours

**Kapton ist eine eingetragene Marke der Firma DuPont

Über den Autor

Mit über 30 Jahren Erfahrung als Anwendungingenieur im Bereich Messtechnik und bei der Lösung kundenspezifischer Aufgaben, sowie bei Sensortechnik und Kalibrierlösungen im GxP-Umfeld weltweit, überträgt Frank Kies erfolgreich sein Know-how in praxisnahe Lösungsvorschläge für die spätere Anwendung. Frank Kies war aktiv an der Entwicklung moderner Validierungssysteme wie dem Kaye Validator AVS und Kaye Valprobe RT beteiligt und ist Inhaber mehrerer Patente. Sein erworbenes Wissen gibt er erfolgreich in Seminaren und Schulungen weltweit weiter. Zudem ist er Gastredner bei verschiedenen Organisationen und arbeitet derzeit bei Kaye als Global Strategic Marketing Director.

Über Kaye

Seit über 65 Jahren ist Kaye ein anerkannter und zuverlässiger Partner, wenn es um GMP-konforme thermische Validierung geht. Mit Anwendungen, die von der thermischen Prozessvalidierung und kontinuierlichen Überwachung bis hin zur Sensorkalibrierung reichen, bietet die Kaye-Technologie die genauesten und benutzerfreundlichsten Messsysteme, die heute auf dem Markt erhältlich sind.

Kaye's Produktpalette ist auf anspruchsvolle Mess- und Kalibriererfordernisse im GxP-Umfeld ausgerichtet. Alle Produkte und Softwarelösungen für die thermische Validierung und Überwachung kritischer Prozesse, sowie die kontinuierliche Erfassung unterschiedlicher Messgrößen im Bereich Monitoring und die erforderliche Dokumentation der ermittelten Messdaten, sind auf weltweit gültige Richtlinien (FDA/EU/GMP Standards) zugeschnitten.

Kaye hat sich auf schlüsselfertige Systeme spezialisiert, die durch ausgezeichneten technischen Kundendienst und Vor-Ort-Service unterstützt werden. Das Angebot umfasst eine vollständige Palette an Messschreibern, Datenloggern für Temperatur-, Druck- und relative Feuchte, rückführbare Temperaturstandards, Kalibrierbäder, Block-Kalibratoren, Thermoelemente und Zubehör. Ergänzt wird dies durch die zur normgerechten Dokumentation notwendige Software, die den Anwender bei der Einhaltung geltender Richtlinien und Vorschriften unterstützt.

Weltweit führende Pharma- und Biotechnologieunternehmen verlassen sich seit mehr als 65 Jahren auf die Produkte von Kaye zur Validierung und Überwachung kritischer Prozesse, wie z.B. der Validierung von Sterilisationsprozessen.