

Risikobasierte Qualifizierung von Lagerbereichen und Transportsystemen

Teil 2*): Möglichkeiten zur Umsetzung der Qualifizierungen

Natascha Salemink • Testo Industrial Services GmbH, Kirchzarten

Korrespondenz: Natascha Salemink, Testo Industrial Services GmbH, GMP-Compliance, Gewerbestr. 3, 79199 Kirchzarten;
email: nsalemink@testotis.de

Zusammenfassung

Nachdem im ersten Teil des Beitrags der Prozess des Qualitätsrisikomanagements dargestellt wurde, werden im vorliegenden Teil 2 die einzelnen Phasen der Qualifizierung erläutert und mit Beispielen vertieft. Gleichzeitig werden Gemeinsamkeiten und Unterschiede in der Qualifizierung von Lagern und Transportern verdeutlicht und die messtechnische Realisierung von Klimaverteilungsmessungen thematisiert.

Charakteristik von Qualifizierungen

Im Allgemeinen sollen Qualifizierungen den dokumentierten und rückverfolgbaren Nachweis der Eignung eines Systems erbringen. Dazu werden auf Basis des Qualitäts-Risikomanagements (QRM) Prüfungen definiert, im Rahmen derer das System bezüglich der Einhaltung zuvor definierter Spezifikationen und Akzeptanzkriterien kontrolliert wird. Jegliche Abweichungen von den erwarteten Resultaten sind zu bewerten, schriftlich festzuhalten und zu beheben, bevor das System für den Einsatz frei gegeben wird. In begründeten Fällen kann eine vorläufige Freigabe bei Behebung aller kritischen Abweichungen erfolgen.

Zwar soll mit der Qualifizierung der Eignungsnachweis des Systems erbracht werden. Gleichzeitig ist es jedoch auch das Ziel, potenzielle Fehler, Fehlverhalten und Mängel im Rahmen der Prüfungen aufzude-

cken und diese vor dem Einsatz des Systems in der Routine zu beheben. Deshalb sollte eine prospektive Qualifizierung unbedingt angestrebt werden – dies stellt auch den aktuellen Stand der Technik dar.

Diese Vorgehensweise gilt in gleichem Maße für Lager und Transporter in GxP-regulierten Bereichen, denn entsprechend der GDP-Leitlinie (Good Distribution Practice) sollten „Ausrüstungen und Verfahren [...] vor der Benutzung bzw. Anwendung sowie nach jeder wesentlichen Änderung oder Wartung qualifiziert bzw. validiert werden“ [1]. Da die ausschlaggebenden Einflussfaktoren Temperatur, Feuchte, Stoß und Schock sowie ggf. Licht und Strahlung sind, gelten die Funktions- und Leistungsqualifizierung und damit Feldtests als die entscheidenden Prüfschritte zur Erreichung eines qualifizierten Status. Anhand von Klimaverteilungsmessungen (oder auch sog. Mappings) werden sowohl in Lagern als auch in Transportern Routinezustände getestet. Mithilfe von Stress-tests (z. B. Stromausfalltests) wird zudem das Verhalten des Systems in

Grenzsituationen untersucht. Gleichzeitig liefern die gewonnenen Daten Entscheidungs- und Handlungssicherheit bei Eintreten von Stresssituationen in der Routine, denn Stabilität und Robustheit gegenüber äußeren Umgebungsbedingungen sind von zentraler Relevanz für die Arzneimittelsicherheit während Lagerung und Transport. Nur auf Basis solcher prospektiv ermittelter Daten kann bei Auftreten von Abweichungen im Lager- oder Transportprozess fundiert auf die Unversehrtheit der betroffenen Arzneimittel rückgeschlossen werden. Hierdurch lassen sich wirtschaftliche Schäden und Risiken für die Patientensicherheit abwenden.

Qualifizierung im Lebenszyklus

Folgende Qualifizierungsphasen kennzeichnen den Ablauf von Qualifizierungen:

- Designqualifizierung (Design Qualification) = DQ
- Installationsqualifizierung (Installation Qualification) = IQ

*) Teil 1 des Beitrags ist erschienen in TechnoPharm 2015; 2(6): 88–96.

- Funktionsqualifizierung (Operational Qualification) = OQ
- Leistungsqualifizierung (Performance Qualification) = PQ

Nicht immer werden alle Qualifizierungsschritte durchgeführt. So kann in manchen Fällen auf eine DQ verzichtet werden, wenn beispielsweise für die Lagerung Kühlschränke mit fest definierten Spezifikationen eingesetzt werden und anhand des Qualitäts-Risikomanagements keine individuellen Anforderungen definiert wurden. Oftmals können die Qualifizierungen miteinander kombiniert werden, z. B. IQ/OQ oder OQ/PQ. Dies ist vor allem für Systeme mit kleineren Qualifizierungsumfängen von Vorteil; die Dokumentation der Qualifizierung profitiert dadurch außerdem durch eine bessere Übersichtlichkeit. In jedem Fall soll die chronologische Folge der Qualifizierungsphasen eingehalten und durch Zwischenfreigaben sichergestellt werden.

Qualifizierungsdokumente

Für jeden Qualifizierungsschritt werden alle folgenden Dokumente erstellt.

Qualifizierungsplan/-protokoll

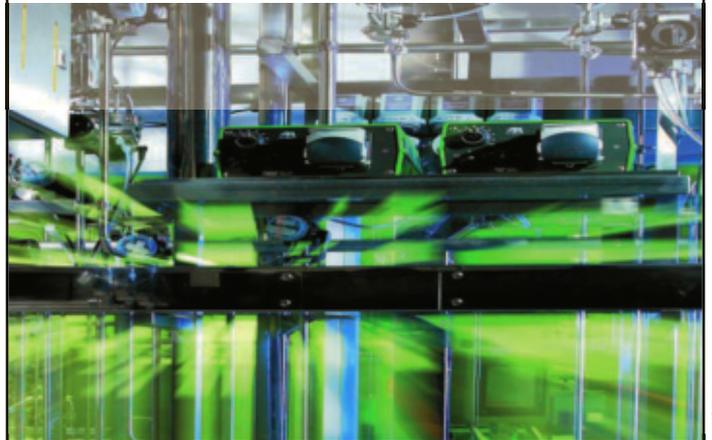
Hierbei werden Ziel, Verantwortlichkeiten und Vorgehensweise während der entsprechenden Qualifizierungsphase exakt definiert. Darüber hinaus wird das zu qualifizierende System samt all seiner Funktionen und Komponenten sowie zugehöriger Parameter beschrieben. Zentraler Inhalt sind die Testpläne inkl. Durchführungsbeschreibungen und festgelegten Akzeptanzkriterien. Die Testpläne können entweder im Dokument integriert oder dem Plan angehängt werden. Das Dokument muss vor der Qualifizierung geprüft, genehmigt und frei gegeben werden.

Qualifizierungsbericht/-report

Alle Ergebnisse inkl. Rohdaten, Auswertungen, Aufzeichnungen, Zeichnungen sowie ggf. Fotografien und Protokolle werden nach Abschluss der Qualifizierungsprüfungen im Bericht zusammengetragen. Für alle Temperaturverteilungsstudien im Bereich Lager und Transport sollten dazu mind. die Rohdaten und Grafiken sowie die Dokumentation der Messstellenverteilung und die rückführbaren Kalibrierzertifikate der eingesetzten Messtechnik enthalten sein. Ebenfalls werden alle Abweichungen gelistet und beschrieben sowie die Verantwortlichkeiten zur Nachverfolgung und Behebung der Abweichungen definiert. Bei Abweichungen, die als kritisch eingestuft werden, kann die Qualifizierung und damit der Einsatz des Systems nicht frei gegeben werden. Bei unkritischen Abweichungen kann ggf. eine vorläufige Freigabe des Systems zur Nutzung erteilt werden. Häufig werden Qualifizierungsplan und -bericht in einem Dokument vereint und der ausgefüllte Qualifizierungsplan wird dadurch zum Qualifizierungsbericht.



M + W GROUP



Complex projects simply delivered.

No matter where in the world you plan your next facility, we implement high technology solutions for your projects from concept and design to turnkey handover. Come and meet us to talk to our experts about the latest trends in integrated project delivery, building information modelling (BIM) and modular design.



Consulting > engineering > construction

Meet us at ACHEMA 2015

15 - 19 June 2015

hall 9.1, booth B3, Frankfurt/ Main

www.mwgroup.net

Tabelle 1

Übersicht der Qualifizierungsphasen und Zielsetzungen

	Zielsetzung Lager	Zielsetzung Transporter
Design-qualifizierung (DQ)	= Abgleich von Lastenheft und Pflichtenheft, d. h. Prüfung und Bewertung, ob der potenzielle Lieferant des Lagers oder Transporters die Anforderungen aus dem Lastenheft im Hinblick auf Design, GSP-/GDP-Compliance (Good Storage Practice) und Dokumentation erfüllt, und wie er diese umsetzt. Die DQ sollte daher vor der Anschaffung erfolgen. Zudem muss der dokumentierte Nachweis erbracht werden, dass das vorgesehene Design Verwendungszwecke und Compliance erfüllt und z. B. klimatische und geologische Bedingungen für Lagerung und Transport berücksichtigt werden.	
Installations-qualifizierung (IQ)	= Nachweis, dass das Lager/der Transporter mit allen eingesetzten Systemen und Betriebsmitteln ausgeführt und installiert ist – in Übereinstimmung mit den (in der DQ) genehmigten Spezifikationen.	
Funktions-qualifizierung (OQ)	<p>= Überprüfung der Funktion im Rahmen der vorgegebenen Temperaturbereiche und ggf. Feuchtebereiche – unabhängig von der Beladung. Demnach wird die OQ ohne Beladung durchgeführt, d. h., das Lager ist leer. Es sind Temperaturverteilungsmessungen bei unterschiedlichen Sollwerten und unter den Umgebungstemperaturbedingungen durchzuführen, denen das Lager während des Betriebs ausgesetzt ist (z. B. Sommer und Winter). Letzteres entfällt für Lagerbereiche, die sich in kontrollierten, stabilen Umgebungen befinden (z. B. Kühlzellen oder Kühlschränke).</p> <p>Für den unbeladenen Zustand des Lagers sollten zudem ein Tor-/Türöffnungstest und ein Stromausfalltest durchgeführt werden. Häufig sind große Lager in der Praxis nicht im Sommer und Winter im leeren Zustand zu messen. Hierbei kann auf die Messungen im Rahmen der PQ verwiesen werden.</p>	<p>= Überprüfung der Funktion im Rahmen der vorgegebenen Temperaturbereiche und ggf. Feuchtebereiche – unabhängig von der Beladung. Demnach wird die OQ ohne Beladung durchgeführt, d. h., der Transporter ist leer. Es sind Temperaturverteilungsmessungen bei unterschiedlichen Sollwerten durchzuführen. Auch hier sollten die Studien unter „repräsentativen Bedingungen durchgeführt werden, bei der auch die jahreszeitlich bedingten Schwankungen berücksichtigt werden“ [1]. Für den unbeladenen Zustand des Transporters sollten zudem ein Türöffnungstest und ein Stromausfalltest durchgeführt werden.</p>
Leistungs-qualifizierung (PQ)	<p>= Prüfung des Lagers auf Effektivität und Reproduzierbarkeit. Hierbei wird die Leistungsfähigkeit des Lagers über einen längeren Zeitraum hinweg getestet, so dass auch die in der Routine auftretenden Schwankungen und Worst-Case-Bedingungen einbezogen sind. Klassischerweise werden Temperatur- und Feuchteverteilungsmessungen in voll beladenem Zustand getestet und bei winterlichen und sommerlichen Umgebungstemperaturen. Gleichzeitig sollen mit Stresstests wie dem Stromausfalltest das Verhalten und die Zeit bis zur Grenzwertverletzung bestimmt werden. Besonderheiten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auch eine halbe Beladung des Lagers ist möglicherweise zu testen, wenn z. B. nicht alle Messungen im Rahmen der OQ (im leeren Zustand) durchgeführt werden konnten. • Bei großvolumigen Lagern sind Messungen in voll beladenem Zustand gerade bei Neubauten häufig nicht realisierbar. Hierbei sollte immer dann eine erneute Verteilungsmessung durchgeführt werden, wenn das Beladungsvolumen merklich erhöht wird. 	<p>= Prüfung des Transporters auf Effektivität und Reproduzierbarkeit. Hierbei wird die Leistungsfähigkeit unter realen Bedingungen und über lange Transportstrecken hinweg getestet (Feldversuche), so dass auch die in der Routine auftretenden Schwankungen und Worst-Case-Bedingungen einbezogen sind. Klassischerweise werden Temperatur- und Feuchteverteilungsmessungen in voll beladenem Zustand und bei winterlichen und sommerlichen Umgebungstemperaturen durchgeführt. Die Aufzeichnung der Temperatur sollte auch die Produkttemperatur miteinbeziehen [2]. Gleichzeitig sollen mit Stresstests wie z. B. dem Stromausfalltest das Verhalten und die Zeit bis zur Grenzwertverletzung bestimmt werden. Da es sich meist um eine Vielzahl von Transportstrecken mit unterschiedlichen Szenarien, Einflussfaktoren, Transportdauern und Umgebungsbedingungen handelt, sind Worst-Case-Strecken risikobasiert nach dem Bracketing-Ansatz auszuwählen.</p>

Zur Verwendung mit freundlicher Genehmigung des Verlags / For use with permission of the publisher

bottelpack®

BLOW-FILL-SEAL TECHNOLOGY

Aseptisch verpacken in einem Arbeitsgang
Sicher · Einfach · Wirtschaftlich

3 in 1

ACHEMA 2015

Besuchen Sie uns
in Halle 3.0, Stand A71



bottelpack® Technology:

- Anlageneigener Reinraum US-Klasse 100
- Bewährt für GMP, FDA, JP ...
- Aseptische Verpackung von Flüssigkeiten, Cremes, Salben ...
- Beliebige Behälterformen in PE, PP ...

Ihre Vorteile:

- Fälschungssichere Verpackung
- Einfach zu öffnen
- Einfach anzuwenden
- Bruchsicher, keine Splittergefahr



rommelag®

www.rommelag.com

rommelag ag

Postfach CH-5033 Buchs, Schweiz
Tel: +41 62 834 55 55 - Fax: +41 62 834 55 00
E-mail: mail@rommelag.ch

rommelag Kunststoff-Maschinen Vertriebsgesellschaft mbH

Postfach 1611 · D-71306 Waiblingen, Deutschland
Tel: +49 7151 95811-0 · Fax: +49 7151 15526
E-mail: mail@rommelag.de

rommelag USA, Inc.

27905 Meadow Drive, Suite 9
Evergreen CO 80439, USA
Tel: +1.303. 674.8333 · Fax: +1.303.670.2666
E-Mail: mail@rommelag.com

rommelag Trading (Shanghai) Co., Ltd.

Room 1501 Xinyin Building
No. 888 Yishan Road · 200233 Shanghai, P.R.China
Tel: +86 21 6432 0166 · Fax: +86 21 6432 0266
E-mail: romcn@rommelag.com

Tabelle 2

IQ-Prüfungen und Akzeptanzkriterien

Möglicher IQ-Prüfpunkt	Akzeptanzkriterien (Auszug)	Zutreffend auf
Prüfung der Installationen und Anschlüsse (visuell)	Die Komponenten des Lagerraums/Laderaums (Lüftung, Verdampfer, Kälteanlage etc.) sowie Steuerung und Regelung sind vollständig und gemäß der technischen Dokumentation installiert. Die Leistungsdaten entsprechen den Spezifikationen.	<input checked="" type="checkbox"/> Lager <input checked="" type="checkbox"/> Transporter
Prüfung der Türen/Tore	Die Türen/Tore sind korrekt installiert und ausgerichtet und es sind keine Beschädigungen erkennbar. Sie schließen dicht ab und die Isolierungen sind vollständig angebracht. Darüber hinaus ist ein Zutrittsschutz/eine Schließvorrichtung installiert.	<input checked="" type="checkbox"/> Lager <input checked="" type="checkbox"/> Transporter
Prüfung der kritischen Messstellen	Alle qualitätsrelevanten Messstellen sind kalibriert, eindeutig gekennzeichnet, der Kalibrierstatus ist ersichtlich und sie sind in das Kalibrierprogramm aufgenommen. Der anzuwendende Messbereich ist von der Kalibrierung abgedeckt. Es liegen gültige Kalibrierzertifikate vor und die Kalibrierung wurde mit einer Referenz durchgeführt, die auf nationale Normale zurückzuführen ist (z. B. Kalibrierung durch die Deutsche Akkreditierungsstelle).	<input checked="" type="checkbox"/> Lager <input checked="" type="checkbox"/> Transporter
Prüfung des Laderaums	Der Laderaum ist sauber, leicht zu reinigen (totraumfrei) und frei von Schädlingen. Es besteht keine Rutschgefahr für das Personal. Die Ladeflächen am Boden sind eindeutig gekennzeichnet. Zudem markieren Ladegrenzen die maximale Ladungshöhe, um im beladenen Zustand die Luftzirkulation nicht zu stören.	<input type="checkbox"/> Lager <input checked="" type="checkbox"/> Transporter
Prüfung des Lagerraums	Das Lager ist sauber, leicht zu reinigen und es sind keine Toträume vorhanden, in denen sich Schmutz oder Flüssigkeit ansammeln können. Weiterhin sind Vorkehrungen zur Schädlingsbekämpfung getroffen. Die Lagerflächen am Boden sind eindeutig gekennzeichnet. Zudem markieren ggf. Ladegrenzen die maximale Ladungshöhe, um in beladenem Zustand die Luftzirkulation nicht zu stören. Die Isolierung des Lagers entspricht den Spezifikationen, d. h., Wände, Fenster und das Dach sind dicht und die Fenster ggf. zusätzlich mit Schlössern versehen. Ein Quarantänebereich für Rückrufe, Reklamationen und verdächtige Produkte ist eingerichtet.	<input checked="" type="checkbox"/> Lager <input type="checkbox"/> Transporter
Prüfung des Personals	Für das Personal ist geeignete Schutzausrüstung/-kleidung vorgesehen. Alle Mitarbeiter sind für den Umgang mit den Arzneimitteln in allen von ihnen durchgeführten Prozessen geschult.	<input checked="" type="checkbox"/> Lager <input checked="" type="checkbox"/> Transporter
Prüfung der Dokumente	Die in der Risikoanalyse geforderte Dokumentation wird auf Vollständigkeit, Aktualität und Richtigkeit geprüft und mit einer eindeutigen Identifikation aufgelistet.	<input checked="" type="checkbox"/> Lager <input checked="" type="checkbox"/> Transporter
Prüfung der Ladebereiche/Schnittstellen	Die Be- und Entladebereiche sind witterungsgeschützt und frei von Schmutz und Schädlingen. Für temperaturempfindliche Versandstücke ist die Einhaltung der Grenzwerte auch bei Be- und Entladevorgängen sichergestellt.	<input checked="" type="checkbox"/> Lager <input type="checkbox"/> Transporter

Zur Verwendung mit freundlicher Genehmigung des Verlags / For use with permission of the publisher

Qualifizierungsabschlussbericht

Bei hohen Qualifizierungsumfängen ist es vorteilhaft, die Qualifizierungsergebnisse aller Qualifizierungsphasen in einem abschließenden Bericht zusammenzufassen. Ebenfalls sollte hier der Status der Abweichungen dargestellt werden. Auditoren und In-

spektoren, aber auch internen Qualitätsabteilungen verschafft ein solcher Bericht einen schnellen Überblick über den Qualifizierungsstatus des Systems.

In Tab. 1 sind die Zielsetzungen der unterschiedlichen Qualifizierungsphasen für Lager und Transport dargestellt. Wie bereits erwähnt ähneln sich die beiden Sektoren sehr stark.

Lager und Transport haben als bedeutendsten Einflussfaktor in der Regel die Temperatur gemeinsam. Im Gegensatz zum Lager ist der Transport von mehr Umgebungseinflüssen gekennzeichnet, so dass verschiedene Prüfzenarien im Rahmen von OQ und PQ zu einem erhöhten Qualifizierungsumfang führen können.

Installationsqualifizierungen (IQ)

Um die korrekte Installation der Lager und Transporter mit allen Komponenten zu prüfen, wird neben den resultierenden Sichtprüfungen auch der Dokumentenstatus evaluiert. Also werden alle geforderten Dokumente auf Vollständigkeit, Richtigkeit und Aktualität kontrolliert. Da durch die Installationsqualifizierung der „as-built“-Zustand festgelegt ist, müssen zuvor alle Dokumente genehmigt und frei gegeben worden sein. Die korrekte Installation aller Komponenten und der genehmigte Abschluss der IQ bilden die Grundlage für alle weiteren Qualifizierungsschritte. In Tab. 2 sind die möglichen Prüfpunkte für Lager und Transporter sowie die entsprechenden Akzeptanzkriterien aufgeführt.

Funktions- und Leistungsqualifizierungen (OQ und PQ)

Mit der Funktions- und Leistungsqualifizierung von Lagern und Transportern soll vor allem die Fähigkeit des Systems nachgewiesen werden, die kritischen Prozessparameter und geforderten Spezifikationen hinsichtlich Klimatisierung und Temperierung unter Routine- und Grenzbedingungen einzuhalten. Dabei sind Temperatur- und Klimastudien von zentraler Bedeutung. Ebenfalls geben Türöffnungstests und Stromausfall- bzw. Aggregat-ausfalltests Aufschlüsse über das Verhalten der Lager oder Transporter und liefern so die nötige Handlungssicherheit bei Vorkommen von Ausfällen in der Routine.

In den Regularien finden sich für diese Qualifizierungsphase einige Hinweise für den Qualifizierungsumfang. So fordert z. B. die GDP-Leitlinie [1], dass „vor Inbetriebnahme der Räumlichkeiten [...] eine Temperaturverteilungsstudie unter repräsentativen Bedingungen im Lagerbereich durchgeführt werden“ sollte. Ausführlicher sind die Anforderungen der WHO bezüglich Lagerbereichen und Kühlgeräten, denn hier wird im Annex 9 der Technical Report Series No. 961 [2] in Kapitel 4.7 explizit ein Temperaturprofil sowohl für den leeren als auch für den normal gefüllten Zustand und die Ermittlung der Zeit bis zur Grenzwertverletzung im Falle eines Stromausfalls verlangt. Gleichmaßen wird dies in Kapitel 6.6 auch für temperaturkontrollierte Straßenfahrzeuge gefordert. Die GDP-Leitlinie [1] geht darüber hinaus auch auf die Thematik der Temperatur- und Umgebungskontrolle ein und fordert in Kapitel 3.2.1 für das Monitoring-System: „Die Temperaturüberwachungsanlagen sollten gemäß den Ergebnissen der Temperaturverteilungsstudie so eingerichtet werden, dass Überwachungsgeräte vor allem in den Bereichen mit den größten Temperaturschwankungen aufgestellt werden“ [1]. Daneben finden sich auch in internationalen Richtlinien wertvolle Hinweise zur Qualifizierungspraxis. So definiert der Technical Report No. 39 der PDA (Parenteral Drug Association) [3] für die OQ-Inhalte des Transportes z. B. „Minimum and maximum transportation load configurations /



Inline-Partikelsonde
IPP 80-P für Pharmaprozesse

EINBLICK IN IHREN PROZESS

Partikelgröße kontinuierlich messen.

PAT-Tool für Wirbelschichten und alle

Granulier-, Misch- und Mahlprozesse.

ACHEMA 2015 | Halle 4.1 Stand E72



www.parsum.de



Gefahrstofflager mit Zulassung: mobil, flexibel, brandgeschützt.



Besuchen Sie uns vom 15.06.-19.06.2015 auf der ACHEMA Frankfurt Halle 4.1, Stand A50
Europas größtes zertifiziertes
Produktprogramm

Jetzt kostenlos Infos anfordern • 0800 753-000-2 • www.denios.de

Defined packing configurations / Calibrated temperature monitors“ und für die PQ-Inhalte z. B. „Actual ambient temperature variances, including seasonal changes customary in transportation / Representative transportation load configurations“.

Anforderungen an die Messtechnik

Generell gilt: Alle Messgeräte und Prüfmittel, die im Rahmen der Qualifizierung eingesetzt werden, müssen einen gültigen Kalibrierstatus haben. Folglich ist die Kalibrierung zum Zeitpunkt der Messung gültig und rückführbar auf ein nationales oder internationales Normal. Der Kalibrierbereich deckt zudem mindestens den Messbereich ab, der für die Qualifizierung erforderlich ist. Letzteres ist vor allem bei Messungen in Tieftemperaturbereichen ein häufiger Mangel, der zu zweifelhaften Ergebnissen und dadurch zu einer nicht bestandenen Qualifizierung führen würde. Für Temperaturvertei-

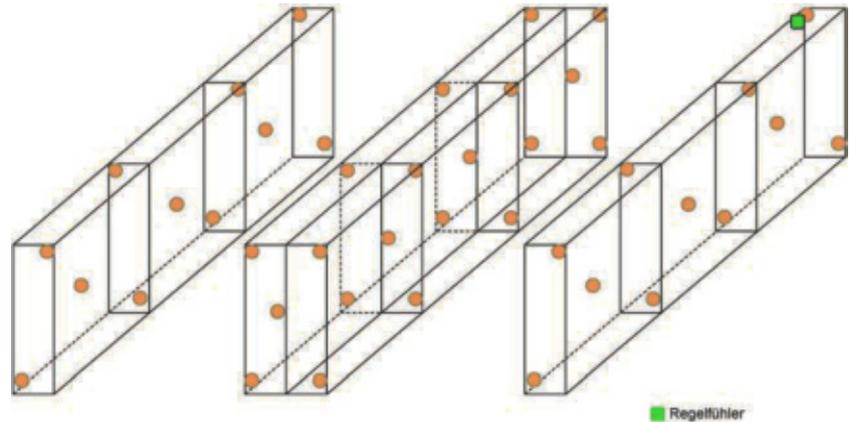


Abb. 1: Beispiel einer schematischen Verteilung der Mapping-Positionen in einem Lager (Quelle alle Abbildungen: Testo Industrial Services).

lungsmessungen werden vorwiegend Datenlogger mit internem Fühler eingesetzt. Für Messungen in der Verpackung des Produktes oder direkt im Produkt kann die Verwendung von Datenloggern oder Messgeräten mit externen Fühlern (z. B. Pt 100) notwendig werden.

In den Regularien finden sich wenige dienliche Hinweise bezüglich

der Messtechnik bei Qualifizierungsmessungen. In der WHO (World Health Organization) Guidance [2] werden hingegen konkrete Anforderungen an die Temperatur- und Luftfeuchteüberwachung für Lagerung und Transport gestellt, die auf die bei der Qualifizierung eingesetzte Messtechnik übertragen werden können und den Minimalstandard

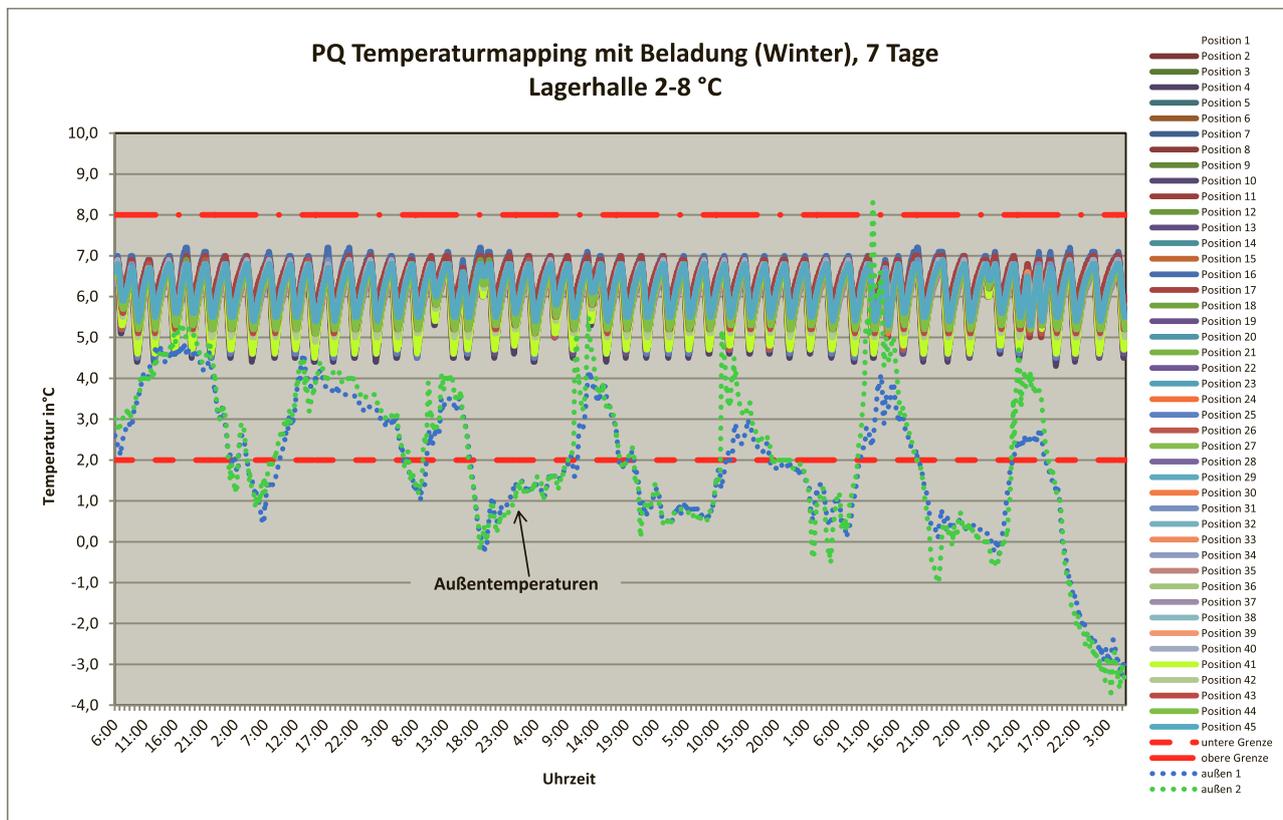


Abb. 2: Beispiel einer PQ-Messung in einem Kühllager mit Beladung im Winter.

Zur Verwendung mit freundlicher Genehmigung des Verlags / For use with permission of the publisher



Maas & Peither
GMP VERLAG

darstellen. Demnach sollte die Messgenauigkeit (für elektronische Geräte) $\pm 0,5^\circ\text{C}$ bzw. $\pm 5\%$ relative Luftfeuchte oder besser betragen und die minimale Aufzeichnungsfrequenz von sechs Mal pro Stunde (entspricht einem Messintervall von ≤ 10 min) eingehalten werden. In Bezug auf die Kalibrierung von Temperatur und Luftfeuchte gilt folgende Anforderung: „Calibrate devices against a certified, traceable reference standard at least once a year, unless otherwise justified. [...] Single-use devices that are supplied with a manufacturer’s calibration certificate do not need to be re-calibrated.“ Einen wichtigen Anhaltspunkt liefert die WHO an dieser Stelle auch für die Alarmgeber: „Check functionality of temperature and humidity alarms at least once every six months at the designated set points.“ Die hierbei erwähnte Prüfung an den Sollwerten kann mit einem Funktionstest oder im Rahmen der Kalibrierung realisiert werden.

Für jeden Messaufbau von Temperatur- oder Feuchtestudien sollten die eingesetzten Prüfmittel mit Gerätebezeichnung und Seriennummer genau dokumentiert sein. Darüber hinaus ist die Messstellenverteilung im gemessenen Lager oder Transporter schematisch und fotografisch für jede Messung zu dokumentieren. Zudem sollte daraus hervorgehen, an welcher Position welcher Datenlogger positioniert ist. Es empfiehlt sich, eine eigene Qualifizierungsprüfung für die Dokumentation der eingesetzten Messtechnik im Qualifizierungsplan zu berücksichtigen und die Kalibrierzertifikate (zumindest in abgezeichneter Kopie) anzuhängen.

Temperaturverteilungsmessungen im Lager

Bei der Durchführung von Temperaturverteilungsmessungen lässt sich die vielfach gestellte Frage nach der Anzahl der Positionen, an denen die Temperatur aufgezeichnet werden soll, nur individuell beantworten. Grundsätzlich sollten die Messungen repräsentativ sein und die Anzahl und Verteilung der Datenlogger risikobasiert erfolgen. Daraus lässt sich ableiten, dass die Verteilung der Positionen gleichmäßig über das Lagervolumen erfolgen muss. Um die Positionen festzulegen, kann eine Begehung der Lagerbereiche und ggf. Einbeziehung des Planers oder Lieferanten stattfinden. In der Praxis stellen die untersten und obersten Ebenen im Lager oder Transporter die Bereiche mit den höchsten und niedrigsten Temperaturen dar. Daher sollten diese jeweils über die gesamte Fläche hinweg berücksichtigt werden. In den Ebenen dazwischen kann eine entsprechend niedrigere Anzahl an Datenloggern positioniert werden. Zusätzlich sollten kritische Stellen wie Türen, Verdampfer, Kühlanschlüsse, Leuchtmittel und Bereiche in der Nähe von Alarm- und Regelfühlern untersucht werden. Bei Verteilungsmessungen mit Beladung werden ferner weitere kritische Stellen über die Art der Beladung und des Gebindes definiert. Außerdem sollte immer die Außentemperatur z. B. von Nord- und Südseite des Lagergebäudes aufgezeichnet

GMP Risikoanalysen

Warum das Rad neu erfinden?



Verkürzen Sie stundenlange Meetings und entscheiden Sie in Zukunft schneller. Nutzen Sie unsere Standardvorlagen für GMP-Risikoanalysen.

Alle Fehler und Ursachen – von unseren Experten für Sie vorüberlegt.

- inkl. Word- und Excel-Vorlagen
- Neu! Mit kompletter und vereinfachter FMEA
- Grundwerk jetzt mit Standardvorlagen zu
 - Normaltemperaturlager
 - Lüftungsanlagen
 - Kühlschrank
 - Mischer
 - Autoklav

Jetzt kostenlose
SOP sichern!



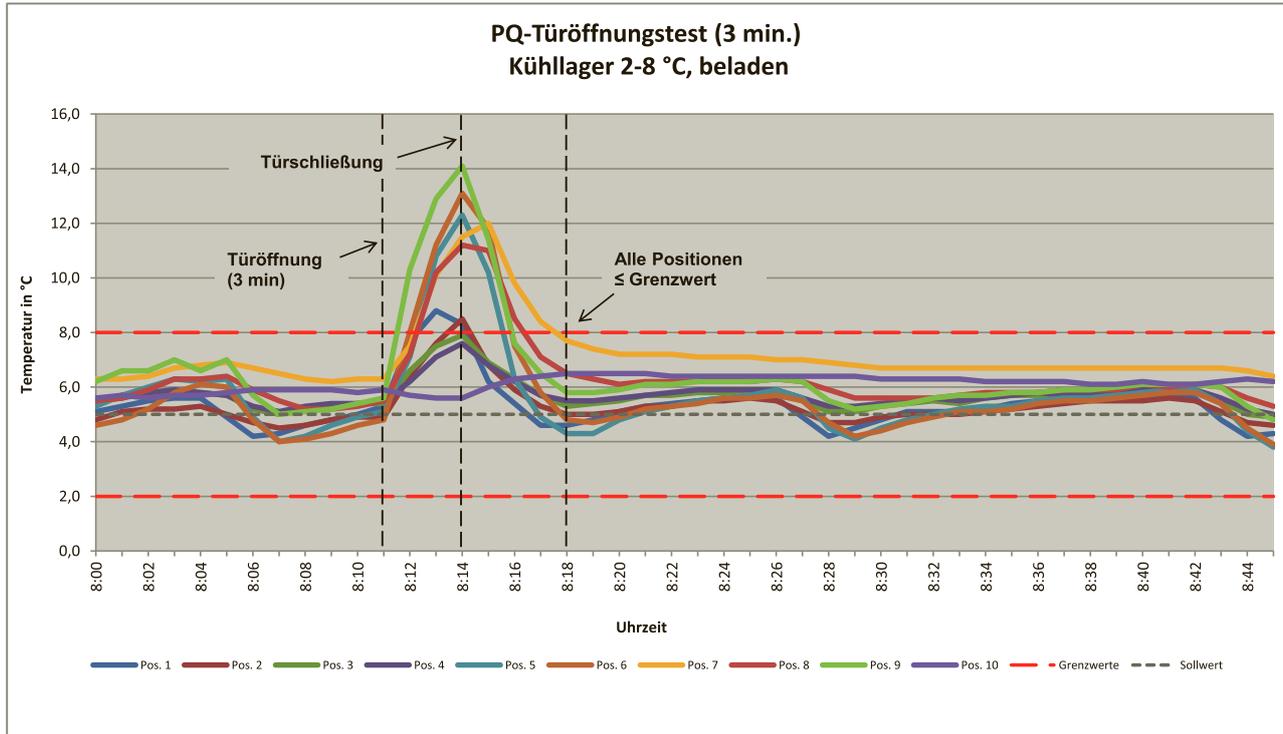


Abb. 3: Beispiel eines Türöffnungstests (3 min) in einem Kühllager mit Beladung.

werden. Ein Beispiel einer schematischen Verteilung der Mapping-Positionen in einem Lager ist in Abb. 1 dargestellt. Hierbei wurde an ins-

gesamt 42 Positionen die Klimaverteilung ermittelt.

In einem Fragen- und Antwortdokument zur GDP-Leitlinie hat

das Pharmazeutische Komitee der Europäischen Kommission zum Thema Temperaturverteilungsmessung folgende Stellungnahme darge-

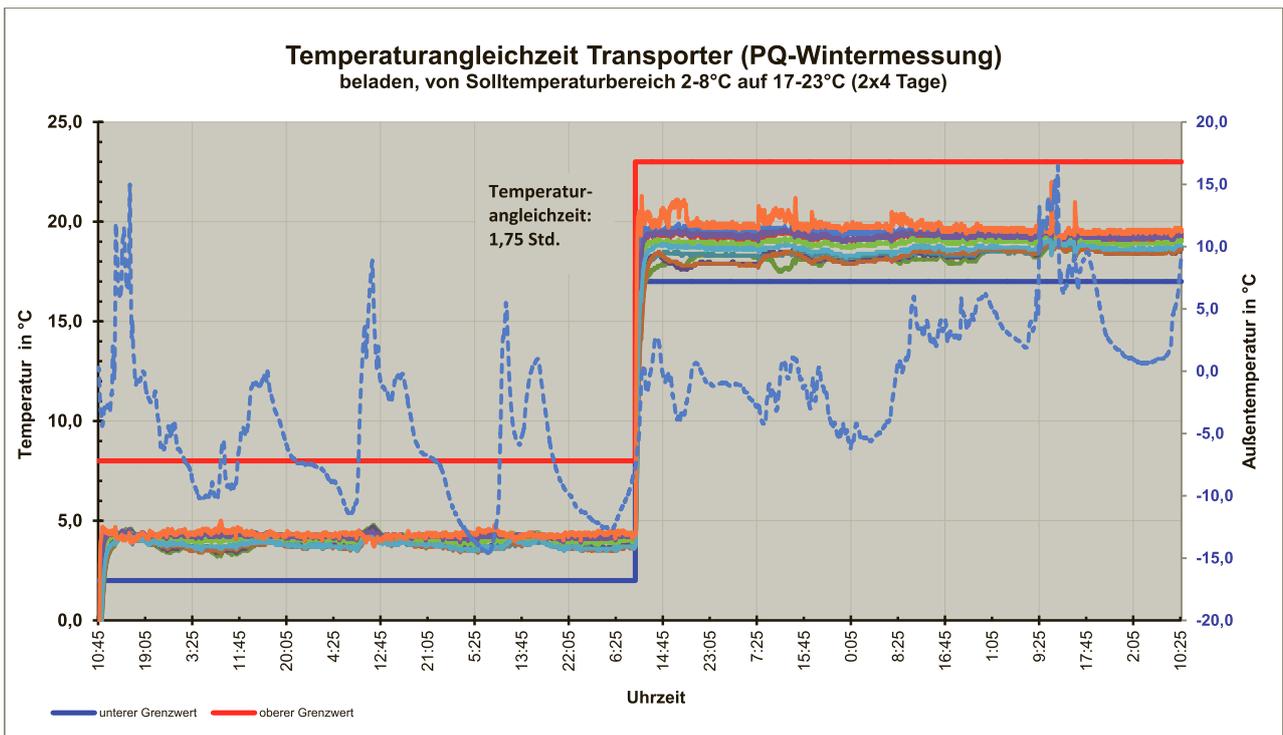


Abb. 4: Darstellung des Temperaturangleichs in einem Transporter von 2–8 °C auf 17–23 °C.

legt: „An initial temperature mapping is an exercise in which temperature sensors are placed on the points identified as most critical through a risk analysis (e. g. at different heights, near a sunny window, next to the doors, etc.). Once placed, a measurement is taken over a period of time and with the results obtained, the temperature sensors will be placed where greater fluctuation occurred. The mapping should be performed in different seasons where highest and lowest temperatures are reached.” [4]. Letzteres impliziert die Notwendigkeit zur Durchführung von Winter- und Sommer-Mappings in Lagerbereichen.

Für die Anbringung der Datenlogger sollte bekannt sein, wo der interne Temperatursensor des Loggers platziert ist, um diesen nicht zu verdecken und die Messergebnisse zu verfälschen. Weiterhin sollten Uhr- und Startzeit der Geräte vor dem Be-

ginn der Messungen synchronisiert werden, damit regelmäßig auftretende Ereignisse wie Türöffnungen aussagekräftige Ergebnisse liefern. Für Temperaturverteilungsmessungen im Rahmen der OQ ist eine Aufzeichnungsdauer von mindestens 24–48 Stunden ratsam. Bei Messungen im Rahmen der PQ empfiehlt sich eine Aufzeichnungsdauer von mindestens einer Woche (7 Tage), so dass alle regulär vorkommenden Betriebszustände wie z. B. der Wochenendbetrieb enthalten sind. Während der Aufzeichnung sollten überdies alle unvorhergesehenen Ereignisse – z. B. ein unbeabsichtigtes Öffnen von Türen sowie Be- und Entladungen – dokumentiert werden. In Abb. 2 wird ein grafisches Beispiel einer PQ-Messung im Winter in einem großflächigen Lager gezeigt. Dort wurden 45 Positionen im Lager und zwei Außentemperaturen aufgezeichnet. In diesem Fall zeigt das Lager ein sehr robustes Regelver-

halten auch bei schwankenden Außentemperaturen.

Für die Auswertung der Temperaturverteilungsmessungen sollte in jedem Fall die Rohdatendokumentation inkludiert werden und gleichfalls Folgendes umfassen:

- grafische Darstellung der Messwerte aller Mapping-Positionen (Diagramm) über die gesamte Aufzeichnungsdauer inklusive der Außentemperaturen
- grafische Darstellung der Messwerte je Ebene oder Teilbereich
- Kennzeichnung der gemittelten und absoluten Coldest und Hottest Spots (kälteste und wärmste Stellen) bezogen auf alle Mapping-Positionen
- Kennzeichnung der gemittelten und absoluten Coldest und Hottest Spots bezogen auf eine Ebene oder einen Bereich im Lager
- Positionen mit großen Temperaturschwankungen (ΔT)

BLUHM
systeme

Manchmal zählen die kleinen Dinge*

* Kennzeichnung mit Systemen von Bluhm

PPN 111234567842
LOT 89209876
EXP 151217

ACHEMA 2015
15. bis 19.06.2015
Halle 3.1 · Stand H27

Bluhm Systeme GmbH · 53619 Rheinbreitbach · www.bluhmsysteme.com · info@bluhmsysteme.com · Tel.: +49(0)2224-7708-0

Aus den Ergebnissen der Prüfungen werden die Positionen für das Monitoring-System evaluiert. Vorzugsweise werden Positionen mit höchsten und niedrigsten Temperaturen und/oder mit den stärksten Schwankungen ausgewählt. Nicht immer heben sich solche Spots eindeutig von anderen Positionen ab, besonders bei Berücksichtigung messtechnischer Einflussfaktoren wie Messgenauigkeit und Kalibriertoleranzen. Deshalb sind diese Spots im Rahmen der Auswertung genau zu betrachten und die signifikanten Positionen zu verifizieren. Mitunter sind es gerade nicht die absoluten kältesten und wärmsten Stellen, die im Rahmen des Monitoring überwacht werden sollten, sondern Positionen mit gemittelten Werten. Darüber hinaus können diese Worst-Case-Punkte variieren, so dass bei Wiederholungsmessungen neue Monitoring-Positionen auftreten. Für die Auslegung und Positionierung des Monitoring-Systems in Lagerbereichen ist es daher nicht immer ratsam, nur die kältesten und wärmsten Stellen zu berücksichtigen, sondern auch weitere Positionen, die ein realistisches Bild über den Temperaturzustand erkennen lassen. Können keine signifikanten Spots identifiziert werden, sollten die Monitoring-Stellen auf Grundlage von Risikobetrachtungen festgelegt werden. Diese Argumentation ist transparent und nachvollziehbar zu dokumentieren.

Für die Durchführung der Tür-/Toröffnungstests sollten mindestens die zu erwartenden Zeitspannen der Öffnungen in der täglichen Routine bemessen werden sowie gegebenenfalls ein gleichzeitiges Öffnen mehrerer Türen oder Tore. Dementsprechend können auch Tests durchgeführt werden, bei denen ein mehrmaliges Öffnen innerhalb einer bestimmten Zeit geprüft wird. Auch sind längere Be- und Entladeszenarien zu testen, wie sie häufig bei Kühlzellen oder Kühlschränken vorkommen. In jedem Fall ist es das Ziel, das Temperaturverhalten unter Worst-Case-Bedingungen kennen zu

lernen. Die Temperatur sollte nach der Türöffnung so lange aufgezeichnet werden, bis alle Mapping-Positionen wieder ein normales Regelverhalten der Temperierung erkennen lassen. Abb. 3 zeigt ein Beispiel eines Türöffnungstest in einem beladenen Kühllager. Die Türöffnung beträgt hierbei drei Minuten. Nach dem Schließen der Tür liegt die Temperatur bereits nach vier Minuten wieder unter dem Grenzwert von 8 °C.

Auf Grundlage der Testergebnisse können bei Nichtbestehen der Prüfung Maßnahmen zur Verhinderung der Worst-Case-Bedingung in der Routine definiert werden. Hierfür kämen zeitlich begrenzte Beladungsvorgänge oder die Anweisung infrage, dass nach längeren Be- und Entladungen ein weiteres Öffnen von Türen und Toren verzögert wird, bis die Temperatur im Lager wieder ein stabiles Regelverhalten zeigt. In der Praxis wird der klassische Türöffnungstest nur mit Beladung durchgeführt. Gerade bei kleineren Lagervolumina stellt jedoch der unbeladene Zustand häufig die Worst-Case-Bedingung dar, denn bei Beladung wird je nach Art des Lagerguts die Temperaturveränderung gepuffert. Es ist also zu überlegen, den Test mit und ohne Beladung durchzuführen. Eine vergleichbare Situation stellt sich auch bei dem Stromausfalltest ein – hier können sich die Arten des Temperaturverhaltens in beiden Extremzuständen ebenfalls stark voneinander unterscheiden. Für beide Tests sollten verkürzte Aufzeichnungsintervalle von z. B. einer Minute Dauer in Betracht gezogen werden. Außerdem sind die genauen Zeiten der Türöffnung bzw. des Stromausfalls zu dokumentieren. Die Zeitdauer bis zum Wiedererreichen der Solltemperatur nach Türöffnung kann als eines der Akzeptanzkriterien definiert werden. Allerdings wird vor allem bei großvolumigen Lagern nicht immer eine Temperaturveränderung ersichtlich.

Im Zuge des Stromausfalltestes wird die Temperaturhaltezeit ermittelt. Sie beschreibt die Dauer ab dem

Zeitpunkt des Stromausfalls bis zur Grenzwertverletzung der Temperaturspezifikation und hängt vor allem von der Isolierung des Lagers ab. Tritt ein Strom- bzw. Aggregatausfall in der täglichen Routine ein, kann durch die in der Qualifizierungsprüfung ermittelten Daten und die Daten des Monitoring-Systems rasch bewertet werden, welches Risiko in Bezug auf die Qualität der gelagerten Produkte vorliegt.

Temperaturverteilungsmessungen im aktiv temperierten Transporter

Im Gegensatz zu Lagerbereichen unterliegt der aktiv temperierte Transporter als „fahrendes Lager“ weiteren Einflussfaktoren. Bezüglich der Umgebungsbedingungen ergeben sich deshalb häufig mehrere Testszenarien, bei denen die Temperaturverteilung zu prüfen ist. Es empfiehlt sich, den Testumfang risikobasiert auf Worst-Case-Strecken zu beschränken (= Bracketing-Ansatz). Die Auswahl der Teststrecken oder Szenarien kann hierbei z. B. nach folgenden Kriterien erfolgen:

- längste Strecke bezogen auf Entfernung oder Zeit
- Strecke mit der höchsten Außentemperatur (z. B. südliche Länder) oder bei sommerlichen Außentemperaturen
- Strecke mit der niedrigsten Außentemperatur (z. B. nördliche Länder) oder bei winterlichen Außentemperaturen
- Strecken mit Wechsel der Außentemperaturen (z. B. von nördlichen in südliche Länder und umgekehrt)
- Strecken, bei denen mit langen Wartezeiten zu rechnen ist (z. B. an Grenzübergängen oder bei hohen Verkehrsaufkommen bzw. Staus)
- tageszeitabhängige Strecken (Tages- oder Nachtturen)

Abb. 4 zeigt ein Beispiel einer PQ-Messung eines Transporters im Winter. In diesem Fall wurden zwei Solltemperaturbereiche hintereinander gemessen, wodurch gleichzeitig die Temperaturangleichzeit ermittelt werden konnte.

Analog der Qualifizierung von Lagern sind auch hier Türöffnungstests und Aggregatausfalltests durchzuführen. Weiterhin sollte bei Mehrkammern-Fahrzeugen die Temperaturverteilung jeder Kammer im Einzelnen getestet werden.

Die Verteilung der Mapping-Positionen bei der beladenen Messung sollte sich gleichmäßig über die gesamte Kammer hinweg erstrecken. Für Messungen mit Beladungen werden zusätzliche Positionen definiert – abhängig von der Ladung und den Gebinden. Aus den Ergebnissen können hierbei zum einen die Stellen für das Routine-Monitoring und zum anderen etwaige Beladungsgrenzen definiert werden.

Schwachstellen sichtbar machen

Nicht immer liefern die Temperaturstudien die gewünschten und spezifizierten Ergebnisse, so dass an manchen Stellen des Laderaumes zu hohe oder zu niedrige Werte gemessen werden. Kommt eine solche Abweichung vor, gibt es verschiedene Wege der Ursachenforschung. Häufig ist die Klimatisierung nicht leistungsfähig genug, um z. B. bei hohen Außentemperaturen und hoher Luftfeuchtigkeit die notwendigen klimatischen Bedingungen im Laderaum zu schaffen. Mitunter liegt eine mangelhafte Isolierung der Türen vor oder das Strömungsprofil der Luft wird durch falsche Beladung gestört. In solch einem Fall sind ggf. die Beladungsschemata anzupassen, die Isolierungen zu verstärken oder das Klimagerät auszubessern. Eine Option, diese Schwachstellen zunächst sichtbar zu machen, ist der Einsatz von Wärmebildkameras, mit deren Hilfe Bereiche mit hohen oder niedrigen Temperaturen detektiert werden. Zwei Beispiele hierzu sind in den Abb. 5 und 6 aufgeführt. In diesem Zusammenhang konnten vor allem Wärmebrücken an den Türen (Isolierung) und Türgriffen aufgespürt und im Anschluss ausgebessert werden.

Feuchteverteilungsmessungen

Nicht selten wird die Verteilung der Luftfeuchte im Lager- und Transportsektor bei der Qualifizierung nicht berücksichtigt, wenngleich eine zu hohe Luftfeuchte zu einer Schädigung, Verunreinigung oder sogar Verkeimung der Verpackungsmaterialien führen kann. Ähnlich den Temperatur-Mappings sind auch für die relative Luftfeuchtigkeit (%rF) Verteilungsmessungen erforderlich. Aufgrund einer homogeneren Verteilung der Luftfeuchte ist diese Verteilungsmessung mit einer geringeren Anzahl an Mapping-Positionen vertretbar. Im Gegensatz zu winterlichen Umgebungsbedingungen herrscht naturgemäß im Sommer eine erhöhte Luftfeuchtigkeit. In Verbindung mit den höheren Temperaturen und der direkteren Sonneneinstrahlung gelten deshalb die PQ-Prüfungen im Sommer als Härtestest sowohl für Lagerung als auch für Transport. Um den Messaufwand zu reduzieren, eignen sich für alle Verteilungsmessungen Datenlogger mit kombinierten Temperatur-



Analytische Qualitätskontrolle und pharmazeutische Mikrobiologie
ISBN 978-3-87193-424-7
• € 72,76
• 1. Auflage 2014
• 17 x 24 cm, 200 Seiten, Broschur



Risikomanagement in der Pharmaindustrie
ISBN 978-3-87193-332-5
• € 72,00
• 2. Auflage 2014
• 17 x 24 cm, 218 Seiten, Broschur



GMP- /FDA-Compliance in der Biotechnologie
ISBN 978-3-87193-301-1
• € 72,76
• 2. Auflage 2014
• 17 x 24 cm, 134 Seiten, Broschur



GMP-Inspektionen und -Audits
ISBN 978-3-87193-381-3
• € 86,00
• 2. überarbeitete Auflage 2010
• 17 x 24 cm, 176 Seiten, Broschur

GMP- /FDA-gerechte Validierung
ISBN 978-3-87193-376-9
• € 64,00
• 2. überarbeitete Auflage 2010
• 17 x 24 cm, 248 Seiten, Broschur

GMP- /FDA-Anforderungen an die Qualitätssicherung
ISBN 978-3-87193-429-2
• € 72,76
• 2. überarbeitete Auflage 2015
• 17 x 24 cm, ca. 200 Seiten, Broschur



- Zielgruppen**
- Pharmaunternehmen
 - Zulieferindustrie
 - Behörden / Überwachungsämter
 - Hochschulen / Universitäten
 - Planungs- / Beratungsunternehmen



Bestellung:
Tel. +49 (0)8191-97000 358, Fax +49 (0)8191-97000 293, eMail: vertrieb-ecv@de.rhenus.com
Onlineshop, Leseproben und Inhaltsverzeichnisse – www.ecv.de

ECV · Editio Cantor Verlag

Herausgegeben von

Optimale Betreuung heißt AQU@SERVICE
Kompetente Unterstützung im gesamten Lebenszyklus

Besuchen Sie uns auf der
ACHEMA in Frankfurt
vom 15. – 19. 6. 2015,
in Halle 5.1 auf Stand A90

Hotline

Kalibrierung

GMP Komplettservice

Dokumentation

Audits

Fernwartung

Bedarfservice

Komplettlösungen & Service zur Reinstmedienversorgung

Seit über 50 Jahren ist BWT Pharma & Biotech der zuverlässige Partner für effiziente Systeme und optimale Lösungen im Bereich Wasseraufbereitung und Reinstmedienversorgung. Von der Basisplanung bis zum umfassenden Service – alles aus einer Hand.



Mehr Informationen über AQU@SERVICE von BWT Pharma & Biotech, dem herstellerunabhängigen, GMP konformen, kompetenten Komplettservice für alle Reinstmediensysteme aus einer Hand.

www.bwt-pharma.com

For You and Planet Blue. **BWT**
BEST WATER TECHNOLOGY

Zur Verwendung mit freundlicher Genehmigung des Verlags / For use with permission of the publisher

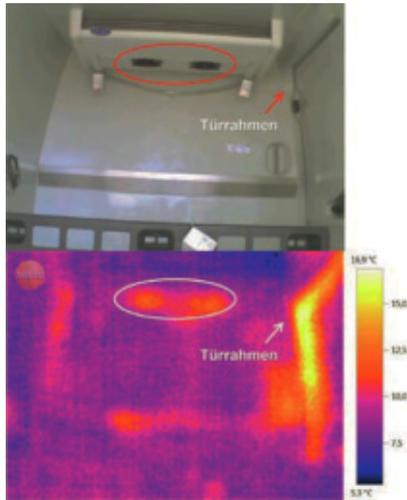


Abb. 5: Wärmebild in einem Transporter.
Schwachstellen: Aggregat und Seitentür.

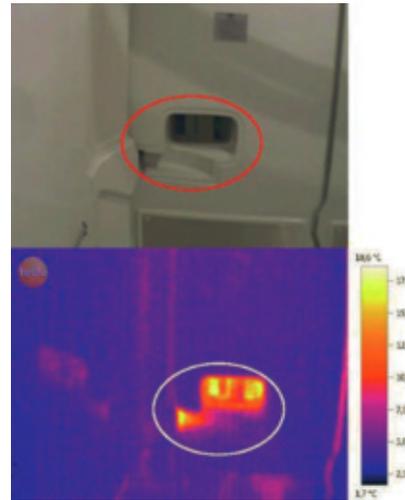


Abb. 6: Wärmebild in einem Transporter.
Schwachstelle: Türgriff der Hecktür.

und Feuchtesensoren, wobei hier im Einzelnen auf die Genauigkeiten je Messbereich zu achten ist.

Requalifizierung

Wiederholungsprüfungen sind nach etwa 1–3 Jahren nötig, wenn folgende Kriterien erfüllt sind:

- Alle Elemente haben die Qualifizierungsprüfungen ohne Abweichung bestanden.
 - Das Klima zeigt ein robustes Regelverhalten.
 - Kühlbereiche, Lager und Transporter werden über ein permanentes Monitoring erfasst.
- Hierbei können die Messungen risikobasiert mit einem reduzierten Umfang durchgeführt werden; dadurch könnte z. B. eine verringerte Anzahl an Messstellen ausreichen. Eine Wiederholung von Qualifizierungsprüfungen ist immer dann erforderlich, wenn z. B.
- Abweichungen auftreten, vor allem im Monitoring von Lagerung und Transport,
 - Änderungen vorgenommen werden, etwa eine Modifikation der Solltemperatur, bauliche Maßnahmen oder eine Anpassung von Beladungsschemata,

- neue Touren oder Änderungen von Transporttours und Strecken eingeführt werden.

Eine komplette jährliche Qualifizierung und Wiederholung der Prüfungen ist bei stabilen und gut überwachten Lagern und Transportern nicht notwendig. Eine schrittweise Ausdehnung der Wiederholungsmessungen kann in vielen Fällen eine praktikable und risikobewusste Lösung sein. Hierzu werden nach Inbetriebnahme des Systems zunächst z. B. jährliche Verteilungsmessungen durchgeführt. Bei stabilen Ergebnissen werden die weiteren Intervalle anschließend allmählich verlängert. Eine Ausdehnung der Zeitabstände auf über drei Jahre ist jedoch nicht risikobewusst und vertretbar, wenn die Monitoring-Positionen nicht gleichmäßig über das gesamte Lade-/Lagervolumen hinweg installiert sind.

Fazit

Da Lagerung und Transport und die damit einhergehenden GSP- und GDP-Anforderungen die schlüssige Weiterführung der Guten Herstellungspraxis darstellen, gilt auch hier eine Qualifizierungspflicht für alle

qualitätsrelevanten Systeme. Im Gegensatz zu vielen anderen GMP-Themen gibt es für Lagerung und Transport durchaus konkrete Vorgaben in nationalen und internationalen Regelwerken, so dass Grenzwerte und Akzeptanzkriterien sehr transparent und adäquat definiert werden können. Hauptaugenmerk der Qualifizierung von Lagern und Transportern ist immer der Nachweis der Eignung des Systems sowie das Aufdecken von Mängeln vor der täglichen Routine. Schließlich besteht das oberste Ziel darin, die Arzneimittelqualität auf dem Weg zum Endverbraucher aufrechtzuerhalten. Voraussetzung dafür sind solide Transportprozesse und robuste Systeme, deren Leistungsfähigkeit permanent überwacht und bestätigt werden muss. Unter Einsatz von Risikomanagement-Methoden und dem Bracketing-Ansatz können die Qualifizierungsumfänge fokussiert werden. Durch ein permanentes Monitoring und Requalifizierungsmaßnahmen wird der qualifizierte Status von Lagern und Transportern überwacht und aufrechterhalten.

Literatur

- [1] Leitlinien vom 5. November 2013 für die gute Vertriebspraxis von Humanarzneimitteln (2013/C 343/01)
- [2] WHO Model guidance for the storage and transport of time- and temperature-sensitive pharmaceutical products (TTSP). Technical Report Series No. 961 (2011), Annex 9.
- [3] PDA Technical Report No 39 Revised 2007. Guidance for Temperature-Controlled Medicinal Products: Maintaining the Quality of Temperature-Sensitive Medicinal Products through the Transportation Environment. Supplement Vol. 61, No. S-2, 2007.
- [4] Good Distribution Practice for Medicinal Products for Human Use, Question and Answers, Version 1.0. European Commission, Ref. Ares(2014)968163 – 28/03/2014.



Pharmawasser

H. Kudernatsch (Hrsg.)

ISBN 978-3-87193-430-8

- € 72,76 brutto / € 68,00 netto
- 2., überarbeitete und erweiterte Auflage 2015
- 15,3 x 23 cm, ca. 300 Seiten, Softcover

Neuaufgabe

Qualität · Anlagen · Produktion

Alles Wissenswerte rund ums Pharmawasser: Unverzichtbar im Praxisalltag bietet das Grundlagenwerk einen weitreichenden Überblick, unter anderem zu Qualitätsanforderungen, Verfahren der Herstellung, Werkstoffen, Lagerung und Verteilung, Anlagensteuerung, Monitoring, Qualifizierung, Validierung sowie Inspektion der Systeme. Die vorliegende Neuaufgabe wurde durchgängig aktualisiert und überarbeitet sowie um das Thema Wartung und Instandhaltung erweitert.

Aus dem Inhalt: Qualitätsanforderungen, Systeminspektion, Wasseraufbereitungsverfahren, Herstellungsanlagen, (Highly) Purified Water, TOC, Destillation, Reinstdampfzeugung, Edelstahlwerkstoffe, Polyvinylidenfluorid, Rouging, Ventiltechnik, Anlagenbau, Verrohrung, Desinfektion, Sanitisierung, Steuerung, Automatisierung, Mikrobiologisches Monitoring, Qualifizierung, Validierung, Wartung, Instandhaltung.

Zielgruppen

- Maschinen-/Anlagenbau, Pharmazeutische Verfahrenstechnik
- Pharmazeutische Industrie
- Zulieferindustrie
- Hochschulen/ Fachhochschulen
- Behörden/ Überwachungsämter
- Planungs-/ Beratungsunternehmen

Bestellung:

Tel. +49 (0)8191-97000 358, Fax +49 (0)8191-97000 293, eMail: vertrieb-ecv@de.rhenus.com

Onlineshop, Leseproben und Inhaltsverzeichnisse – www.ecv.de

ECV · Editio Cantor Verlag



CBA GmbH

explicit[®]pharma
GmbH



Seit 10 Jahren

Engagement und kreative Lösungen

HIGHLIGHTS

- EU GMP Batchrelease
- Zielgerichtetes Produktdesign und Präformulierungen
- Strukturaufklärung und Verifizierung
- **Rapid Microbiological Methods**

RISK MANAGEMENT

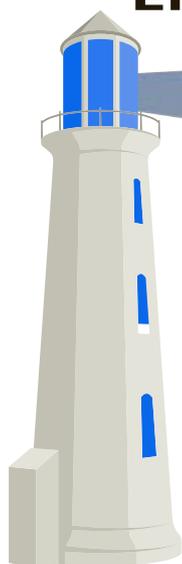
- Process Analytical Technology
- Identifizierung der kritischen Prozessparameter und Entwicklung sinnvoller Spezifikationen

EXCELLENT DEVELOPMENT

- Analytical and Microbiological Method Development
- Physicochemical Candidate Characterisation
- Analytical and Process Trouble Shooting

PROJECT MANAGEMENT

- Komplettes technisches Projektmanagement: Drug Candidates, Supplies, Sterile Products ...



CBA GmbH

Chemische Produktberatung und Analyse
Konrad-Zuse-Str. 10, 66459 Kirkel-Limbach
Tel. +49 (0)6841 890020,
Fax +49 (0)6841 890022
www.cba-analytik.de
eMail: info@CBA-analytik.de

Explicit Pharma GmbH

Entwicklung und Beratung
Weidenstr. 22, 85662 Hohenbrunn
Tel +49 (0)8102 8979412,
Fax +49 (0)8102 998495
www.explicat.com
eMail: Messe@explicat.com

IBFE GmbH

Institut für Biotechnische Forschung und Entwicklung
Konrad-Zuse-Str. 10A, 66459 Kirkel-Limbach
Tel. +49 (0)6841 817918-1, Fax +49 (0)6841 817918-2
www.ibfe-biotech.de
Mail: info@ibfe-biotech.de