

GMP-Regularien

Anhang 1 des EU-GMP-Leitfadens

Herstellung von sterilen Arzneimitteln

Mit deutscher Fachübersetzung
des GMP-Verlags



PDF Download

Anhang 1 zum EU-Leitfaden der Guten Herstellungspraxis Herstellung von sterilen Arzneimitteln

Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products

Stand: 22. August 2022

*Der deutsche Text ist eine Fachübersetzung des Verlags aus dem englischen Original.
Die Übersetzung wurde sorgfältig erstellt und mehrfach geprüft. Juristisch rechtsgültig ist jedoch nur das
englische Original. Ansprüche aus Fehlern in der deutschen Übersetzung können daher nicht geltend gemacht
werden.*



Inhaltsverzeichnis

Historie des Dokuments	2
Inhaltsübersicht	4
1. Anwendungsbereich	6
2. Grundsatz	7
3. Pharmazeutisches Qualitätssystem (PQS)	11
4. Räumlichkeiten	13
Qualifizierung von Reinräumen und Reinluftanlagen	26
Desinfektion	33
5. Ausrüstung	34
6. Betriebsmittel	36
Wassersysteme	38
Dampf als direktes Sterilisationsmittel	41
Gase und Vakuumsysteme	41
Heiz- und Kühlsysteme sowie Hydrauliksysteme	42
7. Personal	42
8. Herstellung und spezifische Technologien	50
Im Endbehältnis (terminal) sterilisierte Produkte	50
Aseptische Zubereitung und aseptischer Herstellungsprozess	51
Fertigstellung steriler Produkte	56
Sterilisation	60
Sterilisation durch Hitze	65
Sterilisation mit feuchter Hitze	66
Sterilisation mit trockener Hitze	69
Strahlensterilisation	72
Ethylenoxid-Sterilisation	72
Sterilfiltration von Produkten, die nicht im Endbehältnis sterilisiert werden können	73
Form-Fill-Seal (FFS)	79
Blow-Fill-Seal	82
Lyophilisation	87
Geschlossene Systeme	89
Einwegsysteme (single use systems, SUS)	90
9. Umgebungs- und Prozessmonitoring	93
Allgemein	93
Umgebungs- und Prozessmonitoring	93
Umgebungsmonitoring – Gesamtpartikel	97
Umgebungs- und Personalmonitoring – lebensfähige Partikel	100
Aseptische Prozesssimulation (APS) (auch bekannt als „Media Fill“)	105
10. Qualitätskontrolle (QK)	114
11. Glossar	117
Stichwortverzeichnis	130

Anhang 1 zum EU-Leitfaden der Guten Herstellungspraxis Herstellung von sterilen Arzneimitteln

Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products

**Bitte beachten Sie:**

Die nachstehende Fassung des Anhangs 1 wird am 25. August 2023 in Kraft treten.
Davon ausgenommen ist Abschnitt 8.123, der am 25. August 2024 in Kraft treten wird.

Brussels, 22.8.2022

C(2022) 5938 final

European Commission

Enterprise and Industry Directorate-General Consumer goods

Pharmaceuticals

EudraLex

The Rules Governing Medicinal Products in the European Union

Volume 4

EU Guidelines for Good Manufacturing Practice

for Medicinal Products for Human and Veterinary Use

Commission européenne/Europese Commissie

1049 Bruxelles/Brussel

Belgium

Tel. (32-2) 299 11 11

Reasons for changes: The GMP/GDP Inspectors Working Group and the PIC/S Committee jointly recommend that the current version of annex 1, on the manufacture of sterile medicinal products, is revised to reflect changes in regulatory and manufacturing environments. The new guideline should clarify how manufacturers can take advantage of new possibilities deriving from the application of an enhanced process understanding by using innovative tools as described in the ICH Q9 and Q10 guidelines.

The revision of Annex 1 should also take into account related changes in other GMP chapters and annexes as well as in other regulatory documents. The revised guideline will seek to remove ambiguity and inconsistencies and will take account of advances in technologies.

Deadline for coming into operation:

- 25 August 2023: one year from the date of publication in Eudralex Volume 4
- 25 August 2024: two years from the date of publication in Eudralex Volume 4 for point 8.123

Grund der Änderungen: Die GMP/GDP Inspectors Working Group und das PIC/S-Komitee empfehlen gemeinsam, die derzeitige Fassung von Anhang 1 über die Herstellung steriler Arzneimittel zu überarbeiten, um den Veränderungen in den Regularien und der Herstellung Rechnung zu tragen. In der neuen Leitlinie sollte klargestellt werden, wie die Hersteller die neuen Möglichkeiten nutzen können, die sich aus der Anwendung eines erweiterten Prozessverständnisses ergeben, indem sie innovative Instrumente einsetzen, wie sie in den ICH-Leitlinien Q9 und Q10 beschrieben sind.

Bei der Überarbeitung von Anhang 1 sollten auch damit zusammenhängende Änderungen in anderen Kapiteln und Anhängen des EU-GMP-Leitfadens sowie in anderen regulatorischen Dokumenten berücksichtigt werden. Der überarbeitete Anhang wird versuchen, Unklarheiten und Unstimmigkeiten zu beseitigen und den technologischen Fortschritt zu berücksichtigen.

Termin des Inkrafttretens:

- 25. August 2023: ein Jahr nach Veröffentlichung in Eudralex Volume 4
- 25. August 2024: zwei Jahre nach Veröffentlichung in Eudralex Volume 4 für Absatz 8.123

Inhaltsübersicht

Abschnitt Nummer	Allgemeine Übersicht
1. Umfang	Enthält zusätzliche Bereiche (andere als sterile Produkte), bei denen die allgemeinen Grundsätze des Anhangs angewandt werden können.
2. Grundsatz	Allgemeine Grundsätze für die Herstellung von sterilen Produkten.
3. Pharmazeutisches Qualitätssystem (PQS)	Hebt die spezifischen Anforderungen des PQS bei der Anwendung auf sterile Produkte hervor.
4. Räumlichkeiten	Allgemeine Hinweise für spezifische Anforderungen an die Gestaltung von Räumlichkeiten sowie Leitlinien für die Qualifizierung von Räumlichkeiten, einschließlich des Einsatzes von Barriertechnologie.
5. Ausrüstung	Allgemeine Leitlinien zur Auslegung und zum Betrieb der Ausrüstung.
6. Betriebsmittel	Leitlinien zu den besonderen Anforderungen von Betriebsmitteln wie Wasser, Gas und Vakuum.
7. Personal	Leitlinien für die Anforderungen an spezifische Schulung, Kenntnisse und Fähigkeiten. Gibt auch Leitlinien für die Qualifikation des Personals.
8. Produktion und spezifische Technologien	Leitlinien für die Vorgehensweise bei aseptischen und terminalen Sterilisationsverfahren. Leitlinien zu den Ansätzen für die Sterilisation von Produkten, Ausrüstung und Verpackungskomponenten. Außerdem Leitlinien für verschiedene Technologien wie Gefrier-trocknung und Form-Fill-Seal, für die besondere Anforderungen gelten.
9. Umgebungs- und Prozessmonitoring	Dieser Abschnitt unterscheidet sich von den Leitlinien in Abschnitt 4 insofern, als die Leitlinien hier für das laufende Routine-monitoring in Bezug auf die Auslegung von Systemen und die Festlegung von Aktionsgrenzen, Warngrenzen und die Überprüfung von Trenddaten gelten. Der Abschnitt enthält auch Hinweise zu den Anforderungen an aseptische Prozesssimulationen (APS).
10. Qualitätskontrolle (QK)	Anleitung zu einigen der spezifischen Qualitätskontrollanforderungen für sterile Produkte.
11. Glossar	Erläuterung der spezifischen Terminologie.

Document map

Section Number	General overview
1. Scope	Includes additional areas (other than sterile products) where the general principles of the annex can be applied.
2. Principle	General principles as applied to the manufacture of sterile products.
3. Pharmaceutical Quality System (PQS)	Highlights the specific requirements of the PQS when applied to sterile products.
4. Premises	General guidance regarding the specific needs for premises design and also guidance on the qualification of premises including the use of Barrier Technology.
5. Equipment	General guidance on the design and operation of equipment.
6. Utilities	Guidance regarding the special requirements of utilities such as water, gas and vacuum.
7. Personnel	Guidance on the requirements for specific training, knowledge and skills. Also gives guidance regarding the qualification of personnel.
8. Production and specific technologies	Guidance on the approaches to be taken regarding aseptic and terminal sterilization processes. Guidance on the approaches to sterilization of products, equipment and packaging components. Also guidance on different technologies such as lyophilization and Form-Fill-Seal where specific requirements apply.
9. Environmental and process monitoring	This section differs from guidance given in section 4 in that the guidance here applies to ongoing routine monitoring regarding the design of systems and setting of action limits alert levels and reviewing trend data. The section also gives guidance on the requirements of Aseptic Process Simulations (APS).
10. Quality control (QC)	Guidance on some of the specific Quality Control requirements relating to sterile products.
11. Glossary	Explanation of specific terminology.

1. Scope

The manufacture of sterile products covers a wide range of sterile product types (active substance, excipient, primary packaging material and finished dosage form), packed sizes (single unit to multiple units), processes (from highly automated systems to manual processes) and technologies (e.g. biotechnology, classical small molecule manufacturing systems and closed systems). This Annex provides general guidance that should be used in the design and control of facilities, equipment, systems and procedures used for the manufacture of all sterile products applying the principles of Quality Risk Management (QRM), to ensure that microbial, particulate and endotoxin/pyrogen contamination is prevented in the final product.

QRM applies to this document in its entirety and will not, normally, be referred to in specific paragraphs. Where specific limits or frequencies or ranges are specified, these should be considered as a minimum requirement. They are stated due to historical regulatory experience of issues that have been identified and have impacted the safety of patients.

1. Anwendungsbereich

Die Herstellung steriler Produkte umfasst ein breites Spektrum an sterilen Produkttypen (Wirkstoff, Hilfsstoff, Primärpackmittel und Fertigarzneimittel), Packungsgrößen (Einzel- bis Mehrfacheinheiten), Verfahren (von hochautomatisierten Systemen bis zu manuellen Verfahren) und Technologien (z. B. Biotechnologie, klassische Systeme zur Herstellung kleiner Moleküle und geschlossene Systeme). Dieser Anhang enthält allgemeine Leitlinien, die bei der Auslegung und Kontrolle von Anlagen, Ausrüstung, Systemen und Verfahren für die Herstellung aller sterilen Produkte unter Anwendung der Grundsätze des Qualitätsrisikomanagements (QRM) verwendet werden sollten, um sicherzustellen, dass eine Kontamination des Endprodukts mit Mikroorganismen, Partikeln und Endotoxinen/Pyrogenen verhindert wird.

QRM gilt für dieses Dokument in seiner Gesamtheit und wird in der Regel nicht in speziellen Abschnitten erwähnt. Wo spezifische Grenzwerte, Häufigkeiten oder Bereiche festgelegt sind, sollten diese als Mindestanforderung betrachtet werden. Sie werden aufgrund historischer regulatorischer Erfahrungen mit Problemen angegeben, die identifiziert wurden und sich auf die Sicherheit der Patienten ausgewirkt haben.

The intent of the Annex is to provide guidance for the manufacture of sterile products. However, some of the principles and guidance, such as contamination control strategy, design of premises, cleanroom classification, qualification, validation, monitoring and personnel gowning, may be used to support the manufacture of other products that are not intended to be sterile such as certain liquids, creams, ointments and low bioburden biological intermediates, but where the control and reduction of microbial, particulate and endotoxin/pyrogen contamination is considered important. Where a manufacturer elects to apply guidance herein to non-sterile products, the manufacturer should clearly document which principles have been applied and acknowledge that compliance with those principles should be demonstrated.

2. Principle

2.1 The manufacture of sterile products is subject to special requirements in order to minimize risks of microbial, particulate and endotoxin/pyrogen contamination. The following key areas should be considered:

- i. Facility, equipment and process should be appropriately designed, qualified and/or validated and where applicable, subjected to ongoing verification according to the relevant sections of the Good Manufacturing Practices (GMP) guidelines. The use of appropriate technologies (e.g. Restricted Access Barriers Systems (RABS), isolators, robotic systems, rapid/alternative methods and continuous monitoring systems) should be considered to increase the protection of the product from potential extraneous sources of endotoxin/pyrogen, particulate and microbial contamination such as personnel, materials and the surrounding environment, and assist in the rapid detection of potential contaminants in the environment and the product.

Mit diesem Anhang sollen Leitlinien für die Herstellung von sterilen Produkten bereitgestellt werden. Einige der Grundsätze und Leitlinien, wie z. B. die Strategie zur Kontaminationskontrolle, die Auslegung der Räumlichkeiten, die Klassifizierung von Reinräumen, die Qualifizierung, die Validierung, das Monitoring und die Bekleidung des Personals, können jedoch zur Unterstützung der Herstellung anderer nicht-steriler Produkte verwendet werden, wie z. B. bestimmte Lösungen, Cremes, Salben und biologische Zwischenprodukte mit geringer biologischer Belastung, bei denen jedoch die Kontrolle und Verringerung der Kontamination mit Mikroorganismen, Partikeln und Endotoxinen/Pyrogenen als wichtig erachtet wird. Entscheidet sich ein Hersteller für die Anwendung der vorliegenden Leitlinien auf nicht sterile Produkte, sollte er eindeutig dokumentieren, welche Grundsätze angewandt wurden, und anerkennen, dass die Einhaltung dieser Grundsätze nachgewiesen werden sollte.

2. Grundsatz

2.1 Für die Herstellung steriler Produkte gelten besondere Anforderungen, um das Risiko einer Kontamination mit Mikroorganismen, Partikeln und Endotoxinen/Pyrogenen möglichst gering zu halten. Die folgenden Kernbereiche sollten berücksichtigt werden:

- i. Anlage, Ausrüstung und Verfahren sollten angemessen ausgelegt, qualifiziert und/oder validiert sein und gegebenenfalls einer laufenden Verifizierung gemäß den einschlägigen Abschnitten des Leitfadens für die Gute Herstellungspraxis (GMP) unterzogen werden. Der Einsatz geeigneter Technologien (z. B. Restricted Access Barrier Systems (RABS), Isolatoren, Robotersysteme, Schnell-/Alternativmethoden und kontinuierliche Überwachungssysteme) sollte in Betracht gezogen werden, um den Schutz des Produkts vor potenziellen externen Quellen für Endotoxine/Pyrogene, partikuläre und mikrobielle Kontaminationen, wie z. B. Personal, Materialien und die Umgebung, zu erhöhen und die rasche Erkennung potenzieller Kontaminanten in der Umgebung und im Produkt zu unterstützen.

2.7 The manufacturer should take all steps and precautions necessary to assure the sterility of the products manufactured within its facilities. Sole reliance for sterility or other quality aspects should not be placed on any terminal process or finished product test.

3. Pharmaceutical Quality System (PQS)

3.1 The manufacture of sterile products is a complex activity that requires specific controls and measures to ensure the quality of products manufactured. Accordingly, the manufacturer's PQS should encompass and address the specific requirements of sterile product manufacture and ensure that all activities are effectively controlled so that the risk of microbial, particulate and endotoxin/pyrogen contamination is minimized in sterile products. In addition to the PQS requirements detailed in Chapter 1 of the GMP guidelines (Part I – Basic Requirements for Medicinal Products), the PQS for sterile product manufacture should also ensure that:

- i. An effective risk management system is integrated into all areas of the product life cycle with the aim to minimize microbial contamination and to ensure the quality of sterile products manufactured.
- ii. The manufacturer has sufficient knowledge and expertise in relation to the products manufactured and the equipment, engineering and manufacturing methods employed that have an impact on product quality.
- iii. Root cause analysis of procedural, process or equipment failure is performed in such a way that the risk to product is correctly identified and understood so that suitable corrective and preventive actions (CAPA) are implemented.

2.7 Der Hersteller sollte alle notwendigen Schritte und Vorsichtsmaßnahmen ergreifen, um die Sterilität der in seinen Einrichtungen hergestellten Produkte zu gewährleisten. Die Sterilität oder andere Qualitätsaspekte dürfen sich nicht alleine auf den letzten Herstellungsschritt oder die Prüfung des Endprodukts stützen.

3. Pharmazeutisches Qualitätssystem (PQS)

3.1 Die Herstellung steriler Produkte ist eine komplexe Tätigkeit, die besondere Kontrollen und Maßnahmen erfordert, um die Qualität der hergestellten Produkte zu gewährleisten. Dem entsprechend sollte das PQS des Herstellers die spezifischen Anforderungen der Herstellung steriler Produkte umfassen und berücksichtigen und sicherstellen, dass alle Tätigkeiten wirksam kontrolliert werden, sodass das Risiko einer Kontamination mit Mikroorganismen, Partikeln und Endotoxinen/Pyrogenen bei sterilen Produkten minimiert wird. Zusätzlich zu den Anforderungen an das PQS, die in Kapitel 1 des EU-GMP-Leitfadens (Teil 1 – Grundsätze für die Herstellung von Arzneimitteln) aufgeführt sind, sollte das PQS für die Herstellung steriler Produkte auch sicherstellen, dass:

- i. ein wirksames Risikomanagementsystem in alle Abschnitte des Produktlebenszyklus integriert ist, mit dem Ziel, die mikrobielle Kontamination zu minimieren und die Qualität der hergestellten Sterilprodukte zu gewährleisten.
- ii. der Hersteller über ausreichende Kenntnisse und Erfahrungen in Bezug auf die hergestellten Produkte und die verwendete Ausrüstung, Konstruktions- und Herstellungsverfahren, die sich auf die Produktqualität auswirken, verfügt.
- iii. die Ursachenanalyse von Verfahrens-, Prozess- oder Ausrüstungsfehlern so durchgeführt wird, dass das Risiko für das Produkt richtig erkannt und verstanden wird, so dass geeignete Korrektur- und Vorbeugungsmaßnahmen (*corrective and preventive actions*, CAPA) durchgeführt werden können.

3.2 All non-conformities, such as sterility test failures, environmental monitoring excursions or deviations from established procedures should be adequately investigated before certification/release of the batch. The investigation should determine the potential impact upon process and product quality and whether any other processes or batches are potentially impacted. The reason for including or excluding a product or batch from the scope of the investigation should be clearly justified and recorded.

3.2 Alle Nichtkonformitäten, wie z. B. Fehler bei Sterilitätsprüfungen, Abweichungen beim Umgebungsmonitoring oder Abweichungen von festgelegten Verfahren, sollten vor der Zertifizierung/Freigabe der Charge angemessen untersucht werden. Bei der Untersuchung sollte festgestellt werden, welche Auswirkungen auf die Prozess- und Produktqualität möglich sind und ob andere Prozesse oder Chargen potenziell betroffen sind. Der Grund für die Einbeziehung oder den Ausschluss eines Produkts oder einer Charge aus dem Untersuchungsumfang sollte klar begründet und aufgezeichnet werden.

4. Premises

4.1 The manufacture of sterile products should be carried out in appropriate cleanrooms, entry to which should be through change rooms that act as airlocks for personnel and airlocks for equipment and materials. Cleanrooms and change rooms should be maintained to an appropriate cleanliness standard and supplied with air that has passed through filters of an appropriate efficiency. Controls and monitoring should be scientifically justified and should effectively evaluate the state of environmental conditions of cleanrooms, airlocks and pass-through hatches.

4.2 The various operations of component preparation, product preparation and filling should be carried out with appropriate technical and operational separation measures within the cleanroom or facility to prevent mix up and contamination.

4.3 Restricted Access Barrier Systems (RABS) or isolators are beneficial in assuring required conditions and minimizing microbial contamination associated with direct human interventions in the critical zone. Their use should be considered in the CCS. Any alternative approaches to the use of RABS or isolators should be justified.

4.4 For the manufacture of sterile products, there are four grades of cleanroom/zone.

4. Räumlichkeiten

4.1 Die Herstellung steriler Produkte sollte in geeigneten Reinräumen erfolgen, deren Zugang durch Umkleideräume erfolgen sollte, die als Schleusen für das Personal und als Schleusen für Ausrüstung und Materialien fungieren. In den Reinräumen und Umkleideräumen sollte ein geeigneter Reinheitsgrad aufrechterhalten werden; die Belüftung sollte über Filter angemessener Wirksamkeit erfolgen. Die Kontrollen und das Monitoring sollten wissenschaftlich begründet sein und den Zustand der Umgebungsbedingungen von Reinräumen, Schleusen und Durchreichen wirksam bewerten.

4.2 Die verschiedenen Arbeitsgänge, wie die Vorbereitung von Bestandteilen, die Zubereitung des Produktes und die Abfüllung sollten mit geeigneten technischen und betrieblichen Trennungsmaßnahmen innerhalb des Reinraums oder der Anlage durchgeführt werden, um Untermischungen und Kontaminationen zu vermeiden.

4.3 Restricted Access Barrier Systems (RABS) oder Isolatoren sind von Vorteil, um die erforderlichen Bedingungen zu gewährleisten und die mikrobielle Kontamination im Zusammenhang mit direkten menschlichen Eingriffen in der kritischen Zone zu minimieren. Ihr Einsatz sollte im Rahmen der CCS in Betracht gezogen werden. Alle alternativen Ansätze zum Einsatz von RABS oder Isolatoren sollten begründet werden.

4.4 Für die Herstellung steriler Produkte gibt es vier Klassen von Reinräumen/Zonen.

4.35 Disinfectants and detergents used in grade A and grade B areas should be sterile prior to use. Disinfectants used in grade C and D may also be required to be sterile where determined in the CCS. Where the disinfectants and detergents are diluted / prepared by the sterile product manufacturer, this should be done in a manner to prevent contamination and they should be monitored for microbial contamination. Dilutions should be kept in previously cleaned containers (and sterilized where applicable) and should only be stored for the defined period. If the disinfectants and detergents are supplied "ready-made" then results from certificates of analysis or conformance can be accepted subject to successful completion of the appropriate vendor qualification.

4.36 Where fumigation or vapour disinfection (e.g. Vapour-phase Hydrogen Peroxide) of cleanrooms and associated surfaces are used, the effectiveness of any fumigation agent and dispersion system should be understood and validated.

5. Equipment

5.1 A written, detailed description of the equipment design should be available (including process and instrumentation diagrams as appropriate). This should form part of the initial qualification package and be kept up to date.

5.2 Equipment monitoring requirements should be defined in "user requirements specifications" during early stages of development, and confirmed during qualification. Process and equipment alarm events should be acknowledged and evaluated for trends. The frequency at which alarms are assessed should be based on their criticality (with critical alarms reviewed immediately).

4.35 In Bereichen der Reinheitsklassen A und B verwendete Desinfektionsmittel und Detergenzien sollten vor Gebrauch steril sein. Desinfektionsmittel, die in den Reinheitsklassen C und D verwendet werden, sollten ebenfalls steril sein, wenn dies in der CCS festgelegt ist. Werden die Desinfektionsmittel und Detergenzien vom Hersteller des sterilen Produkts verdünnt/hergestellt, so sollte dies so geschehen, dass eine Kontamination verhindert wird, und sie sollten auf mikrobiologische Verunreinigungen überprüft werden. Verdünnungen sollten in vorher gereinigten (und ggf. sterilisierten) Behältnissen aufbewahrt und nur für den festgelegten Zeitraum gelagert werden. Werden die Desinfektionsmittel und Detergenzien „konfektioniert“ geliefert, können die Ergebnisse von Analysen- oder Konformitätszertifikaten akzeptiert werden, sofern die entsprechende Lieferantenqualifizierung erfolgreich abgeschlossen wurde.

4.36 Bei der Begasung oder der Dampfdesinfektion (z. B. Wasserstoffperoxid in der Dampfphase) von Reinräumen und zugehörigen Oberflächen sollte die Wirksamkeit jedes Begasungsmittels und Dispersionssystems verstanden und validiert sein.

5. Ausrüstung

5.1 Es sollte eine schriftliche, detaillierte Beschreibung der Anlagenplanung vorliegen (gegebenenfalls einschließlich Prozess- und Instrumentierungsdiagrammen). Diese sollte Teil der Erstqualifizierung sein und auf dem neuesten Stand gehalten werden.

5.2 Die Anforderungen an das Monitoring der Ausrüstung sollten in den frühen Entwicklungsphasen in Benutzeranforderungsspezifikationen (user requirements specifications, URS) festgelegt und während der Qualifizierung bestätigt werden. Prozess- und Ausrüstungsalarmereignisse sollten erkannt und auf Trends hin ausgewertet werden. Die Häufigkeit, mit der Alarme bewertet werden, sollte sich nach ihrer Kritikalität richten (wobei kritische Alarme sofort überprüft werden sollten).

6.11 Where WFI storage tanks are equipped with hydrophobic bacteria retentive vent filters, the filters should not be a source of contamination and the integrity of the filter tested before installation and after use. Controls should be in place to prevent condensation formation on the filter (e.g. by heating).

6.12 To minimize the risk of biofilm formation, sterilisation, disinfection or regeneration of water systems should be carried out according to a predetermined schedule and as a remedial action following out-of-limit or specification results. Disinfection of a water system with chemicals should be followed by a validated rinsing/flushing procedure. Water should be tested after disinfection/regeneration. Chemical testing results should be approved before the water system is returned to use and microbiological/endotoxin results verified to be within specification and approved before batches manufactured using water from the system are considered for certification/release.

6.11 Wenn WFI-Lagertanks mit hydrophoben, Bakterien zurückhaltenden Belüftungsfiltren ausgestattet sind, sollten die Filter keine Kontaminationsquelle darstellen und die Unversehrtheit des Filters vor der Installation und nach der Verwendung geprüft werden. Es sollten Vorkehrungen getroffen werden, um die Bildung von Kondenswasser auf dem Filter zu verhindern (z. B. durch Beheizung).

6.12 Um das Risiko der Biofilmbildung zu minimieren, sollte die Sterilisation, Desinfektion oder Regeneration von Wassersystemen nach einem vorher festgelegten Zeitplan und als Korrekturmaßnahme nach Überschreitung der Grenzwerte oder der Spezifikationen durchgeführt werden. Auf die Desinfektion eines Wassersystems mit Chemikalien sollte ein validiertes Spülverfahren folgen. Das Wasser sollte nach der Desinfektion/Regeneration getestet werden. Die Ergebnisse der chemischen Tests sollten genehmigt werden, bevor das Wassersystem wieder in Betrieb genommen wird, und die mikrobiologischen/Endotoxin-Ergebnisse sollten innerhalb der Spezifikation liegen und genehmigt werden, bevor Chargen, die mit Wasser aus dem System hergestellt wurden, für eine Zertifizierung/Freigabe in Betracht kommen.

6.19 Gases used in aseptic processes should be filtered through a sterilising grade filter (with a nominal pore size of a maximum of 0.22 µm) at the point of use. Where the filter is used on a batch basis (e.g. for filtration of gas used for overlay of aseptically filled products) or as product vessel vent filter, then the filter should be integrity tested and the results reviewed as part of the batch certification/release process. Any transfer pipework or tubing that is located after the final sterilising grade filter should be sterilised. When gases are used in the process, microbial monitoring of the gas should be performed periodically at the point of use.

6.20 Where backflow from vacuum or pressure systems poses a potential risk to the product, there should be mechanism(s) to prevent backflow when the vacuum or pressure system is shut off.

Heating and cooling and hydraulic systems

6.21 Major items of equipment associated with hydraulic, heating and cooling systems should, where possible, be located outside the filling room. There should be appropriate controls to contain any spillage and/or cross contamination associated with the system fluids.

6.22 Any leaks from these systems that would present a risk to the product should be detectable (e.g. an indication system for leakage).

7. Personnel

7.1 The manufacturer should ensure that there are sufficient appropriate personnel, suitably qualified, trained and experienced in the manufacture and testing of sterile products, and any of the specific manufacturing technologies used in the site's manufacturing operations, to ensure compliance with GMP applicable to the manufacture and handling of sterile products.

6.19 Gase, die in aseptischen Prozessen verwendet werden, sollten am Verwendungsort durch einen Sterilisationsfilter (mit einer nominalen Porengröße von maximal 0,22 µm) gefiltert werden. Wird der Filter auf Chargenbasis (z. B. zur Filtration von Gas, das für die Überströmung von aseptisch abgefüllten Produkten verwendet wird) oder als EntlüftungsfILTER für Produktbehälter verwendet, sollte der Filter auf seine Unversehrtheit geprüft und die Ergebnisse als Teil des Chargenzertifizierungs-/Freigabeverfahrens überprüft werden. Alle Transferleitungen oder Schläuche, die dem endständigen Sterilisationsfilter nachgeschaltet sind, sollten sterilisiert werden. Wenn im Prozess Gase verwendet werden, sollte ein mikrobiologisches Monitoring des Gases regelmäßig am Verwendungsort durchgeführt werden.

6.20 Wenn der Rückfluss aus Vakuum- oder Drucksystemen ein potenzielles Risiko für das Produkt darstellt, sollte(n) ein oder mehrere Mechanismen vorhanden sein, die den Rückfluss verhindern, wenn das Vakuum- oder Drucksystem abgeschaltet ist.

Heiz- und Kühlsysteme sowie Hydrauliksysteme

6.21 Größere Ausrüstungsgegenstände, die mit Hydraulik-, Heiz- und Kühlsystemen in Verbindung stehen, sollten nach Möglichkeit außerhalb des Füllraums untergebracht werden. Es sollten geeignete Kontrollen vorhanden sein, um einen (Flüssigkeits-)Austritt und/oder eine Kreuzkontamination im Zusammenhang mit den Systemflüssigkeiten zu verhindern.

6.22 Etwaige Leckagen dieser Systeme, die eine Gefahr für das Produkt darstellen könnten, sollten entdeckt werden können (z. B. durch ein Anzeigesystem für Leckagen).

7. Personal

7.1 Der Hersteller sollte sicherstellen, dass genügend geeignetes Personal vorhanden ist, das entsprechend qualifiziert, geschult und erfahren ist in der Herstellung und Prüfung von sterilen Produkten sowie in allen spezifischen Herstellungstechnologien, die in der Herstellungsstätte verwendet werden, um die Einhaltung der für die Herstellung und Handhabung steriler Produkte geltenden GMP-Leitlinien zu gewährleisten.

8.8 Precautions to minimize microbial, endotoxin/pyrogenic and particle contamination should be taken, as per the site's CCS, during the preparation of the aseptic environment, during all processing stages (including the stages before and after bulk product sterilisation), and until the product is sealed in its final container. The presence of materials liable to generate particles and fibres should be minimized in clean-rooms.

8.9 Where possible, the use of equipment such as RABS, isolators or other systems, should be considered in order to reduce the need for critical interventions into grade A and to minimize the risk of contamination. Robotics and automation of processes can also be considered to eliminate direct human critical interventions (e.g. dry heat tunnel, automated lyophilizer loading, sterilisation in place).

8.10 Examples of operations to be carried out in the various environmental grades are given in Table 4.

Table 4: Examples of operations and grades for aseptic preparation and processing operations

8.8 Vorkehrungen zur Minimierung der Kontamination durch Mikroorganismen, Endotoxinen/Pyrogenen und Partikeln sollten gemäß der CCS der Herstellungsstätte während der Herstellung der aseptischen Umgebung, während aller Verarbeitungsstufen (einschließlich der Stufen vor und nach der Sterilisation des Bulk-Produkts) und bis zum Verschließen des Produkts in seinem endgültigen Behältnis getroffen werden. Das Vorhandensein von Materialien, die Partikel und Fasern erzeugen können, sollte in Reinräumen minimiert werden.

8.9 Wo immer möglich, sollte der Einsatz von Ausrüstungsgegenständen wie RABS, Isolatoren oder anderen Systemen in Betracht gezogen werden, um den Bedarf an kritischen Eingriffen in die Reinheitsklasse A zu verringern und das Kontaminationsrisiko zu minimieren. Robotik und Automatisierung von Prozessen können ebenfalls in Betracht gezogen werden, um direkte kritische Eingriffe durch den Menschen zu vermeiden (z. B. Heißlufttunnel, automatische Beladung von Lyophilisatoren, Sterilisation vor Ort (*sterilisation in place*)).

8.10 Tabelle 4 enthält Beispiele von in den verschiedenen Reinheitsklassen auszuführenden Arbeiten.

Tabelle 4: Beispiele von Arbeitsschritten und Reinheitsklassen für aseptische Zubereitung und aseptische Herstellungsprozesse

Klasse A	• Aseptische Montage von Abfüllanlagen. • Unter aseptischen Bedingungen hergestellte Verbindungen (bei denen sterilisierte Produktkontaktflächen exponiert sind), die sich hinter dem endständigen Sterilisationsfilter befinden. Diese Verbindungen sollten, wann immer möglich, mit Dampf sterilisiert werden. • Aseptische Zubereitung und Mischen. • Nachfüllen von sterilem Bulk-Produkt, Behältnissen und Verschlüssen. • Entnahme und Kühlung von ungeschütztem (z. B. unverpacktem) Sterilisiergut aus dem Sterilisator. • Bereitstellen und Transportieren von sterilen Primärverpackungskomponenten in der aseptischen Abfülllinie im unverpackten Zustand. • Aseptische Abfüllung, Verschließen von Behältnissen wie Ampullen, Verschließen von Vials, Transfer von offenen oder teilweise verschlossenen Vials. • Beladen eines Lyophilisators.
Klasse B	• Hintergrundumgebung für Reinheitsklasse A (wenn nicht in einem Isolator). • Transport oder Bereitstellung von Ausrüstung, Bauteilen und zusätzlichen Bestandteilen zur Einschleusung in die Reinheitsklasse A, wobei diese vor der Umgebung geschützt sind.

9.13 If action limits are exceeded, operating procedures should prescribe a root cause investigation, an assessment of the potential impact to product (including batches produced between the monitoring and reporting) and requirements for corrective and preventive actions. If alert levels are exceeded, operating procedures should prescribe assessment and follow-up, which should include consideration of an investigation and/or corrective actions to avoid any further deterioration of the environment.

9.13 Die Verfahrensanweisungen sollten für die Überschreitung von Aktionslimits eine Ursachenforschung, eine Bewertung der möglichen Auswirkungen auf das Produkt (einschließlich der im Zeitraum zwischen der Überwachung und der Berichterstattung hergestellten Chargen) und Anforderungen an Korrektur- und Vorbeugungsmaßnahmen vorsehen. Für die Überschreitung von Warnlimits sollten die Verfahrensanweisungen eine Bewertung und Folgemaßnahmen vorsehen, die eine Untersuchung und/oder Korrekturmaßnahmen zur Vermeidung einer weiteren Verschlechterung der Umgebung einschließen sollten.

Environmental monitoring – total particle

9.14 A total particle monitoring program should be established to obtain data for assessing potential contamination risks and to ensure the maintenance of the environment for sterile operations in a qualified state.

9.15 The limits for environmental monitoring of airborne particle concentration for each graded area are given in Table 5.

Umgebungsmonitoring – Gesamtpartikel

9.14 Es sollte ein Monitoringprogramm für die Gesamtpartikel eingerichtet werden, um Daten zur Bewertung potenzieller Kontaminationsrisiken zu erhalten und die Aufrechterhaltung der Umgebung für sterile Arbeitsvorgänge in einem qualifizierten Zustand sicherzustellen.

9.15 Die Grenzwerte für das Umgebungsmonitoring der Partikelkonzentration in der Luft für jede Reinheitsklasse sind in Tabelle 5 angegeben.

Table 5: Maximum permitted total particle concentration for monitoring.

Tabelle 5: Maximal erlaubte Gesamtpartikelkonzentration für das Monitoring.

Klasse	Höchstwerte für Gesamtpartikel $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Höchstwerte für Gesamtpartikel $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	Ruhezustand	Betriebszustand	Ruhezustand	Betriebszustand
A	3 520	3 520	29	29
B	3 520	352 000	29	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	nicht vorgegeben ^(a)	29 300	nicht vorgegeben ^(a)

Grade	Maximum limits for total particle $\geq 0.5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Maximum limits for total particle $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	at rest	in operation	at rest	in operation
A	3 520	3 520	29	29
B	3 520	352 000	29	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	Not predetermined ^(a)	29 300	Not predetermined ^(a)

Environmental and personnel monitoring – viable particle

9.22 Where aseptic operations are performed, microbial monitoring should be frequent using a combination of methods such as settle plates, volumetric air sampling, glove, gown and surface sampling (e.g. swabs and contact plates). The method of sampling used should be justified within the CCS and should be demonstrated not to have a detrimental impact on grade A and B airflow patterns. Cleanroom and equipment surfaces should be monitored at the end of an operation.

9.23 Viable particle monitoring should also be performed within the cleanrooms when normal manufacturing operations are not occurring (e.g. post disinfection, prior to start of manufacturing, on completion of the batch and after a shutdown period), and in associated rooms that have not been used, in order to detect potential incidents of contamination which may affect the controls within the cleanrooms. In case of an incident, additional sample locations may be used as a verification of the effectiveness of a corrective action (e.g. cleaning and disinfection).

9.24 Continuous viable air monitoring in grade A (e.g. air sampling or settle plates) should be undertaken for the full duration of critical processing, including equipment (aseptic set-up) assembly and critical processing. A similar approach should be considered for grade B cleanrooms based on the risk of impact on the aseptic processing. The monitoring should be performed in such a way that all interventions, transient events and any system deterioration would be captured and any risk caused by interventions of the monitoring operations is avoided.

Umgebungs- und Personalmonitoring – lebensfähige Partikel

9.22 Wo aseptische Herstellungsvorgänge durchgeführt werden, sollte häufig ein mikrobiologisches Monitoring durchgeführt werden unter Verwendung einer Kombination von Methoden wie Sedimentationsplatten, Entnahmen von volumetrischen Luftproben, Handschuh-, Schutzkleidungs- und Oberflächenproben (z. B. Tupfer und Kontaktplatten). Die verwendete Probenahmemethode sollte im Rahmen der CCS begründet werden und nachweislich keine nachteiligen Auswirkungen auf die Luftströmung der Reinheitsklassen A und B haben. Die Oberflächen der Reinnräume und der Ausrüstung sollten nach Beendigung eines Herstellungsvorgangs überprüft werden.

9.23 Das Monitoring lebensfähiger Partikel sollte auch in den Reinnräumen durchgeführt werden, wenn keine regulären Herstellungsvorgänge stattfinden (z. B. nach der Desinfektion, vor Beginn der Herstellung, nach Beendigung einer Charge und nach einer Stilllegungsphase), sowie in zugehörigen Räumen, die nicht benutzt wurden, um mögliche Kontaminationen zu erkennen, die die Kontrollen in den Reinnräumen beeinträchtigen könnten. Wenn eine Kontamination erkannt wird, können zusätzliche Probenahmestellen zur Überprüfung der Wirksamkeit einer Korrekturmaßnahme (z. B. Reinigung und Desinfektion) herangezogen werden.

9.24 Die kontinuierliche Überwachung der luftgetragenen lebensfähigen Partikel in Reinnräumen der Reinheitsklasse A (z. B. Luftprobenahme oder Sedimentationsplatten) sollte während der gesamten Dauer der kritischen Verarbeitung, einschließlich der Montage der Ausrüstung (aseptische Einrüstung) und der kritischen Verarbeitung, durchgeführt werden. Ein ähnlicher Ansatz sollte für Reinnräume der Klasse B aufgrund des Risikos einer Beeinträchtigung der aseptischen Verarbeitung in Betracht gezogen werden. Das Monitoring sollte so durchgeführt werden, dass alle Eingriffe, vorübergehenden Ereignisse und jegliche Systemverschlechterung erfasst werden und jegliches Risiko, das durch die Überwachungsvorgänge verursacht werden könnte, vermieden wird.

9.29 Sampling methods and equipment used should be fully understood and procedures should be in place for the correct operation and interpretation of results obtained. Supporting data for the recovery efficiency of the sampling methods chosen should be available.

9.29 Die verwendeten Probenahmemethoden und -geräte sollten vollständig in ihrer Handhabung verstanden sein, und es sollten Verfahrensanweisungen für die korrekte Durchführung und Auswertung der Ergebnisse vorhanden sein. Es sollten unterstützende Daten für die Effizienz der Wiederfindung der gewählten Probenahmeverfahren zur Verfügung stehen.

9.30 Action limits for viable particle contamination are shown in Table 6.

9.30 Die Aktionslimits für die Kontamination mit lebensfähigen Partikeln sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Table 6: Maximum action limits for viable particle contamination

Tabelle 6: Maximale Aktionslimits für die Kontamination mit lebensfähigen Partikeln

Klasse	Luftprobe KBE/m ³	Sedimentationsplatten (Durchmesser 90 mm) KBE/4 Stunden ^(a)	Kontaktplatten (Durchmesser 55 mm), KBE/Platte ^(b)	Handschuhabdruck, Einschließlich 5 Finger an beiden Händen KBE/Handschuh
A	Kein Wachstum ^(c)			
B	10	5	5	5
C	100	50	25	–
D	200	100	50	–

Grade	Air sample CFU /m ³	Settle plates (diam. 90 mm) CFU / 4 hours ^(a)	Contact plates (diam. 55mm), CFU / plate ^(b)	Glove print, Including 5 fingers on both hands CFU / glove
A	No growth ^(c)			
B	10	5	5	5
C	100	50	25	–
D	200	100	50	–

10.6 The sterility test should be performed under aseptic conditions. Samples taken for sterility testing should be representative of the whole of the batch but should in particular include samples taken from parts of the batch considered to be most at risk of contamination, for example:

- i. For products which have been filled aseptically, samples should include containers filled at the beginning and end of the batch. Additional samples, e.g. taken after critical interventions should be considered based on risk.
- ii. For products which have been heat sterilised in their final containers, samples taken should be representative of the worst case locations (e.g. the potentially coolest or slowest to heat part of each load).
- iii. For products which have been lyophilized, samples taken from different lyophilization loads.

Note: Where the manufacturing process results in sub-batches (e.g. for terminally sterilised products) then sterility samples from each sub-batch should be taken and a sterility test for each sub-batch performed. Consideration should also be given to performing separate testing for other finished product tests.

10.7 For some products it may not be possible to obtain a sterility test result prior to release because the shelf life of the product is too short to allow completion of a sterility test. In these cases, the additional considerations of design of the process and additional monitoring and/or alternative test methods required to mitigate the identified risks should be assessed and documented.

10.8 Any process (e.g. Vaporized Hydrogen Peroxide, Ultra Violet) used to decontaminate the external surfaces of sterility samples prior to testing should not negatively impact the sensitivity of the test method or the reliability of the sample.

10.6 Die Sterilitätsprüfung sollte unter aseptischen Bedingungen durchgeführt werden. Die für die Sterilitätsprüfung entnommenen Proben sollten für die gesamte Charge repräsentativ sein, jedoch insbesondere auch Proben umfassen, die solche Teile der Charge enthalten, für die das größte Kontaminationsrisiko anzunehmen ist. Zum Beispiel sollten:

- i. bei aseptisch abgefüllten Produkten die Proben Behältnisse einschließen, die zu Anfang und zum Ende der Charge abgefüllt wurden. Zusätzliche Proben, z. B. nach kritischen Eingriffen, sollten je nach Risiko erwogen werden.
- ii. bei im Endbehältnis hitzesterilisierten Produkten die entnommenen Proben repräsentativ für die worst-case-Stellen sein (z. B. der potenziell kälteste oder am langsamsten zu erhitzende Teil jeder Ladung).
- iii. bei lyophilisierten Produkten die Proben aus verschiedenen Lyophilisationsladungen entnommen werden.

Anmerkung: Wenn der Herstellungsprozess zu Teilchargen führt (z. B. bei terminal sterilisierten Produkten), sollten aus jeder Teilcharge Sterilitätsproben entnommen und eine Sterilitätsprüfung für jede Teilcharge durchgeführt werden. Es sollte auch in Erwägung gezogen werden, für andere Fertigprodukte separate Prüfungen durchzuführen.

10.7 Bei einigen Produkten ist es möglicherweise nicht möglich, vor der Freigabe ein Ergebnis der Sterilitätsprüfung zu erhalten, weil die Haltbarkeit des Produkts zu kurz ist, um eine Sterilitätsprüfung durchzuführen. In diesen Fällen sollten die zusätzlichen Überlegungen zur Gestaltung des Prozesses und zur zusätzlichen Überwachung und/oder zu alternativen Prüfmethoden, die zur Minderung der festgestellten Risiken erforderlich sind, bewertet und dokumentiert werden.

10.8 Jedes Verfahren (z. B. verdampftes Wasserstoffperoxid, UV-Strahlung), das zur Dekontamination der Außenflächen von Sterilitätsproben vor der Prüfung verwendet wird, sollte die Empfindlichkeit der Prüfmethode oder die Aussagekraft der Probe nicht beeinträchtigen.

10.9 Media used for product testing should be quality control tested according to the related Pharmacopeia before use. Media used for environmental monitoring and APS should be tested for growth promotion before use, using a scientifically justified and designated group of reference microorganisms and including suitably representative local isolates. Media quality control testing should normally be performed by the end user. Any reliance on outsourced testing or supplier testing of media should be justified and transportation and shipping conditions should be thoroughly considered in this case.

10.10 Environmental monitoring data and trend data generated for classified areas should be reviewed as part of product batch certification/release. A written procedure should be available that describes the actions to be taken when data from environmental monitoring are found out of trend or exceeding the established limits. For products with short shelf life, the environmental data for the time of manufacture may not be available; in these cases, the compliance should include a review of the most recent available data. Manufacturers of these products should consider the use of rapid/alternative methods.

10.11 Where rapid and automated microbial methods are used for general manufacturing purposes, these methods should be validated for the product(s) or processes concerned.

10.9 Medien, die für Produktprüfungen verwendet werden, sollten vor ihrer Verwendung einer Qualitätskontrolle gemäß dem einschlägigen Arzneibuch unterzogen werden. Medien, die für das Umgebungsmonitoring und die APS verwendet werden, sollten vor der Verwendung auf wachstumsfördernde Eigenschaften geprüft werden, wobei eine wissenschaftlich begründete und ausgewählte Gruppe von Referenzmikroorganismen verwendet werden sollte, die entsprechend repräsentative lokale Isolate enthält. Die Qualitätskontrollprüfungen für Medien sollten in der Regel von der anwendenden Person durchgeführt werden. Alle ausgelagerten Prüfungen und alle Lieferantenprüfungen von Medien sollten begründet werden und die Transport- und Versandbedingungen sollten in diesem Fall sorgfältig geprüft werden.

10.10 Daten aus dem Umgebungsmonitoring und Trenddaten, die für klassifizierte Bereiche generiert wurden, sollten im Rahmen der Zertifizierung/Freigabe von Produktchargen überprüft werden. Es sollte ein schriftliches Verfahren zur Verfügung stehen, das die Maßnahmen beschreibt, die zu ergreifen sind, wenn Daten aus dem Umgebungsmonitoring außerhalb des Trends (out of trend) liegen oder die festgelegten Grenzwerte überschreiten. Bei Produkten mit kurzer Haltbarkeitsdauer sind die Umgebungsdaten zum Zeitpunkt der Herstellung möglicherweise nicht verfügbar; in diesen Fällen sollte zur Einhaltung der Vorschriften eine Überprüfung der neuesten verfügbaren Daten erfolgen. Die Hersteller dieser Produkte sollten die Verwendung von Schnell-/Alternativmethoden in Erwägung ziehen.

10.11 Wenn schnelle und automatisierte mikrobiologische Methoden im Herstellungsprozess verwendet werden, sollten diese Methoden für das/die betreffende(n) Produkt(e) oder Verfahren validiert werden.

11. Glossary

Airlock – An enclosed space with interlocked doors, constructed to maintain air pressure control between adjoining rooms (generally with different air cleanliness standards). The intent of an airlock is to preclude ingress of particle matter and microorganism contamination from a lesser controlled area.

11. Glossar

Schleuse – Ein geschlossener Raum mit Schleusentüren, der zur Aufrechterhaltung der Druckkaskade zwischen benachbarten Räumen (im Allgemeinen mit verschiedenen Reinheitsklassen) konstruiert wurde. Der Zweck einer Schleuse ist es, das Eindringen von Partikeln und Mikroorganismen aus einem weniger kontrollierten Bereich zu verhindern.

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: 978-3-95807-297-8

1. Auflage 2022

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

© Copyright 2022 – 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
Telefax +49 7622 66686-77
E-Mail: service@gmp-verlag.de
www.gmp-verlag.de

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

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

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

Entdecken Sie jetzt die ganze Welt des GMP-Wissens

Sie wollen stets aktuell und umfassend informiert sein?
GMP-Expertenwissen als Grundlage für Ihre Entscheidungen nutzen?
Bei Ihrer Arbeit sicher sein, dass Sie alles richtig gemacht haben?

Hier finden Sie, was für Sie wichtig ist.



Umfassende GMP-Wissensportale, E-Learningtools,
Webinare, Audit-Checklisten, GDP-Wissen, SOPs und weitere
praktische Arbeitsvorlagen warten auf Sie.