

# 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**

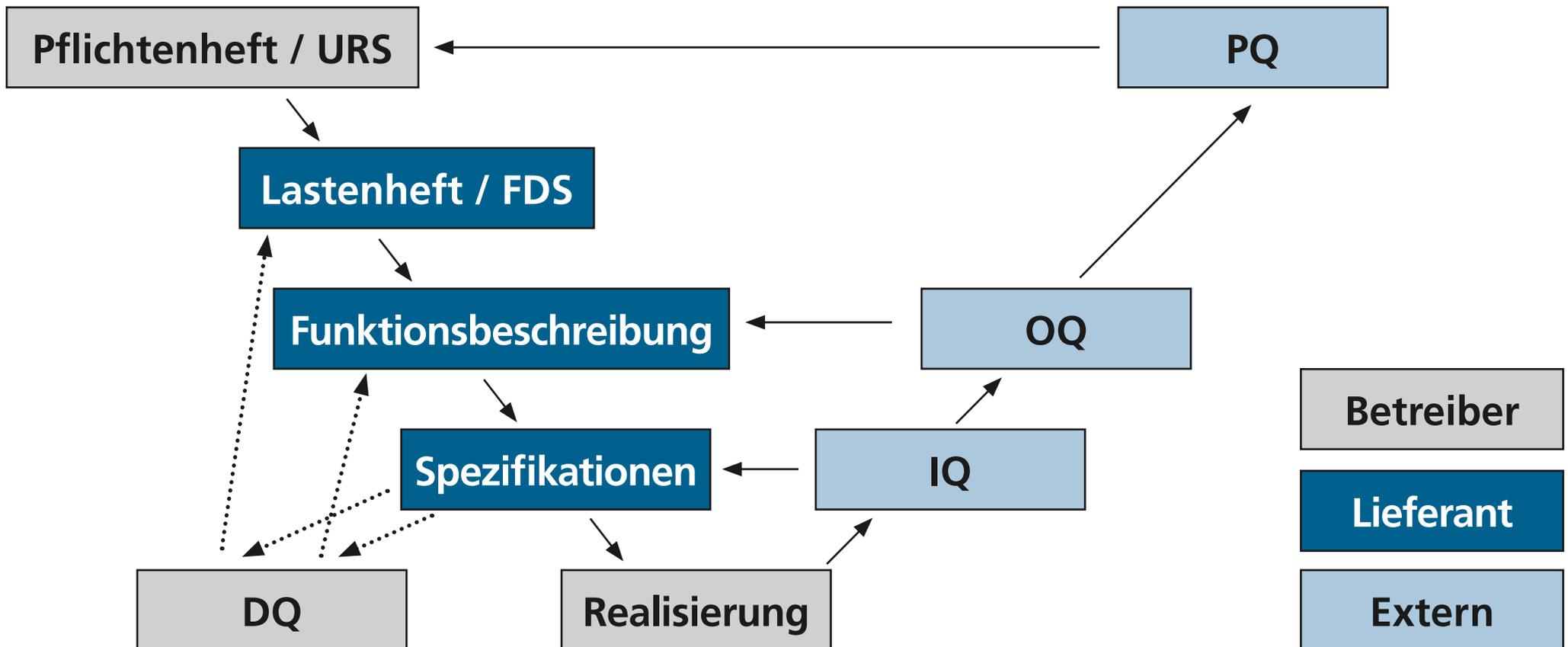
## Lastenheft / Pflichtenheft

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

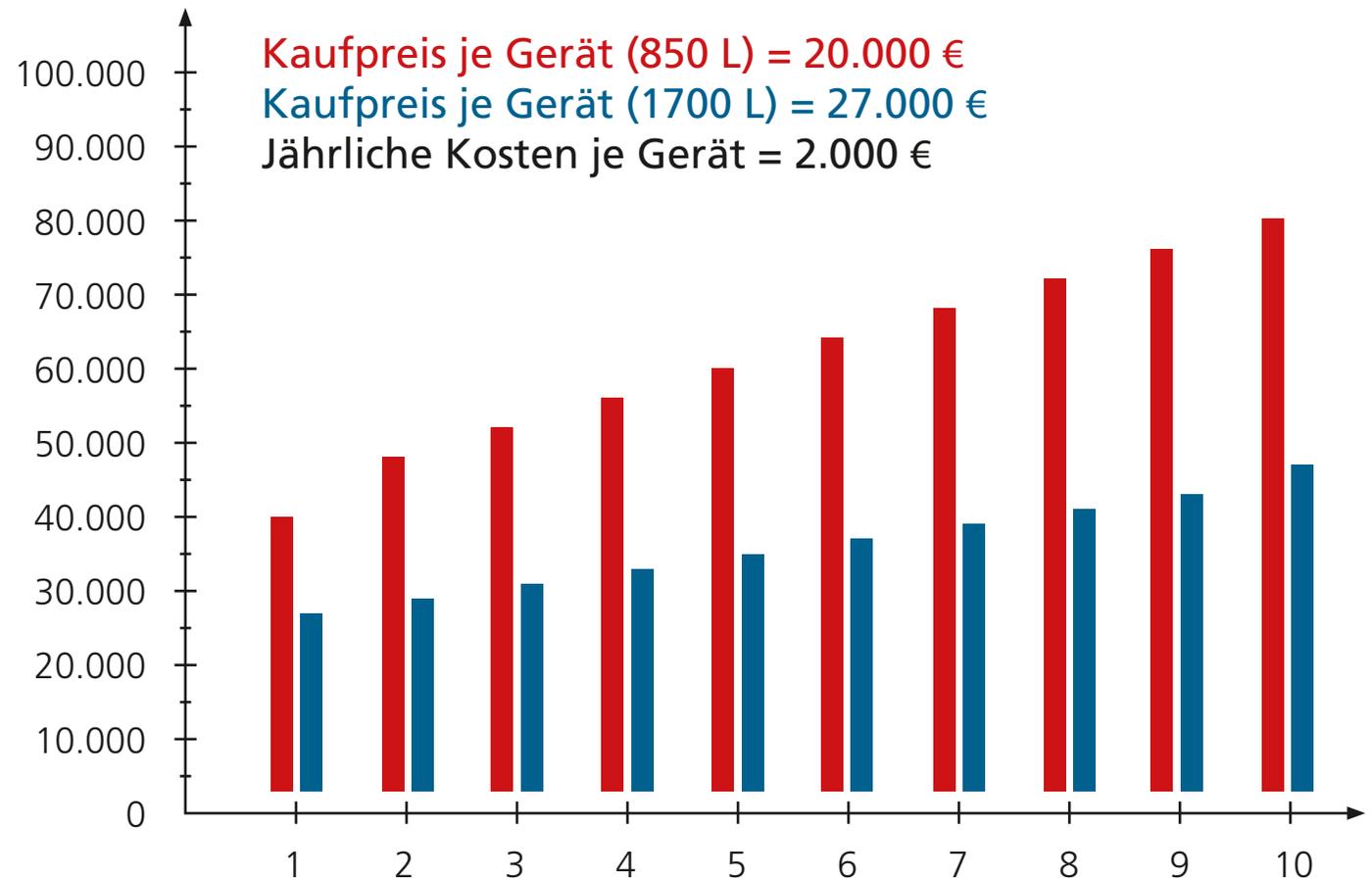


## Lifetime costs of ownership:

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



Beheizte Tauwasserschale



Kondensat-Auffangschale

## Abwärme:

### Kälteaggregat



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

### Außenaufstellung



- Außenaufstellung des Kälteaggregates (bei Kammern)

### Kaltwassersatz



- Wassergekühltes Gerät  
Kühlwasser bauseits

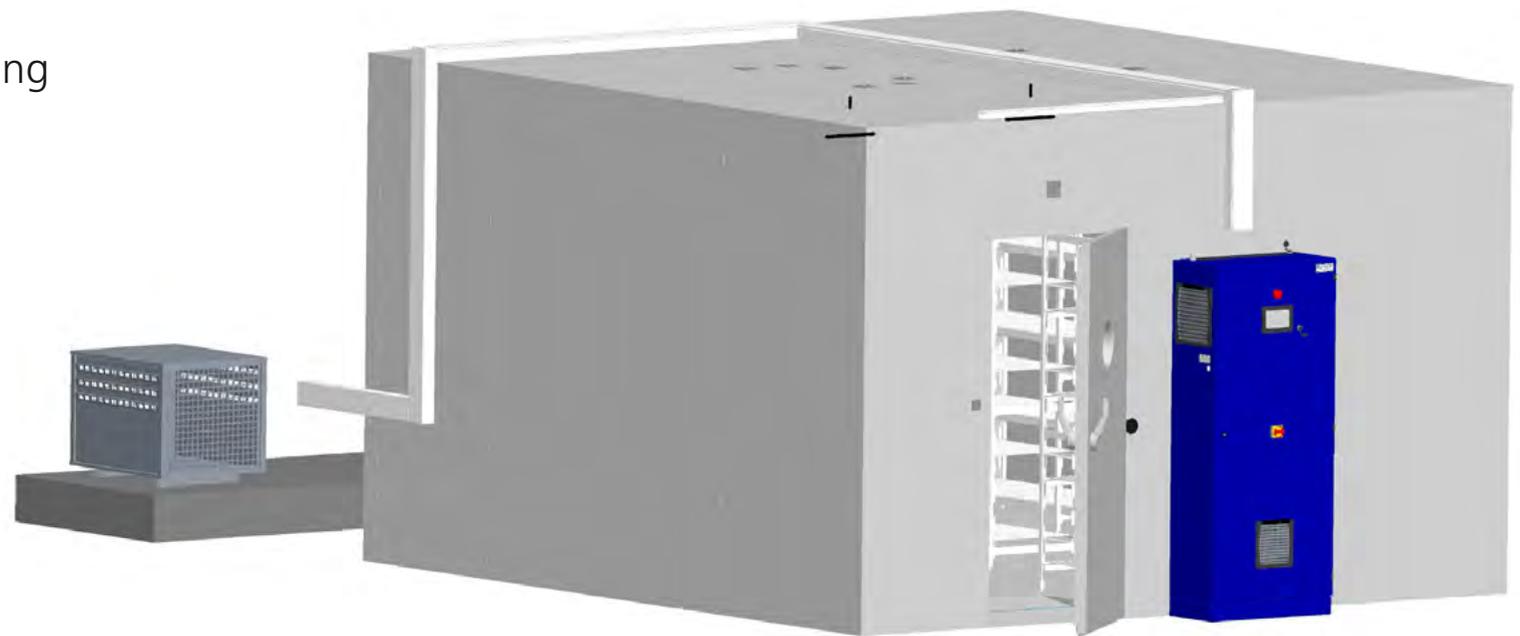


**Energieeffizienz**

## 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

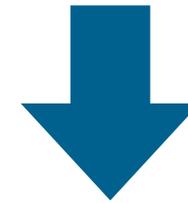
Rückführbarkeit garantiert



### 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) | beim Hersteller
- Design Qualification (DQ)
- Installation Qualification (IQ) | on site (vor Ort)
- Operation Qualification (OQ)
- Performance Qualification (PQ)
- Maintenance Qualification (MQ)



## 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

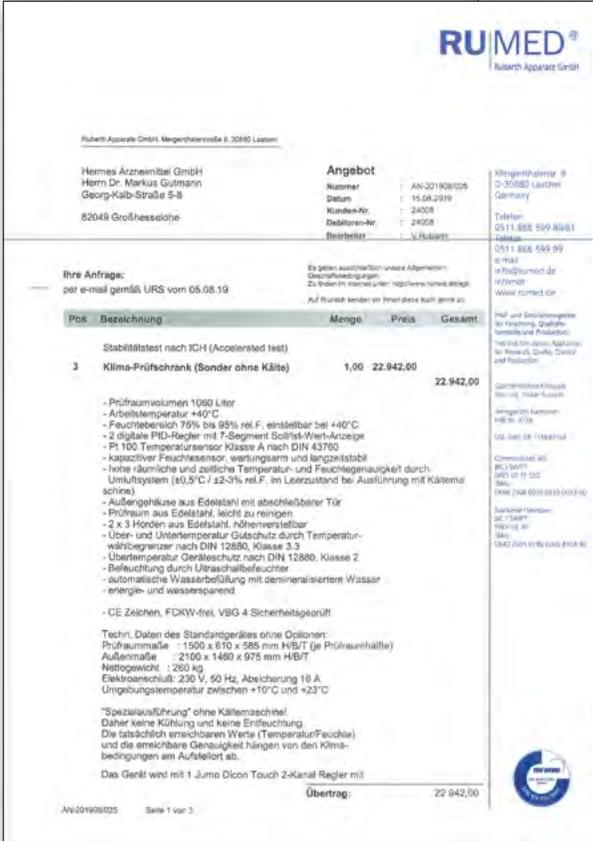


Anlagenqualifizierung

Dokument Design Spezifikation Klimaschrank Doc.	Klimaschrank für Stabilitätsprüfungen	Seite 1 von 9
---	---------------------------------------	------------------

### Lastenheft

# HERMES ARZNEIMITTEL



**RUMED**<sup>®</sup>  
Rubarth Apparate GmbH

Rubarth Apparate GmbH, Messgerätemeile 8, 30810 Laatzen

Hermes Arzneimittel GmbH  
Herr Dr. Markus Gutmann  
Georg-Kalb-Straße 5-8  
82049 Grohenseeloh

**Angebot**  
 Nummer : AN-201908/025  
 Datum : 16.08.2019  
 Kunden-Nr. : 24008  
 Bestellan-Nr. : 24028  
 Bearbeiter : V. Hubert

Stabilitätstest nach ICH (Accelerated test)

Pos.	Bezeichnung	Menge	Preis	Gesamt
3	Klima-Prüfschrank (Bonder ohne Kälte)	1,00	22.942,00	22.942,00

Techn. Daten des Standardgerätes ohne Optionen:  
 Prüfraumgröße : 1500 x 610 x 585 mm HxB/T (je Prüfraumhälfte)  
 Außenmaße : 2100 x 1400 x 975 mm HxB/T  
 Nettogewicht : 280 kg  
 Elektroanschluss: 230 V, 50 Hz, Abweichung 16 A  
 Umgebungstemperatur zwischen +10°C und +23°C

Das Gerät wird mit 1 Jumo Dicon Touch 2-Kanal Regler mit

**Übertrag:** 22.942,00

AN-201908/025 Seite 1 von 3

## Installation Qualification

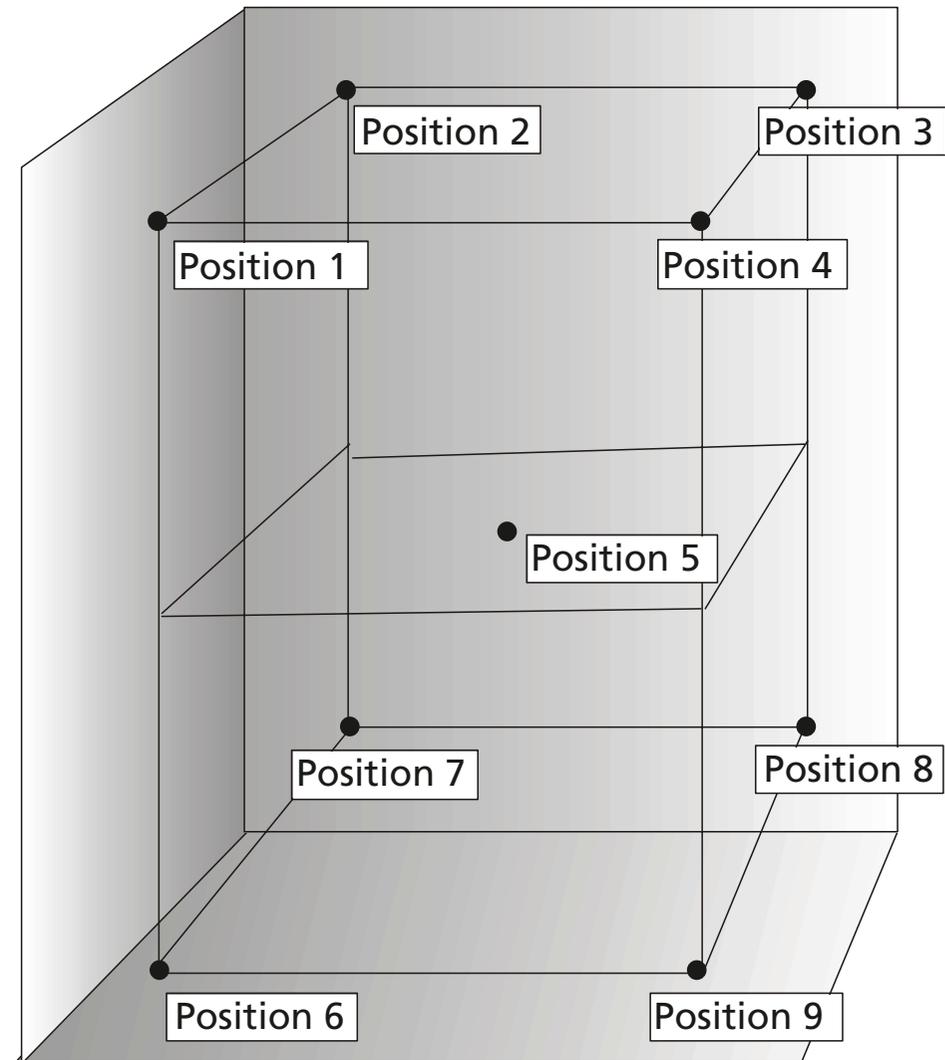
Dokumentierter Nachweis:

- 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

RCS 4.0 - RUMED Control2015.touch - Übersicht ...

LG 116 - Klimakammer  
(25°C / 60%)



LG 186 - Klimaschrank  
(30°C / 65%)



LG 187 - Klimaschrank  
(30°C / 75%)



LG 198 - Klimaschrank  
BTM (25°C / 60%)



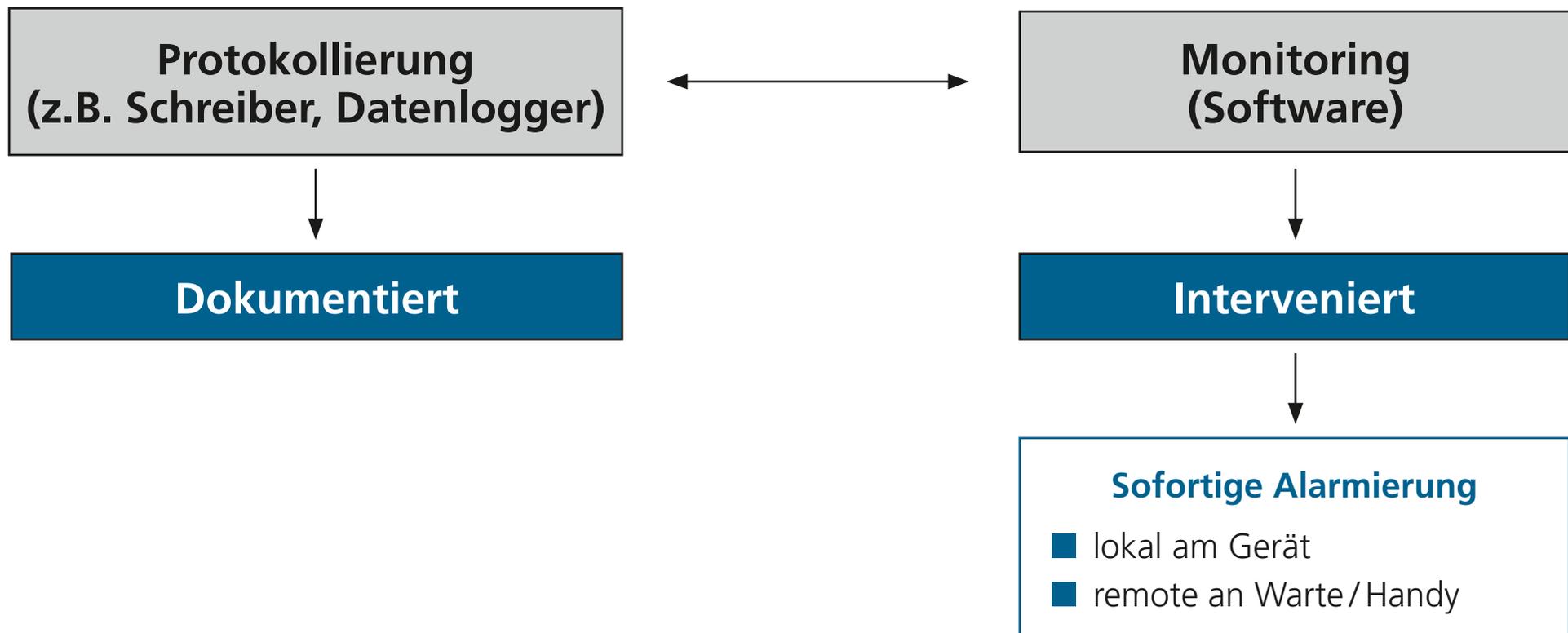
LG 199 - Klimaschrank  
BTM (30°C / 65%)

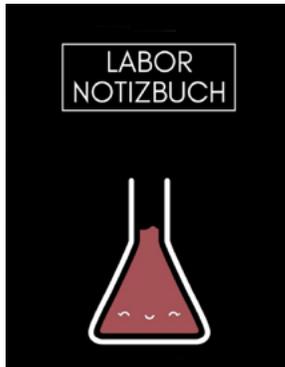


LG 200 - Klimaschrank  
BTM (40°C / 75%)



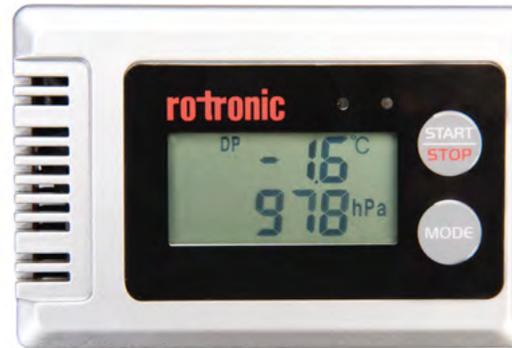
## Datenaufzeichnung + Alarmierung





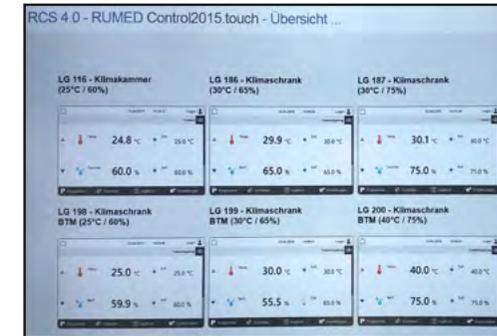
## Laborbuch

- 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

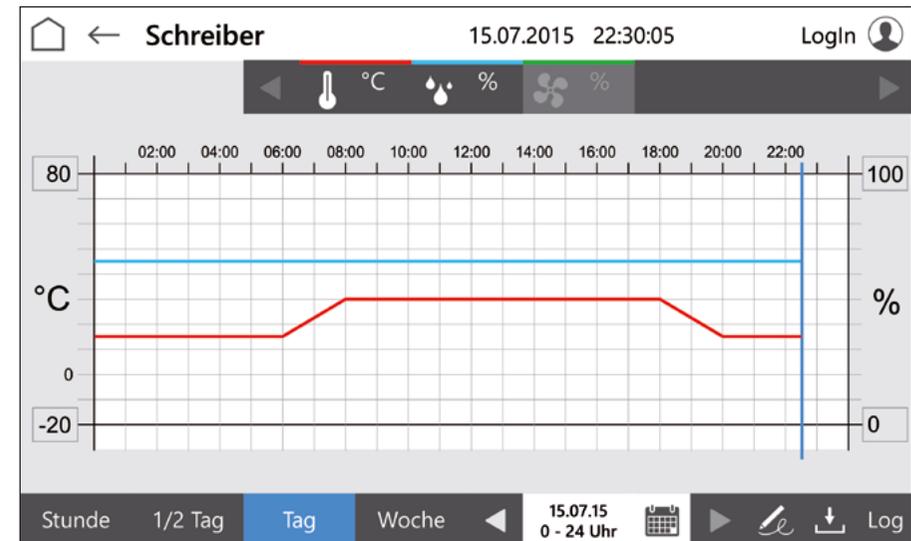
### Alarmer mit time-stamp wie:

- 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	

Navigation: von 21.06.15 bis 16.07.15

## 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.



## Kalender

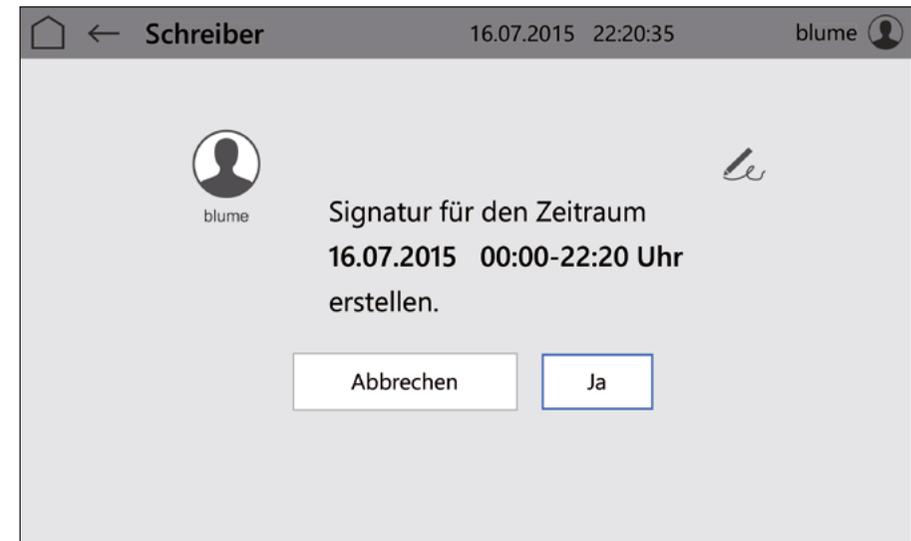
- Die Kalenderfunktion ermöglicht den schnellen Direktzugriff auf zurückliegende Aufzeichnungszeiträume – sei es im Schreiber, im Logbuch oder beim Datenexport.
- Alle Tage, für die auch aufgezeichnete Daten vorliegen, werden farblich markiert dargestellt.

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 shows a user interface titled "WILLKOMMEN" (Welcome). On the left, there is a language selection menu with the following options: Deutsch (German, selected with a checkmark), English, Français (French), Italiano (Italian), Polski (Polish), Русский (Russian), and Español (Spanish). Below the menu is a "Sprache" button with a globe icon. To the right of the menu is a user profile card for "R. Klose" with a "wort ändern" (change password) button. The profile card displays the following information: 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 right, there are buttons for "Abmelden" (Logout) and "Weiter" (Next).

## 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 Fernandez	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 Bemerkens 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](http://www.rumed.de/downloads/vortraege)

