

Flechl, Röcker

Raumlufttechnik im pharmazeutischen Herstellungsbetrieb

GMP-konforme Gestaltung der Lüftungstechnik für die Arzneimittelherstellung

2., aktualisierte Auflage 2023



GMP-Fachwissen TECHNIK



PDF Download

GMP-BERATER Auszug



Inhaltsverzeichnis

1	Einführung	1
2	Raumluftechnik	2
2.1	Einleitung	2
2.2	Dokumente zum pharmazeutischen Reinraum – Gesetze, Leitlinien und Normen	5
2.3	Konzeption und Planung von raumluftechnischen Reinraumsystemen	6
2.4	Aufbau eines Reinraumlüftungssystems	14
2.5	Wärmerückgewinnungssysteme	23
2.6	Partikel-Luftfilter	26
2.7	Lufttemperatur	38
2.8	Luftfeuchte	39
2.9	Konzepte zum Schutz reiner Bereiche (Abgrenzungen, Druckkaskaden)	42
2.10	Luftvolumenstrom	48
2.11	Design-Kriterien für die Belüftung von Räumlichkeiten	54
2.12	Regeltechnik	55
2.13	Energien und Medien für den Betrieb von RL-Anlagen	61
2.14	Instandhaltung von raumluftechnischen Anlagen	62
3	Qualifizierung von Räumen und raumluftechnischen Anlagen	68
3.1	Regulatorische und normative Grundlagen der Qualifizierung	68
3.2	Technische Abnahme oder Qualifizierung?	70
3.3	Ziel der Qualifizierung	73
3.4	Planung und Qualifizierung	74
3.5	Qualifizierung	76
3.6	Designqualifizierung (DQ)	82
3.7	Installationsqualifizierung (IQ)	86
3.8	Funktionsqualifizierung (OQ)	89
3.9	Leistungsqualifizierung (PQ)	91
3.10	Requalifizierung	95
4	Monitoring raumluftechnischer Anlagen von Reinräumen und reinen Bereichen	99
4.1	Einleitung	99
4.2	Datenmanagement im raumluftechnischen Pharmamonitoring	106
4.3	Raumluf- und reinraumtechnische Daten	107
4.4	Risiken mikrobiologischer Datenerfassung	108
4.5	Warn- und Aktionsgrenzen	110
4.6	Betrieb und Instandhaltung	111
4.7	Validierung eines Monitoringsystems nach GAMP® 5	112
5	Anhang 1: Thermische Lasten	124
6	Anhang 2: Raumluftechnische Daten	125
7	Anhang 3: Raumluftechnische Designkriterien für GMP-gerechte Produktionsräume „Sterile Formen“ und „Feste Formen“	126
8	Anhang 4: Muster-Prüfprotokoll	127
9	Informationsquellen	132
	Die Autoren	135
	Index	136

1 Einführung

Die Herstellung von Arzneimitteln stellt hohe Anforderungen an die Raumluft – dies gilt besonders für regulatorisch definierte Reinraumbereiche. Die Aufgabe einer raumluftechnischen Anlage (RLT-Anlage) ist es, die angestrebten Raumkonditionen zur Einhaltung der spezifizierten Produktqualität sicherzustellen. Dies ist durch die Qualifizierung zu belegen und über ein Monitoring dauerhaft sicherzustellen.

Im Kapitel **Raumluftechnik** werden die wichtigsten Regularien, Leitlinien und Normen vorgestellt, die im Zusammenhang mit Planung, Umsetzung und Betrieb von RLT-Anlagen zu berücksichtigen sind.

Ausgehend von den Anforderungen an die Raumluftqualität werden grundlegende Voraussetzungen für die Konzeption und Planung von RLT-Anlagen erläutert.

Unterschiedliche Lüftungs- und Wärmerückgewinnungssysteme sowie deren anwendungsspezifische Vor- und Nachteile werden vorgestellt.

Ein zentrales Thema der Raumluftechnik ist der Einsatz von Partikel-Luftfiltern. Die Klassifizierung nach unterschiedlichen Normen wird erläutert und unterschiedliche Bauformen werden vorgestellt.

Räume unterschiedlicher Reinheitsklassen müssen voneinander abgegrenzt werden. Dies kann durch physikalische und/oder geeignete Lüftungstechnische Maßnahmen erfolgen. Hierzu werden verschiedene Möglichkeiten aufgezeigt.

Die Aufrechterhaltung der geforderten Luftqualität setzt die korrekte Auslegung des Luftvolumenstroms voraus. In diesem Zusammenhang wird der Unterschied zwischen Clean-up-Phase und Erholzeit erläutert.

Der energieeffiziente Betrieb einer RLT-Anlage setzt ein ausgereiftes Konzept zur Regelung von Temperatur, Feuchte, Druck und Volumenstrom voraus. Die wichtigsten Aspekte bei der technischen Umsetzung werden vorgestellt.

Abschließend werden die erforderlichen Instandhaltungsmaßnahmen beschrieben, um den fehlerfreien, hygienischen und wirtschaftlichen Betrieb einer RLT-Anlage dauerhaft sicherzustellen.

Da die Raumluft einen wesentlichen Einfluss auf die Arzneimittelqualität hat, müssen RLT-Anlagen qualifiziert werden. Allerdings gilt diese Forderung nur für diejenigen Elemente, die kritisch im Hinblick auf die Produktqualität und -sicherheit sind. Für die übrigen Elemente genügt eine technische Abnahme.

Der Umfang der **Qualifizierung** hängt von den Anforderungen der Arzneimittel an die Luftreinheit ab. Ausführliche Checklisten liefern Umsetzungsvorschläge für eine adäquate Festlegung des Qualifizierungsumfangs. Um die Aufrechterhaltung des bei der Erstqualifizierung dokumentierten Leistungsniveaus sicherzustellen und zu dokumentieren, müssen RLT-Anlagen in angemessenen Zeitabständen requalifiziert werden. Dabei sind sowohl physikalische als auch mikrobiologische Messgrößen zu überprüfen.

Ist die RLT-Anlage in Betrieb, werden über das **Monitoring** physikalische und mikrobiologische Daten, die für die Arzneimittelqualität von Bedeutung sind, erfasst und bewertet. Um mögliche Probleme frühzeitig erkennen zu können, müssen Warn- und Aktionsgrenzen festgesetzt werden, die mit einem Alarmsystem verbunden sind. Physikalische Daten werden in der Regel kontinuierlich und elektronisch erfasst, weiterverarbeitet und langfristig gespeichert. Die dazu erforderlichen Monitoringsysteme können gemäß dem im GAMP® 5 beschriebenen V-Modell behördenkonform und zugleich effizient validiert werden. Eine wichtige Rolle spielt dabei die Risikoanalyse.

Schopfheim, April 2023

2 Raumluftechnik

Ing. Harald Flechl

Hier finden Sie Antworten auf folgende Fragen:

- Was versteht man unter dem Begriff Lufttechnik?
- Welche Vorgaben – Gesetze, Leitlinien und Normen – gibt es zur Raumluftechnik im pharmazeutischen Reinraumbau?
- Was ist bei der Konzeption und Planung von RLT-Anlagen für Reinraumbereiche zu beachten?
- Welche Arten von lufttechnischen Systemen gibt es?
- Welche Systeme können zur Wärmerückgewinnung eingesetzt werden?
- Wie funktionieren Partikel-Luftfilter und welche Filtertypen unterscheidet man?
- Wie sind Lufttemperatur und Luftfeuchte zu wählen?
- Was ist bei Luft-Befeuchtung zu beachten?
- Welche Konzepte zum Schutz reiner Arbeitsbereiche gibt es?
- Was ist der Unterschied zwischen der Clean-up-Phase nach Anhang 1 und der Erholzeit nach ISO 14644-3?
- Welche Design-Kriterien sind bei der Umsetzung der lufttechnischen Versorgung zu berücksichtigen?
- Wie gestaltet man die Regeltechnik GMP-konform und gleichzeitig energieeffizient?
- Wie wird die Instandhaltung von lufttechnischen Anlagen durchgeführt?

2.1 Einleitung

2.1.1 Lufttechnik allgemein

In pharmazeutischen Produktionsstätten sind zwei grundsätzliche Bereiche der Lufttechnik erforderlich:

- Raumluftechnik und
- Prozesslufttechnik.

Eine *prozesslufttechnische Anlage* muss die erforderlichen Prozessparameter, wie z. B. Druck, Reinheit, Feuchtegehalt, chemische Inhaltsstoffe usw., sicherstellen. Das Thema Prozesslufttechnik wird in diesem Kapitel nicht behandelt.

Die wesentliche Aufgabe einer *raumluftechnischen Anlage (RLT-Anlage)* im Reinraum ist es, die angestrebten Raumkonditionen (Temperatur, Feuchte), die Abfuhr von Verunreinigungen (Partikel, Schadstoffe) sowie Luftreinheit und Strömungsrichtung zur Einhaltung der spezifizierten Produktqualität sicherzustellen. Das geschieht durch

- eine gleichmäßige Verteilung gereinigter Luft im Raum mit möglichst geringen Turbulenzen (daher sind Drallauslässe nicht immer die richtige Wahl), damit die Verunreinigungen aus dem Raum entfernt und nicht darin verwirbelt werden, sowie
- die Vermeidung von starken Umlenkungen des Luftstromes.

Die englische Bezeichnung **HVAC** (*Heating, Ventilation and Air-Conditioning*, im Deutschen HLK – Heizung, Lüftung, Klima/Kühlung) ist dem Begriff RLT-Anlage meistens gleichgesetzt, da auch die Anwendungen gleich sind.

2.1.2 Raumluftechnik

Die Abbildung 2-1 zeigt die **Gliederung** des Begriffes „Raumluftechnik“.

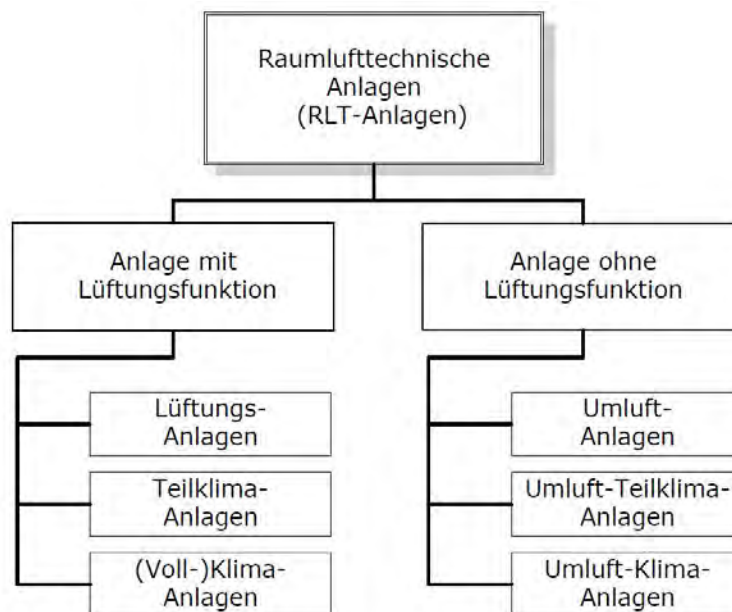


Abbildung 2-1 Gliederung der Raumluftechnik

Der Begriff **Lüftungsfunktion** bedeutet, dass ein Austausch der Raumluf gegen Außenluft erfolgt. In den Normen wird dieser Austausch der Raumluf gegen Außenluft üblicherweise als **Luftwechsel** oder **Luftwechselrate** bezeichnet.

Dieser „Luftwechsel“ ist nicht zu verwechseln mit dem in der Reinraumtechnik verwendeten Begriff **Luftwechselzahl**. Die Luftwechselzahl (auch **Luftumwälzzahl**) gibt an, wie oft der Rauminhalt eines Bereiches mit einem dem Raum zugeführten gesamten Luftvolumenstrom „ausgetauscht“ wird (siehe dazu auch Kapitel 2.10 *Luftvolumenstrom*).

Beide Arten von RLT-Anlagen (mit und ohne Lüftungsfunktion) sind in den pharmazeutischen Produktionsstätten zu finden. Bei Anlagen mit Lüftungsfunktion kann auch ein Teil des Luftvolumenstromes aus Außenluft bestehen.

Eine weitere Untergliederung gibt an, mit welcher Anzahl von thermodynamischen Luftbehandlungsfunktionen die RLT-Anlage ausgestattet ist.

Die in Abbildung 2-2 dargestellten thermodynamischen Luftbehandlungsfunktionen gelten für die Aufbereitung der Zuluft: Heizen, Kühlen, Befeuchten und Entfeuchten.

Klassifikation Raumluftechnischer Anlagen (RLT)	Anzahl der thermodynamischen Luftbehandlungsfunktionen
Lüftungsanlagen	ohne oder eine
Umluftanlagen	
Teilklimaanlagen	zwei oder drei
Umluft-Teilklimaanlagen	
Klimaanlagen	vier
Umluft-Klimaanlagen	

Abbildung 2-2 Klassifikation von RLT-Anlagen

Die Begriffe dieser Klassifikation von RLT-Anlagen beinhalten keine Aussage über die Filterung oder die Reinheit der Zuluft.

2.1.3 Wegweiser durch dieses Kapitel

Die nachfolgenden Unterkapitel befassen sich ausschließlich mit den raumluftechnischen Anlagen. Dabei wird nur teilweise auf die ingenieurmäßige Planung von raumluftechnischen Anlagen eingegangen. Der Schwerpunkt liegt auf dem prinzipiellen Aufbau, dem Konzept, Lösungsmöglichkeiten und deren Umsetzung im Blick auf die pharmazeutischen Anforderungen.

Zunächst werden in Kapitel 2.2 *Dokumente zum pharmazeutischen Reinraum – Gesetze, Leitlinien und Normen* die wichtigsten *Regularien, Leitlinien und Normen* vorgestellt, die im Zusammenhang mit Planung, Umsetzung und Betrieb von RLT-Anlagen zu berücksichtigen sind.

Grundlegende Voraussetzungen für die *Planung und Konzeption* von RLT-Anlagen und die Anforderungen an die unterschiedlichen Reinraumklassen finden Sie in Kapitel 2.3 *Konzeption und Planung von raumluftechnischen Reinraumsystemen*.

Die unterschiedlichen Arten von *Lüftungssystemen* von der reinen Außenluftanlage bis zur reinen Umluftanlage werden in Kapitel 2.4 *Aufbau eines Reinraumlüftungssystems* beschrieben.

Eine wichtige Rolle für die Energieeffizienz einer RLT-Anlage spielt die *Wärmerückgewinnung*. Die unterschiedlichen Prinzipien sowie deren technische Lösungen mit Vor- und Nachteilen werden in Kapitel 2.5 *Wärmerückgewinnungssysteme* vorgestellt.

Um die geforderte Luftreinheit zu erreichen, werden *Partikel-Luftfilter* eingesetzt. Die verschiedenen Filterklassen und deren Bauformen sowie die zugehörigen Normen werden in Kapitel 2.6 *Partikel-Luftfilter* behandelt.

Obwohl die *Temperatur* kein Kriterium für eine Reinheitsklasse darstellt, ist bei der Auslegung einer RLT-Anlage eine Spezifikation erforderlich. Näheres hierzu erfahren Sie in Kapitel 2.7 *Lufttemperatur*.

Auch die *Luftfeuchte* muss geregelt werden. Die grundsätzliche Vorgehensweise zur Be- und Entfeuchtung sowie Richtwerte für die Luftfeuchte finden Sie in Kapitel 2.8 *Luftfeuchte*.

Bereiche unterschiedlicher *Reinheitsklassen* müssen voneinander abgegrenzt werden. Die hierzu anwendbaren Konzepte werden in Kapitel 2.9 *Konzepte zum Schutz reiner Bereiche (Abgrenzungen, Druckkaskaden)* beschrieben.

Zur Aufrechterhaltung der geforderten Luftqualität ist ein definierter Luftaustausch erforderlich. Bei der Auslegung und Berechnung des *Luftvolumenstroms* sind zahlreiche Aspekte zu berücksichtigen. Alles Wichtige zu Luftwechselzahl, Clean-up-Phase und Erholzeit lesen Sie in Kapitel 2.10 *Luftvolumenstrom*.

Die *Design-Kriterien* für raumluftechnische Anlagen für pharmazeutische Reinräume sind so zu wählen, dass eine „geeignete Belüftung“ erreicht wird. Was bei der Umsetzung konkret zu beachten ist, erfahren Sie in Kapitel 2.11 *Design-Kriterien für die Belüftung von Räumlichkeiten*.

Der energieeffiziente Betrieb einer RLT-Anlage setzt ein ausgereiftes Konzept zur *Regelung* von Temperatur, Feuchte, Druck und Volumenstrom voraus. Worauf man bei der technischen Umsetzung achten muss, wird in Kapitel 2.12 *Regeltechnik* ausgeführt.

Die zum Betrieb einer RLT-Anlage erforderlichen *Medien* werden in Kapitel 2.13 *Energien und Medien für den Betrieb von RLT-Anlagen* kurz vorgestellt.

Abschließend wird in Kapitel 2.14 *Instandhaltung von raumluftechnischen Anlagen* beschrieben, welche Maßnahmen erforderlich sind, um den fehlerfreien, hygienischen und wirtschaftlichen *Betrieb* einer RLT-Anlage dauerhaft sicher zu stellen.

2.2 Dokumente zum pharmazeutischen Reinraum – Gesetze, Leitlinien und Normen

In Gesetzen (*Regulations*), Leitlinien (*Guidelines*) und Normen (*Standards*) sind die Umsetzungen hierarchisch geregelt (siehe Abbildung 2-3). Die Gesetze sind verpflichtend einzuhalten. Leitlinien und Normen enthalten Empfehlungen zur Umsetzung und können vertraglich auch als verpflichtend festgelegt werden.

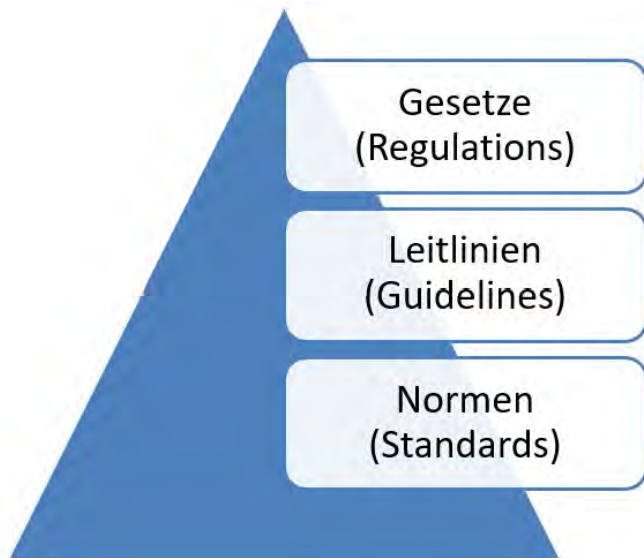


Abbildung 2-3 Dokumentenhierarchie: Gesetze – Leitlinien – Normen

Für raumluftechnische Anlagen sind in den Gesetzen für die pharmazeutische Herstellung nur sehr allgemein formulierte verpflichtende Vorgaben enthalten, wie z. B. „entsprechende Luft-Filtrierung“ oder „geeignete Belüftung“.

Um die Anforderungen der Gesetze einhalten zu können, geben diverse Leitlinien Empfehlungen zur Umsetzung. Für Europa ist das im Hinblick auf die Herstellung steriler Produkte der Anhang 1 des EU-GMP-Leitfadens. Die überarbeitete Version wurde im August 2022 veröffentlicht mit einer Übergangsfrist von einem Jahr.



Bereiten Sie sich rechtzeitig vor!

Auch wenn der überarbeitete Anhang 1 erst am 25. August 2023 in Kraft tritt (Ausnahme: Pkt. 8.123 tritt erst am 25. August 2024 in Kraft), erwarten die Behörden und Inspektoren, dass man sich bereits jetzt an der Version 2022 orientiert und innerhalb der Frist bis zum Inkrafttreten die Anforderungen umgesetzt, bzw. die Umsetzung zumindest begonnen hat. In diesem Kapitel werden daher die neuen Anforderungen bereits berücksichtigt.

Für Hersteller, die nach amerikanischen Richtlinien beurteilt werden, ist die „Pharmaceutical cGMP“ verbindlich, die in Part 210 und 211 des CFR (*Code of Federal Regulations*) der amerikanischen Gesundheitsbehörde FDA (*Food and Drug Administration*) beschrieben ist. Umsetzungsempfehlungen für die Herstellung steriler Arzneimittel finden sich in einer Leitlinie für die Industrie, dem sogenannten „*Aseptic Guide*“.

Diese Regularien verweisen wiederum auf internationale Normen, die detailliertere Umsetzungshilfen bieten, wie z. B. die EN ISO 14644-Reihe für Reinnräume und zugehörige Reinnraumbereiche.¹

1. Zum Unterschied von nationalen Normen oder Richtlinien (DIN, VDI, VDMA) sind EN-Normen europäisch harmonisierte Normen im EU-Raum und ISO-Normen weltweit anwendbar.

Physikalische oder thermodynamische Funktionen	Energie- oder Medienart
Befeuchten	<ul style="list-style-type: none"> • Wasser – zumindest Trinkwasserqualität (lokale Verordnung oder nach WHO) • Dampf • Strom (Elektroden- und Widerstandsbefeuchter) • Druckluft (Hochdruck-Zerstäuber)

Abbildung 2-61 Energien und Medien für Lüftungsfunktionen (Forts.)

a. Global Warming Potential – Erderwärmungspotential

2.14 Instandhaltung von raumluftechnischen Anlagen

Für pharmazeutische Produktionsstätten sind der sichere Betrieb und die Funktion der raumluftechnischen Anlagen eine wichtige Voraussetzung, um die Herstellung der pharmazeutischen Produkte unter den definierten Anforderungen und Bedingungen hinsichtlich der Räumlichkeiten zu gewährleisten.

Im Rahmen der CCS ist eine risikobasierte Beurteilung für mögliche Kontaminationen oder Kontaminationswege zu erstellen und daraus abgeleitet der Überwachungs-/Instandhaltungsplan.

Es ist heute Stand der Technik, den Betrieb der RLT-Anlage über ein zentrales System (GLT – Gebäudeleittechnik; BAS – *Building Automation System*) zu steuern und zu überwachen. Im pharmazeutischen Betrieb ist darauf zu achten, dass die prozesskritischen Parameter von einem kalibrierten und validierten System überwacht werden. Das kann kontinuierlich oder in periodischen Abständen erfolgen und auch Messwerte an die Gebäudeleittechnik liefern (siehe Kapitel 4 *Monitoring raumluftechnischer Anlagen von Reinräumen und reinen Bereichen*).

Die erforderlichen Tätigkeiten und Begrifflichkeiten in Bezug auf das **Betreiben** einer raumluftechnischen Anlage können folgendermaßen dargestellt werden (siehe Abbildung 2-62).

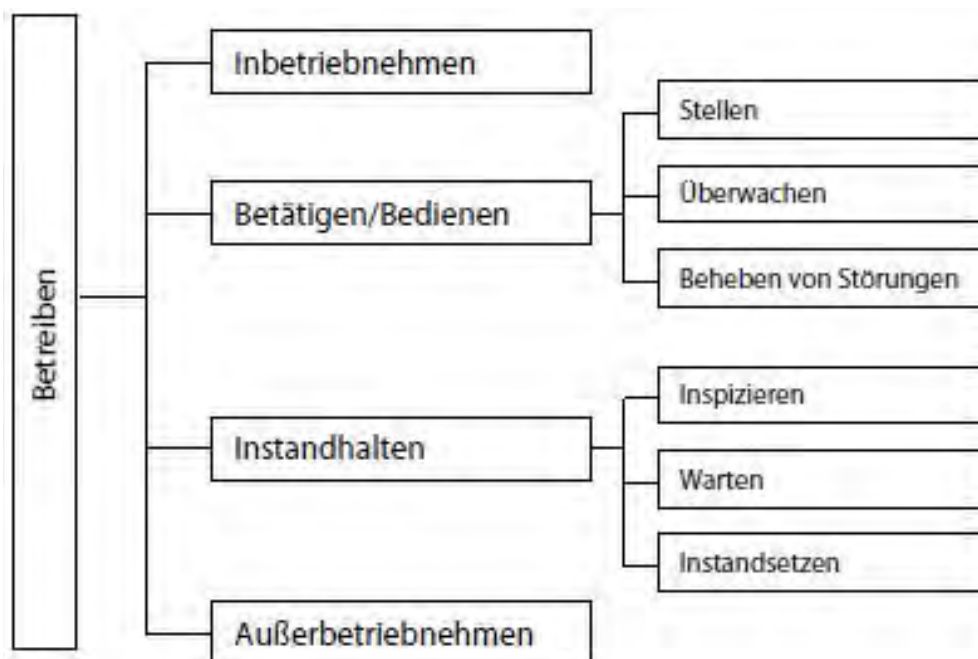


Abbildung 2-62 Gliederung des Betriebes einer Anlage

Bei dem Betreiben ist die **Instandhaltung** ein wesentlicher Faktor, um die Bewahrung des sicheren, funktionstüchtigen und wirtschaftlichen Betriebs im Rahmen der Soll-Zustände zu ermöglichen. Diese Tätigkeiten werden in einem Wartungsplan zusammengeführt. Der Wartungsplan beinhaltet die Intervalle der durchzuführenden Tätigkeiten und die festgelegten zeitlichen Toleranzen für Terminänderungen oder Überschreitungen. Die im Wartungsplan enthaltenen Tätigkeiten mit den zugehörigen Parametern sind bei Einfluss auf die CQA oder CPP auch im CCS zu beschreiben.

Der Verband Deutscher Maschinen- und Anlagenbau e.V. (VDMA) gibt in Einheitsblättern der Reihe VDMA 24186 Empfehlungen für die Wartung von technischen Anlagen und Ausrüstungen. Darin sind sowohl die empfohlenen Zeitintervalle als auch die Häufigkeiten aufgelistet.

Mit geplanten und regelmäßig durchgeführten Instandhaltungsmaßnahmen werden für lufttechnische Anlagen folgende **Ziele** verfolgt:

- Sicherstellung und Einhaltung von physikalischen Parametern, wie Temperatur, Feuchte, Druckunterschiede, usw.
- Gewährleistung eines hygienischen Betriebes (Reinheit, Partikelzahl, usw.)
- Sicherstellung und Erhöhung der Verfügbarkeit
- Gewährleistung eines wirtschaftlichen Betriebes (geringe Energiekosten)
- Erkennen und Beheben von Schwachstellen
- Werterhaltung der Anlage (längere Lebensdauer)

Die genannten Ziele werden durch unterschiedliche **Maßnahmen** erreicht: durch *Inspektionen* können Mängel erkannt und beurteilt, bei der *Wartung* bestimmte Reparaturen sofort ausgeführt und letztlich bei der *Instandsetzung* alle Mängel ausgebessert werden (siehe Abbildung 2-63).

Instandhaltung		
Gruppierung der Maßnahmen		
Inspektion	Wartung	Instandsetzung
Ziele der Maßnahmen = Definition nach DIN 31051 (EN 13306)		
Feststellung und Beurteilung des Istzustandes	Bewahrung des Sollzustandes	Wiederherstellung des Sollzustandes
Einzelmaßnahmen / Tätigkeiten		
<ul style="list-style-type: none"> • Prüfen • Messen • Beurteilen 	<ul style="list-style-type: none"> • Prüfen • Nachstellen • Auswechseln • Ergänzen • Schmieren • Konservieren • Reinigen 	<ul style="list-style-type: none"> • Ausbessern • Austauschen

Abbildung 2-63 Maßnahmen der Instandhaltung

Die *Inspektion* umfasst Prüf- und Messtätigkeiten, wobei die Auswertung und Beurteilung der Ergebnisse eine wesentliche Aufgabe ist, die nur durch fachkundiges Personal erfolgen sollte. Denn die genaue Kenntnis des Ist-Zustandes ist eine wesentliche Voraussetzung für die Planung von Instandhaltungsmaßnahmen.

Ein risikobasierter und wirtschaftlicher Ansatz für eine Instandhaltungsplanung könnte auch die in Abbildung 2-64 dargestellten Überlegungen beinhalten.

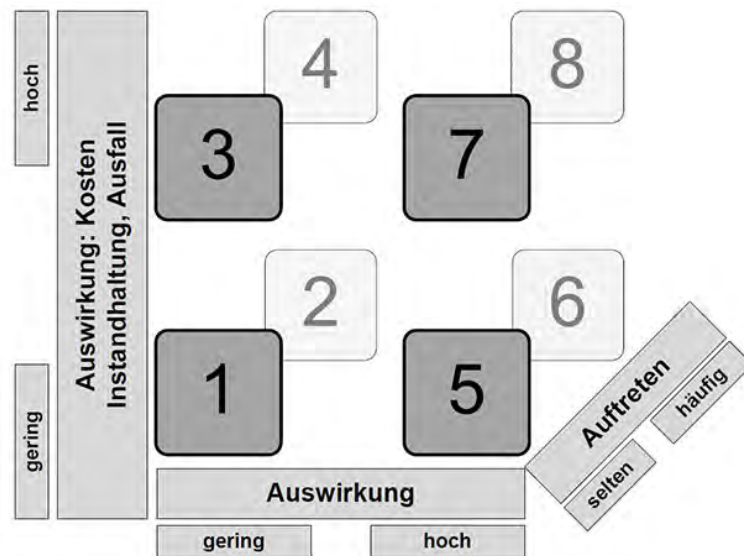


Abbildung 2-64 Risikobasierte wirtschaftliche Instandhaltungsstrategie

Beurteilt werden dabei folgende Faktoren:

- die Auswirkung eines Ausfalles im Hinblick auf die Kosten der Instandhaltung und des Produktverlustes
- der Wiederbeschaffungswert des „Ersatzteiles“ oder des zu tauschenden Teiles, die Lieferzeit des Anlagenteiles/Ersatzteiles
- wie oft der Ausfall auftritt

Die daraus ermittelten Wertigkeitsstufen von 1–8 sind Basis für den Instandhaltungsplan und die Ersatzteilliste.

Die Wertigkeiten können wie folgt angenommen werden:

1. geringwertige Anlage/Anlagenteil – Instandsetzung nach Ausfall (Anlage auf „crash“ fahren)
2. technische Optimierung → danach wie 1
3. einfache Redundanz, Ersatzteil auf Lager
4. Schlüsselkomponente → mehrfache Redundanz (Ersatzteile)
5. periodische Wartung mit relativ langem Intervall
6. periodische Wartung mit relativ kurzem Intervall
7. sequenzielle Überwachung, häufige Kontrolle
8. Online-Zustandsüberwachung (*Condition Monitoring*) um einen Ausfall vorausschauend beurteilen zu können; 100 % Redundanz

Die *Wartung* beinhaltet die eigentliche Kernaufgabe der geplanten Instandhaltung. Sie umfasst die Gesamtheit der Maßnahmen zur Bewahrung des Soll-Zustandes der raumluftechnischen Anlage.

Für *korrektive Maßnahmen* ist es zweckmäßig, eine Matrix zu erstellen, aus der die Einflüsse auf die Produktqualität und die daraus resultierenden zusätzlichen Maßnahmen ersichtlich sind. Korrektive Maßnahmen sind ungeplante Tätigkeiten wie z. B. Störungsbehebung oder Ausfall einer Komponente. Diese Matrix erspart eine Diskussion mit der Qualitätssicherung nach jedem Eingriff.

In einem **Instandhaltungsplan** sind die Tätigkeiten, Termine und Intervalle für die Inspektion sowie Wartung festzulegen. Aus Erfahrung, Angaben des Herstellers und Bedeutung der Anlage müssen die Zeiträume definiert werden, in denen eine Inspektion oder Wartung durchgeführt werden soll (empfohlene Intervalle siehe Abbildung 2-65). Im Rahmen der CCS können sich andere Arbeiten oder Intervalle ergeben oder sinnvoll sein. Dazu sollte noch eine Festlegung über die zulässigen Toleranzzeiträume, in denen die Inspektion oder Wartung durchgeführt werden muss, erfolgen.

3 Qualifizierung von Räumen und raumluftechnischen Anlagen

Ing. Harald Flechl

Hier finden Sie Antworten auf folgende Fragen:

- Welche regulatorischen Anforderungen sind zu beachten?
- Welche normativen Unterlagen gibt es dazu?
- Wann ist eine Qualifizierung erforderlich und wann genügt eine technische Abnahme? Worin besteht der Unterschied?
- Was ist das Ziel einer Qualifizierung von Räumen und raumluftechnischen Anlagen in Reiräumen und reinen Bereichen?
- Worauf ist bei der Planung der Qualifizierung besonders zu achten?
- Wie gestaltet man Qualifizierungsmasterpläne, Qualifizierungspläne und Qualifizierungsberichte für Räume und raumluftechnische Anlagen?
- Wie können Prüfprotokolle zur systematischen Abwicklung der Qualifizierungsaktivitäten aufgebaut sein?
- Wann ist eine Requalifizierung der raumluftechnischen Anlagen erforderlich?

3.1 Regulatorische und normative Grundlagen der Qualifizierung



Hinweis des Autors

Diesem Kapitel liegen bereits die Anforderungen des revidierten Anhangs 1 *Manufacture of Sterile Medicinal Products* zum EU-GMP-Leitfaden zugrunde.

Der Anhang 1 wurde am 25.08.2022 veröffentlicht mit einer Übergangsfrist bis 25.08.2023 (Punkt 8.123 bis 25.08.2024).

Die Übergangsfrist ist dazu gedacht, den Firmen die Zeit einzuräumen, die sie für eine Adaptierung nach Anhang 1 bis zum effektiven Inkrafttreten benötigen.

Dazu ist es erforderlich, diese neuen Inhalte bereits jetzt als Information bereitzustellen und Hinweise zur Umsetzung zu geben.

In den Grundgedanken – als „Philosophie zur sterilen Herstellung“ – unterscheiden sich die Versionen 2008 und 2022 nur unwesentlich, die Version 2022 geht aber bei einigen Punkten mehr ins Detail (CCS, Isolatoren-RABS, Unterscheidung Qualifizierung – Monitoring, usw.).

Wie auch bei der Vorgängerversion erwarten die Überwachungsbehörden, dass man sich bereits jetzt an der neuen Version 2022 orientiert und innerhalb der Frist bis zum Inkrafttreten die Änderungen umgesetzt bzw. die Umsetzung zumindest begonnen hat.

In der Pharmabranche sind Qualifizierung und Validierung die Voraussetzung für eine GMP-konforme Arzneimittelherstellung. Dabei bezieht sich die Qualifizierung auf die Ausrüstung (Räume, Anlagen und IT-Systeme), während die Validierung die Prozesse betrifft (Herstellung und Verpackung, Reinigung, IT-Prozesse). Durch die Qualifizierung und Validierung wird die Eignung der Ausrüstung und Prozesse für den vorgesehen Zweck nachgewiesen (siehe auch Kapitel 3.3 *Ziel der Qualifizierung*).

Die gesetzliche Grundlage hierfür bilden die EU-Regularien, insbesondere die **EU-Richtlinie 2017/1572**, die zusammen mit weiteren europäischen Richtlinien in nationales Recht umgesetzt wurde. Für Deutschland ist dies die Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV, Abschnitt 2, § 5), für Österreich die Arzneimittelbetriebsordnung (AMBO 2009, 4. Abschnitt, § 11).

Für Räumlichkeiten und Ausrüstungen ist im Artikel 8 der EU-Richtlinie definiert (auszugsweise):

- (1) ... die Räumlichkeiten müssen *für den Zweck geeignet* sein...
- (2) ... Jeder Effekt, der die *Produktqualität* beeinflusst, ist zu vermeiden...
- (3) ... die *Eignung ist nachzuweisen*.

Der Absatz 3 führt uns zum Nachweis der Eignung der Räume und RLT-Anlagen: der Qualifizierung. Ein dokumentierter Eignungsnachweis ist also durch die GMP-Regularien zwingend vorgegeben.

Eine Hilfestellung oder Anleitung, wie dieser Eignungsnachweis zur Qualifizierung von Räumlichkeiten und RLT-Anlagen in der Pharmaindustrie durchgeführt werden kann, gibt der **Anhang 15** zum **EU-GMP-Leitfaden**. Speziell für die Herstellung steriler Arzneimittel gilt der **Anhang 1**, der aber für die Ausrüstungsqualifizierung (*Premises*) wieder auf den Anhang 15 verweist.



Was ist neu im Anhang 1 (2022)?

Hier finden Sie die wichtigsten Änderungen und Neuerungen kurz zusammengefasst mit Verweisen zu den entsprechenden Unterkapiteln.

- physikalische Messgrößen für die Qualifizierung von Reinräumen und Reinluft-Anlagen (Kapitel 3.5.3 *Qualifizierungs-Prüfprotokolle*)
- Leistungsqualifizierung (Kapitel 3.9 *Leistungsqualifizierung (PQ)*)
 - Grenzwerte für mikrobielle Kontamination im Rahmen der Qualifizierung
 - Messung „at rest“ und „in operation“
 - Recovery Time und Clean-up-Phase
- Requalifizierung (Kapitel 3.10 *Requalifizierung*)
 - Vorgaben für Zeiträume und Prüfumfang

Für die Einzelheiten der Durchführung der Luftreinheitsklassifizierung wird im Anhang 1 auf die **EN ISO 14644-1** verwiesen. Für sonstige messtechnische Belange luftreinheitsklassifizierter Räume bietet sich darüber hinaus insbesondere die **EN ISO 14644-3** an. Darin sind unter anderem ausführliche Anleitungen zur Erfassung weiterer physikalischer Messgrößen enthalten, die im Hinblick auf die Prozess-/Produktanforderungen vor der Qualifizierung in den Nutzeranforderungen (z. B.: URS – *User Requirements Specification*) zu spezifizieren sind. Außerdem werden Mindestanforderungen definiert, die an die Messinstrumente zu stellen sind. Alternativ kann die Richtlinie **VDI 2083 Blatt 3 Messtechnik in der Reinraumluft** herangezogen werden. Sie ist aber nicht mit der EN ISO 14644-3 harmonisiert.

Für die Filtertestungen in Abluftsystemen wird häufig auch die **EN ISO 16170 Verfahren zur Prüfung von Luftfiltersystemen mit sehr hohen Wirkungsgraden im eingebauten Zustand** verwendet. Hier werden Verfahren zur Testung von Filtern beschrieben, die nicht als sogenannte „endständige“ Filter vom Raum aus zugänglich, sondern als Abluft- oder Zuluftfilter in Luftleitungen integriert sind. Sie gilt dort, wo diese Filtereinheiten in Anlagen, welche toxisches/radioaktives/biologisches Material verarbeiten oder in welchen mit diesen umgegangen wird, eingebaut sind. Sie dienen dazu, die aus dem Raum abströmende Luft vor der Freisetzung an die Umwelt von luftgetragenen Partikeln weitgehend zu reinigen. Diese internationale Norm schließt jene Anwendungen aus, die bereits durch EN ISO 14644-3 abgedeckt sind, kann aber sinngemäß für hochwertige Filter in pharmazeutischen Abluftanlagen angewendet werden.

Für mikrobiologische Beurteilungen kann die **EN 17141 Biokontaminationskontrolle** herangezogen werden (die zuvor geltende EN ISO 14698 wurde 2021 zurückgezogen). Darin werden die Anforderungen, Empfehlungen und Methodiken für die mikrobiologische Kontaminationskontrolle in auf Sauberkeit kontrollierten Bereichen festgelegt. Dieses Dokument beschränkt sich aber auf lebensfähige mikrobiologische Kontamination und schließt alle Betrachtungen endotoxiner, proteinös-infektöser und viraler Kontamination aus.

Weitere Informationen zur Planung, Erst-Inbetriebnahme und der technischen Abnahme sind auch dem informativen **Anhang D zur EN ISO 14644-4** zu entnehmen. Dokumente aus der Erst-

Grundlage der Qualifizierung von Räumen und Gebäudeinfrastruktursystemen sind die Festlegungen im Anhang 15 zum EU-GMP-Leitfaden. Hier werden vier **Qualifizierungsstufen** unterschieden (siehe Abbildung 3-4).

DQ	Design Qualification wird manchmal in 2 oder 3 Phasen unterteilt (siehe Abbildung 3-9 und Abbildung 3-10)	Nachweis der Übereinstimmung des Designs mit den GMP-Anforderungen, der URS (Lastenheft) und/oder einer Funktionsbeschreibung. Abgleich mit dem vom Lieferanten erstellten Pflichtenheft und/oder den Funktionsbeschreibungen
IQ	Installation Qualification	Überprüfung des korrekten Einbaus, auf Erreichbarkeit für Prüf- und Wartungstätigkeiten, der Materialspezifikation, des Vorhandenseins von Betriebs- und Wartungsanforderungen, Kalibrierzertifikaten und CE-Konformitätserklärungen
OQ	Operational Qualification	Funktionsprüfung zur Verifizierung, dass das System wie geplant innerhalb der oberen und unteren Betriebsgrenzen („worst case“) funktioniert. Festlegung der Monitoringpunkte und Werte. Je nach System kann auch eine kombinierte Installations- und Funktionsprüfung (IOQ) erfolgen.
PQ	Performance Qualification	Leistungsqualifizierung oder Verfahrensqualifizierung unter simulierten (<i>Aseptic Process Simulation – APS</i> , vormals als <i>Media Fills</i> bezeichnet) oder realen Betriebsbedingungen. Je nach System kann eine kombinierte Funktions- und Leistungsprüfung (OPQ) erfolgen.

Abbildung 3-4 Qualifizierungsstufen gemäß Anhang 15

Abbildung 3-5 zeigt den Ablauf vom Konzept zur qualifizierten Anlage mit den empfohlenen Kontrollen und Zwischenbeurteilungen.

3.5 Qualifizierung

3.5.1 Qualifizierungs-Masterplan (QMP)

Die Verantwortlichkeiten, Durchführung und Akzeptanzkriterien sind in einem *Qualifizierungs-Masterplan* (QMP) zu beschreiben. Dieser ist oftmals ein Teil des übergeordneten *Validierungs-Masterplan* (VMP) nach Anhang 15 zum EU-GMP-Leitfaden, in dem auch die Qualifizierungsstrategie der übrigen Anlagen festgelegt wird. Die Qualifizierung des Reinraumes und der Luftversorgung sollen in Anlehnung an den Anhang 15 durchgeführt werden und sind klar vom Monitoring zu unterscheiden. Im QMP werden die einzelnen Schritte und deren Umfang beschrieben (Abbildung 3-4):

- DQ – *Design Qualification* (Design-Qualifizierung)
- IQ – *Installation Qualification* (Installations-Qualifizierung)
- OQ – *Operational Qualification* (Funktions-Qualifizierung)
- PQ – *Performance Qualification* (Leistungs-Qualifizierung)

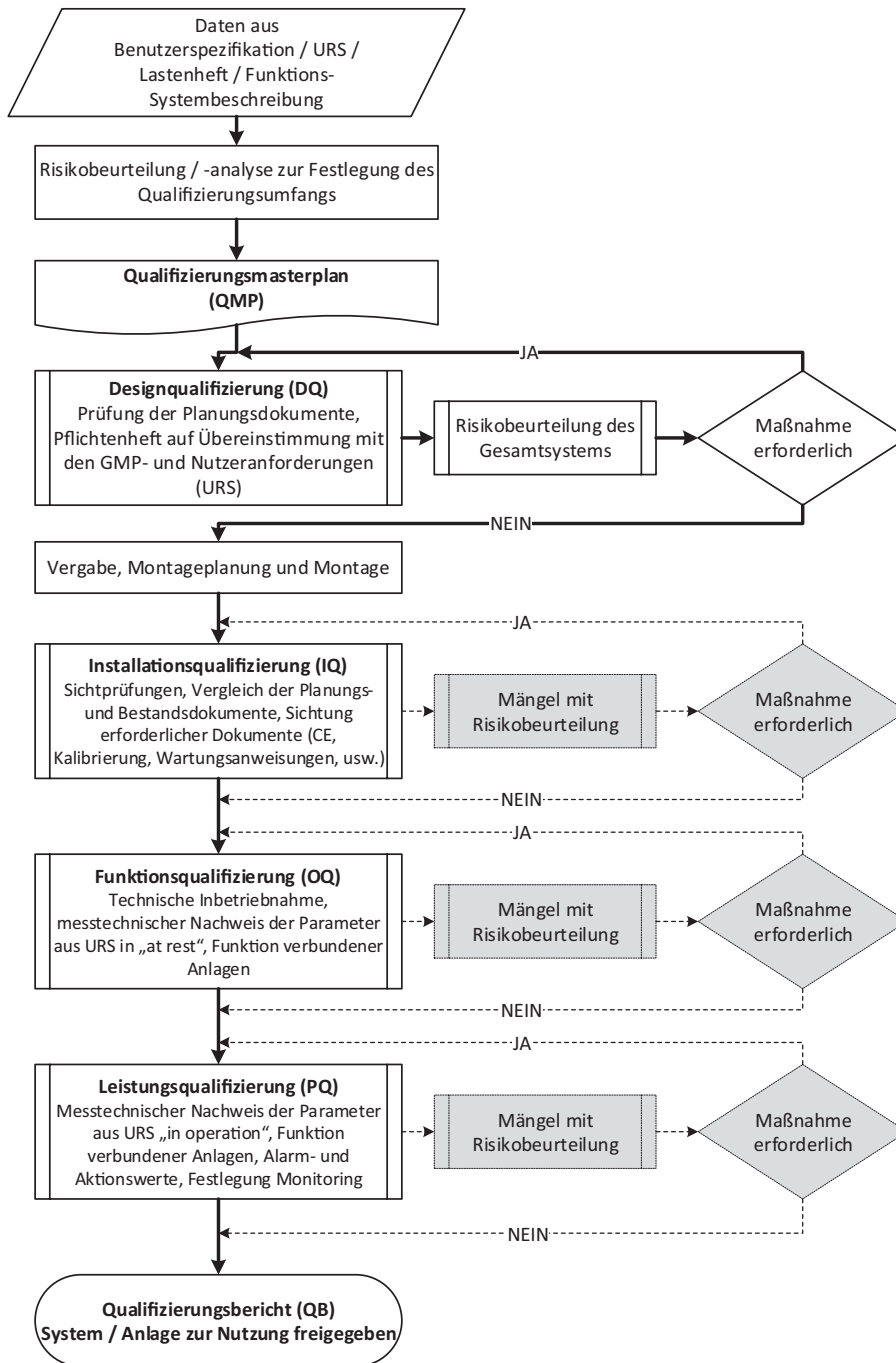


Abbildung 3-5 Vom Konzept zur qualifizierten Anlage

IQ und OQ beinhalten oft sich überschneidende Aktivitäten, die in einer IOQ abgebildet werden können. Bei OQ und PQ können ebenfalls überschneidende Aktivitäten auftreten, die dann auch nur einmal abzarbeiten sind (OPQ).

Die im Anhang 15 aufgeführten einzelnen Qualifizierungsschritte werden von der FDA nicht verlangt. Aus dem CFR (US Code of Federal Regulations) als gesetzliche Vorgabe geht eindeutig hervor, dass die einzige Anforderung darin besteht, die „Eignung für den vorgesehenen Verwendungszweck“ dokumentiert sicherzustellen (21CFR §210.1, 21CFR §211.42, 21CFR §211.46). Wie man das macht, bleibt jedem einzelnen Unternehmen überlassen. Erst mit der Veröffentlichung des Anhangs 15 zum EU-GMP-Leitfaden hat die EU die einzelnen Qualifizierungsschritte ausdrücklich erwähnt. Da der Anhang 15 keine formalen Anforderungen stellt, können Tests und Dokumente nach internen QMP-Vorgaben für die Prüfung verwendet werden, solange der Endzweck – die Eignung für den vorgesehenen Verwendungszweck – nachgewiesen wird.

gen korrekt in die Bauausführung eingeflossen sind. In Abbildung 3-12 sind diejenigen Dokumente beispielhaft zusammengefasst, die diesem Nachweis dienen. Sie können, soweit ausgeführt und vorhanden, aus der „technischen Abnahme“ entsprechend der URS übernommen werden.

Wichtige Dokumente und Anforderungen für die IQ von Räumlichkeiten und RLT-Anlagen
Räumlichkeiten
Ausführungsplan Räumlichkeiten *)
Bestätigung, dass Bereichsabgrenzungen zur Umgebung spezifikationskonform gekennzeichnet sind
Bestätigung, dass die Zugangskontrolle spezifikationskonform realisiert ist
Revisionspläne für Wand- und Deckensysteme entsprechend der effektiven Bauausführung *)
Bestätigung, dass die Revisionspläne den Vorgaben einschließlich <i>Change Control</i> genügen (technische und qualitätsrelevante Änderungskontrolle)
Bestätigung, dass alle Schnittstellen zu anderen Gewerken korrekt überprüft sind und keine Maßnahmen unerledigt geblieben sind
Bestätigung, dass Anschlüsse an Nachbargewerke (z. B. an Mauerwerk) korrekt ausgeführt und in den Revisionsplänen korrekt dargestellt sind
Bestätigung, dass die Schleusentür-Steuerung korrekt installiert wurde
Schleusen vollständig und spezifikationskonform ausgestattet
Bestätigung, dass die Fußböden gemäß Pflichtenheft und sonstigen Spezifikationen korrekt und mangelfrei ausgeführt sind
Bestätigung, dass der Ableitwiderstand des Fußbodens spezifikationskonform ist, einschließlich Prüfprotokoll
Räume, Anlagen und Komponenten spezifikationskonform beschildert
Bestätigung der raumprogramm- und raumbuchkonformen Ausstattung der Räume
Brandschutzkonzept nach gesetzlichen Vorgaben umgesetzt
Nachweis der spezifikationskonformen Dichtheit der Reinraumhülle einschließlich Prüfbericht *)
GMP-Konformität folgender Installationen geprüft: *) <ul style="list-style-type: none"> • Raumbegrenzungsflächen inkl. Türen, Fenster usw. • Mobiliar- und Wandeinbauten (z. B. Materialdurchreichen) • Decken (insb. Versiegelung) • Rohre und Leitungen • Reinigungsmöglichkeiten (Zugang, erreichbar) • Ausgüsse und Abflüsse wo zulässig
Kabel- und Rohrdurchführungen durch Wände/Decken reinraumkompatibel ausgeführt und dicht *)

Abbildung 3-12 Checkliste für die IQ von Räumlichkeiten und raumluftechnischen Anlagen

Wichtige Dokumente und Anforderungen für die IQ von Räumlichkeiten und RLT-Anlagen
Raumlufotechnische Anlagen
Aktualisiertes, dem Status <i>as built</i> entsprechendes Prinzipschema (R&I, PID) *)
Revisionspläne der raumlufotechnischen Anlage entsprechend der Bauausführung *)
Vollständigkeitskontrolle (geprüft mittels Prinzipschemata und Komponentenlisten) *)
Beschilderung der Luftaufbereitungsgeräte korrekt und vollständig (inkl. Funktionsschema) *)
Zugänglichkeit der Anlagenkomponenten für Wartung und Austausch *)
Luftleitungen korrekt und gut sichtbar markiert (Luftart, Strömungsrichtung) *)
Wärmedämmung der Luftleitungen korrekt und in der spezifizierten Ausführung, z. B. dampfdicht, Blechmantel *)
spezifizierte Dichtheit der Luftleitungen und Luftaufbereitungsgeräte nachgewiesen und dokumentiert *)
Brandschutzeinrichtungen (Brandschutzklappen) korrekt eingebaut und bezeichnet *)
Bestätigung der korrekten und erfolgreichen Reinigung von Luftaufbereitungsgeräten und Luftleitungen
Betriebs- und Wartungshandbücher vorhanden und vollständig
Schnittstellen zu anderen Gewerken geprüft und ohne offene Maßnahmen
Technische Abnahme Support-Medien abgeschlossen und funktionsfähig (Kalt- und Warmwasser, techn. Druckluft etc.) *)
Monitoringsystem nach URS vollständig und korrekt installiert – Abstimmung mit CCS erforderlich
MSR-System vollständig und korrekt installiert *)
Messeinrichtungen soweit erforderlich kalibriert und protokolliert *)
Schulungsunterlagen für Betriebspersonal erstellt und vollständig
Optional: Kompetenz- und Schulungsnachweise vorhanden für: <ul style="list-style-type: none"> • Montageleitung Reinraum und RLT-Anlage • Inbetriebsetzungsfachkräfte des Unternehmers • Qualifizierungsbeauftragte des Unternehmers • Qualifizierungsbeauftragte der Messfirma (falls eingesetzt)
Gültige Prüfdokumente und Zertifikate vorhanden, z. B.: *) <ul style="list-style-type: none"> • Werkszertifikate HEPA-Filter • Konformitätserklärungen • Kalibrierzertifikate für die qualitätsrelevanten Messmittel
Schulung des Wartungs- und Bedienpersonals durchgeführt und dokumentiert
Wartungspläne vorhanden und vollständig *)
Ersatzteillisten vorhanden und vollständig *)
*) <i>Wenn bereits vorhanden: Dokumente aus technischer Abnahme</i>

Abbildung 3-12 Checkliste für die IQ von Räumlichkeiten und raumlufotechnischen Anlagen (Forts.)

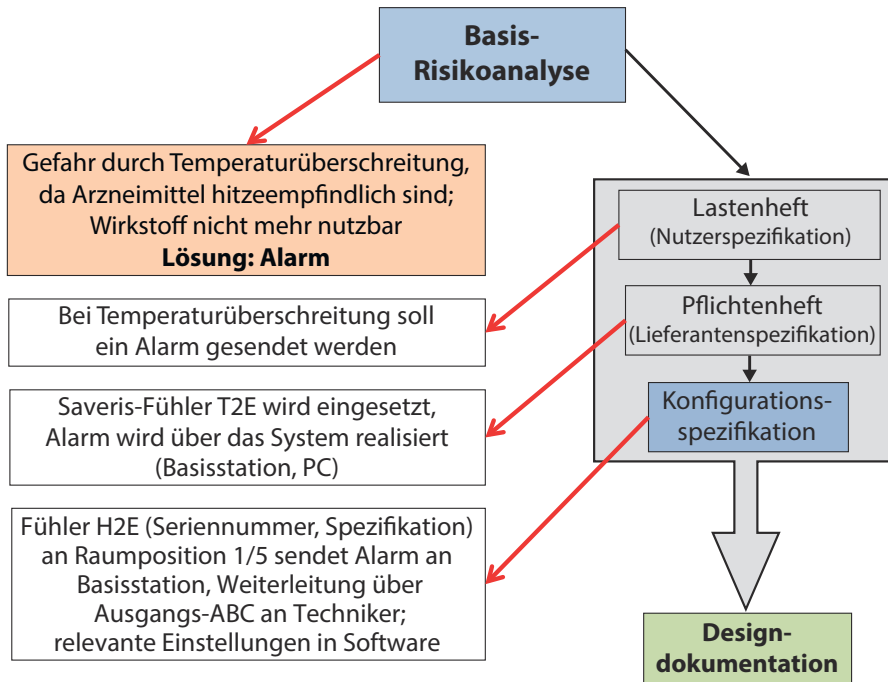


Abbildung 4-11 Linksseitiger Verlauf des V-Modells

Im nächsten Schritt erfolgt eine Zweitbewertung unter Einbeziehung der definierten Maßnahmen, die zu einer neuen RPZ(2) führt. Diese RPZ(2) muss in jedem Fall unterhalb des kritischen Grenzwerts liegen. Ist die RPZ(2) zu hoch, müssen so lange Maßnahmen zur Verringerung definiert werden, bis der kritische Grenzwert unterschritten wird.

Diese Vorgehensweise ist in Abbildung 4-12 an einem Beispiel auszugsweise dargestellt.

Nr.	Komponente/ Funktion	Möglicher Fehler	Mögliche Fehlerfolge	Mögliche Fehlerursache	GxP-kritisch	Bewertung vor Maßnahme				Begründung	Maßnahme/Bemerkung	Bewertung nach Maßnahme			
						S	A	E	RPZ			S	A	E	RPZ 2
Inbetriebnahme / Konfiguration															
1.1	Lieferumfang Gesamtsystem	Falsche/ fehlende/ beschädigte Komponenten	System nicht voll funktionsfähig	Fehlbestellung, Falschlieferung	Ja	5	2	4	40	System nicht voll funktionsfähig	IQ-Test 02: Überprüfung des Lieferumfangs	5	1	2	10
1.2	Konfiguration aller Fühler	Konfiguration nicht wie spezifiziert (z. B. Messtakt, Batterietyp, Alarmgrenze, ...)	Fehlerhafte Messwerte/ Alarmer	Spezifikation nicht beachtet	Ja	5	3	3	45	Fehlerhafte Messwerte/ Alarmer	Siehe 1.11	5	1	3	15
1.3	Alarmkonfiguration	Konfiguration nicht wie spezifiziert	Fehlerhafte Alarmer	Spezifikation nicht beachtet	Ja	5	3	4	60	Fehlerhafte Alarmer	IQ-Test 22: Überprüfung der Einstellungen für die Alarmgrenzwerte IQ-Test 23: Überprüfung der Einstellungen für die Alarmempfänger IQ-Test 24: Überprüfung der Einstellungen für die Alarmverzögerung IQ-Test 25: Überprüfung der Einstellungen für die Alarmgeber	5	1	2	10

Abbildung 4-12 Beispiel einer FMEA (Auszug)

Die Autoren

Ing. Harald Flechl
flechlh@chello.at

Klimatechniker – Reinraumtechnik

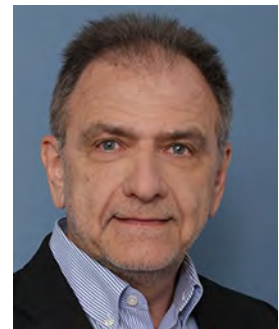
Harald Flechl war über 35 Jahre im Reinraumanlagenbau für Pharmazie, Elektronik und Gesundheitswesen tätig. Er übernahm dabei verschiedene Funktionen in den Bereichen Planung, Umsetzung (Projektleitung) und Instandhaltung. Seine Tätigkeitsschwerpunkte waren Medienversorgung, Lüftungssysteme und Kälteanlagen.

Aktuell ist er als freiberuflicher technischer Experte im Bereich Reinraumtechnik und als Autor/Co-Autor für den GMP-BERATER tätig.

Von 2006 bis 2016 war Harald Flechl im Globalen Engineering eines Pharmaherstellers für die Bereiche HVAC+R (Heizung, Dampf, Druckluft, Lüftung, Reinraum, Kältetechnik) für Projektabwicklung, Energieoptimierung, Lebenszyklusbetrachtungen und technisches Design (interne Normung) zuständig. Zahlreiche Untersuchungen und Umsetzungen von Energieoptimierungen für Reinraumlüftungsanlagen erweitern die fachliche Expertise.

Er absolvierte zahlreiche Fortbildungen im Bereich Vertragsrecht, Klimatechnik und Qualitätssicherung, war Mitarbeiter im Österreichischen Normungsinstitut und auch als gerichtlich zertifizierter Sachverständiger tätig. Zusätzlich hielt er Vorträge zu Themen der Reinraumtechnik für Schulungen von Mitarbeitenden, Compliance, technische Umsetzungen und Lebenszyklusbetrachtungen.

Harald Flechl ist Mitglied der ÖRRG (österreichische Reinraumgesellschaft), der PDA (Parenteral Drug Association) und der ISPE (International Society of Pharmaceutical Engineering).



Rainer Röcker
rainer-roecker@pester.com

Staatlich geprüfter Techniker
Pester Pac Automation, Wolfertschwenden

Herr Röcker ist seit mehr als 25 Jahren im pharmazeutischen Umfeld in verschiedenen Positionen tätig. Er war sowohl national als auch international für Qualifizierungsprojekte im Anlagenbau zuständig. Weiterhin ist er als Referent für die Themen GMP, CSV, GDP und Kalibrierung tätig. Herr Röcker ist GMP-Auditor und gilt als ausgewiesener GAMP® 5-Experte.

Der staatlich geprüfte Techniker mit Abschluss der Universität Cambridge begann seine Berufslaufbahn 1992 bei Uhlmann Pac Systeme. Dort war er für die Entwicklung, Programmierung und Elektrokonstruktion von Anlagensteuerungen für Verpackungsmaschinen zuständig. Von 1998 bis 2005 war er für den Aufbau und die Leitung der Abteilung Validierung verantwortlich.

Nach seiner Tätigkeit bei Uhlmann war er als regionaler Vertriebsleiter bei einem führenden Dienstleister für den Vertrieb von Kalibrierung, Qualifizierung, Validierung und für Seminare zuständig.

Seit 2015 ist er Vertriebsleiter Deutschland Süd und Ost bei pester pac automation für Endverpackungsanlagen inkl. Track & Trace für Pharma und Kosmetik.

Seit 2020 hat er zusätzlich die Vertriebsleitung für Österreich, Schweiz und Italien übernommen und fungiert als Head of Pharma Liquid. Dieser Bereich bietet innovative Automatisierungslösungen für das Handling von Pharma Liquid Produkten, z. B. Vials, Spritzen, Karpulen, Ampullen etc.



Bibliographische Information der Deutschen Nationalbibliothek: Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliographie, detaillierte bibliographische Daten sind online über die Website der Deutschen Nationalbibliothek abrufbar.

ISBN: 978-3-95807-302-9

2. aktualisierte Auflage 2023

Der Inhalt ist ein Auszug aus dem GMP-BERATER, dem größten GMP-Wissensportal weltweit.

© Copyright 2023 – Alle Inhalte, insbesondere Texte, Fotografien und Grafiken sind urheberrechtlich geschützt. Alle Rechte, einschließlich der Vervielfältigung, Veröffentlichung, Bearbeitung und Übersetzung, bleiben vorbehalten, GMP-Verlag Peither AG.

GMP-Verlag Peither AG
Karlstraße 2
79650 Schopfheim
Deutschland

Telefon +49 7622 66686-70
E-Mail: service@gmp-verlag.de
www.gmp-verlag.de

UStID-Nr. DE 251226929
HRB 700572 Amtsgericht Freiburg im Breisgau
Vorstand: Barbara Peither, Michael Lammel
Aufsichtsrat: Thomas Peither (Vorsitz)

Herausgeben von: Barbara Peither, GMP-Verlag Peither AG
Redaktion: redaktion@gmp-verlag.de
Umschlaggestaltung: Diana Sutter, GMP-Verlag Peither AG
Titelfoto: Bildagentur Fotolia
Satz: Computrain Marcus Bollenbach, Staufen

Das vorliegende Werk wurde sorgfältig erarbeitet. Dennoch übernehmen Autoren und Verlag für die Richtigkeit von Angaben, Hinweisen und Ratschlägen sowie eventuelle Druckfehler keine Haftung.