

## GMP-/FDA-Anforderungen an die Qualitätssicherung

Qualitätssicherungssystem · GMP-Compliance ·  
Lieferantenqualifizierung · GMP-relevante Verträge

2., überarbeitete Auflage

Herausgeber: CONCEPT HEIDELBERG



EDITIO CANTOR VERLAG AULENDORF

### **Bibliografische Information der Deutschen Bibliothek**

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

ISBN 978-3-87193-429-2

© 2009–2016 ECV · Editio Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH, Aulendorf. Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie Übersetzung in andere Sprachen, behält sich der Verlag auf unbefristete Zeit vor. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (durch Fotokopie, Mikrofilm oder andere Verfahren, einschließlich elektronischer Datenträger) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden. Das Fehlen des Symbols ® nach Namen bedeutet nicht, dass der Name nicht durch Warenzeichen geschützt ist.

ECV · Editio Cantor Verlag im Internet unter [www.ecv.de](http://www.ecv.de)

Satz: Reemers Publishing Services GmbH, Krefeld  
Druck: Druckerei & Verlag Steinmeier GmbH & Co. KG, Deiningen

ISSN 0931-9700

# Vorwort

Qualitätssicherung spielt in der pharmazeutischen Industrie eine äußerst wichtige Rolle. In den meisten Unternehmen wurden über die Jahre eigene, von den Betrieben mehr und mehr unabhängige Qualitätssicherungseinheiten eingeführt und erweitert. Oberste Priorität hat die Sicherstellung, dass Arzneimittel von hoher Qualität produziert und die nationalen wie internationalen GMP-Anforderungen eingehalten werden. Dies kann aber nur in enger Zusammenarbeit mit den Betrieben und den Garantenträgern gewährleistet werden. Das Qualitätsmanagement sollte hierbei aktiv in die operativen Prozesse eingebunden sein. Der US-amerikanische Qualitätsexperte Armand Val Feigenbaum erkannte bereits in den 50er und 60er Jahren des vergangenen Jahrhunderts, dass Qualitätssicherung keine rein technische Funktion oder Abteilung ist, sondern ein systematischer Prozess, der das ganze Unternehmen durchdringt. Diese braucht aber einen entsprechenden organisatorischen Rahmen, der sowohl die Qualität am einzelnen Arbeitsplatz als auch die Zusammenarbeit zwischen den Abteilungen und über die Unternehmensgrenzen hinaus sicherstellt. Die Pharmaindustrie hat – zum Glück – diesen in anderen Industrien bewährten Ansatz mehr und mehr übernommen.

In der vorliegenden neuen Ausgabe des *pharma technologie journal* werden eine Reihe der vielfältigen relevanten Tätigkeitsfelder und Aspekte der Qualitätssicherung im pharmazeutischen Unternehmen aufgegriffen. Es wird erläutert, wie erwartete und behördlich festgelegte Anforderungen erfüllt werden können und wie sich Qualität und Compliance sichern und verbessern lassen.

Die Ausgabe erhält Fachberichte von ausgewählten Experten sowohl zu den Bereichen Qualitätssicherungssystem und GMP-Compliance als auch zu unternehmensübergreifenden Themen wie Lieferantenqualifizierung und GMP-relevanten Verträgen. In einem speziellen Beitrag wird erörtert, wie die Sachkundige Person (Qualified Person) in ein Pharmazeutisches Qualitätssystem eingebunden werden kann.

Wir wünschen Ihnen viel Freude beim Lesen und hoffen, dass Ihnen die Beiträge dabei helfen, die richtige Lösung für Ihr Unternehmen zu finden. Bitte kontaktieren Sie die Autoren bei Fragen.

Die Arbeiten in der vorliegenden Ausgabe des *pharma technologie journals* wurden in gewohnter und bewährter Weise von einem wissenschaftlichen Beirat ausgewählt und beurteilt, dem folgende Mitglieder angehören:

**Dipl.-Ing. Eberhard Münch**

*Albrecht GmbH, Langen*

**Dr. Heinrich Prinz**

*PDM-Consulting, Groß-Zimmern*

**Dr. Wolfgang Schumacher**

*F. Hoffmann-La Roche AG, Basel (Schweiz)*

Im Rahmen der wissenschaftlichen Schriftenreihe *pharma technologie journal* werden Praxisberichte publiziert, die eine effiziente Umsetzung von GMP-Anforderungen im betrieblichen Alltag aufzeigen.

Das *pharma technologie journal* wird seit 1980 von CONCEPT HEIDELBERG herausgegeben. Mit der Ausgabe „Aktuelle Aspekte der Pharma-Technik“ (1999) ging die Betreuung der Schriftenreihe in ständiger Abstimmung sowohl mit dem Herausgeber als auch mit dem wissenschaftlichen Beirat zum ECV Editio Cantor Verlag nach Aulendorf.

Das *pharma technologie journal* wird in unregelmäßigen Abständen weitergeführt.

CONCEPT HEIDELBERG  
Rischerstraße 8  
69123 Heidelberg (Germany)

Tel.: +49 (0)6221-84 440  
Fax: +49 (0)6221-844 484  
E-Mail: [info@concept-heidelberg.de](mailto:info@concept-heidelberg.de)  
Internet: [www.gmp-navigator.com](http://www.gmp-navigator.com)

# Inhalt

Vorwort . . . . .	5
-------------------	---

## Einleitung

Elke Podpetschnig-Fopp Thematische Übersicht . . . . .	9
--	---

## Qualitätssicherungssystem

Heinrich Prinz	Qualitätsmanagement-Systeme vor dem Hintergrund aktueller regulatorischer Anforderungen . . . . .	30
Bernd Renger	„Falsified Medicines Directive“ und die Sachkundige Person . . . . .	46
Tom Jünemann, Andreas Reeg, Jörg Amborn, Richard Engelhard, Frank Runkel	Einführung eines Qualitätsmanagement-Systems nach DIN EN ISO 9001:2000 und DIN EN ISO 13485:2003 in einem mittelständischen GMP-Betrieb . . . . .	56

## GMP-Compliance

Olaf Kunze	Rolle der Qualitätssicherung im Umgang mit OOS-Resultaten . . . . .	70
Karl Schink	Bedeutung der Ergebnisse von Out-of-Specification und Out-of-Trend für ein funktionierendes Qualitätssicherungssystem. . . . .	80
Martin Lochmatter	Personalschulung und Erfolgskontrolle in der Qualitätssicherung. . . . .	92
Wolfgang Schmitt	Vorbereitung auf eine Behördeninspektion . . . . .	99
Hans H. Schicht	Behördliche Anforderungen an die Reinraumtechnik bei der Herstellung steriler und nicht steriler pharmazeutischer Darreichungsformen . . . . .	103
Heinrich Prinz	Process Analytical Technology (PAT) als Bestandteil des Qualitätsmanagement-Systems. . . . .	134

## Lieferantenqualifizierung

Wolfgang Schmitt	Risikobasierte Qualifizierung von Lieferanten, Lohnherstellern und Lohnlabors . . . . .	146
Christian Hösch	Planung und Durchführung von Audits in Europa, Asien und Südamerika . . . . .	154

## **GMP-relevante Verträge**

Falk Klar	Verträge im GMP-Umfeld . . . . .	170
Martin W. Wesch	Technische Vereinbarungen im Rahmen von Qualitätssicherungsmaßnahmen . . . . .	191
Bitá Bakhschai, Horst Hasskarl (†)	Rechtsfragen im Zusammenhang mit der Herstellung und Prüfung von Arzneimitteln im Lohnauftrag . . . . .	198

## **Anhang**

Autorenverzeichnis . . . . .	211
Inserentenverzeichnis . . . . .	213
Lieferbare Titel pharma technologie journal – GMP Report . . . . .	215

# Rolle der Qualitätssicherung im Umgang mit OOS-Resultaten

Dr. Olaf Kunze  
CSL Behring,  
Marburg

## Zusammenfassung

Im folgenden Beitrag wird eine Interpretation der „FDA Guidance for Industry: Investigating Out-of-Specification (OOS) Test Results“ vorgestellt. Anhand dieser Interpretation wird ein FDA-konformes Vorgehen zur Bearbeitung von OOS-Ergebnissen entwickelt. Im Rahmen dieses Vorgehens werden die möglichen Aufgaben der Qualitätssicherung (QS) hervorgehoben. Der Prozess einer OOS-Bearbeitung gliedert sich nach Auffassung des Autors in die Identifikation, die Untersuchung und die Bewertung eines OOS-Ergebnisses. Dabei unterstützt die QS die Labore der Qualitätskontrolle durch die für eine QS typischen Aufgaben in den Bereichen Änderungskontrolle, Abweichungsbearbeitung, SOP-Wesen und Schulungen. Gleichzeitig erhält die QS den Überblick über das OOS-Geschehen in den Laboren der Qualitätskontrolle und erfasst so Trends, die zu rechtzeitigem Entwickeln und Umsetzen von Korrekturmaßnahmen zur Vermeidung von OOS-Ergebnissen beitragen können.

## Abstract

*Role of the Quality Assurance Department in the Handling of OOS Test Results*

An interpretation of the “FDA Guidance for Industry: Investigating Out-of-Specification (OOS) Test Results” is presented and an FDA compliant procedure for investigating OOS results is proposed. Possible tasks for Quality Assurance (QA) are highlighted. In the author’s view, an OOS investigation is divided into the three steps identification, investigation and assessment of an OOS. QA will support the handling of OOS results in Quality Control laboratories by performing the typical QA tasks, e. g., change control, investigation of deviations, SOP tracking and training. At the same time QA will gain an overview over the OOS occurrences in Quality Control laboratories. Furthermore, QA may perform an OOS trending and will eventually implement corrective and preventive actions to avoid OOS results.

**Key words** OOS-Resultate · Limit · Normale Distribution · Reportable Value · Retesting · FDA Guidance for Industry

## 1. Einleitung

Die Handhabung von OOS-Ergebnissen stellt die Lackmus-Probe dar, mit der sich die Funktion einer jeden Qualitätsorganisation in der pharmazeutischen Industrie überprüfen lässt. Das *Barr-Urteil* (1993) und die in seiner Folge entstan-

dene „FDA Guidance for Industry: „Investigating Out-of-Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production“ (2006) haben u.a. zum Ziel, das sog. „Testing-into-Compliance“, also das „Prüfen-in-die-Spezifikation“, zu unterbinden.

Die FDA Guidance for Industry gibt mehrere wichtige Punkte vor, die während der Untersuchung eines OOS-Ergebnisses berücksichtigt werden müssen, um dieses Ziel zu erreichen. In der Einleitung zur FDA Guidance wird ausführlich auf deren Anwendungsbereich eingegangen: Betroffen sind alle Tests, die in einer Zulassung oder einem Drug Master File (DMF) beschrieben, als Pharmakopöe-Tests gefordert oder vom Hersteller selbst etabliert wurden. Dazu gehören auch IPK-Tests, mit Ausnahme der Tests, die ausschließlich zum Regeln des Produktionsprozesses eingesetzt werden.

Die FDA Guidance wurde vom Center of Drug Evaluation and Research (CDER) verfasst und betrifft daher streng genommen nur chemische Tests. Es ist jedoch die Erfahrung des Autors, dass sich die FDA Guidance auch auf viele physikalische, wie z.B. Osmolalität, oder biochemische Verfahren, wie z.B. Enzymatische Assays, anwenden lässt. Sie findet allerdings die Grenze ihrer Anwendbarkeit in den echten biologischen Tests, wie z.B. Sterilität.

Eine OOS-Untersuchung wird von der FDA Guidance in zwei Phasen eingeteilt: In Phase I untersuchen der Analytiker und sein Laborleiter das OOS-Ergebnis im Labor und in Phase II erweitert die QS die Untersuchung auf die Produktion und andere Bereiche. In dieser Phase können zusätzliche Tests durchgeführt werden, zu denen auch die Wiederholungsprüfungen gehören. Diese Prüfungen sind im Hinblick auf das Testing-into-Compliance besonders kritisch.

Eine wichtige Aufgabe einer QS-Organisation ist es daher, den Bereich der Qualitätskontrolle dahingehend zu unterstützen, das Testing-into-Compliance in den Laboren zu verhindern. Ursprünglich wird unter diesem Begriff das wiederholte, unkontrollierte Prüfen einer Probe bis zum Vorliegen eines spezifikationskonformen Ergebnisses unter Verwerfen der OOS-Ergebnisse verstanden.

Von dieser sehr kruden Form des Testing-into-Compliance dürfte die Pharmaindustrie generell Lichtjahre entfernt sein. Dennoch sieht sich der verantwortungsvolle Leiter einer Qualitätsorganisation, der seine OOS-SOP im Wortlaut der FDA Guidance for Industry erstellt hat, evtl. genau diesem Vorwurf des Testing-into-Compliance ausgesetzt. Dieser Sachverhalt ist in der FDA Guidance selbst begründet, die, trotz langjähriger Entwicklungs- und Vorbereitungszeit, viele entscheidende Begriffe und Prozeduren nicht klar genug definiert. Somit ergibt sich nach wie vor ein großer Raum für vielfältige Interpretationen, die je nach Firma, Aufsichtsbehörde, Investigator/Inspektor oder Berater sehr unterschiedlich ausfallen können.

Die im Folgenden dargelegte Vorgehensweise wird als eine der möglichen Interpretationen und Vorgehensweisen beschrieben, die aus dem Blickwinkel des Autors FDA-konform sind. Dabei wird davon ausgegangen, dass die Qualitätsorganisation in einen Laborbereich, die Qualitätskontrolle und der davon unabhängige Bereich, die QS, gegliedert ist.

## 2. OOS-Ergebnis

Wie im Rahmen dieser Vorgehensweise OOS-Ergebnisse behandelt werden, wird in den vom Autor gewählten drei Schritten *Identifikation*, *Untersuchung* und *Bewertung* dargestellt. Dabei soll die Rolle der QS für die erfolgreiche Untersuchung eines OOS-Ergebnisses besonders hervorgehoben werden.

zifikation bei der Freigabe. Somit kommt es zwangsläufig öfter zu sog. „Borderline-Chargen“. Eine Diskussion darüber im Unterausschuss „Konventionelle Wirkstoffe und Qualität“ des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa) im Oktober 2007 unterstützte mehrheitlich die Meinung, dass Doppelbestimmungen aus einer Probenaufbereitung gemittelt werden können, diese Mittelwerte jedoch alle innerhalb der Spezifikation liegen müssen, um daraus den Gehaltsmittelwert der Charge zu berechnen.

„Ausreißertests“ sind prinzipiell kritisch zu betrachten und bedürfen einer statistisch signifikanten Beurteilung, z. B. bei biologischen Gehaltsbestimmungen. Bei validierten physikalisch-chemischen Methoden mit kleiner Varianz bzw. bei der Beurteilung von Gleichförmigkeit ist dieser Test nicht anwendbar.

Falls retrospektive Daten anderer Chargen mit in die Bewertung einfließen sollen, sind Daten von bis zu zehn Chargen nicht ausreichend, da damit nur eine ca. 90%ige Validität des Prozesses belegbar ist.

## 2. Europäische Anforderungen

In Europa und Deutschland sind eine Reihe von Leitlinien, Regelwerken und Anweisungen bzgl. des Vorgehens bei OOS-Ergebnissen in Kraft. Die Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten (ZLG) hat unter der Dokumentennummer 17110601 eine Verfahrensanweisung für offizielle Arzneimitteluntersuchungsstellen zum „Umgang mit Ergebnissen: Bewertung und Bericht sowie Ergebnisse außerhalb der Spezifikation (OOS[Out-of-Specification]-Results)“ verabschiedet. Dieses Dokument aus dem Jahr 2001 ist nicht mehr im QS-Handbuch der ZLG aufgeführt. Sie bezieht sich darin inhaltlich voll auf ein Committee Document des „European Network of Official Medicines Control Laboratories (OMCL)“ des Jahres 2000. Hierin wird im Wesentlichen auf die bereits oben beschriebenen Punkte (s. Barr-Urteil) zurückgegriffen, wobei schwerpunktmäßig auf die Qualität der analytischen Methoden, z. B. Genauigkeit, Wiederholbarkeit, bei der Bewertung eingegangen wird.

Im Aide-Mémoire „Inspection of Pharmaceutical Quality Control Laboratories“ PIC/S (September 2007) werden unter 9.2 und 9.3 die Punkte und Fragen aufgelistet, die Inspektoren im Zusammenhang mit OOS-Untersuchungen und den jeweiligen Verantwortlichkeiten behandeln.

Die wesentlichen Punkte seien hier genannt:

- Ist eine Standardarbeitsanweisung (SOP) in Kraft? Es wird erwartet, dass jedes OOS-Ereignis nach einem vorab festgelegten Prozedere untersucht wird.
- Wer trifft welche Entscheidungen im Rahmen der OOS-Bearbeitung und wer kann Ergebnisse für ungültig erklären? Es wird erwartet, dass eine klare Entscheidungskaskade bis hin zur Sachkundigen Person (QP) festgelegt ist.
- Welche Festlegungen gibt es für Retesting und Resampling? Wie bereits beschrieben, muss ein Retesting-Programm vorab beschrieben und von der verantwortlichen Person, z. B. dem Leiter der Qualitätskontrolle, genehmigt sein. Resampling wird sehr restriktiv gesehen und bedarf einer schlüssigen Begründung.

Nimmt man noch die Verantwortlichkeiten der Sachkundigen Person und des Leiters der Qualitätskontrolle aus den relevanten arzneimittelrechtlichen Regelwerken sowie die Verpflichtungen zur Meldung von OOS im Rahmen der jeweiligen „Ongoing“-Haltbarkeitsuntersuchungen dazu, dann ergibt sich ein im

Großen und Ganzen zu den USA vergleichbares System bei der Behandlung von OOS-Ergebnissen.

### 3. Maßnahmen bei einem bestätigten OOS-Ergebnis

Ist das OOS-Ergebnis nicht auf einen Laborfehler zurückzuführen, sondern chargen- oder produktbezogen, so müssen unverzüglich weitere Aktivitäten (Abb. 1) in Angriff genommen werden.

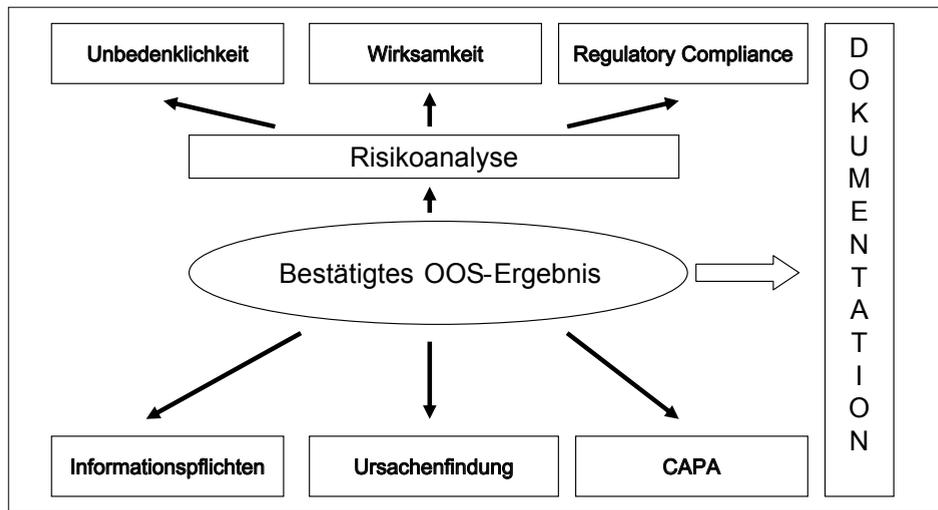


Abb. 1. Themen und Maßnahmen, mit denen man sich bei einem bestätigten OOS-Ergebnis auseinandersetzen muss.

### 4. Risikobewertung bezüglich der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit

Wesentlich ist eine sofortige Risikoanalyse, um die Dringlichkeit der Maßnahmen beurteilen zu können. Im Vordergrund steht der Schutz des Patienten und damit eine Risikobewertung bzgl. der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit. Kann ein Risiko nicht ganz eindeutig und offensichtlich ausgeschlossen werden, so ist in jedem Fall der Stufenplanbeauftragte – und ggf. auch die medizinisch-wissenschaftliche Abteilung – in den Entscheidungsprozess miteinzubeziehen.

Das Risiko einer Wirksamkeitsveränderung ist z.B. bei Abweichungen vom Gehalt, des Zerfalls, der Freisetzung oder der Fine-Particle-Dose bei Inhalern gegeben, d.h. bei Parametern, die einen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit haben können. Dies gilt auch bei verschlechterter Anwendbarkeit (Funktionalität) der Darreichungsform, v.a. wenn dies durch den Patienten nicht offensichtlich erkennbar ist. Die Unbedenklichkeit kann z.B. durch Abbauprodukte, die Verschlechterung der konservierenden Wirkung und mikrobielle Verunreinigungen in Frage gestellt werden.

Risiken, die sich in Klasse 1 oder 2 der EU-Klassifizierung (EU-Rapid-Alert-System) einstufen lassen, erfordern Sofortmaßnahmen, z.B. die Information der Behörden, Rückruf usw., auch wenn die Ursachen für das OOS-Ereignis noch nicht geklärt sind.

## 5. Risikobewertung bezüglich der Regulatory Compliance

Ein OOS-Ergebnis bei Haltbarkeitsuntersuchungen muss nicht zwingend die „Regulatory Compliance“ berühren. So können OOS-Ergebnisse bei „intermediate conditions“ oder „accelerate conditions“ keine regulatorische Relevanz haben, wenn das Produkt im Markt mit den relevanten Lagerungs- und Transportbedingungen gekennzeichnet ist. Ist die „Regulatory Compliance“ jedoch tangiert, müssen Maßnahmen eingeleitet werden, um sie wieder herzustellen. Die getroffenen Corrective Actions/Preventive Actions (CAPA) erfordern i. d. R. ein Änderungsverfahren bzgl. der Zulassungsdokumentation, wie z. B. Spezifikationsänderungen, Änderung der Laufzeit, Änderung der Formulierung oder des Primärpackmittels usw. Solche Änderungsmeldungen können gerade bei multinationalen Zulassungen einige Zeit dauern. Hier sollte der Arzneimittelsicherheit und dem Schutz des eigenen Unternehmens (Produkthaftung!) Vorrang gegenüber formalen, regulatorischen Anforderungen gegeben werden, d.h., die notwendigen Änderungen sollten sofort – mit Information an die zuständige Überwachungsbehörde – umgesetzt werden, ohne auf die formale Zustimmung der Zulassungsbehörden zu warten.

## 6. Informationspflichten

Ein bestätigtes OOS-Ergebnis bei im Verkehr befindlichen Produkten setzt eine nicht zu unterschätzende Informationsmaschinerie in Gang. Es bestehen interne und externe Informationspflichten.

Intern müssen sie gegenüber der Produktion, dem Stufenplanbeauftragten, der Qualitätssicherung und ggf. dem Informationsbeauftragten, dem Marketing, dem Vertrieb und dem Außendienst sowie der Rechtsabteilung geleistet werden.

Extern bestehen sie gegenüber der zuständigen Aufsichtsbehörde und dem Kunden (bei Auftragsfertigung).

Die Informationen, die an externe Kontakte weitergeleitet werden müssen, sollten mindestens Folgendes beinhalten:

- Art der „Non-Compliance“
- Betroffene Produkte bzw. Chargen
- Herstell- und Verfalldatum der Chargen
- Auslieferungsdaten (auch international) sowie Lagerbestand
- Risikobewertung
- Geplante Maßnahmen inkl. der geplanten Zeiträume

Beim Informieren der zuständigen Behörde ist es sinnvoll, die Vorlagen zu „Rapid Alert: Notification of a Quality Defect“ bzw. den „Datenerhebungsbogen“ mitzuverwenden. Diese Formulare sind im Internet auf den Webseiten der Behörden abrufbar. Äußerst hilfreich ist die Verfahrensanweisung 12110103 der ZLG: Auf den ersten vier Seiten werden die Abläufe und Maßnahmen beschrieben. Unter den ausführlichen Anlagen, die primär den Behörden dienen, befindet sich auch der oben zitierte Datenerhebungsbogen. Interessant ist in diesem Zusammenhang auch das ZLG-Dokument VAW 12110303 (Bewertung von Fehlern und Mängeln).

Da ein bestätigtes OOS-Ergebnis i. d. R. eine gewisse Panik im Unternehmen hervorruft, sind gut strukturierte, verständliche und v.a. auch kommunizierte SOPs äußerst hilfreich. Sie schaffen Vertrauen in die Abläufe; Anrufe und

- [38] Agalloco J. et al. Choosing technologies for aseptic filling. "Back to the future, forward to the past?" Pharm Engng. 2007;27(1):8–16.
- [39] Sandle T. Isolators in international GMP guidelines. Clean Air and Containment Review issue 10; Apr. 2012. S. 21–3.
- [40] Schicht HH. Neufassung des Anhangs 1 zur Herstellung steriler Arzneimittel im GMP-Leitfaden der Europäischen Union. Swiss Contamination Control. 1997;10(5):5–10.
- [41] PIC/S PI 014-3. Isolators used for aseptic processing and sterility testing. Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme PIC/S, Pharmaceutical Inspection Convention PIC, Genf; 25. Sep. 2007.
- [42] Design and validation of isolator systems for the manufacturing and testing of health-care products. PDA J Pharm Sci Technol. 2001 Sep-Oct;55(5 Suppl TR34):i-iv, 1–23.
- [43] DIN EN ISO 14644-7. Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche – Teil 7: SD-Module (Reinlufthauben, Handschuhboxen, Isolatoren und Minienvironments). Berlin: Beuth; Jan. 2005.
- [44] VDI 2083 Blatt 16.1. Reinraumtechnik – Barriersysteme (Isolatoren, Mini-Environments, Reinraummodule) – Wirksamkeit und Zertifizierung. Berlin: Beuth; Aug. 2010.
- [45] Lysfjord J. Using RABS and isolators in pharmaceutical applications. CleanRooms. 2008;21(1):24–6.
- [46] Lysfjord J. The ISPE RABS definition – an introduction. Pharm Engng. 2005;27(11/12):116–7.
- [47] Restricted Access Barrier Systems (RABS) – Definition, classification, specification, and use for aseptic and related processing. PHSS Technical Monograph no. 15. Pharmaceutical and Healthcare Society PHSS, Swindon/UK; 2011.
- [48] Monographie 5.1.4. Mikrobiologische Qualität von nicht sterilen pharmazeutischen Zubereitungen und von Substanzen zur pharmazeutischen Verwendung. Ph. Eur. 7. Ausgabe, Grundwerk 2011; Band 1:815–6.
- [49] Pschyrembel Klinisches Wörterbuch, 265. Aufl. Berlin: Walter de Gruyter; 2014.
- [50] EudraLex, the rules governing medicinal products in the European Union – Vol. 4: EU guidelines to Good Manufacturing Practice for medicinal products for human and veterinary use, Kap. 3. Premises and equipment sowie Kap. 5: Production. European Commission, Brüssel; revidierte Fassung vom 13. Aug. 2014.
- [51] Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities. European Medicines Agency, London: Entwurf vom 8. Jan. 2013.
- [52] PIC/S PI 009-3. Aide mémoire – Inspection of utilities. Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme PIC/S, Pharmaceutical Inspection Convention PIC, Genf; 25. Sep. 2007.
- [53] Utilities used by the manufacturer of pharmaceuticals: A seminar held in Prague (Czech Republic) from 23 to 25 May 2001. Idem, ibid.; 2002.
- [54] Schicht HH. HVAC requirements and design concepts for facilities manufacturing non-sterile dosage forms. In: Utilities used by the manufacturer of pharmaceuticals: A seminar held in Prague (Czech Republic) from 23 to 25 May 2001. Idem, ibid.; 2002. S. 187–206.
- [55] VDI 6022 Blatt 1. Raumluftechnik, Raumlufqualität – Hygiene-Anforderungen an raumluftechnische Anlagen und Geräte. Berlin: Beuth; Jul. 2011.
- [56] Annex 5: WHO guidelines on good manufacturing practices for heating, ventilating and air-conditioning systems for non-sterile pharmaceutical dosage forms. In: WHO Technical Report Series no. 961. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, 45<sup>th</sup> report. World Health Organization WHO, Genf; Mai 2011. S. 215–60.
- [57] Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Nationale Agentur für das gesundheitliche Überwachungswesen). Guia de qualidade para sistemas de tratamento de ar e monito-

- ramento ambiental na indústria farmacêutica (Qualitätsrichtlinie für Luftbehandlungssysteme und ihre Überwachung in der pharmazeutischen Industrie). Brasília; 2013.
- [58] Annex 3: WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products containing hazardous substances. In: WHO Technical Report Series no. 957: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, 44<sup>th</sup> report. World Health Organization WHO, Genf; Mai 2010. S. 192–208.
- [59] BGI 5151. Sicheres Arbeiten in der pharmazeutischen Industrie. Berufsgenossenschaft Rohstoffe und chemische Industrie (Hrsg.). Heidelberg: Jedermann; Jan. 2012.
- [60] Jost M et al. Sicherer Umgang mit Zytostatika, 8. Aufl. Schweizerische Unfallversicherungsanstalt SUVA, Luzern; Feb. 2011.
- [61] NIH Guidelines for research involving recombinant DNA molecules. National Institutes of Health NIH, Bethesda MD/USA; Sep. 2009.
- [62] Koller M et al. Factsheet Schweizer Grenzwerte am Arbeitsplatz. Schweizerische Unfallversicherungsanstalt SUVA, Luzern; Jan. 2013.
- [63] Bässler HJ, Lehmann F. Containment technology, Kap. 4.3: Bag-in, bag-out filters. Berlin: Springer; 2013. S. 64–6.
- [64] Direktive 2002/91/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 2002 über die Gesamtenergieeffizienz von Gebäuden – EPBD (Energy Performance of Buildings Directive), geändert am 22. Okt. 2008 (Abl EU, 2008, No. L311: 1–54).
- [65] Energieeinsparungsverordnung EnEV. Neufassung. Gültig ab 1. Mai 2014. Bundesgesetzblatt Jg. 2013 Teil I Nr. 67, Bonn; 21. Nov. 2013.
- [66] Verordnung zu den Energiesparvorschriften des Energiegesetzes (Energiesparverordnung ESpaV). Erlassen vom Regierungsrat des Kantons Aargau vom 5. Nov. 2008.
- [67] VDI 2083 Blatt 4.2. Reinraumtechnik – Energieeffizienz. Berlin: Beuth; Apr. 2011.
- [68] BS 8568. Cleanroom energy – Code of practice for improving energy efficiency in cleanrooms and clean air devices. British Standards Institution BSI, London; 2013.
- [69] Feddern J. Automation für den Reinraumbetrieb – Energieeffizienz. In: Gail L, Gommel U, Hortig HP (Hrsg.). Reinraumtechnik, 3. Aufl. Berlin: Springer; 2012. S. 750–6.
- [70] Sandle T, Raju Saghee M (Hrsg.). Cleanroom management in pharmaceuticals and healthcare. Euromed Communications, Passfield/UK; 2013.
- [71] Lenegan N, Thomsen U. Energy management and sustainable cleanrooms. In: Sandle T, Raju Saghee M (Hrsg.). Cleanroom management in pharmaceuticals and healthcare. Euromed Communications, Passfield/UK; 2013. S. 539–50.
- [72] Schicht HH. Air handling systems for the protection of pharmaceutical manufacturing processes – Energy-saving options. In: Sandle T, Raju Saghee M (Hrsg.). Cleanroom management in pharmaceuticals and healthcare. Euromed Communications, Passfield/UK; 2013. S. 101–3.
- [73] Montigny C et al. Reinraum-Regelwerke. Kap. 21. In: Gail L, Gommel U, Hortig HP (Hrsg.). Reinraumtechnik, 3. Aufl. Berlin: Springer; 2012. S. 763–92.
- [74] ISO 14698. Cleanrooms and associated controlled environments – Biocontamination control. International Organization for Standardization ISO, Genf (zur Zeit 2 Teile).
- [75] VDI 2083 Reinraumtechnik. Berlin: Beuth, (zurzeit 20 Blätter).
- [76] Wollstein T. Was tut sich in der Reinraumtechnik? Aktuelle Entwicklungen in der Regelsetzung beim VDI. ReinRaumTechnik 2014;16(3):22–5.
- [77] Recommended Practices: Contamination control. Institute for Environmental Sciences and Technology IEST, Arlington Heights IL/USA.
- [78] IEST-RP-CC003.4. Garment system considerations in cleanrooms and other controlled environments (4. Ausgabe). Idem, ibid.