

GMP- und reinraumgerechte Verpackungen – Grundlagen

Verpackung als Kontaminationsrisiko

Dr. Christoph Strubl • STRUBL KG, D Wendelstein

Korrespondenz: STRUBL KG, Richtweg 52, 90530 Wendelstein; **e-mail:** christoph.strubl@strubl.de

Zusammenfassung

Verpackung als Kontaminationsrisiko? Ja natürlich – und zwar dann, wenn die Verpackung unter niedrigeren Hygiene- und Reinraumbedingungen produziert wird als das zu verpackende Produkt. Dieser Beitrag vermittelt dem interessierten Quereinsteiger entsprechendes Grundlagenwissen.

In der Pharmazie und Medizintechnik ist die Herstellung in einem Reinraumumfeld zum Standard geworden. Nur damit können die hohen Anforderungen hinsichtlich Sauberkeit und Hygiene erfüllt werden. Das gilt für pharmazeutische Wirkstoffe und Chemikalien ebenso wie für Bauteile oder Verpackungen aus Kunststoff, Implantate, Instrumente, Pumpen, Schläuchen uvm. Damit die Produkte beim Transport nicht verschmutzen oder beschädigt werden, müssen diese vor Verlassen des Reinraums verpackt werden. Dazu kommen Verpackungen aus Kunststoff i. d. R. Folien, Schläuche, Beutel zum Einsatz. Diese Verpackungen können ein Kontaminationsrisiko für das Reinraumumfeld und das Produkt darstellen. Nur durch GMP-gerechte, reinraumtaugliche Verpackungen können diese Risiken eliminiert werden. Das führt jedoch einen Perspektivenwechsel herbei: Verpackungen werden vom reinen Kostenartikel zum qualitätsdeterminierenden Faktor. Daraus resultieren neue Anforderungen an die Prozessgestaltung und die Prozess- und Produktqualität beim Verpackungshersteller.

1. Einführung: Verpackungen – eine oft vernachlässigte Qualitätskomponente

In den letzten Jahren nimmt die Anzahl an Messen, Konferenzen und spezifischen Fachorganen im Umfeld der Themen GMP und Reinraum ständig zu [1]. Verursacht wird dieser Trend von der allgemein positiven wirtschaftlichen Entwicklung des Medizintechnik- und Pharmasektors. Aktuelle Studien prognostizieren für Pharmaverpackungen ein globales Marktwachstum um jährlich ca. 6,4 % bis zum Jahr 2017 [2]. Neben der steigenden Nachfrage ist ein wesentlicher Impulsgeber für diese Ent-

wicklung vor allem in den sich verschärfenden Regulationsanforderungen in den Branchen Pharma und Medizintechnik zu sehen. Inzwischen gibt es praktisch keinen Bereich in der Lieferantenumwelt der Endproduktehersteller, der sich nicht mit den gestiegenen Anforderungen auseinander setzen muss. Neu ist, dass dabei neben Rohstoffen, Investitionsgütern und Bauteilen zunehmend Verbrauchsprodukte und Hilfsprozesse in den Fokus rücken. Es wird deutlich, dass punktuelle Maßnahmen nicht ausreichend sind, sondern das GMP-Thema in der gesamten medizinischen Prozesskette von der Wirkstoffproduktion bis zur Medizinprodukteherstellung einen qua-

litätsdeterminierenden Einfluss besitzt. GMP-Anforderungen sind dabei nicht nur für das Produktionsumfeld relevant, sondern für alle Bereiche, die direkt oder indirekt die Qualität beeinflussen wie z. B. Personal, Dokumentation, Lieferanten und Lohnhersteller, Qualitätssicherungssysteme und Prozessplanung [3]. Zum Thema Verpackung formuliert der GMP-Leitfaden unmissverständlich: „Dem Einkauf, der Handhabung und der Kontrolle des primären und bedruckten Verpackungsmaterials sollte genauso viel Aufmerksamkeit gewidmet werden wie den Ausgangsstoffen.“ [4] Während man sich im Bereich der Endprodukt- bzw. Konsumverpackung intensiv mit Ver-

packungsfragen [5] beschäftigt, wird das Thema im B-2-B-Bereich der industriellen Wertschöpfungskette dagegen stellenweise komplett vernachlässigt. Im Folgenden soll gerade dieser Einsatzbereich von Verpackungen, insb. Kunststoff- bzw. Folienverpackungen beleuchtet werden. Es wird deutlich gemacht, dass Verpackungen auf allen Ebenen der industriellen Wertschöpfungskette zum Einsatz kommen und auf jeder Stufe den Status eines Primärpackmittels erlangen. Die damit verbundenen möglichen Risiken werden aufgezeigt und Anforderungen an eine GMP-gerechte Reinraumverpackung entwickelt.

2. Verpackungsfunktionen in der GMP- und Reinraumprozesskette

Ein besonderes Charakteristikum der pharmazeutischen und medizintechnischen Industrie ist das Denken in Wertschöpfungsketten [6]. Die Hersteller von Medizin- und pharmazeutischen Produkten sind als Inverkehrbringer verantwortlich für die Qualität ihrer Produkte. Die Verantwortung endet aber nicht an der eigenen Unternehmensgrenze, sondern es muss effektiv auf die Qualität der Lieferantenumwelt Einfluss genommen werden. Alle extern bezogenen Produkte müssen die für das Endprodukt adäquate Qualität aufweisen. Da im Rahmen der geltenden GMP-Richtlinien und Qualitätsmanagementsysteme die Lieferantenqualität ein erfolgskritischer Faktor ist, müssen die Hersteller höchste Sorgfalt bei der Lieferantenauswahl und -entwicklung an den Tag legen. Dies gewinnt besondere Bedeutung, wenn es sich um Produkte handelt, die in einem Reinraumumfeld hergestellt werden. Denn die Kosten für Installation und Betrieb einer Reinraumfertigung sind immens und demzufolge auch der wertmäßige Schaden bei Störungen.

Reinraumproduktion [7] findet sich in den verschiedensten Branchen z. B. Pharmazie, Medizinprodukte und

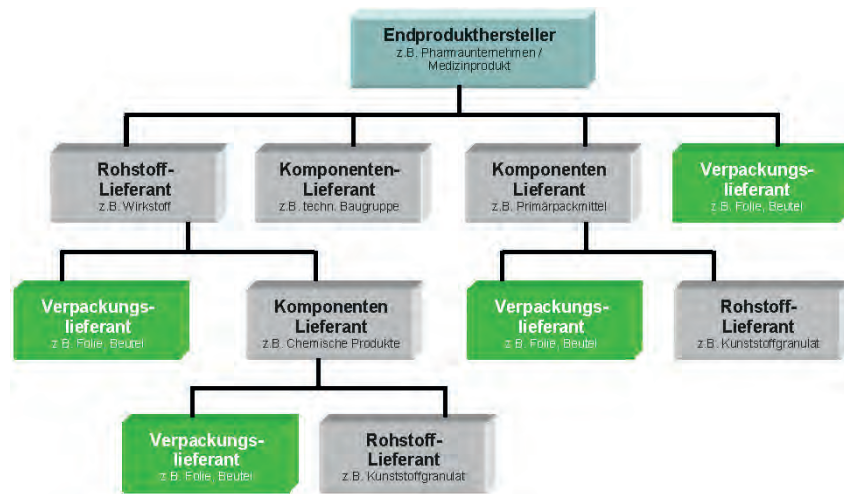


Abb. 1: Verpackung in der Reinraumprozesskette: In der Reinraumprozesskette ist die Gesamtheit aller innerbetrieblichen und unternehmensübergreifenden Reinraumprozesse einschließlich aller logistischen Prozesse vom Rohstoff bis zum fertigen Produkt zusammengefasst (Quelle alle: Strubl KG).

technik, Chemie, Lifescience, Healthcare, Food, Automotive, BioTech, (Mikro) Elektronik, Reinrauminfrastrukturprodukte (Investitions- und Gebrauchsgüter, Verbrauchsmaterialien). Im Reinraum hergestellte Produkte sind zum Beispiel pharmazeutische Wirkstoffe, Chemikalien, Impfstoffe, Implantate, Instrumente, Flaschen, Dosen, Verschlüsse, Hohlkörper, Bauteile aus Kunststoff / Metall / Glas, medizintechnische Komponenten, z. B. Pumpen / Filter / Federn, elektronische Bauteile, Textilien, Handschuhe u.v.m.

Folienverpackungen werden in der ganzen Reinraumprozesskette eingesetzt (vgl. Abb. 1). Alle Beteiligten, vom Rohstoff- über den Komponenten- oder Baugruppenhersteller bis zum Inverkehrbringer des Endproduktes, müssen einen Verpackungsprozess durchlaufen. Damit wird auch deutlich, dass Folienverpackungen aus der Perspektive des jeweiligen Produktes auf jeder Stufe der Reinraumprozesskette den Status eines „Primärpackmittels“ erlangt. In jeder Stufe ist die Verpackung direkt produktberührend und wird i. d. R. in einem GMP- bzw. Reinraumumfeld eingesetzt und muß originäre Funktionen erfüllen: Schutzfunktion (Primär- und Sekundärverpackungen), Transportfunk-

tion (Handling der Produkte im Reinraum) und Informationsfunktion (Identifikation, Qualitätsstatus) [8].

3. Risikoanalyse Verpackung

Die Risikoanalyse wird inzwischen in verschiedensten Normen- und Regelwerken gefordert und hat sich als effizientes Instrument zur Identifikation und Beherrschung von Risiken bewährt [9]. Dabei können je nach Anwendungsfall verschiedenste Methoden und Techniken zur Unterstützung herangezogen werden. Mit Hilfe der bewährten Fischgrät-Diagramm-Technik (vgl. Abb. 2) [10] sind z. B. die Faktoren Rohstoffe und Materialien, Personal und Organisation, Informationen und Daten, Prozesstechnik und Prozessmedien systematisch zu analysieren. Als typische Kontaminationsquellen werden dann z. B. Mikroorganismen in der Raumluft, Schmutzquellen im Fertigungsprozess, Partikeleinbringung und Bioburden durch das Personal, nicht reinraumgerechte Verbrauchsmaterialien und Medien (Luft, Wasser, Reinigungschemikalien), Partikelerzeugung durch Abrieb als mögliche Ursachen identifiziert. Und die Kontaminationsquelle Verpackung? [11] Eine systematische

Analyse identifiziert vier Risikofaktoren (vgl. Abb. 3):

a. Rohstoff-Risiken

Diese Risikogruppe wird vor allem von Migrationsprozessen zwischen der produktberührenden Verpackung und dem Produkt bestimmt. [12] Daher ist auf die Qualität und die Eigenschaften der verarbeiteten Rohstoffe zu achten. Um eine bessere Verarbeitbarkeit der Materialien zu ermöglichen, werden gerade die für Kunststoffverpackungen verwendeten Rohstoffe mit Additiven ausgestattet. Damit die gewünschten Materialeigenschaften erzielt werden migrieren die Additive an die Oberflächen und sind damit produktberührend. Diese Thematik muss gemeinsam mit dem Kunden für den spezifischen Anwendungsfall geprüft werden. Weiterhin sind die Konformitätsanforderungen an die eingesetzten Rohstoffe zwingend festzulegen, also z.B. Lebensmittelkonformität [13] und EU- bzw. US-Pharmacopoeikonformität [14].

b. Prozess-Risiken

Das Einschleusen von Materialien, Teilen oder Baugruppen in GMP- bzw. Reinraumzonen birgt natürlich dann Kontaminationsrisiken wenn diese Materialien einen nicht adäquaten Reinheitsstatus aufweisen. Sichtbare, mit bloßem Auge identifizierbare Partikel auf der Oberfläche dürfen keinesfalls eingeschleust werden. In Abb. 1 wurde deutlich gemacht, dass dies alle Stufen der Reinraumprozesskette betrifft. Alle einzuschleusenden Produkte müssen reinraumgerecht verpackt sein. Partikelbehaftete Verpackungen kontaminieren einerseits das Produkt und andererseits den Reinraum. Und das alles gilt auch für Verpackungsmaterial das im Reinraum verwendet wird, indem die im Reinraum hergestellten Produkte darin verpackt werden. Nicht reinraumtaugliches Verpackungsmaterial kann Produkt- und Prozesskontamination verursachen.

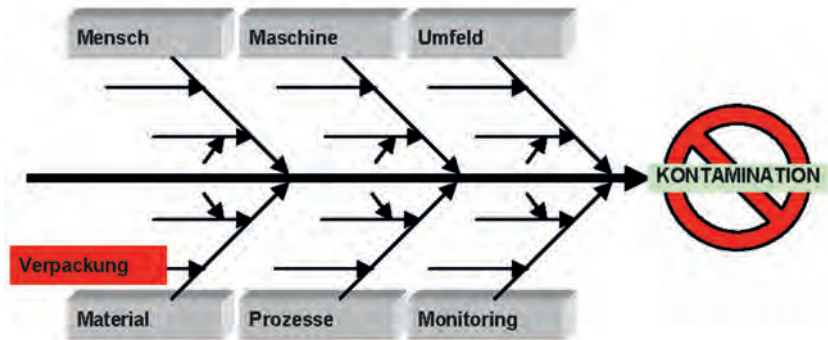


Abb. 2: Identifikation des Risikofaktors Verpackung.

c. Logistik-Risiken

Ein wichtiger Risikopunkt ist auch immer wieder der Prozess des Ein- und Ausschleusen in die kontrollierten Reinraumzonen. Die Lösung kann nur in einer Mehrfachverpackung der einzuschleusenden Produkte bestehen. Die Reinraumkaskade bestimmt dabei die Anzahl der notwendigen Umverpackungen. Bei einer Schleusenstufe genügt i. d. R. eine oder zwei Umverpackungen, die dann schrittweise in den niedrigeren Reinraumklassen entfernt werden können und am Ende wird die saubere Verpackung ohne Umverpackung in den Reinraum eingeschleust. Und das gilt für das Einschleusen von Verpackungsmaterial in den Reinraum gleichermaßen: die „Verpackung der Verpackung“ muss konsequenterweise den gleichen Anforderungen genügen.

d. Produkt-Risiken

Schließlich muss auf eine adäquate Produktqualität der Verpackungen geachtet werden. Hier geht es vor allem um technische Parameter wie z.B. Schweißnahtfestigkeit, Schweißnahtdichtigkeit, Schweißbarkeit. Denn was nützen alle organisatorischen Maßnahmen, wenn am Ende das reine Produkt in eine undichte Folie verpackt wird und dann in der Prozesskette kontaminiert wird.

Diese vier Risikogruppen müssen grundsätzlich beachtet und mit GMP- bzw. reinraumtauglichen Verpackungen beseitigt werden. Da eine Verpackung mit Standardqualität in diesem anspruchsvollen Anwendungskontext nicht mehr zum Einsatz kommen darf, muß ein adäquates Prozessumfeld beim Verpackungshersteller implementiert sein.



Abb. 3: Risikofaktoren Verpackung.

4. GMP-gerechte Reinraumverpackung als Lösung für Kontaminationsrisiken

GMP – „gute Herstellungspraxis“ – umfasst eine Vielzahl anerkannter Regeln für ein integriertes Qualitätsmanagementsystem, das weit über die etablierten Standards der DIN ISO 9001 hinausgeht. Es wurden unter diesem Oberbegriff verschiedenste produkt- bzw. branchen- bzw. anwendungsspezifische Leitfäden entwickelt:

- EG-Leitfaden der Guten Herstellungspraxis
- DIN 14644-1 Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche, ISO 14644-1 Klassifizierung der Luftreinheit
- DIN 14698 Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche – Bio-kontaminationskontrolle
- VDI 2083 Reinraumtechnik – Richtlinienfamilie mit 19 Blättern [15]
- DIN 15378 Primärverpackungen für Arzneimittel entsprechend GMP
- DIN EN ISO 22000 Managementsysteme für die Lebensmittelsicherheit – Anforderungen an Organisationen in der Lebensmittelkette
- BRC und IFS Guidelines

Ein GMP-System ist dadurch gekennzeichnet, dass es Qualität produziert und nicht erprüft. Daher müssen auf der Grundlage des GMP-Leitlinienkatalogs individuelle, auf den jeweiligen Herstellungsprozess angepasste „Standard-Operation-procedures“ (SOP) entwickelt werden, z. B. Spezifikationen für den Rohstoff- und Verpackungs- und Komponenteneinkauf oder Vorschriften, wie im Falle von Abweichungen zu verfahren ist oder Vorschriften zur Sicherung der Hygienestandards [16]. Im Kern geht es um die gleichrangige Betrachtung von Produkt und Prozess oder aus Qualitätsperspektive formuliert: um die Gleichrangigkeit der „Qualität des Gutes“ und der „Qualität des

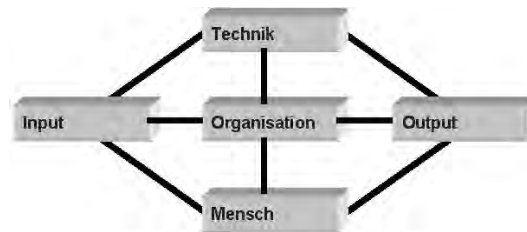


Abb. 4: Gestaltungsfaktoren eines GMP-Systems.

Prozesses“ [17]. Überträgt man diesen Blickwinkel auf die Produktgruppe Verpackungen gilt: [18]

- (Primär)Verpackung hat direkten Kontakt mit dem Produkt, da die Oberflächen von Produkt und Verpackung sich direkt berühren. Hier ist also die Wirkung von Stoffübergängen und Verunreinigungen der inneren Verpackungsoberfläche auf das Produkt zu analysieren.
- Verpackung wird im Reinraum verwendet, also z. B. werden Beutel aus einer Umverpackung genommen, diese Beutel werden geöffnet und mit den Produkten befüllt und anschließend verschlossen. Hier ist also die Wirkung von Verunreinigungen auf der Außenseite der Verpackung hinsichtlich des Kontaminationsrisikos für das Reinraumumfeld zu analysieren.
- Alle in einen Reinraum bzw. GMP-Bereich eingeschleusten Teile müssen zum Schutz vor Kontamination verpackt sein.

Dem Fraunhofer IPA ist uneingeschränkt zuzustimmen, wenn es feststellt, dass die in Reinräumen eingesetzten Produktionsanlagen, Betriebsmittel und Verbrauchsmaterialien erhebliche Kontaminationspotentiale darstellen und neben der Emission von Verunreinigungen gerade der direkte Produktkontakt kritisch ist [19]. Die Reinraumtauglichkeit wird also neben anderen technischen Kriterien zum maßgeblichen Qualitätskriterium für den Einsatz von Verpackungen in einem Reinraumumfeld. Gemäß der Definition des Fraunhofer IPA betrachtet die Reinraumtauglichkeit die luftgetragenen Partikelkonzentrationen um die

Tauglichkeit des Verbrauchsmaterials für eine spezifische Luftreinheitsklasse zu beurteilen [20].

Wann kann man aber von einer GMP- und reinraumgerechten Produktqualität sprechen? Während die ISO 14644 zwar

eine Reinraumklasse für Reinräume definiert, also eine „Prozessqualität“, kann daraus nicht logisch auf eine „Produktqualität“ geschlossen werden. Gleiches gilt für die Eigenschaft „Reinraumtauglichkeit“. Die häufig anzutreffenden Aussagen von Lieferanten von Verbrauchsmaterialien für den Reinraum – z. B. „das Produkt xyz hat die Reinraumklasse 5 nach ISO 14644-1“ – sind nämlich streng genommen falsch. Gegenstände besitzen keine Luftreinheitsklasse nach ISO 14644, sondern können bestenfalls für eine bestimmte Luftreinheitsklasse „geeignet“ sein. Hierfür hat das Fraunhofer IPA wichtige Grundlagenarbeit geleistet und verschiedene Indikatoren ausgewählt, wobei das Kriterium „Reinraumtauglichkeit“ ausschließlich die partikuläre Kontamination, die von Materialien und Werkstoffen verursacht werden, berücksichtigt.“ [21] Ein Reinraumumfeld erhöht aber zunächst die Wahrscheinlichkeit, dass ein darin hergestelltes Produkt a priori weniger Oberflächenkontamination aufweist als Vergleichsprodukte aus einem „normalen“ Produktionsumfeld. [22] Eine Reinraumproduktion ist demnach eine notwendige, aber noch nicht hinreichende Bedingung. Dazu müssen systematisch die Gestaltungsfaktoren [23] Input, Output, Personal, Technologie und Organisation auf GMP-Adäquanz überprüft und optimiert werden (vgl. Abb. 4 und das Beispiel in Abb. 5).

- Input: Auswahl adäquater Rohstoffe (FDA, EUPC, USPC) und Verbrauchs- / Gebrauchsmaterialien zum Betrieb der GMP-gerechten Reinraumproduktion
- Personal: Schulung und Personalentwicklung für die Anforderungen der GMP-gerechten Reinraumproduktion aber auch The-

men wie Reinraumbekleidung [24] und Personalhygiene sind zu bedenken.

- **Technologie:** adäquate Prozesstechnologien sowie die erforderliche Reinraumtechnik einschließlich der Qualifizierungs- und Validierungsprozesse [25]. Von zentraler Bedeutung ist die Definition einer Luftqualität hinsichtlich Partikel und mikrobiologische Kontamination [26].
- **Organisation:** Hierunter fallen alle Maßnahmen zur Gestaltung und Aufrechterhaltung von QS- und Managementsystemen z.B. Qualitätsmanagement [27], Hygienemanagement [28], Risikomanagement, aber auch die Dokumentations- und Monitoringsysteme [29] der gesamten Prozesskette.
- Die Implementierung einer GMP-gerechten Organisation ist ein permanenter Lernprozess für das Unternehmen und aller beteiligten Mitarbeiter und setzt vor allem eine entsprechende „GMP-Kultur“ voraus. [30] Aber es gibt keinen „one-best-way“, sondern es muss immer ein unternehmensspezifisches GMP-System entwickelt werden, das die Qualitäts- bzw. GMP/Reinraumanforderungen der Kunden mit den Produkt- und Prozessbedingungen in einen produktiven Einklang bringt. Ein GMP-Produktionsumfeld ist dafür natürlich eine notwendige Bedingung „GMP-Qualität“ zu produzieren und nicht erprüfbar (vgl. Produktbeispiele in Abb. 6).

Die Produktqualität sollte in Form einer Verpackungsspezifikation zwischen Verpackungshersteller und Kunden definiert werden. Hinweise zur Ausgestaltung finden sich im GMP-Leitfaden [31]:

- **Identifikation:** Artikelnummer, Zeichnungsnummer, Produktbeschreibung
- **Formate und Toleranzen**
- **Rohstoffe, Rohstoffeigenschaften und Konformitätsanforderungen**
- **Prozessbedingungen:** Reinraumklasse, Hygiene- und Bioburden, Monitoring



Abb. 5: GMP-gerechte Reinraumproduktion zur Herstellung von Kunststoffverpackungen.

- **Logistik:** Verpackung und Labeling, Lagerungsbedingungen, Lagerdauer
- **Qualitätssicherung:** Prüfpläne, Prüfmerkmale, Stichprobenumfang
- **Dokumente:** Zertifikate, Werksprüfzeugnisse
- **ergänzende individuelle Vereinbarungen** zwischen Kunde und Lieferant
- **zugelassener Lieferant**

5. Paradigmenwechsel Verpackung: Vom Kostentitel zur Qualitätsdeterminante

Für den jeweiligen Anwendungsfall ist sorgfältig zu prüfen, welche GMP- und Reinraumanforderungen die eingesetzte Verpackung tatsächlich erfüllen muss. Allzuoft ist festzustellen, dass

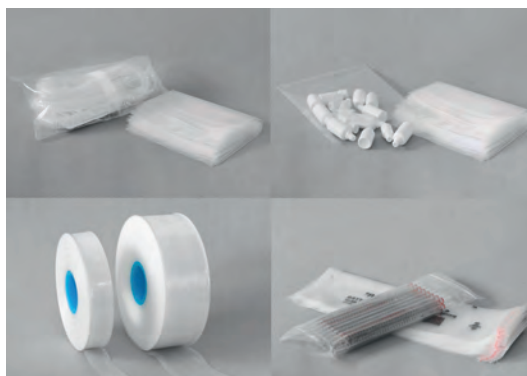


Abb. 6: Beispiele GMP- und reinraumgerechter Kunststoffverpackungen zur Verwendung für Beatmungssysteme, Kunststoff-Primärpackmittel, Implantate, Instrumente, Röhringlas.

gerade hinsichtlich dieses Anforderungsprofils seitens der abpackenden Industrie das Thema nicht hinreichend zu Ende gedacht wird. Typische Argumente gegen GMP- und reinraumgerechte Verpackungen sind z.B. „Das ist zu teuer und kann in der Kalkulation nicht abgebildet werden“, „Das ist nicht qualitätskritisch“, „Das wird von unseren Kunden nicht gefordert“. Natürlich ist das Kostenargument nicht von der

Hand zu weisen. Jeder der einen Reinraum betreibt, ist sich des hohen organisatorischen und technologischen Aufwands bewusst, der sich auch direkt in den Herstellkosten niederschlagen muss. Das ist aber zu punktuell gedacht. Bei einer Wirtschaftlichkeitsanalyse dieser Art dominieren stets die direkt kalkulierbaren Kostengrößen, also z.B. der Vergleich der Verpackungskosten für „Standardqualität“ und „Reinraumqualität“. Qualitative und somit nicht direkt quantifizierbare Faktoren müssen aber i.S.e. Systemwirtschaftlichkeitsbetrachtung gleichrangig beurteilt werden. [32] Solche qualitativen Einflussgrößen sind z.B. erhöhte Reinigungsaktivitäten durch von Verpackungen abgegebene Partikel, Produktschäden wg. Migration zwischen Verpackung und Produkt oder Prozessstörungen durch Kontamination des Reinraums. Macht man sich einmal die Mühe diese Faktoren hinsichtlich Ihrer Kostenwirkungen grundsätzlich zu bewerten wird man schnell zu einem anderen Ergebnis kommen und ggf. die Entscheidung revidieren.

6. Fazit

Zusammenfassend ist festzustellen: Die im Reinraum eingesetzten Verpackungen müssen die gleichen qualitativen Anforderungen erfüllen, wie das im Reinraum

hergestellte Produkt. Das Qualitätsniveau des Endproduktes definiert also die Qualitätsanforderungen an die in der Zulieferkette verwendeten Folien-Verpackungen. Das Reinraumqualitätsniveau der abpackenden Prozessstufe bestimmt die Anforderungen an das Produktionsumfeld beim Verpackungshersteller. Nur eine auf Basis von GMP-Prinzipien produzierte Folienverpackung aus einer kontrollierten Reinraumproduktion kann dazu beitragen, die von Verpackungen ausgehenden Kontaminationsrisiken zu vermeiden. Nur wenn alle Elemente und Materialien der Reinraumprozesskette, einschließlich Verpackungen, GMP-gerecht gestaltet sind kann gegenüber dem Kunden der Nachweis erbracht werden, dass durch die produktberührende Verpackung die Produktqualität erhalten bleibt.

Fachliteratur

- [1] Vgl. z.B. das Vorwort von Roy T. Fox in ReinRaumTechnik 1/2012 oder den Bericht über die Benediktbeurer Reinraumtage 2013 von Sposny, G.: Die Umgebung kontrollieren, in: Medplast 2013, S. 16 f. Ein besonderer Trend dabei ist die Konzeption der Kongressmesse die Aussteller und Fachvorträge zu einer fruchtbaren Symbiose bringt und einen praxisorientierten Gedankenaustausch zwischen Aussteller, Fachreferenten und Besucher ermöglicht.
- [2] Vgl. o.V. Phamaverpackungen: Variantenvielfalt nimmt zu, durchschnittliche Auftragsgröße sinkt, in: EUWID 28/2013 vom 12.07.2013 S. 1 f. Entsprechend schätzte UBM Canon – der Veranstalter der Fachmesse Medtec – Anfang 2012 ein Wachstum der deutschen Unternehmen von 5 Mrd. EUR auf über 20 Mrd. EUR in den letzten 10 Jahren (Vgl. Bischof, G: Fachmesse für Medizintechnik setzt Zeichen, in: ReinRaumTechnik 1/2012, S. 14)
- [3] Vgl. Büttner, C.: Reine Produktion, in: ReinRaumTechnik 2/2012 S. 12
- [4] Vgl. Leitfaden der guten Herstellungspraxis, Kapitel 5 Abschnitt „Verpackungsmaterial“
- [5] Vgl. die folgenden Definitionen gem. Glossar des Leitfadens der guten Herstellungspraxis, Glossar:
VERPACKUNG: Alle Arbeitsgänge, einschließlich Abfüllen und Kennzeichnen, die eine Bulkware durchlaufen muss, um zu einem Fertigprodukt zu werden.
VERPACKUNGSMATERIAL: Jedes für die Verpackung eines Arzneimittels verwendete Material, ausgenommen die für Transport oder Versand verwendete äußere Umhüllung. Je nachdem, ob das Verpackungsmaterial für einen direkten Kontakt mit dem Produkt vorgesehen ist oder nicht, wird es als primär oder sekundär bezeichnet.
- [6] Vgl. zu den Grundlagen des Denkens in Wertschöpfungsnetzwerken Osterloh, M.; Frost, J.: Prozessmanagement als Kernkompetenz – Wie Sie Business Reengineering strategisch nutzen können. Zürich 2003, Gabler (4., aktualisierte Auflage) sowie den Klassiker Hammer, M.; Champy, J.: Business Reengineering. Die Radikalkultur für das Unternehmen.; Frankfurt, New York; Campus-Verlag, 5. Aufl., 1995. Speziell für die Pharmaindustrie vgl. Ewers, C.; Mohr, J.: Exzellente Pharma Supply Chain, ECV 2010
- [7] Zu den Grundlagen der Reinraumtechnik vgl. verschiedene Standardwerke, z. B. Gail, L.; Hortig, H-P. (Hrsg.): Reinraumtechnik, Berlin 2012 oder Gail, L., Gommel, U.; Weißsieker H. (Hrsg.): Projektplanung Reinraumtechnik. VDE Verlag, 2009 oder Memmert, E.: Reinraumtechnik: Normen-Handbuch. Verlag Beuth, 2008
- [8] Zur umfassenden Auseinandersetzung mit dem Thema Verpackungen vgl. das RGV-Handbuch Verpackung, Erich Schmitt Verlag 2003
- [9] Vgl. Anhang C zur DIN ISO 15378 „Primärverpackungen für Arzneimittel entsprechend GMP“ und DIN 15593 „Verpackung – Hygiene bei Lebensmittelverpackungen“
- [10] Vgl. umfassend zu Inhalt und Methoden Pfeifer, T.; Schmitt, R.: Masing Handbuch Qualitätsmanagement, Carl Hanser Verlag, 2007
- [11] Zur auf die vorliegende Problemstellung durchaus übertragbare Bedeutung der Gefahrenanalyse aus dem Blickwinkel der Lebensmittelverpackung vgl. Kerstan, P.: Gefahrenanalyse. Mehrwert durch Professionalität, in: Austropack 1/2012 S. 16-19
- [12] Vgl. zu diesem Risikofaktor insb. Pyerin, M.: Prüfe, wer sich bindet Extractables & Leachables, in Austropack 1/2012 S. 30
- [13] Vgl. die EU Verordnung 10/2011 über Materialien und Gegenstände aus Kunststoff, die dazu bestimmt sind, mit Lebensmitteln in Berührung zu kommen.
- [14] European Pharmacopoeia, hrsg. vom EDQM Council of Europe
- [15] Vgl. den Überblick bei Wollstein, Th.: Nach wie vor aktuell. Neues aus dem VDI-Fachausschuss Reinraumtechnik, in: ReinRaumTechnik 3/2012 S. 32-34
- [16] Vgl. Schneppe, Th., Müller, R.H. Qualitätsmanagement und Validierung in der pharmazeutischen Praxis, Aulendorf 2003
- [17] Vgl. Dögl, R.: Strategisches Qualitätsmanagement im Industriebetrieb, Göttingen 1986
- [18] Das Thema Verpackung in der Pharmazie wird umfassend behandelt in: Rimkus, F.; Stieneker, F.: Pharmazeutische Packmittel, ECV 2013
- [19] Vgl. Bürger, F.: Fraunhofer TESTED DEVICE in: TechnoPharm 3(2013)1, S. 14-15
- [20] Vgl. Gommel, U.; Bürger, F.; Keller, M.: Reinraum- und Reinheitstauglichkeit – Begriffe, Testverfahren, Prüfungen, in: Gail, L. et al. (Hrsg.): Reinraumtechnik, Berlin Springer 2012, S. 581 – 621, S. 592 f.
- [21] Kutter, K.: Die Berücksichtigung der Reinraum- und Reinheitstauglichkeit bei der prozessspezifischen Auswahl von Reinraumböden, in TechnoPharm 3(2103) 1, S. 16-19
- [22] Verbrauchsmaterialien in der Reinen Fertigung, in: Reinraum online, 07/2013, S. 5.
- [23] Vgl. die detaillierten Ausführungen dieser Gestaltungsfaktoren bei Strubl, C. Systemgestaltungsprinzipien, Göttingen 1993
- [24] Vgl. Schad, M.: Sauber und Rein !, in: ReinRaumTechnik 1/2012, S. 40-41 und Moschner, C.: Funktionalität und Tragekomfort, in ReinRaumTechnik 1/2012, S. 36-38
- [25] Vgl. Dittel, G.; Uhl, Ch: Die Qualifizierung von Reinräumen, Teil 1 in: Reinraumtechnik 3/2012 S. 27-29, Teil 2 in: Reinraumtechnik 4/2012 S. 34-35, Teil 3 in: Reinraumtechnik 5/2012 S. 43-45, Teil 4 in: Reinraumtechnik 1/2013 S. 17-19
- [26] VDMA 15390 Druckluftqualität – Liste empfohlener Reinheitsklassen gemäß ISO 8573-1
- [27] Vgl. Pfeifer, T.; Schmitt, R.: Masing Handbuch Qualitätsmanagement, Carl Hanser Verlag, 2007
- [28] Vgl. Hennlich W.: Hygienrisiken durch mikrobielle Kontaminationen, in: Foodhygiene & Qualität Praxis, Ausgabe 3/2011. S. 16-18
- [29] Vgl. Schneppe, Th.; Müller, R.H.: Qualitätsmanagement und Validierung, ECV 2003 und Ciccone, V: Was sagt die Richtlinie in: ReinRaumTechnik 1/2012, S. 32-34
- [30] Zum Komplex des "organizational learning" vgl. vor allem Senge, P.: The fifth discipline, Random House 2006. Lernen als Erfolgsfaktor ist auch ein wichtiger Bestandteil der Lean Management Philosophie, vgl. dazu Pfeiffer, W.; Weiß, E.: Lean Management, 2. Auflage, Berlin 1994
- [31] GMP-Leitfaden Kapitel 4.1.
- [32] Pfeiffer, W.; Weiß, E.; Strubl, C.; Küssner, M.: Systemwirtschaftlichkeit, 2. Auflage, Göttingern 1999



STRUBL

Kunststoffverpackungen • Plug & Pack-Systeme

Plug & Pack Verpackungssystem

Individuelle Lösungen für alle Verpackungsprobleme



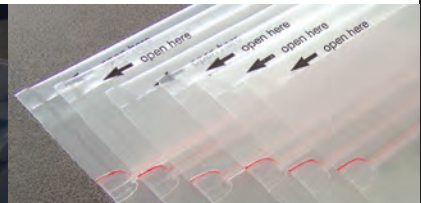
Medline

Beutel für Sterilisationsanwendungen



Functionline

Beutel für kostengünstige Funktionsverpackungen



Zipline

wiederverschließbare Beutel

- ▶ automatische Folienverpackung zu niedrigen Kosten
- ▶ minimale Rüstzeiten (<30 s) => maximale Flexibilität
- ▶ für Klein- und Großserien, halb- und vollautomatisch
- ▶ mit In-line Druck für variable Artikeldaten in 360 DPI



Strubl KG, Richtweg 52, D-90530 Wendelstein, Tel.: +49 (0) 9129-90350
Fax: +49 (0) 9129-903549, Email: strubl@strubl.de, Internet: www.strubl.de



Kunststoffverpackungen • Plug & Pack-Systeme

www.reinraumverpackungen.de Folien und Beutel für den Reinraum

“Wir verstehen REINRAUM...”

► Primär- und Sekundärverpackungen

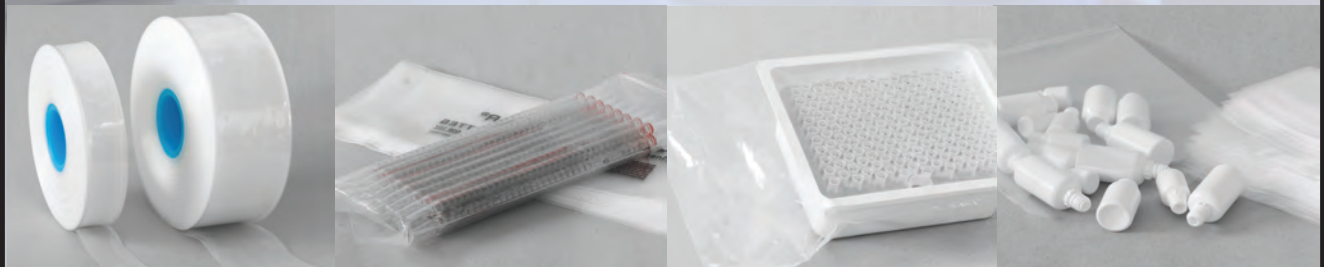
Folien, Schläuche, Beutel, Säcke
und Spezialprodukte

Pharma, Medizintechnik, Chemie, Automotive

► Reinraumproduktion ISO Class 7

GMP-Qualität, ISO 9001, Hygienemanagement

Schutz vor Kontamination in der Reinraum-Prozesskette



Strubl KG, Richtweg 52, D-90530 Wendelstein, Tel.: +49 (0) 9129-90350
Fax: +49 (0) 9129-903549, Email: strubl@strubl.de, Internet: www.strubl.de