

Im Dienste für den Patienten

Lilly Forschung nutzt validierbare DAQstation

Bei der Lilly Forschung GmbH in Hamburg, dem Forschungsstandort der Eli Lilly and Company in Deutschland, arbeiten etwa 160 Mitarbeiter an der Erforschung neuer Ansätze zur Behandlung des Diabetes mellitus und der Entwicklung von Darreichungsformen für pharmazeutische Produkte. Für die Klimakammern, in denen die Stabilitätsüberprüfung der Wirkstoffe in den entsprechenden Formulierungen durchgeführt werden, nutzt Lilly papierlose Bildschirmschreiber von Yokogawa.

Im Rahmen der Produktentwicklung stehen bei Lilly in Hamburg Klimakammern für Langzeitstudien zur Stabilitätsüberprüfung bereit. In diesen Klimakammern, auch Stabilitätskammern genannt, die nach den Richtlinien der FDA qualifiziert sind, werden Temperatur und Feuchte in den Kammern durch insgesamt drei Bildschirmschreiber DAQstation DX200P von Yokogawa kontinuierlich überwacht. In den von WHO und ICH vorgegebenen Klimazonen verbleiben die Prüfmuster bis zu 18 Monaten, um zu überprüfen, wie stabil der Wirkstoff in den Medikamenten in der entwickelten Formulierung ist. Dazu Olaf Barsch, Ingenieur Site Services bei LRL in Hamburg: „Vor allem in den heißen, feuchten Ländern können Abbau- oder Veränderungsreaktionen beschleunigt werden. Wir simulieren diese Bedingungen und decken mit unseren Tests die entsprechenden Klimazonen ab. Darüber hinaus führen wir sogenannte Stresstests über die Temperatur durch. Zusätzlich bewahren wir Rückstellmuster mehrere Jahre in den Kammern auf, falls rückwirkend Prüfungen erforderlich sind.“

Die DAQstations überwachen nicht nur Temperatur und Feuchte in den Kammern, sondern auch das Öffnen und Schließen der Türen dieser Kammern. Damit kann Lilly sekundengenau nachvollziehen, aus welchem Grund etwaige Abweichungen vom Sollwert in der Kammer entstanden sind. Wegen der hohen Kosten, die bei der Produktentwicklung entstehen, wird großes Gewicht auf die Kontrolle des Überwachungssystems gelegt. „Bei jedem Audit, intern oder extern, wird das Monitoring-System immer mit auditiert,“ erläutert Barsch. „Qualität ist für uns oberstes Gebot, denn wenn wir erst nach 18 Monaten feststellen würden, dass etwas nicht in Ordnung war, wären natürlich viel Zeit und Geld verschwendet worden.“

Schreiber von Yokogawa haben eine lange Tradition im Unternehmen, so wurde bereits der Punktdrucker μ R1000, ein Vorgängermodell der DAQstation, bei der Beiersdorf-Lilly GmbH genutzt. Darüber hinaus ist am Lilly Standort Gießen die DAQstation in Batch-Version zur Überwachung von Klimakammern mit gutem Erfolg im Einsatz. Neben diesen eigenen guten Erfahrungen mit DAQstations hat bei Lilly auch das White Paper von Stelex, einem unabhängigen Pharma-Consultant aus den USA, zur Entscheidung für Yokogawa beigetragen. In dieser Untersuchung wird dargelegt, dass und wie die DAQstations DX100/200P, die Geräte also, die in Hamburg installiert sind, den Anforderungen der FDA nach elektronischer Aufzeichnung und Unterschrift (FDA 21 CFR Part 11) entsprechen.

Die Validierung des gesamten Systems nach FDA-Richtlinien hat Lilly selbst durchgeführt. Barsch dazu: „Prinzipiell hätten wir gerne immer alles aus einer Hand, da wir dann bei Problemen immer nur einen Ansprechpartner haben. Aber das wäre hier viel teuer geworden und das gesamte Projekt hätte anders ablaufen müssen. Unsere internen Anforderungen, das Vendor-Audit und die weiteren Validierungsvorschriften hätten den Prozess verzögert und wir wären wahrscheinlich noch nicht so weit.“ So hat Lilly, ausgehend von den guten Erfahrungen, die am Standort Gießen mit DAQstations gemacht wurden, sowie dem Trend zu einheitlicher Ausrüstung über Standortgrenzen hinweg folgend, ausschließlich drei Bildschirmschreiber und die Unterlagen zur Validierung bestellt.

Diese Unterlagen bestehen aus den Dokumenten „Installation Qualification (IQ)“ und „Operational Qualification (OQ)“ für die papierlosen Bildschirmschreiber DAQstation DX200P. Das IQ-Dokument beschreibt die strukturierte Vorgehensweise zur Installation des Bildschirmschreibers mit all seinen Komponenten, einschließlich aller Hardware- und Firmware-Tests entsprechend den Anforderungen und Vorschriften von Yokogawa. Das OQ-Dokument beschreibt die strukturierte Vorgehensweise, den Bildschirmschreiber für die Bedienung vorzubereiten. Dies beginnt mit der Anmeldung der System-Administratoren im System, deckt Datensammlung und -aufzeichnung, mathematische Funktionen, die Eingabe von Alarmgrenzen und Alarmierung ab, darüber hinaus die Konfiguration von Berichten, E-Mail- sowie FTP-Funktionen.

Bezogen auf die Gesamtdokumentation, die für die Validierung erstellt wird, sind diese IQ- und OQ-Dokumente nur ein kleiner Teil. Ihre Einbindung wird dadurch sichergestellt, dass von der Funktionsbeschreibung im Validierungsdokument auf das entsprechende IQ- oder OQ-Dokument verwiesen wird. Und da Lilly nicht alle Funktionen der Bildschirmschreiber nutzt, werden die nicht genutzten mit dem Vermerk, „n.a.“, mit Datum und Unterschrift versehen und genehmigt. Wichtige Bestandteile der Validierungsdokumentation sind unter anderem ein Business Continuity Plan sowie ein Disaster Recovery Plan, in denen klar beschrieben ist, was geschieht, wenn das System ausfällt oder der Sprinkler auslöst, wenn auf die Daten nicht mehr zugegriffen oder keine Klimaprüfung mehr durchgeführt werden kann. Die Tatsache, dass die DAQstation frontseitig in Schutzart IP65 ausgelegt ist und den Einsatz der Sprinkler somit ohne Schaden überstehen wird, sieht Barsch als Vorteil an. Für solche Notfälle ist für Lilly Sicherheit und schneller Service sehr wichtig. Für einen ausgefallenen Sensor oder Schreiber gibt es Ersatz, beide können in kürzester Zeit ausgetauscht werden.

Redundanz auch beim automatischen, wöchentlichen Übertragen der Daten vom Schreiber sowohl per FTP-Transfer auf den redundanten Server-PC als auch auf die interne ZIP-Disk. Ist diese Übertragung nicht möglich, erscheint eine Meldung auf dem Schreiber und die Daten können, sobald das Netzwerk wieder funktionsfähig ist, von der ZIP-Disk abgerufen werden. Auf dem Server werden die Daten mit Hilfe der Software DAQSIGNIN elektronisch unterschrieben und in einer gesicherten Umgebung abgespeichert. Eine SOP stellt sicher, dass die nicht signierte Datei gelöscht und die signierte Datei archiviert wird. Damit erreicht Barsch auch, dass ihm alles elektronisch zur Verfügung steht. Früher wurden die ausgedruckten und unterschriebenen Daten eingescannt und sowohl in einem Ordner als auch in einer Datei abgelegt. Für die etwa 10 Seiten, die wöchentlich anfielen, musste der gesamte Datenfluss gesichert sein, auch hinsichtlich Transfer und Archivierung in einen geschützten Bereich. Der mit der DAQstation beschrittene Weg sichert somit auch die Einhaltung der FDA-Richtlinie 21 CFR Part 11.

Kasten 1:

Diabetes ist eine weit verbreitete chronische Krankheit, bei der die Bauchspeicheldrüse entweder gar kein oder nur in unzureichenden Mengen Insulin zur Kontrolle des Stoffwechsels produziert. Nach Angabe der Weltgesundheitsorganisation (WHO) leiden über 142 Millionen Menschen weltweit an dieser Krankheit, bis zum Jahr 2025 wird eine Verdoppelung dieser Zahl erwartet. Zwar zeigen auch die bisher im Markt befindlichen Antidiabetika zum Teil Nebenwirkungen wie Hypoglykämien, doch können bei unterlassener oder falscher Behandlung der Diabetes ernsthafte Komplikationen, etwa Nierenversagen, Blindheit, diabetischer Fuß und Impotenz, entstehen.

Da in den letzten Jahrzehnten trotz intensiver Forschung kaum neue Medikamente mit einem wirklich neuen Wirkmechanismus gegen Diabetes in den Markt eingeführt wurden, steht im Fokus der Forschungen in Hamburg die Steigerung der Funktion der Beta-Zellen des Pankreas und die Verbesserung der peripheren Insulinwirkung. Dabei arbeiten die Teams in Hamburg eng mit ihren Kollegen an anderen Standorten sowie mit erfahrenen Experten renommierter Institutionen zusammen. Ziel ist die Erforschung und Entwicklung innovativer, besser wirksamer Antidiabetika mit einem günstigeren Nebenwirkungsprofil und von Medikamenten zur Behandlung diabetischer Komplikationen. Die Grundlagenforschung ist biologisch-chemisch ausgerichtet und konzentriert sich auf Zellen und Moleküle, während es die Aufgabe der pharmazeutischen Produktentwicklung ist, für einen Wirkstoff eine geeignete Darreichungsform zu entwickeln.

Kasten 2:

Lilly Forschung GmbH ist hervorgegangen aus einem Joint Venture von Eli Lilly mit der Pharmasparte der Beiersdorf AG. Hamburg, ein reiner Forschungsstandort mit dem Schwerpunkt Endokrinologie, gehört zu Eli Lilly and Company, Indianapolis/USA. Im Jahr 2002 hat Lilly etwa 2,2 Mrd US\$ in die Forschung investiert. Lilly ist ein innovatives, forschungsorientiertes Unternehmen und gibt "Antworten, auf die es ankommt", d.h. Forschung und Produkte zum Wohle des Patienten. Die Lilly Forschung GmbH in Hamburg entwickelt sich zum Centre of Excellence für die Diabetesforschung mit Betazellen. Olaf Barsch, Ingenieur Site Services bei LRL in Hamburg erklärt: „Bei PPD – pharmazeutische Produktentwicklung – unterstützen wir auch Projekte für unsere Zentrale in Indianapolis. So bekommen wir entsprechende Teilstudien zur Bearbeitung zugeteilt. Oberstes Gebot hat für uns die Einhaltung der Anforderungen der Current Good Manufacturing Practices (cGMP), entsprechend den Vorgaben der amerikanischen Gesundheitsbehörde (FDA).“

Verwendete Bilder für den Fachartikel:

