

Aspekte der ICH- konformen Lagerung

für die Stabilitätsprüfung

Referent: Dipl.-Ing. Volker Rubarth



- 1 Produktauswahl:
Lastenheft / Pflichtenheft**
- 2 Qualifizierung:
Von der DQ zur PQ**
- 3 Betrieb:
Monitoring und Störfallmanagement**

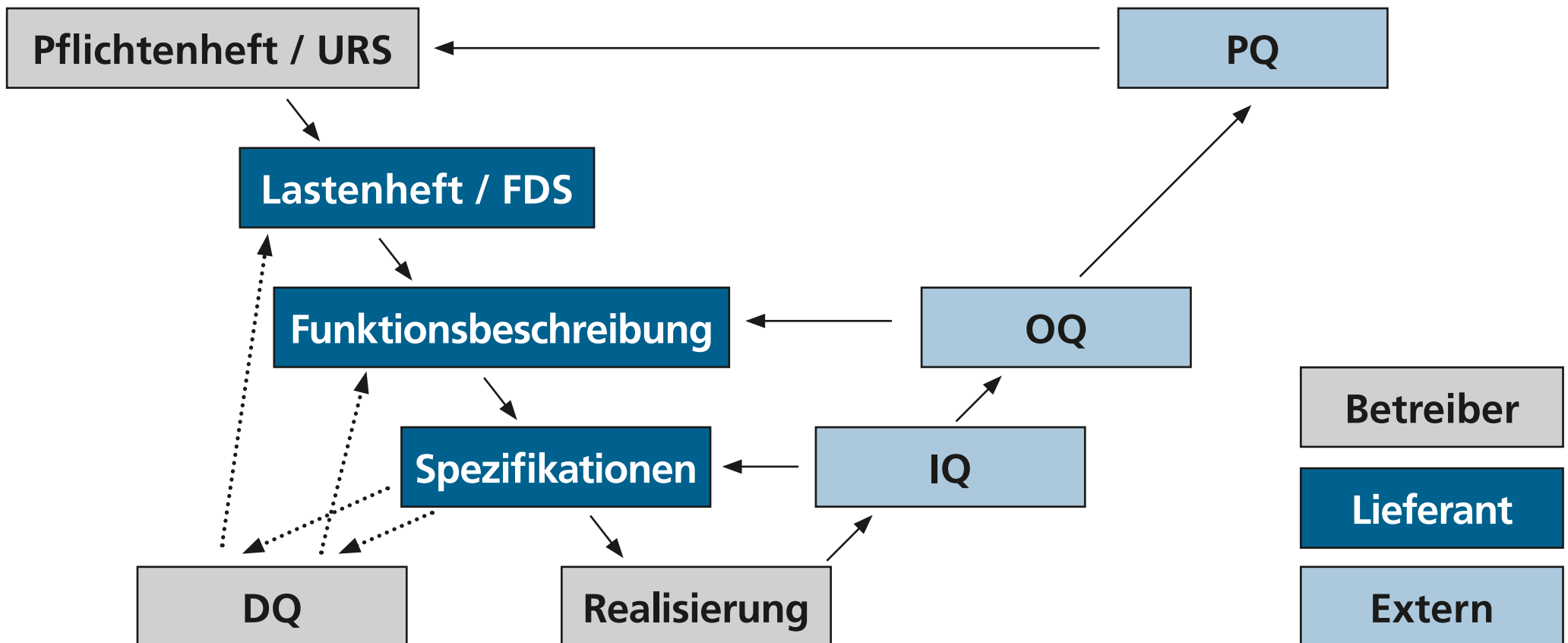
Lastenheft / Pflichtenheft

Auswahl geeigneter Produkte

- Dualismus Lastenheft - Pflichtenheft
- Das Lastenheft:
WAS und **WOFÜR** soll etwas gemacht werden?
- Das Pflichtenheft:
WIE und **WOMIT** soll etwas realisiert werden?



V-Modell



Lastenheft:

- URS = User Requirement Specification
„ ...vom Auftraggeber festgelegte Forderungen an die Lieferungen und Leistungen eines Auftragnehmers“
- Anforderungsspezifikation
- Erstellung durch Auftraggeber
- Verwendung in Ausschreibung und Versendung an mögliche Lieferanten
- So allgemein wie möglich und so einschränkend wie nötig
- Auftragnehmer soll optimale Lösungen erarbeiten – zu konkrete Anforderungen schränken ein
- nachprüfbare Leistungen für die formelle Abnahme

Aufbau des Lastenhefts:

- Einführung/Allgemeines
- Anforderungsprofil
- Technische Angaben:
 - Benötigtes Volumen
 - Erhaltung Luftzirkulation im beladenen Zustand für räumliche Temperatur- und Feuchteverteilung (PQ)
 - Maße der Proben (wichtig bei vorhandenen Boxen)
 - Beachtung der Gewichte, besonders bei flüssigen Formen (verstärkte Regale)

Ein schlechtes Beispiel für ein Lastenheft wäre:

- Bitte bieten Sie mir einen Klimaprüfschrank für den Stabilitätstest an
- Er soll ein großes Volumen haben

Hier fehlen prüfbare Daten wie:

- **maximale Abmessungen**
- **Volumen**
- **Klimawerte**
- **Genauigkeit für die Qualifizierung**

Überladener Schrank – Lüfter zugestellt



Größe kalkulieren:

- Longterm Stability Test 25°C / 60 % rel. Feuchte
(24 Monate Einlagerung)
- Accelerated Stability Test 40°C / 75% rel. Feuchte
(6 Monate Einlagerung)
- Größenverhältnis 4:1

Festlegung der Größe:

- Auswahl von 6 Prüfraumgrößen
von 210 – 1700 Liter, sonst Kammern

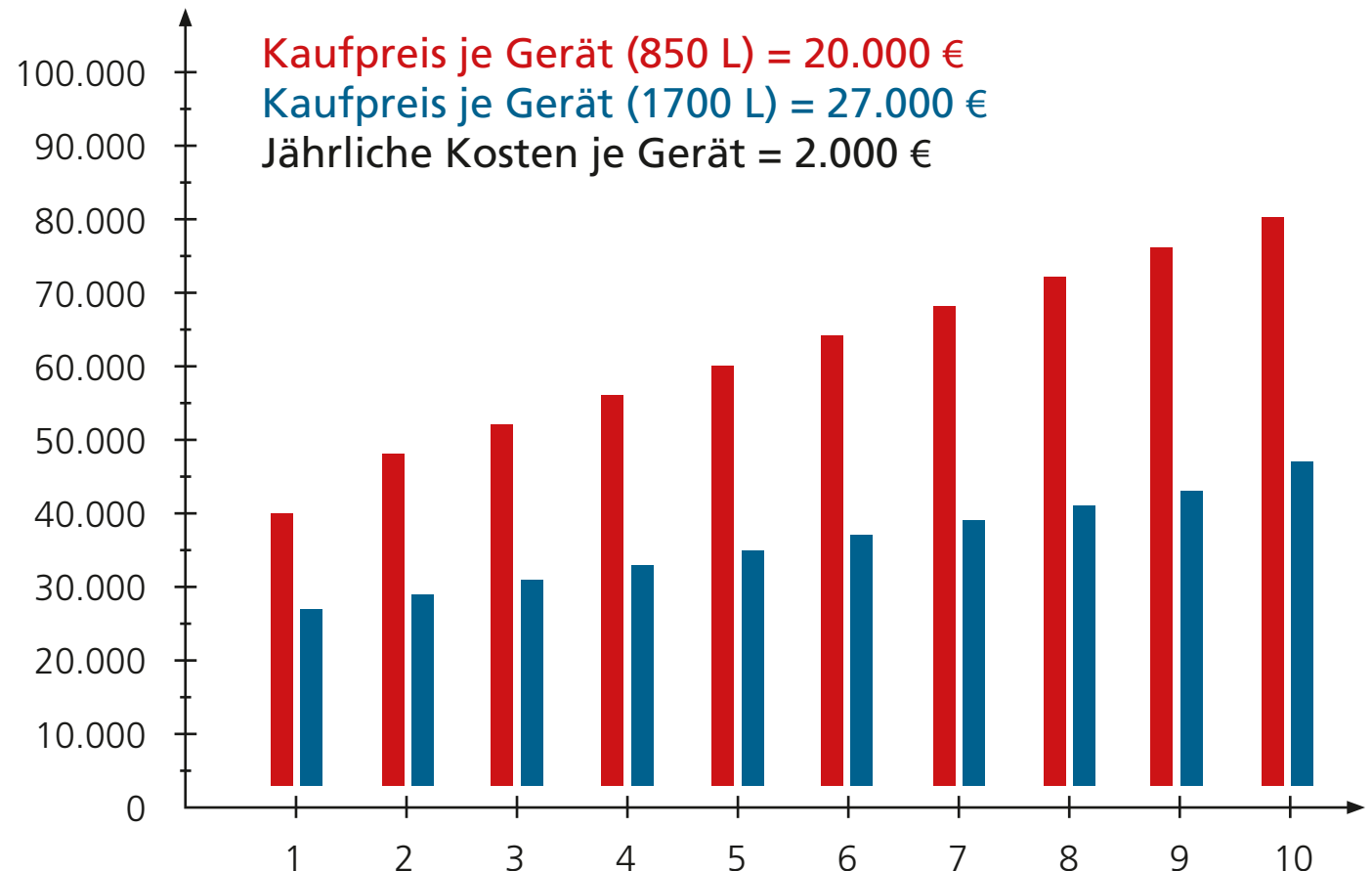


Lifetime costs of ownership:

Vergleich von 2 Geräten
a 850 Liter mit einem
Gerät 1700 Liter

Einsparung bei:

- Investition
- Installation
- Qualifizierung
- Monitoring
- Wartung



Kammern:

- kleine Kammern sind unwirtschaftlich
- optimal Regale beidseitig möglichst 60 cm tief und 80 cm Gangbreite
- Regalbreite 130 cm bei Solids und 90 cm bei Liquids (Gewicht!) wegen Boxen 60 x 40 cm



Aufstellung im Reinraum mit Trennwand

- Integration der Geräte in Reinraumtrennwand
- Die Bedienung und Beladung erfolgt aus dem Reinraum heraus
- Service und Wartung von außerhalb des Reinraumes



Aufstellung im Reinraum

- direkte Aufstellung der Geräte im Reinraum
- wassergekühltes Kälteaggregat (kein Lamellenwärmetauscher mit Lüfter wegen Partikelverwirbelung)



Anforderungen, Richtlinien & Dokumentation:

■ Anforderungen des Nutzers:

- Volumen
- Geometrie
- Ausstattung
- Materialien
- Kalibrierung
- Qualifizierung,
- Einbringung

■ Richtlinien (z.B. VDE, UVV, CE, Arbeitstättenrichtlinie)

■ Dokumentation

- Qualifizierungsordner
- Technische Zeichnungen
- Stücklisten elektrischer und mechanischer Komponenten
- Schaltplan
- Bedienungsanleitungen

■ Abweichungen

■ Ggfs. Layout vom Aufstellort

Unterscheidung in Muss-, Soll- und Kannkriterien

Transport / Einbringung

- Bei schwierigen Einbringverhältnissen (mit Tür und Aufzugsmaßen):
 - Check der Entlademöglichkeit und Zwischenlagerung
 - Komponenten können für die Einbringung durch Türen und Aufzüge leicht demontiert werden
- Vorteil:
- Auch größere Geräte sind einbringbar
 - Bei Wartungen sind Komponenten dadurch besser zugänglich



Platzersparnis

- Türen reichen nicht über die Gerätebreite

Vorteil: platzsparende Reihung

- Hochformat spart Stellfläche

- Minimaler seitlicher Wandabstand
bzw. Abstand zwischen den Geräten



Medienanschlüsse:

- Elektrizität
- VE-Wasser
- Kondensatablauf
- Wärmeabgabe an den Raum
(nicht jeder Raum ist geeignet)
- Evtl. Kühlwasser
(wassergekühltes Aggregat)



Pflichtenheft

FDS (Functional Design Specification)
„vom Auftragnehmer erarbeitete Realisierungsvorgaben zur Umsetzung des vom Auftraggeber vorgegebenen Lastenhefts“

Lösungsvorschläge des Lieferanten am Beispiel der Medienanschlüsse (Wasseranschluss):

- VE-Wasser Direktanschluss an Leitungssystem
- Ionen-Austauscher an Trinkwasseranschluss
- Kanister für Aufstellorte ohne Wasseranschluss
- Kanister mit Schwimmer-Schalter



Pflichtenheft

Lösungsvorschläge des Lieferanten am Beispiel der Medienanschlüsse (Kondensatablauf):

- Kondensat-Ablauf fester Rohranschluss
- Hebepumpe bei höhergelegenen Abwasserleitungen
- Beheizte Verdunstungsschale bei fehlendem Abwasser-Anschluss (automatische Entleerung)
- Auffangschale



Abwärme:

Kälteaggregat



- Kälteaggregat im Aufstellraum (evtl. Kühlung des Kälteaggregates erforderlich)

Außenaufstellung



- Außenaufstellung des Kälteaggregates (bei Kammern)

Kaltwassersatz



- Wassergekühltes Gerät Kühlwasser bauseits

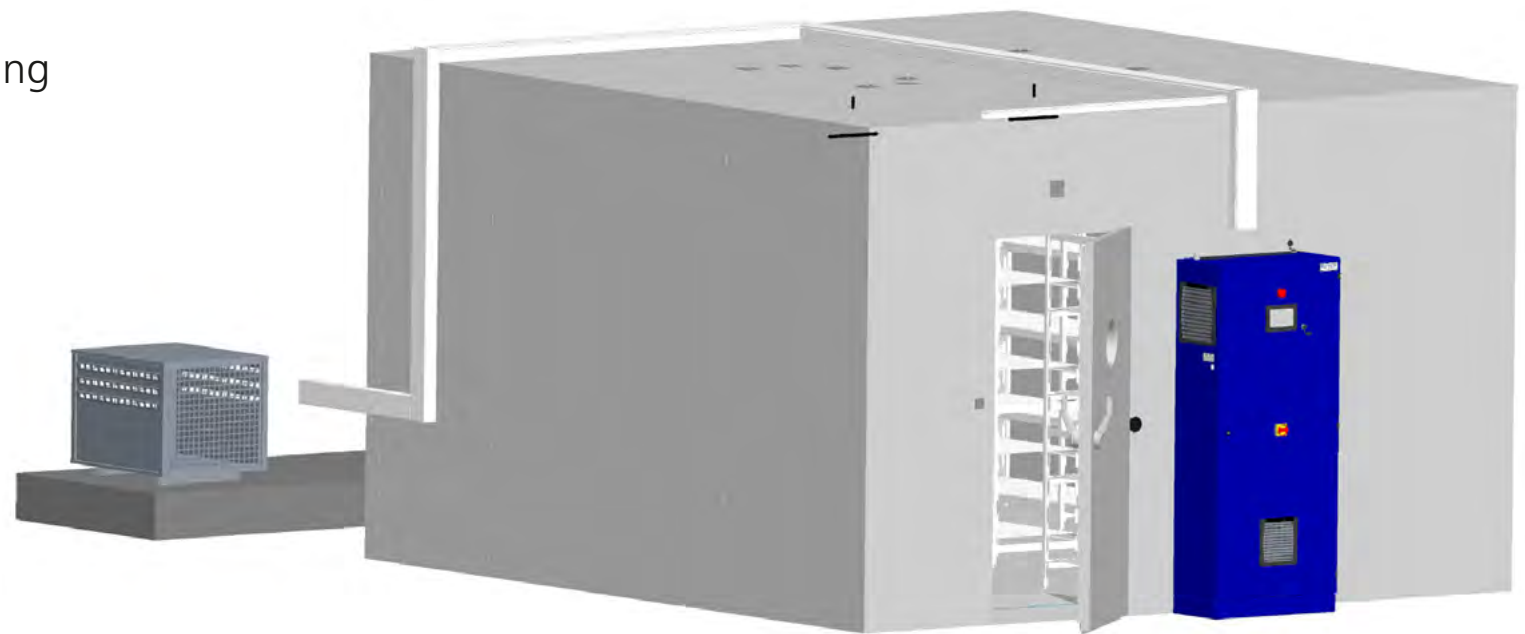


Energieeffizienz

Abgleich URS mit dem Lieferantenangebot (FDS) entsprechend DQ-Plan

Bei Stabilitätsprüfkammern:

- Genehmigungszeichnung
- Finale Maße
- Benötigte Abstände
- Medienanschlüsse
(Lage + Dimension)



Erstellung eines Terminplanes

- Anliefer- und Ablademöglichkeiten
- Zugangsberechtigung der Monteure
- Arbeitszeiten



Qualifizierung & Kalibrierung

Rückführbarkeit garantiert



Von der DQ zur PQ

- Anlagen / Geräte im Pharmabereich unterliegen Qualifizierungspflicht
- Anforderungen definiert in GLP / GMP / ISO 9000
- Nachweis der Eignung für vorgesehenen Einsatz
- Verantwortung liegt beim Betreiber

**Design Qualification
(DQ)**



**Performance
Qualification (PQ)**

Der Prozess der Gerätequalifizierung

- Factory Acceptance Test **(FAT)**
 - Design Qualification **(DQ)**
 - Installation Qualification **(IQ)**
 - Operation Qualification **(OQ)**
 - Performance Qualification **(PQ)**
 - Maintenance Qualification **(MQ)**
- beim Hersteller
- on site
(vor Ort)



Qualifizierung durch den Hersteller

- Verkürzung der Qualifizierungsphase von 3 Wochen auf 3 Tage
- zeitsparend und Kostengünstig durch jahrelange Erfahrung
- vorgefertigte Protokolle
- anerkannte Testmethoden z.B. der Alarme
- gerätespezifische Kenntnisse
- Schulungsnachweis für die Nutzer
- Testreport für die finale Gerätefreigabe



Design Qualification

Dokumentierter Nachweis:

- das Gerät entspricht den Unternehmensanforderungen und Sie erhalten das, was Sie benötigen
- die funktionellen und betrieblichen Spezifikationen des Gerätes werden festgelegt
- die Auswahl eines Lieferanten wird begründet



Installation Qualification

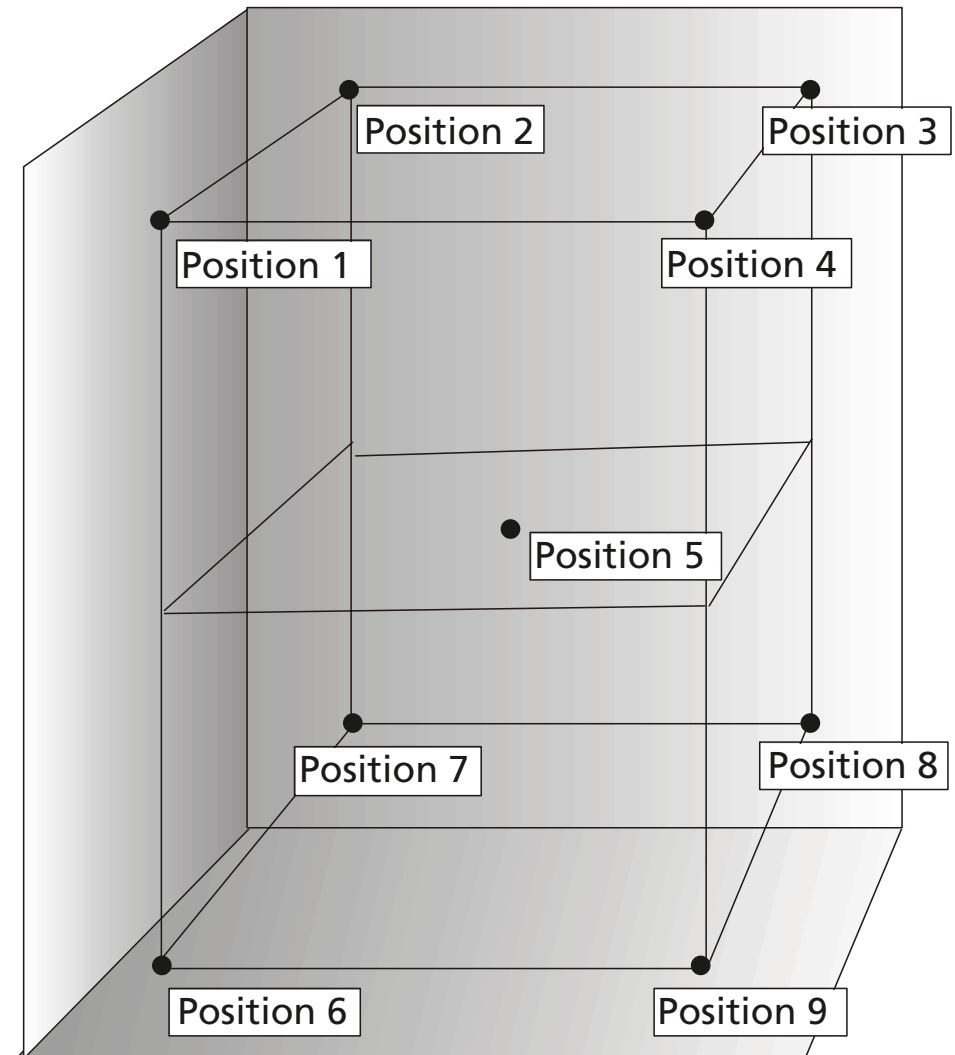
Dokumentierter Nachweis:

- geliefertes Gerät entspricht den Spezifikationen (DQ) der Bestellung
- vollständige und unbeschädigte Lieferung
- korrekte Installation am vorgesehenem Standort
- korrekte Auslegung für die Umweltbedingungen am Aufstellort



Operation Qualification

- dokumentierter Nachweis, dass das installierte Gerät seinen Spezifikationen entsprechend arbeitet
- an dem vorgegebenen Standort unter den betrieblichen Umweltbedingungen funktioniert
- Überprüfung der räumlichen Verteilung im leeren Gerät
- Mapping in der Gerätemitte und in den 8 Ecken des Gerätes
- alle Sensoren müssen innerhalb des Bandes $\pm 2^{\circ}\text{C}$ und $\pm 5\%$ rel. Feuchte liegen



Performance Qualification

- dokumentierter Nachweis gleichbleibende Leistung unter realen Betriebsbedingungen
- Mapping der räumlichen Temperatur- und Feuchteverteilung im beladenem Zustand
- Sensoren müssen gültiges Zertifikat haben und auf nationale Standards rückführbar sein (DKD, SCS, ÖKD)
- Foto vom Beladezustand
- Optional: open door study

Wichtig: Für ausreichende Beladung sorgen, damit das PQ-Mapping realistisch ist



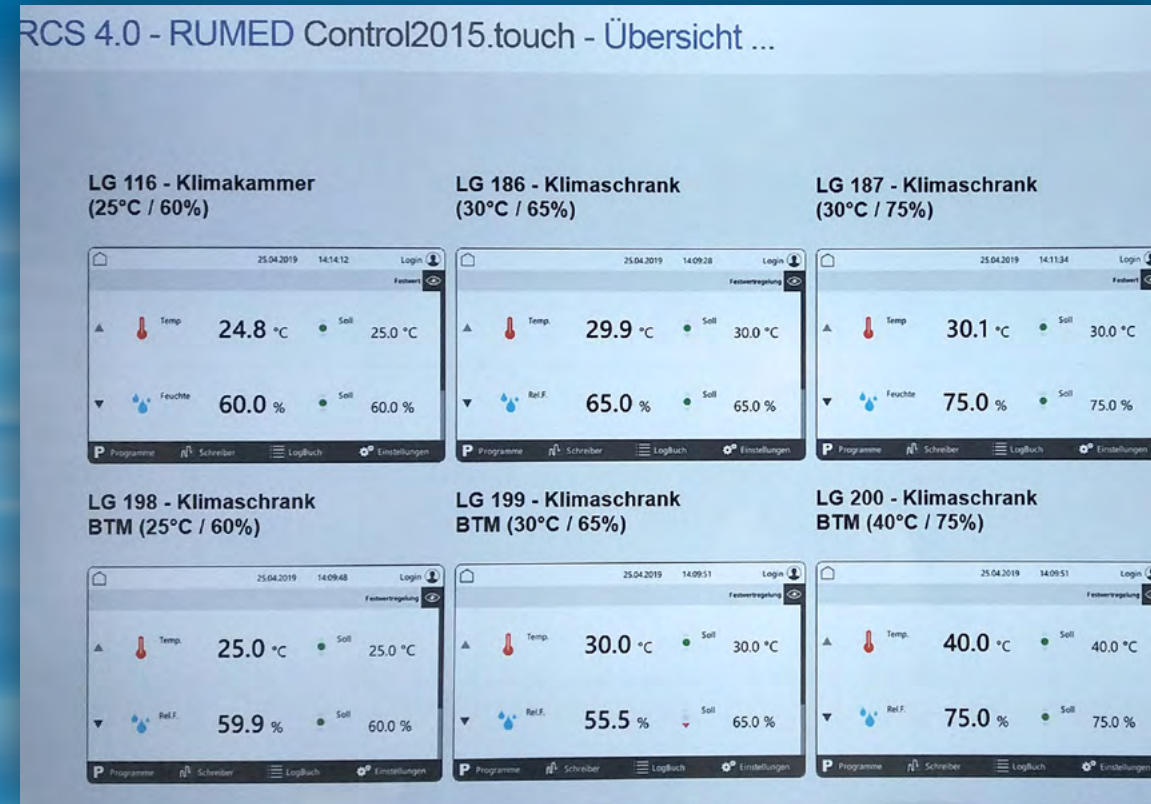
Maintenance Qualification

- dokumentierter Nachweis, dass das Gerät entsprechend den Vorgaben korrekt unterhalten wird, um einen andauernden Betrieb zu gewährleisten
- Festlegung von Reinigungsintervallen
- Festlegung von Serviceintervallen (Wartungsvertrag)
- Rekalibration (PQ)

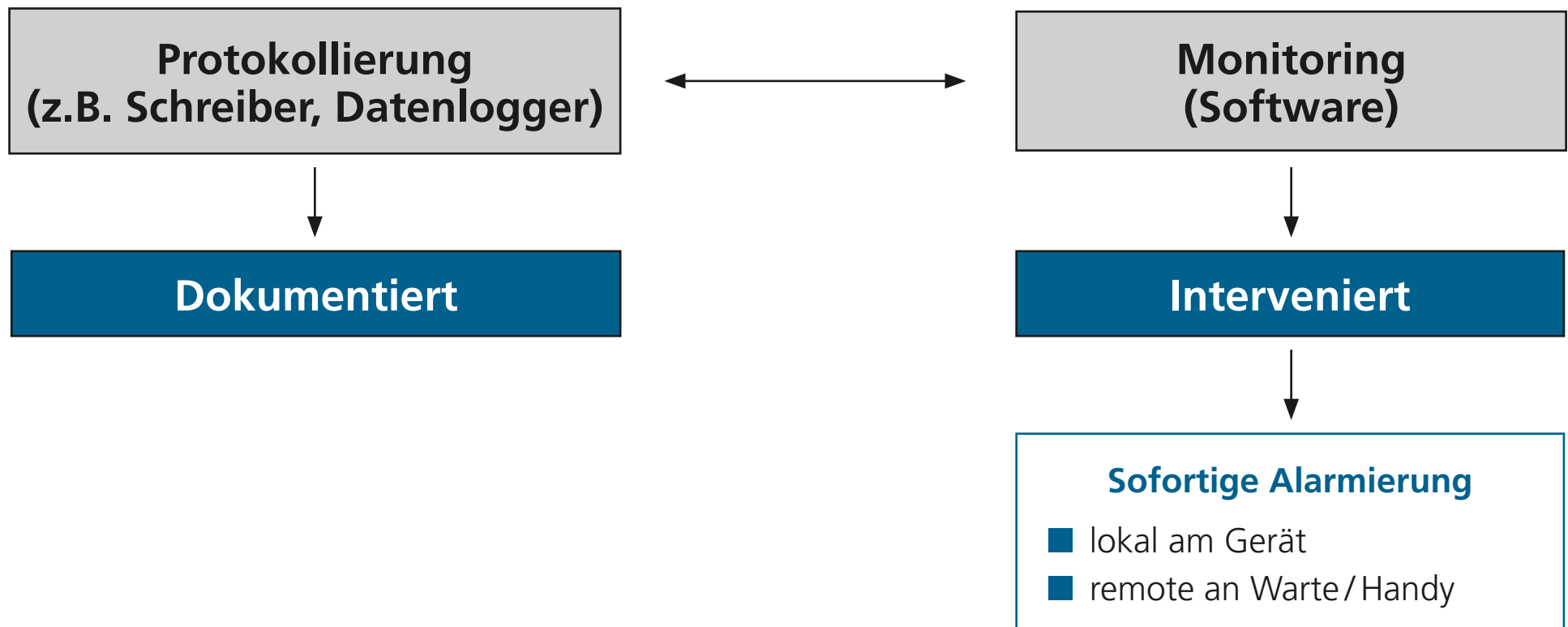


Monitoring und Störfall- management

21CFR part 11 konform



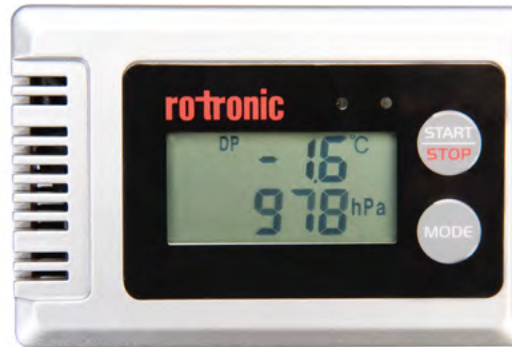
Datenaufzeichnung + Alarmierung





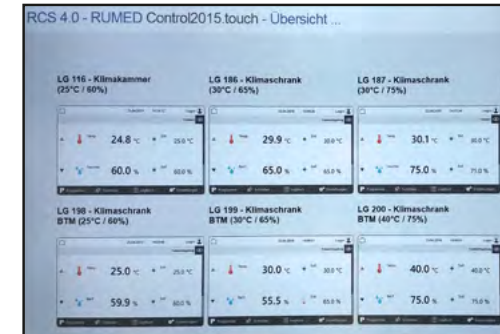
Laborbuch

- nur 1 arbeitstätiger Wert
- Ablese- und Übertragungsfehler möglich
- hoher Zeitaufwand
- hohe Fehlerquote bei Ablesung/Übertragung



Datenlogger

- nachträgliches Auswerten
- Verwechslungsgefahr bei vielen Meßstellen
- Erkenntniss zu spät



Software

- Rohdaten werden archiviert
- Jederzeit aktuelle Verlaufsdarstellung durch Grafiksreiber
- weniger manueller Aufwand
- digitale Signatur möglich
- Logbuch mit Kurvendarstellung fest verknüpft

Folgende Parameter sollten bei einem Monitoring erfasst werden:

■ Temperaturverlauf

■ Feuchteverlauf

■ Logbuch mit:

Meldungen mit time-stamp wie:

- Benutzer Login / Logout
- Sollwertänderungen
- Digitale Signatur
- Türöffnung
- Wartungsintervall abgelaufen

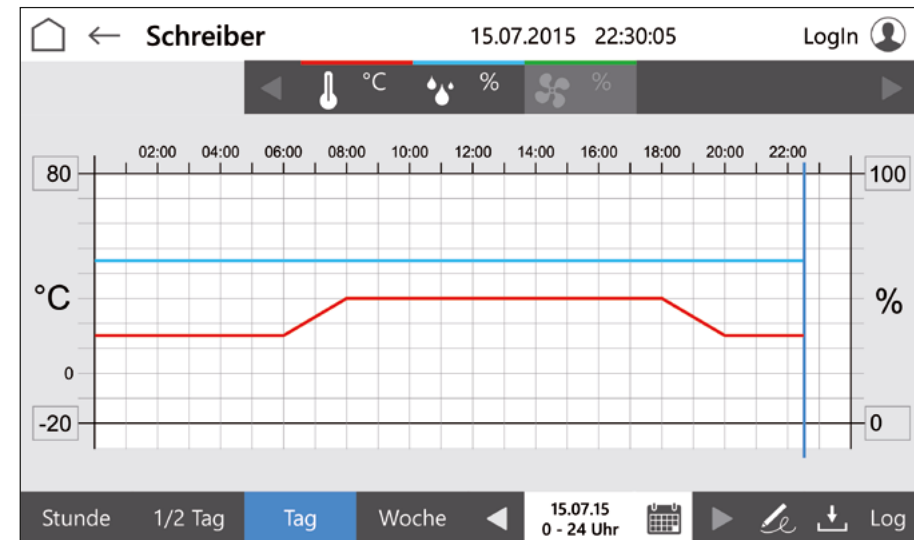
Alarmer mit time-stamp wie:

- Über- bzw. Untertemperatur
- Feuchtwert zu hoch oder zu niedrig
- Leitfähigkeit des Befeuchterwassers zu hoch
- Kältekompressor Unter- oder Überdruckabschaltung
- Sensorfehler

■ Medienausfall (Wasser, Strom, etc.)

Integrierter Bildschirmschreiber

- Ist-Wertaufzeichnung aller Regel- und Steuerkreise.
- Alle Kanäle sind für bessere Übersichtlichkeit ein- bzw. ausblendbar.
- Zurückliegende Zeitbereiche können bequem seitenweise durchgeblättert werden.
- Selbst bei Stromausfall findet ein eingeschränktes, akkugepuffertes Monitoring statt.



Logbuch

- Lückenlose Ereignisdokumentation in Echtzeit, die untrennbar verbunden ist mit den aufgezeichneten Schreiberdaten.
- Filterfunktion für die schnelle selektive Sichtung der Ereignisse.
- Freie Kommentare mit Benutzerkennung sind jederzeit möglich.

Logbuch			16.07.2015 17:03:30	frey 
Datum	Meldung	Alle 		
16.07.2015 08:04:23 Uhr	 Tür geöffnet	Hinweis		
16.07.2015 08:05:34 Uhr	 Tür geschlossen	Hinweis		
16.07.2015 08:30:02 Uhr	 Tür geöffnet	Hinweis		
16.07.2015 08:32:21 Uhr	 Tür geschlossen	Hinweis		
▼ 16.07.2015 14:02:45 Uhr	 Innenraum wurde gereinigt. (frey)	Kommentar		
16.07.2015 16:59:29 Uhr	 Tür geöffnet	Hinweis		
16.07.2015 17:00:29 Uhr	 Tür geschlossen	Hinweis		

Kommentar-Eingabe

- Vollständige Tastatur zur Kommentarerstellung im Logbuch und zur Vergabe von individuellen Namen bei der Programmerstellung.
- Das Tastaturlayout passt sich automatisch der Sprachauswahl an.

Logbuch 16.07.2015 17:06:30 frey

Bitte geben Sie den Kommentar ein

Internes Audit erfolgreich abgeschlossen

Speichern Abbrechen

+ % ° 1 2 3 4 5 6 7 8 9 0

Q W E R T Z U I O P Ü ⌫

A S D F G H J K L Ö Ä ↵

↑ Y X C V B N M , . - ↑

🌐 ⏪ ⏩

Kalender

- Die Kalenderfunktion ermöglicht den schnellen Direktzugriff auf zurückliegende Aufzeichnungszeiträume – sei es im Schreiber, im Logbuch oder beim Datenexport.
- Alle Tage, für die auch aufgezeichnete Daten vorliegen, werden farblich markiert dargestellt.

Schreiber
16.07.2015 08:58:12
frey

Juli 2015

Heute

Montag	Dienstag	Mittwoch	Donnerstag	Freitag	Samstag	Sonntag
29	30	31	01	02	03	04
05	06	07	08	09	10	11
12	13	14	15	16	17	18
19	20	21	22	23	24	25
26	27	28	29	30	31	01

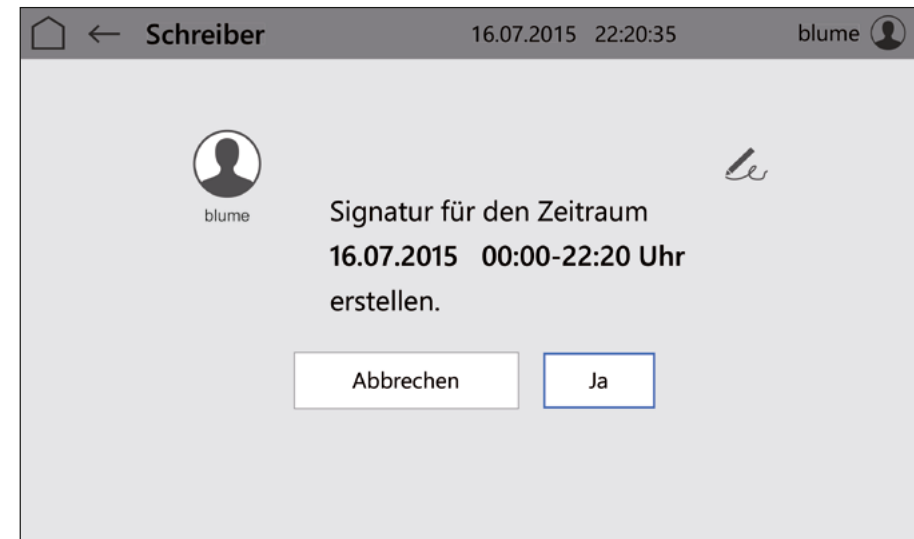
Stunde
1/2 Tag
Tag
Woche

10.07.15
16.07.15

Log

Digitale Signatur

- 21CFR part 11 konforme Signatur der überprüften Zeiträume direkt am Schreiber der Steuerung.
- Unterschriebene Bereiche werden im Schreiber entsprechend markiert.



Benutzer-Login

- Jedem Anwender kann über die Benutzerverwaltung die bevorzugte Sprache zugeordnet werden. Ein schneller Wechsel ist jederzeit möglich.
- Dank der Benutzerverwaltung kann genau festgehalten werden, wer welche Tätigkeiten am Gerät ausgeführt hat.
- In Verbindung mit der optionalen elektrischen Türfreigabe können sogar die Türöffnungen einem Nutzer zugeordnet werden.

The screenshot displays a user interface titled "WILLKOMMEN". On the left, there is a language selection menu with the following options: Deutsch (selected with a checkmark), English, Français, Italiano, Polski, Русский, and Español. Below the menu is a button labeled "Sprache". To the right of the menu is a user profile section. It features a circular placeholder for a profile picture, the name "R. Klose", and a button labeled "wort ändern". Below the profile picture, the user's details are listed: Name: Richard Klose, Funktion: Labor, Angemeldet seit: 15.07.2015 08:50:25 Uhr, and Letzes LogOut (Inaktiv): 14.07.2015 17:55:23 Uhr. At the bottom of the interface, there are two buttons: "Abmelden" (with a left arrow) and "Weiter" (with a right arrow).

Benutzerverwaltung

- Die Benutzerverwaltung ist individuell gestaltbar: Sie kann sowohl komplett deaktiviert werden als auch jedem Nutzer unterschiedliche Rechte zugestehen. Passwörter können z.B. zeitlich beschränkt vergeben und der Zugriff nach einer bestimmten Zahl von Fehlversuchen gesperrt werden.
- Die Benutzerverwaltung ermöglicht die 21CFR part 11 konforme Nutzung des Gerätes.

Benutzerverwaltung					16.07.2015 15:06:40	Login 
	Benutzer ID	Vorname/Name	Funktion	Status	Erstellt am	
	blume	Anna Blume	Laborant	neu	01.08.2014	
	fernandez	Sylvia Fernadez	Laborant	gesperrt	28.08.2014	
	klose	Richard Klose	QT	inaktiv	02.02.2015	
	wimmer	Erwin Wimmer	Leitung	aktiv	20.05.2015	
	frey	Otto Frey	Laborant	aktiv	19.06.2015	
  Neu Copy Edit						

Das schlimmste was passieren kann ist Probenverlust

Proben nicht auffindbar
(BTM)



Zugangskontrolle



Überhitzen



Not-Kühlsystem/
Redundanz



Wasserschaden



Überlaufwanne mit Alarm
(Wasserstop)



Störmanagement

- Frühzeitiges Bemerkten einer Störung
Verschafft Betreiber Reaktionszeit
- Redundante Kammern
- Umlagerung in ein Back-up Gerät
- Serviceanleitung + Schulung
- Bevorratung wichtiger Ersatzteile



Mögliche Maßnahmen bei Störungen

Übertemperatur: Notkühlung mit Leitungswasser

Befeuchterausfall: Notbefeuchtung durch Verdunstungs-
befeuchter mit Hygrostat

Stromausfall: Akku für 24 h Datenaufzeichnung
zur retrospektiven Risikobeurteilung
(Abweichungsbericht)

SOP: Maßnahmenplan für den Störfall



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

Haben Sie noch Fragen?

www.rumed.de/downloads/vortraege

