

SWISS

PHARMA

Mikrobiologie
Biofilme
Mepha AG, Aesch BL
Pharma-Apparatebau
Apaco AG, Grellingen BL

Swiss Journal for
the Pharmaceutical
Industry

Schweizerische
Zeitschrift für die
pharmazeutische
Industrie

Revue suisse
pour l'industrie
pharmaceutique

Rivista svizzera
per l'industria
farmaceutica



new modular system

SKAN AG
Binningerstrasse 116
CH-4123 Allschwil
T +41 61 485 44 44
F +41 61 485 44 45
info@skan.ch
www.skan.ch

Don't give contagions a chance!

SKAN PSI-M for QC lab,
pharmaceutical production and pharmacies.

4/10

Together always one step ahead



VERLAG DR. FELIX WÜST AG

In der Hinterzelg 4 • CH-8700 Küsnacht ZH
Telefax 0041 (0)44 918 29 70 • felixwuest@bluewin.ch

Verlagsprogramm

(Stand 1. Januar 2010)

A. Als abonnierte Zeitschrift erscheinender Titel

Auch als Sonderheft (für Firmen, Verbände, Institutionen usw.) möglich

SWISS PHARMA

Schweizerische Zeitschrift für die pharmazeutische Industrie
Revue suisse pour l'industrie pharmaceutique
Rivista svizzera per l'industria farmaceutica

B. In unregelmässigen Abständen als Sonderhefte

(für Firmen, Verbände usw.) aufgelegte Titel (keine Abonnemente)

Die hiernach aufgeführten Zeitschriften sind keine Periodika; sie können demnach nicht abonniert werden. Die einzelnen Ausgaben erscheinen in unregelmässigen Abständen im Auftrag von Firmen, Verbänden, Institutionen («Corporate Publishing») oder als Spezialausgaben des Verlags im Vorfeld besonderer Veranstaltungen.

SWISS BIOTECH

Schweizerische Zeitschrift für Biotechnologie
Revue suisse de biotechnologie
Rivista svizzera di biotecnologia

SWISS MED

Schweizerische Zeitschrift für Medizin und medizinische Technik
Revue suisse de médecine et de technique médicale
Rivista svizzera di medicina e tecnica medica

SWISS DENT

Schweizerische Zeitschrift für orale Präventiv- und Kurativmedizin
Revue suisse d'Odontostomatologie préventive et thérapeutique
Rivista svizzera di Odontologia e Stomatologia preventiva e terapeutica

SWISS VET

Schweizerische Zeitschrift für Veterinärmedizin
Revue suisse de médecine vétérinaire
Rivista svizzera di medicina veterinaria

SWISS FOOD

Schweizerische Zeitschrift für die Nahrungsmittelindustrie
Revue suisse pour l'industrie alimentaire
Rivista svizzera per l'industria alimentare

SWISS CHEM

Schweizerische Zeitschrift für die chemische Industrie
Revue suisse pour l'industrie chimique
Rivista svizzera per l'industria chimica

SWISS CONTAMINATION CONTROL

Schweizerische Zeitschrift für Reinraumtechnik
Revue suisse pour la prévention de la contamination
Rivista svizzera per il controllo della contaminazione ambientale

SWISS MATERIALS

Schweizerische Zeitschrift für Materialtechnik
Revue suisse pour la technique des matériaux
Rivista svizzera per la tecnica dei materiali

INHALT

IMPRESSUM **US3**

MEPHA AG PRODUKTION TECHNISCHER DIENST ENGINEERING **3**

60 Jahre Mepha AG, Aesch BL – Erfahrung, hochspezialisierte Produktion und eine innovative Galenik machten das Unternehmen zum führenden Generikahersteller in der Schweiz. Technischer Dienst und Engineering gewährleisten den sicheren Ablauf der Produktion.

– *Gespräch mit Heidrun Schwesig, Leiterin Technischer Dienst/Engineering, Mepha AG, Aesch BL*

NEWS

Neuer Professor für Pharmazeutische Technologie an der Universität Basel: Der Universitätsrat hat Prof. Jörg Huwyler zum Ordinarius für Pharmazeutische Technologie gewählt **9**

In these times of recession, the pharmaceutical industry is an important pillar for the economy **10**

IFAS 2010 als Drehscheibe der Medizinalbranche **11**

MIKROBIOLOGIE BIOFILME **13**

Mikrobiologie in der Zahnmedizin, Medizin und Pharmaindustrie: Das Thema «Biofilme» erfordert ein Umdenken! Keine «Palastrevolution» für das Fach Dentalhygiene – aber noch mehr Verantwortung bei der Beratung der Patientinnen und Patienten

– *Gespräch mit Prof. em. Dr. Bernhard Guggenheim, Institut für Orale Biologie, Zahnmedizinisches Zentrum der Universität Zürich, Zürich*

PHARMA-APPARATEBAU GMP MANAGEMENT **21**

Vom klassischen Apparatebauer zum Spezialisten in der Fertigung von Pharma-Apparaten

Es bestehen wesentliche Unterschiede beim Design, den Fertigungs-Methoden und bei der Dokumentation

– *Andreas Hänggi, Delegierter des Verwaltungsrates und Geschäftsführer, Apaco AG, Grellingen BL*

TITELBILD

new modular system

SKAN AG
Binningerstrasse 116
CH-4123 Allschwil
T +41 61 485 44 44
F +41 61 485 44 45
info@skan.ch
www.skan.ch

Don't give contagions a chance!
SKAN PSI-M for QC lab,
pharmaceutical production and pharmacies.

Together always one step ahead

Pharmaceutical
isolator systems
for aseptic / toxic process
in laboratory and production

An isolator is a process.
We take on responsibility
for the entire process.

SKAN AG
Binningerstrasse 116
CH-4123 Allschwil
T +41 61 485 44 44
info@skan.ch
www.skan.ch

Preis. Werte. Technik.

Das neue Blister Express Center 300.



Bereits ab 650.000 Euro erhalten Sie das neue Mitglied der Blister Express Center-Familie: ein hoch flexibles, sofort einsatzbereites und kompaktes System aus Blistermaschine und Kartonierer in bewährter Uhlmann-Qualität für Solida-Chargen zwischen 10.000 und 70.000 Packungen. Zuführung, Farbkamerasystem, Prospektfalzer und Formatsatz inklusive.

Das einbahnige Blister Express Center 300 überzeugt mit 300 Blistern und 150 Faltschachteln in der Minute, dem größten Formatbereich und den kürzesten Rüstzeiten seiner Klasse und der Verarbeitung unterschiedlichster Materialien. Außerdem profitieren Sie als Uhlmann-Kunde vom umfassendsten Serviceangebot der Branche.



The HEARTBEAT of pharma packaging

Uhlmann Höfliger Schweiz GmbH
Talstrasse 40
4144 Arlesheim, Switzerland
Phone + 41 (0)61 7022370
www.uhlmann-hoeffliger.ch

60 Jahre Mepha AG, Aesch BL – Erfahrung, hochspezialisierte Produktion und eine innovative Galenik machten das Unternehmen zum führenden Generikahersteller in der Schweiz

Technischer Dienst und Engineering gewährleisten den sicheren Ablauf der Produktion

Gespräch mit Heidrun Schwesig, Leiterin Technischer Dienst/Engineering, Mepha AG, Aesch BL

60 Jahre Mepha AG – Grund genug, um eine Reise nach Aesch im Kanton Baselland, gut 10 Kilometer vor den Toren von Basel, anzutreten und diesem grössten Generikahersteller in der Schweiz einen Besuch abzustatten. Uns interessierten dabei weniger Angaben über Umsatz und Ertrag oder gar unternehmenspolitische Entwicklungen. Wir wollten vielmehr in Erfahrung bringen, wie es der Mepha AG über all die Jahre gelang, eine hochspezialisierte Produktion und eine anerkannter-massen innovative Galenik hochzuziehen.

◆ Interview: Dr. Felix Wüst

Frau Schwesig, Sie haben sich bereit erklärt, mich hier in Aesch, bei der Mepha AG, zu diesem Gespräch zu empfangen. Ich danke Ihnen dafür. Ganz besonders freut mich, dass ich mit der Leiterin Technischer Dienst und Engineering im Bereich Entwicklung und Produktion sprechen darf. Die Mepha AG dürfte den meisten unserer Leserinnen und Leser ein Begriff sein. Aber es ist sicher gut, wenn Sie als Einstieg das Wichtigste über das Unternehmen kurz schildern.

H. SCHWESIG: Herzlich willkommen bei der Mepha AG! Wir sind ein Generika-Unternehmen mit Sitz in Aesch im Kanton Baselland. Hier beschäftigen wir zurzeit ungefähr 520 Mitarbeitende. Hier in Aesch befinden sich unsere Produktion, unsere Forschung und Entwicklung sowie die Verwaltung. Mepha ist national und international tätig. Wir befinden uns in der Poleposition im Schweizer Generikamarkt. Hier vertreiben wir derzeit 130 verschiedene Produkte in über 500 unterschiedlichen Aufmachungen.

Eine unserer Kernkompetenzen liegt in der patientengerechten Weiterentwicklung der Darreichungsform von Medikamenten. Unsere Forschungs- und Entwicklungsabteilung entwickelt laufend verbesserte Darreichungsformen. Zu unseren wichtigen Technologien zählen die Extrusionspellets, dispersible Tabletten, Rectocaps und Mikrotabletten. Ferner engagieren wir uns seit mehr als zwanzig Jahren in der Bekämpfung der Malaria, wo wir verschiedene Produkte anbieten wie z. B. Mephaquin oder Artequin. Unsere Exporte erreichen mehr als 50 Länder, darunter europäische, wie die Baltischen Staaten, Polen und Portugal. Wir exportieren unsere Produkte auch in den Nahen und Mittleren Osten, nach Französisch-Westafrika, Ostafrika sowie Süd- und Zentralamerika.

Wenn ich das richtig verstehe, gibt es keine eigenen Niederlassungen in den europäischen Ländern, in Übersee, Indien oder China?

H. SCHWESIG: Es gibt keine weiteren Produktionsstätten, aber wir haben Mepha-Niederlassungen in Portugal und Riga.

Aber Sie beliefern alle diese Länder ab Aesch?

H. SCHWESIG: Ja, das stimmt.

Letztes Jahr (2009; Red.) konnte die Firma Mepha ihr 60-jähriges Jubiläum feiern. Erst 60 Jahre! Sie sind damit ein junges Unternehmen. Wie ist es entstanden?

H. SCHWESIG: Die Firma wurde 1949 von einem Mediziner, einem Pharmazeuten und einem Kaufmann gegründet. Der Name Mepha setzt sich zusammen aus Medizin und Pharma. Die Erfolgsstory begann – wie so oft – mit bescheidenen Mitteln in einem alten Gebäude. Das Unternehmen hatte sich von allem Anfang an auf die Herstellung von Generika und dort im speziellen von Retard-

formulierungen spezialisiert. Von Anfang an wurde Wert auf eine innovative Galenik gelegt.

Für welche Anwendungsbereiche wird produziert?

H. SCHWESIG: Die Indikationsbereiche reichen von Schmerzen, rheumatische Erkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Gastro-Enterologie, Invektionskrankheiten, psychische Krankheiten, Dermatologie bis zu rezeptfreien Präparaten. Unser Angebot umfasst praktisch alle Indikationsbereiche.

Schliesst das auch Präparate gegen Krebsleiden ein?

H. SCHWESIG: Ja. Das ist ein Geschäftsbereich, in dem wir auch schon seit ein paar Jahren erfolgreich tätig sind.

Es gibt demnach doch Gebiete, auf denen Sie noch nicht gross aktiv sind?

H. SCHWESIG: Unsere Mitarbeiter im Marketingbereich strecken Ihre Fühler immer wieder aus! So werden wir in diesem Jahr neu mit unseren ersten Phytopharmaka auf den Markt kommen.

Bei der Herstellung von Generika entfallen die Aktivitäten für Forschung und Entwicklung?

H. SCHWESIG: Wir setzen stark auf die Entwicklung und müssen das Rezept eines neuen Präparates zuerst einmal zusammenstellen.



Das Bild zeigt eine Wurbschichtenanlage der Firma Glatt GmbH. Dieses Workcenter wurde komplett in Ex ausgestattet. Die Abluft wird über einen Lösungsmittelwäscher geführt.

Dabei ist es immer unser Ziel, ein Generika Plus zu entwickeln, also ein Generika mit einem Zusatznutzen für die Patienten. Beispielsweise wird ein schlecht riechender Wirkstoff mit einem angenehm schmeckenden Aroma ummantelt, was die Einnahme des Medikamentes für den Patienten angenehmer machen soll. Oder eine Tablette erhält eine Bruchkerbe oder die spezielle Snaftab-Form, die vor allen Dingen bei älteren Patienten oder Patienten mit rheumatischen Beschwerden die Teilbarkeit erleichtert. Es gibt bei Originalen, die ihr Patent verloren haben, sehr viele Verbesserungsmöglichkeiten, die wir mit galenischer Weiterentwicklung zum Wohl der Patienten zu implementieren versuchen.

Noch eine Frage zum Produktbereich, danach wollen wir dann in die Technik einsteigen. Wohin genau gehen Ihre Produkte? Ist die Schweiz der Hauptmarkt?

H. SCHWESIG: Der Umsatz Schweiz/International steht im Verhältnis 50/50. Sicher ist der Heimmarkt hier in der Schweiz sehr wichtig für uns. Aber unsere Exporte erreichen wie gesagt mehr als 50 Länder.

Und Kanada, die USA?

H. SCHWESIG: Da sind wir bislang nicht tätig.

Ist das bewusste Strategie?

H. SCHWESIG: Ja, die Erschliessung dieser Märkte wäre mit grossen Investitionen verbunden. Denken Sie nur an den Aussendienst, der da etabliert werden müsste. Dennoch sind wir FDA approved, obwohl wir den Markt USA derzeit nicht beliefern. Das erfüllt uns echt mit Stolz.

Nun, Frau Schwesig, Sie sind zuständig für den Technischen Dienst und das Engineering. Damit betreuen Sie einen bedeutenden Zweig innerhalb der Produktion. Jetzt wäre es interessant zu erfahren, was Ihr Tätigkeitsbereich im einzelnen beinhaltet.

H. SCHWESIG: Bei uns befindet sich die Technik für die gesamte Produktion und F & E, also die Mechaniker, die Elektriker, die den Support bieten. Ferner obliegt uns das Engineering für das Gesamtunternehmen. Wenn zum Beispiel ein neues Gebäude geplant wird, ist das ein Projekt, das bei uns durchläuft. Oder wenn es darum geht, ein Labor zu erweitern, dann kommt meine Abteilung ins Spiel. Aber selbst wenn es um Triviales geht, zum Beispiel um neue Parkplätze oder andere Teile der Infrastruktur, so fällt das alles in unseren Aufgabenbereich. Auch der Einkauf von Equipment für Produktion, Forschung und Entwicklung gehört dazu.

Wenn man so mit Ihnen spricht spürt man, dass Ihr Lieblingsthema eigentlich die Technik, das Engineering ist. Weshalb liegt Ihnen das so am Herzen? Sind Sie bei der Mepha AG da irgendwie «anders als die andern»?

H. SCHWESIG: Ja, aus meiner Sicht sind wir anders. Wir sind eine kompakte kleine Gruppe mit viel Know-how und viel Erfahrung. Wir bieten das gesamt «Life cycle engineering» an: Vorprojekt (Konzeptplanung, Machbarkeitsstudie), Ausarbeitungsphase (Detailkonzept), Durchführungsphase (Einkauf, Ausschreibungen, Qualifizierung, Inbetriebnahme) sowie im weiteren Verlauf die Kalibrierung, die Wartung- und Instandhaltung und das Änderungswesen. Wir sind verantwortlich für die baulichen Massnahmen in der gesamten Mepha und stellen dazu auch die gesamte Infrastruktur bereit. Der zweite Punkt, der uns auszeichnet: wir sind sehr flexibel und sehr schnell, selbst bei komplexen Aufgabenstellungen. Ich möchte

Ihnen gerne ein Beispiel nennen aus der Produktion. Am 1. August 2008 haben wir mit dem Projekt «neue Blisterlinie» gestartet, da war das «Kick-off», und im März 2009 waren wir mit drei Schichten auf dieser Linie produktiv.

Aber die Verantwortung der Technik im Produktionsbetrieb gehört zu Ihren Hauptaufgaben?

H. SCHWESIG: Zweidrittel der Personen im Technischen Dienst arbeiten direkt für den Produktionsbetrieb (Mechaniker, Elektriker) oder indirekt im Produktions-Engineering. Bei uns arbeiten Technik und Produktion eng zusammen. Unser System erlaubt es, eigene Ideen für die Lösung von Problemen einzubringen. Die Leute von der Technik arbeiten rund um die Uhr, wie die Mitarbeiter in der Produktion. Das bedingt ein Drei-Schicht-Modell auch bei uns.

Angenommen, Sie müssten eine neue Blisteranlage kaufen. Sind Sie dann für die technische Beurteilung und den Einkauf allein zuständig?

H. SCHWESIG: Ja, für beides. Das hat sich bei uns so ergeben bei der Entwicklung vom kleinen zum grösseren Betrieb. Aber es ist schon so, dass wir die Anlagen selber einkaufen. Bei Bedarf können wir jederzeit Unterstützung durch den allgemeinen Einkauf anfordern, der beispielsweise für die Beschaffung der Rohstoffe zuständig ist. Aber wir verfügen mittlerweile über eine derart umfassende Erfah-

rung beim Einkauf von Maschinen und Anlagen, dass diese Aktivitäten bei uns verblieben sind.

Sind Sie mit den Maschinenlieferanten zufrieden?

H. SCHWESIG: Sehr zufrieden, sogar! Sie haben eben die Blisteranlagen erwähnt. Da sind wir ganz besonders zufrieden. Bei uns stehen ausschliesslich Blistermaschinen der Firma Uhlmann, was auch den Service für diese Maschinen sehr vereinfacht.

Hätte ein anderer Lieferant eine Chance?

H. SCHWESIG: In diesem speziellen Fall wäre das wohl schwierig. Wir haben recht viele Formate in der Produktion. Weil wir alle Anlagen aus einer Hand haben, können wir die ganzen Formate bequem von einer Linie zur anderen verschieben. Das ist ein sehr grosser Vorteil. Hätten wir viele verschiedene Maschinenlieferanten, müsste jeweils spezifisch das entsprechende Werkzeug vorhanden sein.

Was können Sie zum Thema Auftragsstruktur sagen?

H. SCHWESIG: Da hat sich in den letzten Jahren einiges geändert. Heute gibt es immer mehr kleinere Aufträge. Das bringt jeweils sehr viele Umstellungen mit sich. Wir müssen uns laufend fragen, wo wir besser und wo wir schneller werden können. Wir haben



Am 27. November 2009 in Aesch (Kanton Baselland): Frau Heidrun Schwesig, Leiterin Technischer Dienst/Engineering, Mepha AG, im Gespräch mit Dr. Felix Wüst von der Redaktion SWISS PHARMA.

daher ein Programm für kontinuierliche Verbesserungsprozesse installiert.

Warum werden die Auftragsstrukturen immer kleiner?

H. SCHWESIG: Wie beliefern international eher kleinvolumige Märkte. Heute möchten unsere Kunden auch keine allzu grossen Lagerbestände mehr führen. Deshalb wird dann auch öfter bestellt. In der Schweiz bieten wir neben den grossvolumigen Generika auch viele kleinvolumige Produkte in Nischenmärkten an und fahren so die Strategie eines Vollsortimentes.

Produzieren Sie ausschliesslich für den Eigenbedarf?

H. SCHWESIG: Nein. Wir haben auch eine Lohnherstellung im Hause. Wir haben die Lohnherstellung erst in den letzten Jahren ausgebaut. Dabei haben wir uns eine neue Technologie zugelegt, die Produktion von sogenannten Mikrotabletten. Dieser Markt ist sehr gewachsen.

Wie steht es mit der Grösse der Chargen?

H. SCHWESIG: Die Chargengrösse ist in der Produktion abhängig vom verfügbaren Equipment. Man kann nicht unendlich kleine Chargen machen, denn irgendwann ist dann einfach der Mischer zu gross für diese Chargen. Die kleinen Aufträge, die ich vorhin erwähnt

Unsere Gesprächspartnerin

Heidrun Schwesig wurde in Freudenstadt, im nördlichen Schwarzwald, geboren, wo sie auch Ihre Kindheit und Schulzeit verbrachte. Beruflich begann sie zunächst eine kaufmännische Ausbildung und blieb nach dem erfolgreichen Abschluss vier weitere Jahre im kaufmännischen Bereich tätig. Erst danach begann sie das Studium zum Ingenieur für Pharmatechnik an der Fachhochschule in Sigmaringen. Durch verschiedene Praktika im Laufe der Studienzeit konnte sie die Einblicke in die Pharmawelt vertiefen, und der praktische Bezug war jederzeit vorhanden.

Die Zeit der Diplomarbeit und die nachfolgenden Jahre verbrachte Frau Schwesig in der Firma Hoffmann La-Roche in Kaiseraugst, wo sie die Gelegenheit hatte, verschiedene Funktionen kennen zu lernen. So konnte sie die Reinigungsvalidierung aufbauen und im Bereich der Qualifizierung verschiedene Projekte durchführen vor allem mit Schwerpunkt auf Verpackungsanlagen.

2001 wechselte Frau Schwesig zur Mepha AG. Sie war zunächst für die Produktionstechnik zuständig. Schon ein halbes Jahr später übernahm Frau Schwesig die gesamte Technik, die sie nach und nach ausbaute und umstrukturierte. Mittlerweile beschäftigt der Bereich Technische Services/Engineering 26 Mitarbeiter in den insgesamt 3 Fachabteilungen: Produktionstechnik, Haus- und Gebäudetechnik sowie Qualifizierung und Produktionsengineering.



Ein Coater der Firma Glatt AG. Er bietet die Möglichkeit, Mikrotabletten zu coaten. Dabei wird ein spezieller Pelletsack eingelegt.



Mit dem Umbau eines Bürobereichs in Laboratorien wurden neue Wege beschritten. Zum ersten Mal wurde auf eine abgehängte Decke im Laborbereich verzichtet zugunsten von sichtbaren Verrohrungen und damit einer einfacheren Zugänglichkeit. Lieferant war die Firma Waldner AG.

haben beziehen sich auf die Verpackungsart. Auf der Bulk-Ebene können wir die Aufträge gruppieren, so dass wir durchschnittliche Chargen-Größen von ca. 250 kg fahren.

Wie steht es mit der Verfügbarkeit und der Flexibilität der Anlagen?

H. SCHWESIG: Das ist ein Validierungshintergrund, den man auch berücksichtigen muss. Man kann nicht einfach vom einen Granulierwerkcenter auf ein anderes wechseln. Da spielen auch Überlegungen im Zusammenhang mit der Registrierung eine Rolle.

Sie haben erwähnt, dass im Drei-Schicht-Betrieb produziert wird. Wann finden die Unterbrechungen statt?

H. SCHWESIG: Wir arbeiten dreischichtig, fünf Tage die Woche. Samstag und Sonntag arbeiten wir nicht. Der Samstag ist aber ein Reservetag, den wir öfters mal nutzen, wenn beispielsweise grosse Volumen in der Produktion anfallen oder auch um Revisionen an Produktionsanlagen oder Umbauarbeiten in der Infrastruktur durchzuführen.

Sehen Sie in Ihrem Tätigkeitsbereich Probleme, wo Sie gerne andere Lösungen hätten, andere Maschinen oder andere Hilfe von den Lieferanten?

H. SCHWESIG: Wir sind schnell sehr gewachsen. Zu unseren grössten Herausforderungen zählen die teilweise knappen Platzverhältnisse.

Das heisst, Sie müssen neu bauen?

H. SCHWESIG: Es bestehen Pläne für einen Ausbau unserer Lager und Produktion.

Ist das Wachstum der Mepha AG über all die 60 Jahre kontinuierlich verlaufen oder gab es da irgendwann mal Boomzeiten?

H. SCHWESIG: Ja. Diesen Boom gab es. Das hing in der Schweiz vor allem mit dem «Couchepin-Effekt» zusammen, als Alt-Bundesrat Pascal Couchepin, sich stark für Generikaförderung in den Jahren 2005 bis 2006 engagierte.

Aber da fährt ja heute bereits wieder die Retourkutsche! Derzeit wird allseits betont – diesmal nicht nur von den Krankenkassen sondern auch von der Pharmaindustrie selber – die Generikapreise seien in der Schweiz im Vergleich zum Ausland zu hoch.

H. SCHWESIG: Generika-Preise sind das Resultat staatlicher Regulierungen. Eine neue Studie aus Deutschland (Swiss Generic Benchmarking against Reference Countries – IMS September 2009) zeigt, dass bei Schweizer Generika kaufkraftbereinigt nach Preissenkung 2010 kein Unterschied zu Generika in den Vergleichsmärkten Frankreich und Italien besteht, wo wie bei uns Patienten und Ärzte über die Wahl der Medikamente entscheiden können. Im Gegensatz dazu bestimmen bei Billigst-Medizinmodellen (DK, NL) die Krankenkassen, welche Medikamente der Patient zu nehmen hat. Wenn von den Kassen nur noch der billigste Wirkstoff verschrieben würde, hätte dies weitere schwerwiegende Auswirkungen: Häufige



Neben 7 Blisterlinien der Firma Uhlmann ist bei der Mepha AG auch eine Flaschenlinie in Betrieb. Es können bis zu 100 Flaschen/min. stückgenau abgefüllt werden. Von der Aufgabe der Flaschen bis zum Etikettieren lieferte die Teilanlage die Firma Rudolf Deckert GmbH & Co. KG, und ab Kartonierer bis zum Bündelpacker war die Firma Uhlmann Lieferant.



Dieses Granulierworkcenter ist seit 1992 in Betrieb. Im Jahr 2007 wurde eine umfangreiche Steuerungssanierung durch die Firma OYSTAR Hüttlin erfolgreich durchgeführt.



Dieses Bild gestattet einen Blick in das neueste Workcenter der Mepha AG. Es besteht aus den Hauptkomponenten Schnellmischer und Wirbelschichtanlage. Das Equipment stammt von der Firma OYSTAR Hüttlin.

Medikamentenwechsel mit negativen Folgen für Patienten würden entstehen (Verwechslungsgefahr, mangelnde Wirksamkeit, unerwünschte Nebenwirkungen). Auch müssten unsere Generika-Sortimente aus Kostengründen reduziert werden (weniger Wirkstoffe, Darreichungsformen, Packungsgrößen). Ein Billigstmodell würde auch die Lieferbereitschaft verschlechtern (reduzierte Verfügbarkeit) sowie Innovationen/Verbesserungen gegenüber dem Original verhindern. Keine Serviceleistungen (medizinischer Auskunftsdienst, Produktinformationen, Patientenratgeber etc). Wir möchten uns auch weiterhin für den Patientennutzen einsetzen. Sparen mit Mepha-Generika bedeutet Sparen ohne Qualitätseinbuße und Zugang zu optimalen Dienstleistungen.

Sind Sie in der Erfüllung Ihrer Aufgaben wunschlos glücklich oder möchten Sie etwas geändert sehen?

H. SCHWESIG: In den letzten Jahren wurden sehr viele neue aber auch Ersatzinvestitionen getätigt. Wir haben schon die neuesten Techniken im Bereich der Granulierung im Einsatz. So waren wir eine der ersten, die Metallfilter eingesetzt haben. Da wir im Verkapseln sehr stark sind, haben wir uns auch dort neue Anlagen zugelegt, die wesentlich leistungsfähiger sind und bis zu 200000 Kapseln/h verarbeiten können. Ich wünsche mir für die Zukunft, dass wir weiterhin in die Infrastruktur investieren und unseren hohen Standard beibehalten können.



Blick auf eine Kapselfüllmaschine der Firma MG2. Mit dieser Anlage werden Mikrotabletten stückgenau den Kapseln zugeführt.

Wie steht es mit dem Personal? Finden Sie genügend tüchtige Leute?

H. SCHWESIG: Ja. Und ich glaube, das liegt an der Unternehmenskultur, die wir bei Mepha leben. Die ist wohl anders, besser als in vielen anderen Betrieben. Ich bin überzeugt, dass wir bei uns eine ausgesprochen menschliche Betriebsatmosphäre haben. Dafür gibt es Beispiele. Obwohl wir 520 Mitarbeitende sind, gibt es beispielsweise immer noch eine Jahresfeier an Weihnachten. Oder man macht immer noch alle zwei Jahre zusammen einen Personalausflug. Unser Geschäftsführer, Herr Thomas Villiger, macht einige Male im Jahr die Runde im Betrieb und schaut bei jedem vorbei. All das ergibt eine grosse Wertschätzung und erzeugt eine Stimmung im Betrieb, bei der wir uns sehr wohl fühlen.

Frau Schwesig, das ist wirklich bewundernswert und ergibt auch einen schönen Abschluss unseres Gesprächs. Vielen Dank für diesen Einblick bei der Mepha AG. Ihnen, Ihrem Team und dem Unternehmen entbieten wir unsere Glückwünsche zum Jubiläum und wünschen Ihnen alles Gute für die Zukunft. ◆

Kontakt:

E-Mail: heidrun.schwesig@mepha.ch
www.mepha.ch

Neuer Professor für Pharmazeutische Technologie an der Universität Basel: Der Universitätsrat hat Prof. Jörg Huwyler zum Ordinarius für Pharmazeutische Technologie gewählt.

Prof. Jörg Huwyler, der neue Ordinarius für Pharmazeutische Technologie an der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät, geboren 1964, schloss sein Studium am Biozentrum der Universität Basel 1992 mit einem Doktorat in Biochemie ab. Im Rahmen von Forschungsprojekten arbeitete er danach am Universitätsspital Basel und im Ausland an der Universität von Kalifornien in Los Angeles (UCLA). Nach seiner Rückkehr wechselte er 1999 bis 2006 in die Pharmaforschung der Firma F. Hoffmann-La Roche. 2003 habilitierte er sich in Pharmazie an der Universität Basel, und ab 2006 folgt eine Tätigkeit als Professor an der Hochschule für Life Sciences der Fachhochschule Nordwestschweiz.

Die Forschung von Prof. Huwyler beschäftigt sich mit der Verteilung von Medikamenten im Körper und der Entwicklung von Trägersystemen, mit denen sich diese Vorgänge beeinflussen lassen. Mit Hilfe solcher pharmazeutischer Technologien können Wirkstoffe gezielt in erkrankte Gewebe und Organe transportiert werden. Es eröffnen sich so neue Perspektiven, zum Beispiel bei der Behandlung von Krankheiten des Zentralnervensystems. Privat interessiert sich Prof. Huwyler auch für die Grenzen und Übergänge zwischen Wissenschaft und Kunst. Er ist verheiratet und hat zwei Kinder.



M. PRESCHA & SOHN AG

Novartis auditiert

Filterkonfektion

4132 Muttenz

www.prescha.ch

061 461 66 10

SWISS PHARMA

Jahresabonnement (10 Ausgaben pro Jahr)

CHF 290.– plus CHF 40.– Porto (Schweiz), exkl. MwSt.

CHF 290.– plus CHF 60.– Porto (Ausland/Europa)

CHF 290.– plus CHF 200.– Luftpostporto (Ausland/Übersee)

*Schweizerische Zeitschrift für die pharmazeutische Industrie
Revue suisse pour l'industrie pharmaceutique
Rivista svizzera per l'industria farmaceutica*

VERLAG DR. FELIX WÜST AG

In der Hinterzelg 4, CH-8700 Küsnacht ZH

Telefax 0041 (0)44 918 29 70, E-Mail felixwuest@bluewin.ch

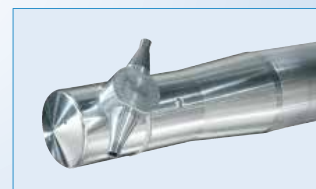


ULTRACLEAN (PAT. PEND.) REINIGUNG IN VOLLENDUNG

Einsatz von Metallfiltern in der Wirbelschichtanlagenreinigung – OYSTAR Hüttlin hat mit dem sich öffnenden Metallfilter die Lösung gefunden. Metallfilter mit der Engmaschigkeit des Filtergewebes erlauben es nicht, das Produkt zusammen mit dem Reinigungsmedium kontrolliert ablaufen zu lassen, was lange Reinigungszeiten zur Folge haben kann. Ein Innenkonus in der Filterpatrone, wie er auch beim bewährten Dynamikfilter zum Einsatz kommt, wird über einen Mechanismus geöffnet. Dies ermöglicht, dass die Reingasseite des Filters schnell freigespült wird, was eine Verkürzung der Reinigungs- und Zykluszeiten gewährleistet.

OYSTAR Hüttlin

The Process & Packaging Group



- Öffnender Metallfilter
- Ausfahrbarer Zielstrahlreiniger mit mehreren Reinigungspositionen
- Anlagenspezifisches Reinigungs-Design
- Dreidimensional drehbare Reinigungsdüse

www.oystar.huettlin.de

In these times of recession, the pharmaceutical industry is an important pillar for the economy

Interpharma, P.O. Box, 4003 Basel

The pharmaceutical industry has demonstrated, even during the economic crisis of 2008/2009, that it is a key industry and a significant growth driver for the Swiss economy. While a decrease exceeding two percent in the gross domestic product is expected for the current year, the pharmaceutical industry will be able to dodge this trend and achieve a growth in value-added growth in the low single digits in 2009. In 2008, a total of 119,800 jobs were dependent on the pharmaceutical industry. Productivity in this industry has been above average and directly and indirectly responsible for value added of close to CHF 27 billion, representing a share of 5.4 percent of the nominal gross domestic product. Furthermore, exports in this sector have increased almost sevenfold since 1990 and currently contribute over 25 percent to total exports in Switzerland.

For years, the chemical-pharmaceutical industry has been considered an important growth driver of the Swiss economy. However, the impact of the Swiss pharmaceutical industry cannot be identified separately due to the nature of the officially reported statistics. This discrepancy was corrected in 2005 and 2007 by studies commissioned by Interpharma. In addition to new statistical data, the second update also includes a new input-output table which was used to calculate the indirect effects of pharmaceuticals on economic growth. The most relevant results are briefly summarized below and shown in Table 1.

Exports represent an important market for the pharmaceutical industry. Sales abroad have increased from CHF 8 billion in 1990 to CHF 55.3 billion in 2008, soaring in particu-

Table 1 | Direct and indirect impact of the pharmaceutical industry in 2008

		Direct impact	Indirect impact	Total	Multiplier
Gross value added	CHF million	13,400	13,400	26,800	2.0
	in % of CH total	2.7%	2.7%	5.4%	
Workforce	Number of employees	35,400	84,400	119,800	3.4
	in % of CH total	0.8%	1.9%	2.7%	
Hours worked	Million hours	62.3	143.3	205.5	3.3
	In % CH of total	0.8%	1.9%	2.8%	
Exports	CHF million	55,300	—	—	—
	In % CH of total	26.8%	—	—	

Sources: ETH Zurich, Swiss Federal Statistical Office, Swiss Federal Customs Administration, BAK Basel Economics, own calculations.

lar between 2000 and 2005 by over CHF 17 billion, which corresponds to a sevenfold increase within an 18-year period. As a result, pharmaceutical industry exports currently make up more than 25 percent of all Swiss exports. The change in value-added by the pharmaceutical industry has also been continuously favorable in recent years. At this time, the sector generates approximately CHF 26.8 billion in value added (of which CHF 13.4 billion comes directly from the pharmaceutical industry), corresponding to approximately 5.4 percent of the nominal gross domestic product. Moreover, during the current economic crisis, the Swiss economy has been able to rely on the stabilizing effect of the pharmaceutical industry, which is internationally competitive and continues to expand, as already established by statistical data on exports and value added.

Developments in the pharmaceutical sector resulting from international structural changes that took place during the 1990s appear to have led to higher efficiency, which is currently reflected in high value added growth rates as well as in the labor market. The pharmaceutical industry in Switzerland is an important source of employment. Taking into consideration the interrelations with upstream and downstream operations, around 119,800 jobs in Switzerland were related to this industry in 2008, 35,400 of which directly to the pharmaceutical industry. Furthermore, the sector achieved above-average productivity figures in 2008: at CHF 215 per working hour or close to CHF 380,000 per employee and year, productivity is more than

three times higher than the average in the economy as a whole.

Finally, beyond the achievements discussed above, the pharmaceutical industry and its workforce contribute significantly to the Swiss national economy. For example, taxes and consumer spending by employees of the pharmaceutical industry considerably exceed the national average.



The study is available in the form of a printed brochure in German, French, and English. It may be ordered, free of charge, on the website of Interpharma (www.interpharma.ch)

Das Neuste auf dem Gesundheitsmarkt IFAS 2010 als Drehscheibe der Medizinalbranche

Die IFAS 2010, 31. Fachmesse für den Gesundheitsmarkt, präsentiert das Who is Who der Unternehmen in der Medizinalbranche. Vom 26. bis 29. Oktober können sich Fachleute aus dem Gesundheitswesen im Messezentrum Zürich über alles informieren, was sie für das effiziente und zukunftsgerichtete Arbeiten benötigen.

Nahezu 80 Prozent der Schweizer Anbieter im Medizinalsektor nehmen jeweils an der IFAS, der Leitmesse der Branche, teil. Für die Messe 2010 sind die Buchungen gut angelaufen: Bereits sind über 11 000 Quadratmeter, also rund zwei Drittel der Ausstellungsfläche, belegt. Der direkte, persönliche Kontakt zu Einkäufern von Spitälern, zu Anwendern aus dem Pflege- und Therapiebereich sowie Ärzten ist nach wie vor ein zentraler Punkt im Marketing der Anbieter von Medizinaltechnik und -produkten. Ein Messeauftritt ermöglicht in kurzer Zeit eine grosse Zahl von persönlichen Gesprächen und neuen Kontakten. Aussendienstmitarbeitende oder auch das Internet können dies nicht leisten.

Wo sich die Branche austauscht

Voraussetzung für eine gelungene Messe ist das Zusammenspiel von Angebot und Nachfrage. Die IFAS verlinkte an der letzten Messe vor zwei Jahren 400 Unternehmen mit rund 18 000 Besucherinnen und Besuchern. «Diese gehören mehrheitlich zu den Entscheidungsträgern und Beeinflussern», betont Heinz Salzgeber, Messeleiter der IFAS. Dass die Messe eine zentrale Drehscheibe für den Austausch innerhalb der Branche ist, zeigt auch die enge Kooperation der wichtigsten Schweizer Branchenverbände mit der IFAS: FASMED (Dachverband der Schweizerischen Handels- und Industrievereinigungen der Medizinaltechnik), FMH Services (Dienstleistungsorganisation der Verbindung der Schweizer Ärztinnen und Ärzte FMH), VSFM (Verband Schweizerischer Fachhäuser für Medizinalinformatik) und H+ (Verband der Spitäler, Kliniken und Heime) gehören seit Jahren zu den Partnern der IFAS. 2010 erstmals dabei ist der SBK, der Schweizer Berufsverband der Pflegefachfrauen und Pflegefachmänner.



IFAS als Leitmesse einer boomenden Branche

Die Medizinaltechnik gehört mit rund 700 Unternehmen zu den zukunftsträchtigsten Wirtschaftsbereichen der Schweiz. Über 90 Prozent der Produkte werden exportiert. Die Investitionen in Forschung und Entwicklung, die Wachstumsraten und die Profitabilität sind überdurchschnittlich hoch. In den letzten Jahren ist die Branche gemäss Osec jährlich um 10 Prozent gewachsen. Der Umsatz, den rund 45 000 Beschäftigte erwirtschaften, beläuft sich auf 20 Milliarden Schweizer Franken. In keinem anderen Land, ausser Irland, sind relativ zur Erwerbsbevölkerung mehr Personen in dieser Branche beschäftigt. Die IFAS ist «Schaufenster» der wachsenden Medizinalbranche. Sie gibt Einblick in Innovationen und den «State of the Art» von Produkten und Dienstleistungen.

Die IFAS im Überblick

Ausstellungsfläche	16 000 m ²
Anzahl Aussteller	400
Fachgebiete	Elektromedizin, Medizintechnik, Diagnostik, Labortechnik, Rehabilitation, Pflege, Therapie, Verbrauch, Hygiene, Informatik, Organisation, Einrichtung, Dienstleistungen und Verlagserzeugnisse
Ort	Messezentrum Zürich
Datum	26.–29. Oktober 2010
Veranstalter	Exhibit & More AG, 8117 Fällanden



Kontakt:

Heinz Salzgeber
Messeleiter IFAS
Exhibit & More AG
Telefon: +41 (0)44 806 33 37
E-Mail: heinz.salzgeber@exhibit.ch

Zum Beispiel pharma apacoPharm. Perfektion in reinster Form.



apaco

Fernwärme-Stationen
Expansionstechnik
Warmwasseraufbereitung
Wärmetauscher
Dampferzeuger
Behälter- und Tanklagerbau
Pharma-Apparate

Apaco AG

CH-4203 Grellingen
Telefon 0041 (0)61 745 91 11
Telefax 0041 (0)61 745 91 29
E-Mail info@apaco.ch
www.apaco.ch

Gelebte Schweizer Qualität. 

SWISS PHARMA

Schweizerische Zeitschrift für die pharmazeutische Industrie
Revue suisse pour l'industrie pharmaceutique
Rivista svizzera per l'industria farmaceutica

Jahresabonnement (10 Ausgaben pro Jahr)

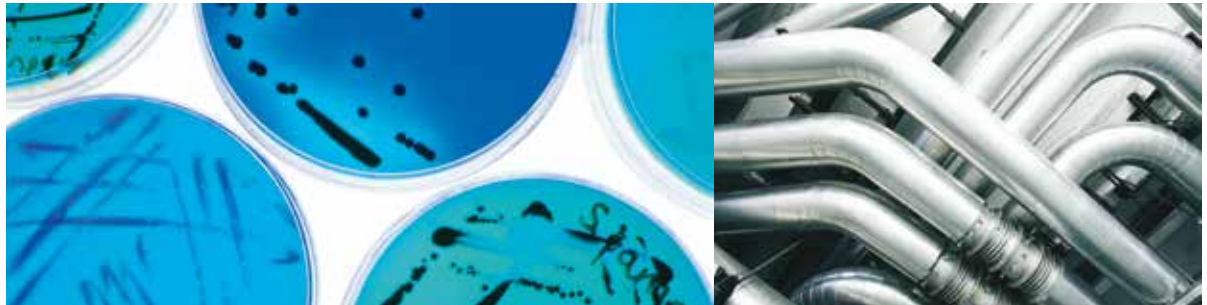
CHF 290.– plus CHF 40.– Porto (Schweiz), exkl. MwSt.
CHF 290.– plus CHF 60.– Porto (Ausland/Europa)
CHF 290.– plus CHF 200.– Luftpostporto (Ausland/Übersee)

VERLAG DR. FELIX WÜST AG

In der Hinterzelg 4, CH-8700 Küsnacht ZH
Telefax 0041 (0)44 918 29 70
E-Mail felixwuest@bluewin.ch

Industriemesse für Forschung und Entwicklung,
Umwelt- und Verfahrenstechnik
in Pharma, Chemie und Biotechnologie

21. bis 24. September 2010 | Messe Basel | www.ilmac.ch



Basel ist der Mittelpunkt der europäischen Pharma- und Chemieindustrie. Hier treffen Hersteller von Geräten, Apparaten und verfahrenstechnischen Anlagen auf internationale Fachbesucher aus den Branchen Pharma, Chemie, Nahrungsmittel, Getränke und Kosmetik.

ILMAC – mitten in Europas Hauptstadt der Pharma- und Chemieindustrie.

Presenting Partner

Endress+Hauser 
People for Process Automation

M
.CH



Schlüsselfertige Systeme?
CHRIST AQUA hat die Lösung!

Christ Aqua ist die führende Marke für Reinstmediensysteme in der pharmazeutischen und biopharmazeutischen Industrie. Sie erhalten von uns Komplettlösungen zur Aufbereitung von Purified Water, HPW, WFI und Reinstdampf sowie CIP/SIP-Systeme und Systeme für die Behandlung von pharmazeutischem Abwasser – alles aus einer Hand.

www.christaqua.com
BWT – The Water Company




Amalgam

Amalgam – der bestuntersuchte Werkstoff der restaurativen Zahnmedizin

– Prof. Dr. med. dent. K. H. Rateitschak,
Zahnärztliches Institut der Universität Basel

Die unbegründete Angst vor Amalgam

– Prof. Dr. med. dent. J. Wirz,
Zahnärztliches Institut der Universität Basel

Bestellung

Bitte senden Sie mir ____ Exemplar(e) SWISS DENT Sonderheft «Amalgam» (DE 12-S/92) à **CHF 50.–** (exkl. MwSt.) plus Versandkosten.

Name/Vorname: _____

Adresse: _____

Datum/Unterschrift: _____

Verlag Dr. Felix Wüst AG
In der Hinterzelg 4, 8700 Küsnacht ZH
Fax 044 918 29 70, felixwuest@bluewin.ch

Mikrobiologie in der Zahnmedizin, Medizin und Pharmaindustrie: Das Thema «Biofilme» erfordert ein Umdenken!

Keine «Palastrevolution» für das Fach Dentalhygiene – aber noch mehr Verantwortung bei der Beratung der Patientinnen und Patienten

Gespräch mit Prof. em. Dr. Bernhard Guggenheim, Institut für Orale Biologie, Zahnmedizinisches Zentrum der Universität Zürich, Zürich*

In unserer Zeitschrift SWISS PHARMA und identisch gleichzeitig auch in der Zeitschrift SWISS DENT erschienen seit 1994 immer wieder auf den neuesten Stand nachgeführte Fassungen einer «Einführung in die Mikrobiologie», gedacht als Lernstoff in Mikrobiologie für Nichtmikrobiologen. Bei Erscheinen der Ausgabe SWISS DENT 1/2009 mit der neuesten Fassung des erwähnten Textes, diesmal unter dem Titel «Basiskurs Mikrobiologie», stellte der Verlag den Dentalhygienikerinnen und Dentalhygienikern eine Nachfolgeausgabe von SWISS DENT in Aussicht, in der dann im Besonderen auf das Thema «Mikrobiologie – Zahnmedizin – Biofilme» eingegangen werde. Es ist überaus erfreulich und verdankenswert, dass wir für diese Nachfolgeausgabe Herrn Prof. em. Dr. Bernhard Guggenheim, ehemaliger Direktor des Instituts für Orale Biologie im Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (ZZMK) der Universität Zürich, als Gesprächspartner gewinnen konnten. Das hier veröffentlichte Gespräch kann verständlicherweise nur in Ansätzen über das Thema informieren. Immerhin zeigt es aber auf, dass für das Fach Mikrobiologie in den Bereichen Umwelt, Industrie, Pharmaindustrie, Landwirtschaft, Zahnmedizin und Medizin ein Umdenken eingesetzt hat. Es geht überall nicht mehr um einzelne Bakterienarten, sondern um Biofilme, auf Oberflächen räumlich organisierte Gemeinschaften von Mikroorganismen. Diese Tatsache stellt doch einiges auf den Kopf, das bisher und seit den Anfängen der mikrobiologischen Forschung so eindeutig nicht erkannt worden ist.

◆ Interview: Dr. Felix Wüst

Herr Professor Guggenheim, herzlichen Dank dafür, dass Sie mich wieder einmal zu einem Interview empfangen. Vor meinem heutigen Besuch habe ich kurz unsere Gespräche von 1983, 1987 und 1998 durchgelesen. Erinnern Sie sich noch? Es ging damals unter anderem um die von Ihnen geleitete ERGOB-Konferenz in Zürich. Lassen Sie mich kurz erklären weshalb ich Sie nach langer Zeit erneut um ein Gespräch gebeten habe. Wir haben in SWISS PHARMA und identisch in SWISS DENT seit 1994 immer wieder jeweils aktualisierte Fassungen eines relativ umfangreichen Textes unter dem Titel «Einführung in die Mikrobiologie» aufgelegt. Diese Hefte haben wir jeweils auch den Dentalhygienikerinnen und Dentalhygienikern und allen Dentalhygieneschulen abgegeben, die diese Lernhefte immer sehr gerne von uns entgegennahmen. Nun haben wir diesen Text anfangs 2009 unter dem Titel «Basiskurs Mikrobiologie» wieder aufgelegt. Das kam dann auch auf das Pult von Herrn Professor Ulrich P. Saxer, der im Prophylaxezentrum Zürich auch eine Dentalhygieneschule leitet. Dann klingelte das Telefon und er sagte mir, wenn der Text «Basiskurs Mikrobiologie» an die Dentalhygienikerinnen der Schweiz gerichtet sei, dann sollte nach seiner Ansicht unbedingt noch eine Nachfolgeausgabe SWISS DENT 2/2009 aufgelegt werden, bei der dann auch noch insbesondere das Thema «Biofilme» zu erörtern wäre. Er empfahl mir, einmal einen Blick in das Buch eines Herrn Dr. James William Costerton zu werfen. Das habe ich dann getan. Da ist nachzulesen, man könne praktisch alles vergessen, was im letzten Jahrhundert auf dem Gebiet der Mikrobiologie gesagt wurde. Ich möchte jetzt gerne von Ihnen hören, ob das zutrifft.

B. GUGGENHEIM: Das ist etwas hart ausgedrückt, aber im Prinzip ist es nicht verwunderlich, wenn die Dinge im Laufe der Zeit aus einem anderen Blickwinkel betrachtet werden. Die klassische Mikrobiologie hat sicher enorme Vorteile gebracht, besonders in Bezug auf mikrobielle Infektionskrankheiten. Es wurden dabei aber Methoden angewendet, die nach heutigem Erkenntnisstand eigentlich sehr wirklichkeitsfremd sind. Es wurden Reinkulturen von Bakte-

* Erstpublikation in SWISS DENT 30 (2009) Nr. 2, S. 3–10.

rien untersucht. In der Natur sind die Bakterien immer als ökologische Gemeinschaften vorhanden, werden nicht als Suspensionen in Röhrchen gezüchtet, sondern wachsen als adhärenente gemischte Gesellschaften auf den unterschiedlichsten Oberflächen.

Wusste man das nicht früher auch schon? Weshalb reden jetzt plötzlich alle von Biofilmen?

B. GUGGENHEIM: Wenn das Phänomen so generell angegangen wird, ist das eine etwas überspitzte Formulierung. Biofilme zu studieren ist schwierig. Wenn man gemischte Populationen experimentell betrachtet, braucht man neue Methoden. Diese Methoden waren zu Zeiten von Pasteur und Koch und auch in den folgenden 50, 60 Jahren gar nicht vorhanden. Heute verfügen wir über molekularbiologische Methoden, die besser geeignet sind, um gemischte Populationen wissenschaftlich zu erfassen.

Wie können wir die Bildung von Biofilmen auf den Zähnen verhüten?

Dies ist ein Ding der Unmöglichkeit. Das einzige was wir tun können ist das Plaquewachstum unter Kontrolle zu halten. Dies ist durch regelmässige, sorgfältige mechanische Plaqueentfernung mittels einer Zahnbürste, Zahnpaste sowie Interdentalraumreinigung mit z. B. Zahnseide möglich. Die Wirkung von mechanischer Zahnreinigung ist beschränkt. Man hat deshalb seit mehr als hundert Jahren versucht, die Biofilmentfernung durch eine grosse Zahl von Zusätzen zu Zahnpasten und Mundwässern zu verbessern. Wenn man die Literatur vergangener Jahre durchstöbert, wurden vor allem antimikrobielle Substanzen vorgeschlagen und angewandt. Mit dem Fortschritt der Forschung in der Biologie besonders durch die Anwendung molekular biologischer Methoden eröffneten sich neue Möglichkeiten wie z. B. der Einsatz von Adhärenz hemmenden Substanzen, Enzymen, antimikrobiellen Peptiden, Antikörpern etc.. Zahlreiche *in vitro* Studien zeigten sehr viel versprechende Resultate, doch klinische Studien zerstörten diese Hoffnungen.

Der Grund für diese Fehlschläge war, dass eine kritische Voraussetzung, die für die Mundpflege ganz allgemein gilt ausser Acht gelassen wurde, nämlich die Tatsache dass die maximale tägliche Zeit während der die Plaque gegen solche Substanzen exponiert ist < 3 Minuten beträgt. Während der übrigen 1437 Minuten können die Bakterien in den Biofilmen wieder wachsen. Deshalb gibt es nur wenige Substanzen, die nach den kurzen Mundpflege Episoden über längere Zeit nachhaltig wirken. Dazu zählt Chlorhexidin. Ein anderes Beispiel für sehr wirksame Agenzien sind Fluoride, obwohl sie nicht mit dem Plaquewachstum interferieren, verhüten sie das Entstehen von Zahnkaries durch Hemmung der Demineralisation und Begünstigung der Remineralisation des Schmelzes.

Wir haben in den letzten 12 Jahren ein *in vitro* Multi-Spezies Biofilmmodell entwickelt, das uns erlaubt, all diese Ideen unter realistischen der Anwendungsbedingungen zu prüfen. Obwohl wir weit davon entfernt sind, die Entwicklung von Biofilmen vollständig zu verhüten, konnten wir zeigen, dass die Bildung von Biofilmen verlangsamt werden kann, die Struktur und Diffusionseigenschaften so verändert werden können, dass die Pathogenität der Biofilme reduziert wird. Diese Resultate wurden durch klinische Plaquestudien validiert und werden sicher helfen, in Zukunft das Potential von neuen Entwicklungen zuverlässig abzuschätzen, ohne dass wie in der Vergangenheit üblich Millionen investiert werden, wie dies z. B. für die Forschung in Adhärenz hemmende Substanzen der Fall war.

Prof. Dr. Bernhard Guggenheim

Darf ich Ihnen eine Definition des Begriffs «Biofilm» vorlesen? «Biofilme sind räumlich organisierte Gemeinschaften von Mikroorganismen, welche mit einer Oberfläche verbunden und in einer extrazellulären Matrix eingebettet sind. Sie finden sich an einer Vielzahl von Standorten, immer dort, wo eine harte Oberfläche existiert. Sie sind als eine geschützte Form des mikrobiellen Wachstums anzusehen, welche die Überlebensfähigkeit von Mikroorganismen erhöht.» Können Sie diese Definition akzeptieren?

B. GUGGENHEIM: Das ist eine recht gute Definition.

Welches sind die Unterschiede in der Verhaltensweise von Bakterien nach der bisherigen Betrachtungsweise und der Bakterien im Biofilm?

B. GUGGENHEIM: Bakterien, die in ökologischen Gemeinschaften leben, haben spezielle Eigenschaften. Erstens sind sie resistenter gegen Umwelteinflüsse, zum Beispiel Antibiotika. Wenn Sie minimale Hemmkonzentrationen an Einzelbakterien testen gegen ein Antibiotikum, dann sieht das in einem Biofilm völlig anders aus. Zweitens kommunizieren die Bakterien im Biofilm miteinander. Wenn sie in einem Biofilm sind, gibt es sogar einen horizontalen Genaustausch. Das heisst, Gene werden nicht nur zwischen gleichen Arten übertragen, sondern auch über die Artengrenze hinaus. Drittens verhalten sie sich auch gegen verschiedene Umwelteinflüsse wie das Eintrocknen, die mechanische Entfernung in dieser Matrix völlig anders. Sie sind eine ausserordentliche, zähe Überlebensform. Wenn Sie Vergleiche anstellen mit Bakterien die in Suspensionen als Reinkulturen gezüchtet werden, dann ist das bei den Biofilmen eine völlig andere Situation. Das hat man zunächst völlig übersehen. Biofilme kamen erst vor Ende der achtziger Jahre in die Diskussion. Wir haben hier an unserem Institut sehr früh angefangen, mit Biofilmen zu arbeiten. Das erfolgte damals eher aus einem Zufall heraus, nicht weil wir in die Literatur gegangen wären oder irgendwie mal einen genialen Gedanken gehabt hätten. Wir hatten da speziell mit einem Nahrungsmittelmulti ein Projekt verfolgt. Wir stellten fest, dass Glykoproteine, aus Milch, im Prinzip das Anhaften von kariogenen Streptokokken an Oberflächen stark hemmen. Da war dann eitle Freude! Wir dachten, wir hätten jetzt etwas Tolles erfunden. Dann hatte sich gezeigt, dass das Ganze im Tierversuch nicht funktionierte. Wir haben dann nach den Gründen gesucht und gesehen, dass im Prinzip wachsende Zellen in einer Zahnplaque einer Ratte sich völlig anders verhalten als Bakterien *in vitro* in Suspension, die nicht wachsend waren. Wachsende Bakterien verhalten sich anders als ruhende; das war bekannt. Was nicht bekannt war ist, dass Plaque als typischer Biofilm über eine Reihe der eingangs erwähnten Eigenschaften verfügt, die mit Reinkulturen in Suspension nicht erfasst werden. Deshalb haben wir begonnen, aus Bakterien, die in der supragingivalen Plaque wachsen, Biofilme herzustellen. Im Laufe der letzten Jahre haben wir je nach Fragestellung die verschiedensten Biofilme entwickelt. Wir waren nun sehr erfolgreich und kamen sehr früh ins Geschäft. Das ist vielleicht auch ein Grund, warum ich als Emeritus noch hier bin. Diese Entwicklung war ja immer «mein Baby». Ich habe mich sehr stark um diesen neuen Forschungsansatz gekümmert.

Hatte das irgendwelche konkreten Konsequenzen in der Lehre, in der Ausbildung oder in der Praxis? Hat man zum Beispiel festgestellt, dass diese Biofilme anders auf Antiseptika oder Antibiotika reagieren als früher?

B. GUGGENHEIM: Ja, ja! Ein typisches Beispiel ist Chlorhexidin. Chlorhexidin ist ja das am stärksten wirkende antimikrobielle Agens über das wir in der Mundzahnpflege verfügen. Es hat Nebenwirkungen, kann nicht prophylaktisch eingesetzt werden, aber therapeutisch. Wenn Sie jetzt die minimale Hemmkonzentration von Chlorhexi-

ein betrachten, dann liegt die enorm tief. Etwa hundert mal tiefer als wenn Sie Chlorhexidin an einem Biofilm testen. Das heisst mit anderen Worten, die Resistenz eines Biofilms, nicht nur gegen Antibiotika, das weiss man inzwischen, aber auch gegen Antiseptika oder Mund-Desinfektionsmittel, ist enorm erhöht. Man braucht etwa 0,1 – 0,2 Prozent Chlorhexidin für die Behandlung gegen Biofilme. Es ist eine enorm dumme Ansicht, dass man Mundbakterien in antimikrobiellen Stoffen über 24 Stunden baden liess und dann deren Wirksamkeit beurteilte. Im Gegensatz zur Medizin, wo man genügend hohe Konzentrationen über lange Zeit im Blut und Körperflüssigkeiten aufrechterhalten kann, ist dies in der Mundhöhle nicht möglich. Wenn man Mundpflege betreibt, hat man selbst bei einer super Zahnhygiene maximal täglich drei Minuten Zeit in der ein Mundpflegemittel wirken kann. Das kann man sehr schön zeigen, indem man diese Bakterien in einem Biofilm wachsen lässt. dann kann man sie dreimal im Tag eine Minute gegen irgendwelche antimikrobiellen Stoffe exponieren und stellt dann die Wirkung fest. Das heisst mit anderen Worten, die Resultate entsprechen genau den Konzentrationen, welche in klinischen Versuchen am Menschen erzielt wurden. Zum Beispiel haben wir gesehen, dass man 0,1–0,2 Prozent Chlorhexidin braucht, um eine deutliche Wirkung zu entfalten. Früher, mit planktonischen Reinkulturen und unrealistischen Expositionszeiten, bewegten wir uns im Mikrogramm pro Milliliter-Bereich. Selbstverständlich ist die Industrie sehr daran interessiert, festzustellen, ob Neuentwicklungen taugen und weiterverfolgt werden sollten, ohne dass man in teure klinische Plaqueversuche einsteigen muss. Wenn man das so feststellen kann, ist es möglich, ein Produkt in einem frühen Stadium fallen zu lassen und sehr viel Geld zu sparen. Ein Biofilmversuch kostet je nach Umfang zwischen 4000 bis 6000 Franken. Man benötigt eine Woche für ein Experiment und eine Woche für die Auswertung. Das ist ein gewaltiger Unterschied im Vergleich zum Aufwand für

eine klinische Plaquestudie, wo man sich in der Grössenordnung von 100 000 Franken bewegt. Es ist also ein Screening, das enorm wichtig ist und heute auch von vielen Mundpflegemittel-Herstellern benutzt wird.

Heisst das, dass all die grossen Firmen mit ihren bekannten Markenprodukten auf dem Gebiet der Mundhygiene diese Methode verwenden?

B. GUGGENHEIM: Ja, die meisten tun das. Wir haben auf diesem Gebiet schon eine Reihe von Publikationen vorzuweisen. In der Literatur finden Sie die entsprechenden Publikationen aus unserem Institut.

In letzter Zeit hört man viel von Listerin. Ist Listerin besser als Chlorhexidin?

B. GUGGENHEIM: Nein, auf keinen Fall. Aber dieses Produkt wird sehr gut vermarktet. Listerin ist ein Handelsname eines gut kombinierten Mundwassers mit verschiedenen Inhaltsstoffen, das von uns getestet wurde.

Wenn die Dentalhygienikerin im Mund arbeitet, dann verbreitet sie ja eigentlich die Mikroorganismen, also einen bestehenden Biofilm im ganzen Rest der Mundhöhle? Ist das nicht negativ?

B. GUGGENHEIM: Nein, sie entfernt den Biofilm so gut sie kann. Damit ist absolut keine Gefahr verbunden. Die Verbreitung der Bakterien geschieht laufend. Im Gegenteil, sie entfernt die Masse der Bakterien, verändert aber deren Zusammensetzung kaum. Es erfolgt



Am 11. Mai 2009 im Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (ZZKM) der Universität Zürich in Zürich: Prof. Dr. em. Bernhard Guggenheim (rechts), bis zum Jahre 2005 Direktor des Instituts für Orale Biologie, im Gespräch mit Dr. Felix Wüst von der Redaktion SWISS DENT.


Mikroorganismen		Microskopie	Kolonie
	– <i>Streptococcus oralis</i>		
	Gram-positive Kokken		
	– <i>Streptococcus sobrinus</i>		
	Gram-positive Kokken		
	– <i>Actinomyces naeslundii</i>		
	Gram-positive Stäbchen		
– <i>Veillonella dispar</i>			
Gram-negative Kokken			
– <i>Fusobacterium nucleatum</i>			
Gram-negative Stäbchen			
– <i>Candida albicans</i>			

Die Mikroorganismenarten, die zur Herstellung des Zürcher Biofilms verwendet werden.


Quantitative Evaluation von Mikroorganismen in Biofilmen



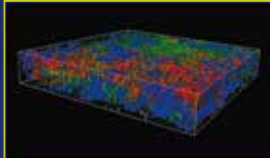
Kultur



Fluoreszenz nach situ Hybridisation (FISH)



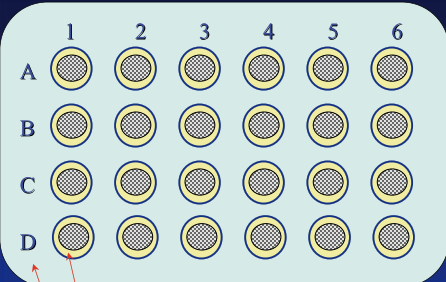
Immunofluoreszenz (IF)



Konfokale Laser Scanning Microscopie (CLSM)

Methoden zur quantitativen Ermittlung der Kolonisierungsdichte in Biofilmen.

Zürcher Biofilm Standard Modell



0.7 ml Speichel + 0.3 ml FUM („70:30“)

24-Loch Kultur Platte

● Hydroxyapatit oder bovine Schmelz-Rondellen

Montag
Vorkulturen von Agar Platten

Dienstag 15.30
(0 min)

Mittwoch 8.00
(16.5 h)
Waschen: 8, 12, 16 hrs

Donnerstag 8.00
(40.5 h)
Waschen: 8, 12, 16 hrs

Freitag 8.00
(64.5 h) Ernte

Schematisierte Darstellung der Herstellung eines Biofilms.

in relativ kurzer Zeit eine erneute Biofilmbildung, deren Ausmass einzig von der Qualität der individuellen Mundhygiene und der Ernährung abhängt.

Hat das Thema Biofilm Konsequenzen für den Ausbildungsgang der Dentalhygienikerin?

B. GUGGENHEIM: Ich meine nein, ausser dass sie vielleicht gegenüber der Chemoprophylaxe etwas kritischer sein sollte. Sie sollte im Prinzip mit ihren Empfehlungen etwas vorsichtiger sein. Aber sonst sehe ich keine weiteren Konsequenzen für die Dentalhygienikerin.

Aus Ihren Ausführungen ist zu schliessen, dass man die Biofilme eigentlich nur durch mechanische Einwirkungen entfernen kann.

B. GUGGENHEIM: Ja. Die chemische Plaqueentfernung, von der einmal die Rede war, die findet nicht statt. Der Hauptgrund dafür ist eben die limitierte Einwirkungszeit. Diese Einwirkungszeit ist auch bei Menschen, die eine sehr gute Dentalhygiene praktizieren, auf maximal drei Minuten pro Tag beschränkt. Mehr tun auch die Besten nicht. Stellen Sie sich diese drei Minuten gegenüber 24 Stunden mal 60 Minuten vor! Dann beträgt die Einwirkung einen Bruchteil der Zeit in der die Biofilme wieder wachsen können.

Waschen bewirkt starke Scherkräfte



Bereit zum Waschen



Transfer von Rondellen zum Waschen



Überstand nach dem Waschen

Inaktive Kontrolle

Antimikrobielle Testlösung

Um genügend hohe Scherkräfte zu erzeugen, die nicht adhärente Bakterien entfernen, ist ein ausgedehntes Waschprozedere der Biofilme nötig. Das Bild zeigt wie dies getan wird.

Wechseln wir nun zum Thema Parodontologie. Parodontale Taschen, vier Millimeter oder mehr, die sind auch mit Biofilmen besiedelt. Wie kann man diese behandeln?

B. GUGGENHEIM: Die Qualität dieser Biofilme ist anders. Während die Biofilme, die supragingival auf den Glattflächen der Zähne wachsen, auf Saccharose, also auf Zucker, abgestimmt sind, geht die Verfügbarkeit von Zucker in der Tasche gegen Null. Diese Bakterien ernähren sich, wenn sie überhaupt Kohlehydrate benötigen, aus Glukose aus dem Blut, das als Exudat oder Transudat in die Tasche fliesst. Der Stoffwechsel dieser Bakterien ist völlig anders. Aber auch sie bilden Biofilme. Wir haben in den letzten Jahren einen subgingivalen Biofilm mit allen vermuteten züchtbaren Pathogenen gebildet, der aus zehn Bakterien besteht. Dieser Biofilm wird jetzt studiert. Es ist ein sehr komplexes Unterfangen, zehn Bakterien gleichzeitig zu züchten und diese in einem Biofilm zu züchten und quantitativ zu erfassen. Das ist Knochenarbeit, aber es gelingt recht gut. Wir sind noch einen Schritt weiter gegangen. Wir haben gezeigt, dass man diese Biofilme gegen humane Zellkulturen direkt exponieren kann. Wir haben zu diesem Zweck aus der menschlichen Gingiva Keratinozyten isoliert, und können die resultierenden, initialen Entzündungsprozesse studieren.

Nochmals ein Themawechsel: Spielen Biofilmmodelle in der Implantologie eine Rolle?

B. GUGGENHEIM: Auch auf diesem Gebiet ist unser Institut eine gefragte Adresse. Wir haben ein Modell entwickelt, das wir «Biomaterial-Test» nennen. Die meisten Hersteller von Titanlegierungen hatten das Gefühl, dass die Besiedlung von Implantaten von der Oberflächenqualität des Titans abhängt. Verschiedene Rauigkeiten, verschiedene chemische Behandlungen von Implantatoberflächen sollten die Besiedlung der Implantate, die Periimplantitis, also Entzündungen, verursachen, reduzieren. Wir haben verschiedene Implantatoberflächen auf die Besiedlung mit Biofilmen hin untersucht. Allerdings haben wir das nicht mit subgingivalen sondern supragingivalen Biofilmen gemacht, weil ja im Prinzip der oberste Teil des Implantats meistens durch die Retraktion des Zahnfleisches frei liegt. Also konnte man untersuchen, inwieweit die Oberflächenqualität von Titan das Ausmass der Besiedlung in vitro beeinflusst. Mit diesen Arbeiten hatten wir uns sehr gute Freunde in der Industrie geschaffen, die jetzt endlich einmal über ein Mittel verfügen, um auch hier klinische Prüfungen zu umgehen. Diese Firmen können nun mit unseren Untersuchungen abschätzen, ob es sich überhaupt lohnt, auf diesem Gebiet weiterzuarbeiten. Meine Antwort ist nein. Die verschiedensten Implantatoberflächen zeigen nämlich nur geringfügige Unterschiede in der Besiedlung. Diese sind nicht so deutlich, dass sie den Forschungsaufwand von Millionen Franken in dieses Gebiet weltweit rechtfertigen würden. Es gilt die ganz einfache Empfehlung, dass man Implantate überaus sorgfältig prophylaktisch, mechanisch säubern muss. Wenn man länger als 16 Stunden wartet, verschwinden sämtliche Unterschiede in der Besiedlung von solchen Flächen. Was immer man auch benutzt, gibt es neuere Entwicklungen die darauf zielen, Implantate fremd zu beschichten, mit Stoffen, die entweder antimikrobielle Eigenschaften zeigen oder die Adhärenz der Bakterien reduzieren. Die Forschung geht jetzt in diese Richtung. Aber ich denke, dass die auf dem Gebiet der Implantologie tätige Industrie begriffen hat, dass man jetzt nicht mehr darauf aus sein sollte, eine Titanlegierung zu finden, die das Problem Periimplantitis löst.

Was halten Sie vom Thema «Abschirmen mit Antibiotika»?

B. GUGGENHEIM: Wenig. Dies kann in gewissen Fällen nach Rücksprache mit dem behandelnden Arzt indiziert sein, zum Beispiel bei Leuten mit bestehendem Herzfehler oder bei immundefizienten Personen. In diesen Fällen kann man während des Einbringens eines Implantats abschirmen, aber sicher nicht fortgesetzt als tägliche Pflege des Implantats.

Stellen Sie sich vor, Sie hätten eine Schar mit lauter sympathischen, gut ausgebildeten und hoch motivierten Dentalhygienikerinnen vor sich. Was würden Sie diesen Zuhörerinnen zum Thema Biofilm noch zusätzlich sagen?

B. GUGGENHEIM: Dass sich eigentlich gar nicht so viel geändert hat. Man weiss jetzt mehr über die Mechanismen der Plaquebildung, der Biofilmbildung. Was diese jungen Berufsleute aber effektiv in ihrer täglichen Arbeit umsetzen können, ist nicht wesentlich anders als bisher. Alles was sie bis dahin gelernt haben, ist nach wie vor gültig. Das Einzige was hervorzuheben wäre, das habe ich bereits erwähnt, ist, dass sie vorsichtig sein sollten bei der Empfehlung von antimikrobiellen Mundpflegemitteln. Hier müssen die Dentalhygienikerinnen den Kopf gebrauchen und nicht auf jede Reklame hineinfallen.

Das Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Universität Zürich (ZZMK)



Gesamtansicht (von Süden her) auf das Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (ZZMK) der Universität Zürich an der Plattenstrasse 11 in 8032 Zürich. Im direkten Umfeld befinden sich unter anderem die Universität Zürich, das Universitätsspital Zürich und die Eidgenössische Technische Hochschule Zürich (ETH). Das ZZMK umfasst fünf Kliniken:

- Klinik für Kaufunktionsstörungen, abnehmbare Rekonstruktionen, Alters- und Behindertenzahnmedizin;
- Klinik für Kieferorthopädie und Kinderzahnmedizin;
- Klinik für Kronen- und Brückenprothetik, Teilprothetik und Zahnärztliche Materialkunde
- Klinik für Präventivzahnmedizin, Parodontologie und Kariologie;
- Klinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten und Kieferchirurgie.

Neben diesen fünf Kliniken besteht als selbständige Einheit das Institut für Orale Biologie, dem Prof. Dr. B. Guggenheim bis zum Jahre 2005 als Direktor vorstand.

In diesem Amt folgte ihm Prof. Dr. Thimios Mitsiadis. Das Institut für Orale Biologie befasst sich mit den Ursachen und der Verhütung von Erkrankungen der Mundhöhle sowie den Strukturen, der Entwicklung und der Regeneration sowie heute schwerpunktmässig mit entwicklungsbiologischen Fragen des Mundgewebes.

Und sie müssten ihre Patientinnen und Patienten dazu anhalten, mehr als drei Minuten pro Tag und öfter mal die Zahnbürste in die Hand zu nehmen?

B. GUGGENHEIM: Das würde ich nicht sagen. Wenn jemand im Prinzip zweimal am Tag sehr sorgfältig die Zähne mit einer fluorhaltigen Zahnpaste putzt und regelmässig seine Interdentalräume reinigt ist er absolut gefeit gegen Gingivitis und Karies.

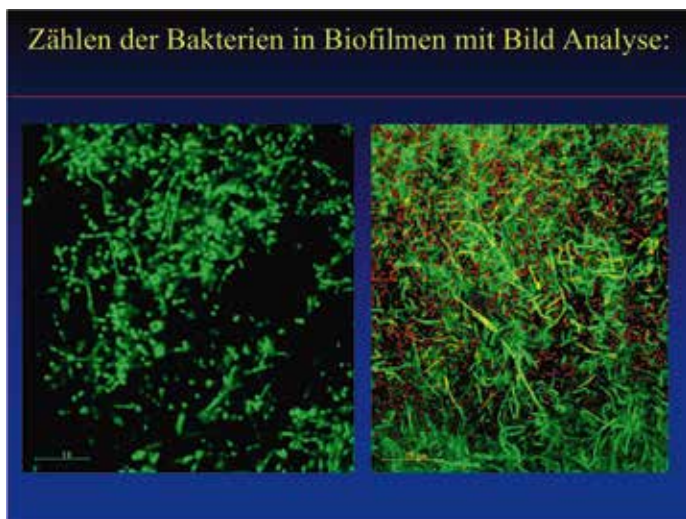
Am Morgen und am Abend?

B. GUGGENHEIM: Ja, das genügt völlig. Im Gegenteil. Wenn jemand mit der Hygiene übertreibt, dann hat er ein Problem. Das Zahnfleisch bildet sich zurück, die Zahnhäse werden freigesetzt und so Orte von verminderter Resistenz geschaffen. Das Schrubben der Zähne sollte absolut nicht mehr empfohlen werden. Es sind ganz einfache Sachen die zählen: Weiche Zahnbürsten oder geeignete elektrische Zahnbürsten benutzen! Wichtig in Bezug auf Karies ist einzig und allein Fluor und diese Frage hat die Industrie glänzend gelöst. Heute

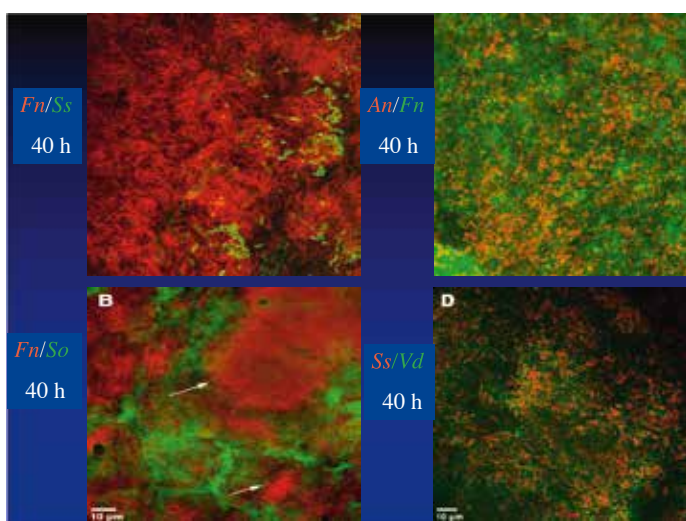
finden Sie kaum mehr eine Zahnpasta ohne Fluor auf dem Markt. Herr Wüst, ich vermute, Sie erwarteten von mir eine Art Anleitung für die Dentalhygienikerin zu einer «biofilmorientierten Prophylaxe»? Da muss ich Sie enttäuschen. Die gibt es nicht.

Noch einmal: Es ist Ihrer Meinung nach also nicht so, dass die Erkenntnisse auf dem Gebiet der Biofilme alles auf den Kopf gestellt haben?

B. GUGGENHEIM: Überhaupt nicht, in keiner Art und Weise. Aber diese Entwicklungen haben immerhin auf die Forschungstätigkeit auch am Institut für Orale Biologie hier an der Universität Zürich gewaltigen Einfluss gehabt. Es sind deutliche Fortschritte im Verständnis der Pathogenese oraler Erkrankungen gewonnen worden. Wir dürfen sagen, dass wir weltweit mit an der Spitze in der oralen Biofilmforschung engagiert sind.



Für die Bildanalyse zur Zählung von Bakterien in Biofilmen stehen verschiedene Methoden zur Verfügung. Das Bild links zeigt die Fluoreszenzmarkierung mit einem DNS-Farbstoff, der alle Mikroorganismen färbt, das Bild rechts eine doppelte Markierung, die lebende Bakterien grün, tote Bakterien rot färbt.



Die räumliche Verteilung der Bakterien im Biofilm kann durch Immunofluoreszenzmarkierung ermittelt werden. Die spezifische Assoziation von jeweils zwei Arten *Fusobacterium nucleatum* (Fn), *Streptococcus sobrinus* (Ss), *Streptococcus oralis* (So), *Actinomyces naeslundii* (An) und *Veillonella dispar* (Vd) in 40 h alten Biofilmen wird dargestellt. Es ist ersichtlich, dass die Interaktion zwischen Bakterienarten verschiedene charakteristische Kolonisierungsmuster bewirkt.

Und wer ist da auch noch dabei? Die Amerikaner, die Schweden, die Engländer?

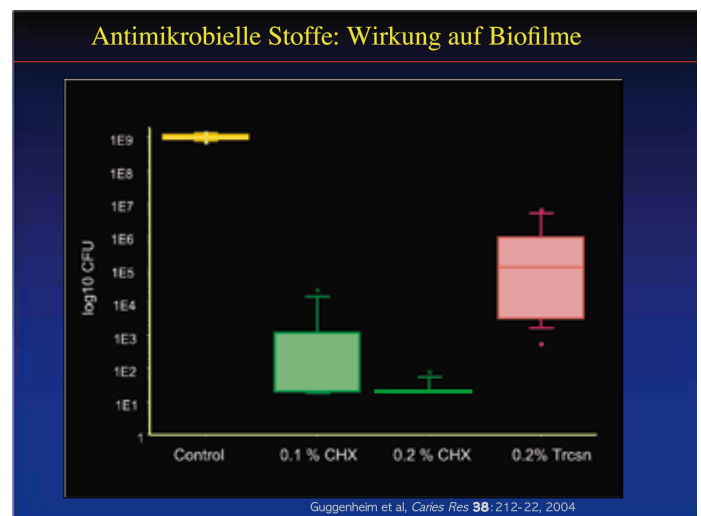
B. GUGGENHEIM: Die Amerikaner sind etwas dabei, auch die Engländer und Australier sind dabei. Mit unserem Team an der Universität Zürich erfreuen wir uns einer sehr guten Position. Wir publizieren in den besten wissenschaftlichen Journalen in der Zahnheilkunde.

Widmen Sie sich auch trivialen Dingen? Ich meine, untersuchen Sie zum Beispiel auch Mundwässer?

B. GUGGENHEIM: Doch, doch! Davon lebt ja unser Institut unter anderem und darum bin ich ja auch noch aktiv. Ich verfüge über ein sehr gutes Netzwerk. Ich kenne die richtigen Leute und sie kennen mich. Sie wissen, dass sie hier bei uns klinisch relevante Resultate holen können. Ich darf sagen, dass wir die grössten Firmen zu unseren Kunden zählen dürfen.



Im Elektronenmikroskop zeigen die Biofilme verblüffende Ähnlichkeit zu Zahnplaque. Dicht gepackte Bakterienkolonien werden durch extrazelluläre Matrixpolysaccharide verfestigt.



Die Wirkung antimikrobieller Substanzen auf Biofilme wird anhand von Chlorhexidin und Triclosan gezeigt. Die wirksamen Konzentrationen sind identisch mit denjenigen, die in klinischen Studien ermittelt wurden. Das Modell ist deshalb zur Prüfung von neuen, Plaque hemmenden Wirkstoffen äusserst aussagekräftig und weitaus billiger als klinische Studien.

Aber eben haben Sie doch die Dentalhygienikerinnen zu mehr Vorsicht beim Empfehlen von Mundwässern ermuntert. Ist diese Aussage für Ihr Geschäft nicht gefährlich?

B. GUGGENHEIM: Nein. Schauen Sie, es gibt enorme und signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Produkten. Jetzt hat doch jede Firma ein genuines Interesse, ein gutes Produkt auf den Markt zu bringen. Darum sind wir interessant. Wir haben in einer Publikation auf diese enormen Unterschiede zwischen verschiedenen Produkten hingewiesen. Zum Teil sind das auch Produkte, die den gleichen Wirkstoff enthalten, die aber schlecht formuliert und in der Zusammensetzung nicht kompatibel sind, so dass sie einen Wirkungsverlust haben, zum Beispiel Chlorhexidin. Weil wir solche Dinge aufzeigen, haben wir eine gute Position. Deshalb freuen sich viele Leute aus der Industrie, dass ich noch aktiv bin. Es ist auch wichtig, dass wir dank diesen Aktivitäten Mittel beschaffen können, weil die Universität knapp bei Kasse ist. Besonders die Zahnheilkunde hat heute in der Finanzierung der Forschung eine sehr geringe Priorität. Wir sind deshalb auf Drittmittelbeschaffung angewiesen, sonst droht die Katastrophe. Ich denke, dass wir einen schönen Beitrag leisten können zum Überleben der Forschung am ZZMK.

Die neuen Erkenntnisse im Bereich Biofilme sind nicht nur in der Zahnmedizin relevant. Es gibt ja auch eine Mikrobiologie der Umwelt, der Landwirtschaft, in der Medizin. Hat das zum Beispiel auch Konsequenzen in der pharmazeutischen Forschung und Entwicklung?

B. GUGGENHEIM: Ja, ich denke schon. Letzten Endes verläuft der Weg der Entwicklung eines Wirkstoffs so, dass ein Wirkstoffhersteller verschiedene Firmen anschreibt und einen neuen Wirkstoff anbietet. Nun kann es sein, dass dieser Wirkstoff nur bei der systemischen Anwendung sehr gute Resultate zeigt. Neue Wirkstoffe werden aber oft zur oralen Anwendung empfohlen. Heute kommen diese Produkte vielfach zu uns. Zuerst als Reinsubstanzen, danach im Produkt, in Zahnpasten, in Mundwässern. Der Link ist da, aber er ist nicht direkt.

Mit andern Worten: auch die Pharmaindustrie muss umdenken?

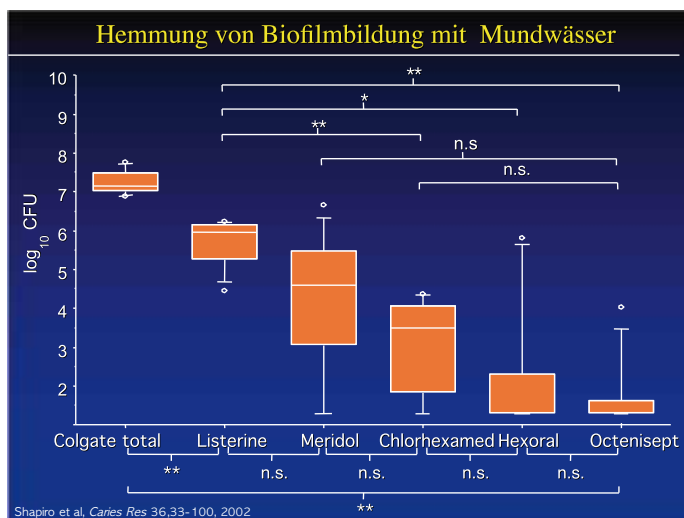
B. GUGGENHEIM: Ja, die werden umdenken müssen. Aber nicht so sehr wie die Zahnärzte. Nach wie vor haben Sie, wenn Sie ein Antibio-

tika in geeigneter Konzentration schlucken, im Serum und anderen Körperflüssigkeiten genügend hohe Spiegel, um da 24 Stunden den Kampf aufzunehmen. Was die Pharmaindustrie beachten muss, ist, dass Daten, die aus dem Labor stammen, nicht direkt auf den Menschen übertragen werden können, denn Biofilme sind wesentlich antibiotikaresistenter als die Bakterien in Reinkulturen im Röhrchen.

Unser Gesprächspartner



Prof. Dr. sc. tech. – Bernhard Guggenheim, dipl. Ing. agrotech. ETH, von Lengnau AG wurde 1937 in Zürich geboren, wo er auch die Primar- und Mittelschule durchlief. Vor seinem Studium als Agrotechnologe an der Eidgenössischen Technischen Hochschule Zürich besuchte er die Landwirtschaftliche Jahresschule Strickhof, welche er mit einer Lehrabschlussprüfung und als dipl. Landwirt abschloss. Während seines Studiums an der ETH Zürich erwachte sein Interesse an der Mikrobiologie und Biochemie. B. Guggenheim schloss sein Studium als Agrotechnologe mit einer Diplomarbeit am Mikrobiologischen Institut der ETH im Jahre 1962 ab. Danach arbeitete er als wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Kariesforschungsstation unter Prof. Dr. H. R. Mühleemann. Mit einer Dissertation über den Einfluss von Mundflüssigkeit auf den Metabolismus von Bakterien promovierte er 1965 an der ETH Zürich bei Prof. Dr. L. Ettliger. In der Periode von 1964 bis 1972 untersuchte er die Rolle der Streptokokken in der Kariesätiologie. In diese Zeitspanne fielen kürzere Aufenthalte in den USA, Schweden und England zur Erlernung neuer Methoden. 1967 wurde er zum Oberassistenten befördert und übernahm den Lehrauftrag Mikrobiologie für Zahnärzte. 1972 erwarb er die Venia legendi und im gleichen Jahr erfolgte die Gründung der selbständigen Abteilung für Orale Mikrobiologie und Allgemeine Immunologie, die B. Guggenheim als etatmässiger Extraordinarius leitete. Von 1972 an beschäftigte sich Prof. Guggenheim mit seinen Mitarbeitenden in zunehmendem Masse mit der Ätiologie der Parodontitis, wobei vorerst einmal Veränderungen der körpereigenen Abwehr während der Entwicklung der Erkrankung im Tier im Vordergrund standen. Seit 1980 studiert er auch die Erkrankung am Menschen, wobei beides – Wirtsreaktion und subgingivale Taschenflora – untersucht werden. Sein Forschungsziel ist es, die Parodontitis im Tiermodell mit Bakterien vom Menschen zu erzeugen und pathogenetische Faktoren genau zu untersuchen und zu beschreiben. In den letzten Jahren befasste er sich mit Biofilmen. Zahlreiche Modelle von oralen Biofilmen wurden entwickelt. Diese erlauben in vitro die Prüfung von neuen antimikrobiellen Substanzen, sowie die Untersuchung der De- und Remineralisierung von bovinem Schmelz unter Biofilmen. Zur Zeit entwickelt Prof. Guggenheim ein subgingivales Biofilmmodell mit 10 vermutlich hoch pathogenen Arten. Dies erlaubt die Ko-Kultur mit primären menschlichen gingivalen Keratinozyten und die Erfassung von proinflammatorischen Zytokinen. Mit diesem Ansatz ist der Kreis geschlossen und Prof. Guggenheim ist wieder mitten in der Parodontologieforschung angelangt. FW



Die Graphik zeigt die Hemmung von Biofilmbildung durch einige kommerziell erhältliche Mundwässer. Es ist ersichtlich dass das Modell zwischen verschiedenen Produkten gut differenziert und signifikante Unterschiede zwischen den Produkten ermittelt werden können

Ihre Partner stammen hauptsächlich aus dem Bereich der Zahnmedizin. Kann sich auch ein Hersteller traditioneller Pharmaka zur Forschungszusammenarbeit bei Ihrem Institut an Sie wenden?

B. GUGGENHEIM: Ja, selbstverständlich.

Was können Sie diesen Leuten bieten?

B. GUGGENHEIM: Wir können bieten, dass wir mit Biofilmen verschiedenster Natur vertraut sind. Wir verfügen über mehrere Biofilm-Modelle mit denen wir einen praxisnahen Wirkungsnachweis experimentell erbringen können.

Und in welchem Stadium müsste diese Pharmafirma an Sie gelangen? Schon auf Stufe Wirkstoff?

B. GUGGENHEIM: Nein. Bei der Konstruktion, in der Synthese des Wirkstoffes, können wir gar nichts beitragen. Dort müssen im Prinzip primäre Resultate vorliegen, auch erlangt mit planktonischen Mikroorganismen. Das ist das Einzige was vernünftigerweise getan werden kann, ausser es wird gewaltig investiert. Die Pharmafirma hat dann allenfalls das Gefühl, dass der Stoff X eine sehr gute antimikrobielle Wirkung gegen Gram-negative Bakterien hat. Dann könnte man uns fragen, ob das auch in einem Multi-Spezies-Biofilm der Fall ist.

Haben Sie schon solche Kontakte zu Pharmafirmen?

B. GUGGENHEIM: Ja, das ist der Fall, aber nur mit einem der weltweit tätigen grossen Pharmakonzerne.

Was haben wir auf dem Gebiet der Biofilme in den nächsten fünf Jahren zu erwarten?

B. GUGGENHEIM: Wir werden sehen, dass das, was mindestens im oralen Bereich früher als das Wesentliche galt – die spezifische Adhärenz von Mundbakterien in der Mundhöhle – falsch ist. Wir werden sehen, dass im Prinzip die Mundhöhle ein wunderbares Beispiel ist für eine fortgeschrittene Interpretation von Darwin. Das heisst: Mil-

lionen und Milliarden von fremden Bakterien, die nichts mit der Mundhöhle zu tun haben, kommen immer wieder in die Mundhöhle, jeden Tag. Durch Lebensmittel, durch Kontakte, was auch immer. Diese Bakterien sollten aber an den Oberflächen nicht adhärieren. Das ist die gängige Theorie. Die stimmt aber nicht! Was stimmt, ist, dass auch fremde Mikroorganismen in der Mundhöhle primär haften können. Wenn wir irgend ein Bakterium nehmen, das nichts mit der Mundflora zu tun hat, dann haftet es auch in der Mundhöhle. Jetzt kommt die darwinistische Interpretation: Durch Hunderttausende von Jahren haben sich die Mundbakterien so sehr an dieses Milieu gewöhnt, dass sie nicht jedem fremden Fötzel das Aufkommen erlauben weil sie besser gewappnet sind, unter diesen Bedingungen zu wachsen. Die anderen haften initial, aber sie können nicht wachsen und werden rasch eliminiert. Das ist ein wunderbares Beispiel für die Evolution, dass sie eine Gesellschaft schaffen, einen Biofilm von Mikroorganismen, der im Stände ist, durch eine Jahrtausende alte Adaption an dieses Milieu jedem Fremden, der täglich in den Mund kommt, das Leben zu verunmöglichen. Ich finde, das ist eigentlich eine der wesentlichen Erkenntnisse. Ich bin daran, dies experimentell am Menschen zu beweisen. Aber das wird noch einige Zeit dauern.

Besten Dank, Herr Professor Guggenheim, für dieses Gespräch und diesen Ausblick in die Zukunft. Das wird ja spannend!

B. GUGGENHEIM: Ja, Herr Wüst, das wird sehr spannend. Darum bin ich hier weiterhin aktiv. Weil mir das alles ausgesprochen gut gefällt. Bis zum nächsten Mal!

Ja, gerne. Viel Freude und Erfolg bei allen Ihren Aktivitäten. Besten Dank. ◆

Kontakt:

Prof. Dr. Bernhard Guggenheim
E-Mail: bernie@zzmk.uzh.ch

Die Abbildungen zu diesem Interview hat uns freundlicherweise unser Gesprächspartner, Prof. Dr. Bernhard Guggenheim, zur Verfügung gestellt.

SWISS PHARMA

Jahresabonnement (10 Ausgaben pro Jahr)

CHF 290.– plus CHF 40.– Porto (Schweiz), exkl. MwSt.

CHF 290.– plus CHF 60.– Porto (Ausland/Europa)

CHF 290.– plus CHF 200.– Luftpostporto (Ausland/Übersee)

Schweizerische Zeitschrift für die pharmazeutische Industrie
Revue suisse pour l'industrie pharmaceutique
Rivista svizzera per l'industria farmaceutica

VERLAG DR. FELIX WÜST AG

In der Hinterzelg 4, CH-8700 Küsnacht ZH

Telefax 0041 (0)44 918 29 70, E-Mail felixwuest@bluewin.ch

**innovativ
kreativ
produktiv**

**LANZ-
ANLIKER AG**

Verarbeitung technischer Textilien

Lanz-Anliker AG
4938 Rohrbach, Schweiz
Tel. +41 (0)62 957 90 10

www.lanz-anliker.com

Vom klassischen Apparatebauer zum Spezialisten in der Fertigung von Pharma-Apparaten.

Es bestehen wesentliche Unterschiede beim Design, den Fertigungs-Methoden und bei der Dokumentation!

Andreas Hänggi, Delegierter des Verwaltungsrates und Geschäftsführer, Apaco AG, Grellingen BL

«Made by apaco seit 75 Jahren» und «Gelebte Schweizer Qualität» sind zwei Slogans, die sich die Apaco AG in Grellingen, im Kanton Basellandschaft, auf ihr Banner geschrieben hat. Zur Gründungszeit widmete man sich der Herstellung von Öltanks und Expansionsgeräten. Heute ist das Unternehmen einer der führenden Schweizer Hersteller von Anlagen und Apparaten für Pharma (GMP-Apparate), aber auch für die Haustechnik (Fernwärme, Expansion und Warmwasser), Industrie (Behälterbau, Wärmeaustauscher und Dampferzeuger) sowie für Containersysteme. Die Apaco AG produziert ausschliesslich in der Schweiz, weil man – was recht konservativ anmuten dürfte – der festen Überzeugung ist, dass nur das eingespielte Team von etwa 85 Mitarbeitenden in Grellingen jene Qualität zu garantieren vermag, die der Kunde verlangt. Unter dem Label apacoPharm werden bei der Apaco AG GMP-Anlagen und Apparate für die pharmazeutische, biotechnologische, kosmetische, wie auch für die Lebensmittel- und Getränkeindustrie hergestellt. Der Erfolg lässt sich begründen, denn das Unternehmen steht für pharmagerechte Werkstoffe und Veredelung, aseptische Verbindungstechnik, Armaturen und MSR-E, hochwertige Schweissarbeiten nach EN 3834-2, einer Qualifizierungs-Dokumentation von der DQ bis zur OQ, und nicht zuletzt apacoLogic, SPS basierende Steuer- und Regelsysteme nach GAMP für alle Apparate und Anlagen mit der zugehörigen Mess- und Regeltechnik vom Engineering bis zur Inbetriebsetzung. Für die Leserschaft von SWISS PHARMA haben wir uns vorgenommen, für einmal einen Blick hinter unsere Kulissen zu gestatten – quasi aus dem Blickwinkel des Apparate- und Anlagenbauers. Das soll mit dem hier folgenden Beitrag und insbesondere auch mit den Abbildungen und Tabellen möglich gemacht werden.

Der klassische Apparatebau im Vergleich zum GMP-Pharma-Apparatebau



Die Zielsetzungen im *klassischen Apparatebau* sind, kostenoptimiert einen Apparat herzustellen, der den Anforderungen bezüglich Korrosionsverhalten gegenüber den Medien, Druck und Temperatur die spezifizierten Eigenschaften erfüllt (Abb. 1). Berechnungen basierend auf Auslegungssoftware wie AD 2000, Einstufung nach PED, Wärmeaustauscher-Auslegung mit spezifischen Programmen sowie Lastwechsel- und Erdbebenberechnungen definieren die Konstruktions- und Ausführungsparameter wie Wandstärken, Schweissverfahren, Testumfang und Dokumentation. Zusätzlich eine allfällige Abnahme durch Behörden wie TÜV oder SWISS TS.

Wird ein *Apparat im Bereich Pharma-GMP eingesetzt* (Abb. 2), so beeinflussen weitergehende Forderungen wie Verarbeitungsqualität, Design, Oberflächenbeschaffenheit, Oberflächennachbehandlung, Entleerbarkeit, Materialwahl usw. die Konstruktion und Fertigung. Gleichzeitig erfordert die erweiterte Dokumentation einen höheren Prüfumfang.

cGMP, d. h. allgemeine Anforderungen an «Gute Herstellungspraxis» sorgen daher für eine Erhöhung des Aufwandes im gesamten



Abb. 1: Abnahmepflichtiger Chemiereaktor mit Heizschlangen und Wandstärken von 60 mm für die Polymerisation von hochwertigen Kunststoffen für den Fahrzeugbau. Einsatzbereich bei 200° C und 60 bar.

 	Ihr Partner für die Oberflächentechnik
Elektropolieren Chemisch Nickel Verzinken Vernickeln Verchromen Brünieren Phosphatieren	Höhere Werte durch elektropolierte und glänzende Oberflächen
	Chromwerk AG 9016 St. Gallen Fritz Kamm AG 8887 Mels www.chromwerk.ch

Pharmazeutische Mikrobiologie

Ein Querschnitt aus den letzten fünf Jahren

Beiträge in SWISS PHARMA
der Jahre 2000 bis 2005

SWISS PHARMA 4b/2006

Editorial: Dr. Michael Rieth, Merck KGaA, Darmstadt (D)
 Dr. Gero Beckmann, Labor L&S AG, Bad Bocklet (D)
 Umfang: 396 Seiten
 Preis: CHF 198.– / EURO 130.– plus MwSt. (Schweiz) und Versandkosten

Abschnitte in der Ausgabe:

- Einführung in die Mikrobiologie (24 Seiten)
- Mikrobiologische Qualitätskontrolle und Methoden (19 Artikel)
- Mikrobiologisches Monitoring (8 Artikel)
- Diagnostik (7 Artikel)
- Pharma-Wasser (16 Artikel)
- Hygiene und Desinfektion (13 Artikel)
- Fachtreffen und Interviews (5 Artikel)
- Sonstiges (7 Artikel)

Bestellschein

Ich bestelle hiermit von der Ausgabe **SWISS PHARMA 4b/06** («Pharmazeutische Mikrobiologie 2000–2005») _____ Exemplar(e) zum Preis von CHF 198.– / EURO 130.– pro Expl., exkl. MwSt. (Schweiz) und zuzüglich Versandkosten.

Name: _____ Telefon: _____

Strasse: _____ Telefax: _____

PLZ/Ort: _____ E-Mail: _____

Datum: _____

Unterschrift: _____

Bitte ausfüllen und einsenden an:

VERLAG DR. FELIX WÜST AG, In der Hinterzelg 4, CH-8700 Küsnacht, Telefax 0041 (0)44 918 29 70, felixwuest@bluewin.ch



Abb. 2: Mobile Transportbehälter für die Andockung an ein Kippsystem. Zur Herstellung von halbfesten Darreichungsformen im Reinraum.

Planungs- und Herstellungsprozess, was zu teilweise massiv höheren Kosten führt, auch wenn oft das Gegenteil behauptet wird. Die Einbindung verfahrenstechnischer Prozesse mit Automation, der Einsatz spezieller Werkstoffe und Komponenten und die Berücksichtigung von zum Beispiel ATEX 95 RL 94/9 EG erhöhen die Kosten zusätzlich, können sogar zu einer Kostenpotenzierung führen. Empfehlenswert ist daher, dass sowohl der Hersteller wie auch der Endverbraucher mit auf das Objekt abgestimmte Pflichten- und Lastenhefte von Anfang an klar definieren, welche Anforderungen erfüllt werden müssen. Die Beilage von unzähligen und zum Teil widersprüchlichen Dokumenten ist für alle Beteiligten wenig hilfreich. Ebenso nicht das Spezifizieren von möglichst hohen Ansprüchen und dem anschließenden «Abspecken» falls das Budget überschritten wird. Beide Punkte entsprechen grundsätzlich nicht dem GMP-oder dem Qualitätsgedanken.

Qualifizierte Hersteller von Pharma-Apparaten definieren eigene Mindest- Anforderungen an GMP, die nicht unterschritten werden dürfen.

ApacoPharm z. B. steht minimal für:

- *hygienische Verbindungstechnik* wie Sterilflanschen, NA Connect und Tri-Clamps
- *Totraum-freie oder Totraum-arme* Konstruktion
- Produkteberührte Teile aus *rostfreiem Edelstahl 316 L* (1.4404/1.4435)
- *Zertifikate und Atteste* für die Werkstoffe und Dichtungen (3.1 und nach CFR 21)
- *Oberflächenrauigkeit* produkteberührt mind. Ra <0.8µm

Die optimale Umsetzung – Trivial aber entscheidend

Im klassischen Chemie-Apparatebau wird eine zweckmässige, robuste Fertigung und Verarbeitung gefordert. Pharma-Apparate hingegen müssen eher filigran und passend in das «Reinraumumfeld» konstruiert und hergestellt werden und Cleaness ausstrahlen (Abb. 3).

Dies erfordert beim Hersteller eine entsprechende Auswahl und Ausbildung der Mitarbeiter auf allen Stufen, aber auch einen behutsamen und sorgfältigen Umgang mit dem Material und den zugekauften Teilen wie Sterilfilter, Ventile, Membranen und Dich-



Abb. 3: Pharmabehälter 25 Liter für Entwicklungsabteilung mit Produkt-einfülltrichter und klappbarem Behälterdeckel und Anschlüssen für alle Medien. Geschliffen und elektropoliert.

tungen bei der Fertigung. Erforderlich ist ebenfalls eine exakte Dokumentation aller Herstellungsschritte, damit der Nachweis der Rückverfolgbarkeit gewährleistet ist.

Die konsequente Befolgung der EN 3834-2 ist eine ausgezeichnete Basis für die Anlagen- und Apparatebauer, Schweissfachleute und Konstrukteure, werden dabei doch die hohen Anforderungen bezüglich Schweissnahtdokumentation für Pharma-Apparate erfüllt. Schweiss-Verfahrensprüfungen, Schweißer-Zulassung und der Einsatz von Zusatzwerkstoffen werden darin umfassend definiert.

Hingegen sind darin keine weiteren, für GMP-Apparate zusätzliche Erfordernisse aufgeführt. Zwischenprüfungen z.B. für Oberflächenrauigkeit erfordern daher eine differenzierte Planung und Führung des Herstellungsprozesses.

Auch die Trennung der Verarbeitung Normalstahl und Edelstahl ist wichtig, wobei diesem Punkt oft eine viel zu grosse Bedeutung beigemessen wird. Beizen, Passivieren, Elektropolieren sorgen für eine umfassende Endreinigung für die Entfernung allfälliger Eisenpartikel aus dem Herstellungsprozess, vor allem auch von solchen, die bei vorgelagerten Umform-Prozessen wie beim Walzen des Behältermantels und beim Bearbeiten von Klöpferböden, die Werkstoffe verunreinigen.

Werkstoff – Die Qual der Wahl?

GMP Standard für den Einsatz für produkteberührte Komponenten ist weltweit 316 L. Unter diese Kategorie fallen die beiden nichtrostenden DIN Stähle 1.4404 und 1.4435.

316 L ist ein Low Carbon Stahl, das heisst der Kohlenstoffgehalt muss unter 0.3% liegen. 1.4435 hat einen Molybdängehalt von 2.5–3%, was ihn vor allem gegen saure Medien beständiger macht im Vergleich zu 1.4404 mit 2–2.5% Molybdän. Eine immer weniger bedeutende Stellung nimmt 1.4435 BN 2 mit einem definierten, tiefen Ferritgehalt von < 0.5% ein. Die schlechte Verfügbarkeit und der hohe Preis für diesen Werkstoff führen dazu, dass er immer weniger eingesetzt wird.

Auch konnte nie bewiesen werden, dass dieser Edelstahl, im Vergleich zu 1.4404 betreffend Rougingverhalten bessere Eigenschaften aufweist.

**Hochqualifizierte chemische Reinigung/Beizung/Passivierung von
Pharmaanlagen, Reinstwassersystemen und Derouging!**

**Spezialisiert auch auf die Behandlung von elektropolierten Oberflächen,
Entkalkungen und Desinfektionen mit Ozon.**

Phone +41 61 821 81 00, E-Mail: info@beratherm.ch, www.beratherm.ch

SWISS PHARMA

*Schweizerische Zeitschrift für die pharmazeutische Industrie
Revue suisse pour l'industrie pharmaceutique
Rivista svizzera per l'industria farmaceutica*

Jahresabonnement (10 Ausgaben pro Jahr)

CHF 290.– plus CHF 40.– Porto (Schweiz), exkl. MwSt.

CHF 290.– plus CHF 60.– Porto (Ausland/Europa)

CHF 290.– plus CHF 200.– Luftpostporto (Ausland/Übersee)

VERLAG DR. FELIX WÜST AG

In der Hinterzelg 4, CH-8700 Küsnacht ZH

Telefax 0041 (0)44 918 29 70, E-Mail felixwuest@bluewin.ch

SWISS PHARMA 5/2009 Cold Distribution Chain Product Stability Temperature Challenges

Development of a cold distribution chain – the narrow path
between product stability requirements and unpredictable
temperature challenges on the journey from the producer to
the patient

– Dr. Juergen Sigg, Novartis Pharma AG, Basel

SWISS PHARMA 7–8/09 Kühlkettenvertrieb Produktstabilität Temperaturbelastungen

Die Entwicklung einer robusten Kühlkette – eine Grat-
wanderung zwischen den Anforderungen an die Produkt-
stabilität und unvorhersehbaren Temperaturbelastungen auf
dem Weg vom Hersteller zum Patienten

– Dr. Jürgen Sigg, Novartis Pharma AG, Basel

Order / Bestellschein

We order:/Wir bestellen:

_____ copy/copies of SWISS PHARMA 5/09

_____ Expl. von SWISS PHARMA 7–8/09

Price per copy CHF 50.– + postage

Preis pro Expl. CHF 50.– + MwSt. + Versandkosten

Company/Firma: _____

Att./z. Hd.: _____

Address/POB: _____

Adresse/Postfach: _____

City/Cip Code/PLZ: _____

Phone/Telefon: _____

Fax/Telefax: _____

E-Mail: _____

Date/Signature: _____

Datum/Unterschrift: _____

Please mail to/Bitte senden an:

Verlag Dr. Felix Wüst AG, In der Hinterzelg 4,
CH-8700 Küsnacht ZH

Telefax 0041 (0)44 918 29 70, E-Mail: felixwuest@bluewin.ch

Einen tiefen Ferritgehalt anzustreben ist in jedem Fall sinnvoll. Einen Wert unter 1% zu garantieren – ausser mit 1.4435 BN 2 – ist nicht möglich! Aufgrund unserer Erfahrungen scheint es sinnvoll, den Wert auf < 5 oder < 3% festzulegen und gewisse «Ausreisser» zu tolerieren.

316 Ti (1.4571), ein titanstabilisierter Edelstahl mit ähnlicher Zusammensetzung hat sich im Pharmabereich aufgrund der fehlenden Akzeptanz im angelsächsischen Raum für Pharma-Anwendungen nicht durchsetzen können. Teilweise zu Unrecht, weist er doch ein gutes bis sehr gutes Korrosionsverhalten auf. Aber die Problematik mit den so genannten Titannadeln beim Elektropolieren bildet eine (zu hohe) Hürde für den breiteren Einsatz.

Bei besonders aggressiven Medien werden Nickelbasis-Werkstoffe wie Hastelloy oder Alloy eingesetzt. Diese Werkstoffe sind teuer und auch in der Verarbeitung sowohl beim Schweißen wie auch beim Schleifen aufwändiger. Die Wahl des Werkstoffes kann aber nicht vom Apparatebauer getroffen werden. Im besten Fall kann der Hersteller in Zusammenarbeit mit dem Anwender und den Werkstoffspezialisten die optimale Werkstoffwahl treffen (Abb. 4).



Abb. 4: Über Heizschlangen beheizbarer Apparat aus Reinnickel für die Aufkonzentrierung und die Verteilung von Natronlauge bei 400°C für einen Chemiebetrieb in China. Alle Medium berührende Komponenten aus Reinnickel.

Vom Rohr zum Wärmetauscher

Wärmetauscher (Abb. 5) bilden eine wichtige Gruppe von Apparaten im Pharmabereich. Sei es zum Kühlen oder Erwärmen von Liquida oder aber Reinmedien insbesondere Purified Water, WFI, HPW oder Reindampf. Wärmetauscher bilden die zentrale Komponente von Reindampferzeugern und Destillationskolonnen oder dienen als Vorwärmer und Gasabscheider für NGK's bei der Reindampferzeugung.



Abb. 5: Pharmawärmetauscher mit Sterilflanschanschluss. Vollständig entleerbar mit vollverschweisstem Isolationsmantel zur Aufheizung von WFI. Mit Schwarzdampf und Kondensatanschluss.

Die DTS (Double Tube Sheet) Technologie mit 2 Rohrplatten bietet dabei die Möglichkeit, Schweißnahtverbindungen im Kontaktbereich Rein-Unrein-Medium zu verhindern. Gleichzeitig wird dabei eine Leckage Überwachung gewährleistet. In der ersten Platte zum unreinen Medium werden die Austauschrohre mit teflonbeschichteten Werkzeugen eingewalzt, in der zweiten Platte eingewalzt und anschliessend verschweisst. Als Wärmetauscherrohr müssen zwingend nahtlose Rohre eingesetzt werden.

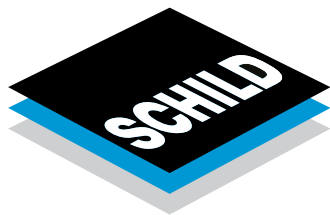
Diese Technologie wurde zuerst im Kernkraftwerkbereich angewandt und ist «State of the Art» in jeder Pharma Anlage.

In jedem Fall ist dieses Sterildesign jedem auch noch so marketingmässig forcierten «Sterilen Plattenwärmetauscher» überlegen. Plattenwärmetauscher haben eine grosse Oberfläche. Auf kleinem Raum weisen sie sehr tiefe Strömungs-Geschwindigkeiten und viele Totzonen auf, was sie für den Pharmabereich unattraktiv macht. Die tiefen Herstellungskosten können bei Berücksichtigung des GMP Gedanken keine Alternative sein.

Wichtig bei der Herstellung von Pharma DTS Wärmetauschern ist eine entsprechende Verarbeitung, Entfettung aller Teile im alkalischen Ultraschallbad und eine automatische Einschweissung der Rohre in horizontaler Lage mittels TIG-Verfahren. Helium-Leckagetest und PT Prüfungen gehören zur Qualitätskontrolle. Eine vollständige Entleerbarkeit als Basis des sterilen Design wie auch das Verhindern überhöhter Schweissraupen und Totzonen im Schweissdreieck zwischen den Rohren ist erforderlich (Abb. 6). Die Abdichtung Vorkopf zu Wärmetauschplatte kann nur mittels einer pharmagerechten Sterilabdichtung erfolgen.

Schweißen – mehr als nur verbinden

Eine zentrale Bedeutung im Pharma Apparatebau nimmt die Schweisstechnik ein. Oft werden die Schweissnähte verschliffen und sind für den Betrachter nicht mehr erkennbar, aber gerade diese Tatsache macht ein durchgängiges porenfreies Schweißen ohne Bindungsfehler zwingend. Ebenfalls sind automatisierte Schweissverfahren wie TIG-Orbital, TIGv, Plasma, UP den manuellen Schweissungen vorzuziehen. Nicht nur wird dadurch die Güte



Metallveredlung AG

R. Schild
Metallveredlung
Grabenackerstrasse 4
4227 Büsserach

Tel. 061 / 781 14 66
Fax 061 / 781 39 33
email: schildag@metallveredlung.ch
www.metallveredlung.ch

Unsere Stärken :

Zinkautomat blau, gelb, schwarz
Trommelzinkautomat blau gelb
Verchromen

Sandstrahlen

Messing beizen, glänzen
Beizen von Edelstahl
Elektropolieren von Edelstahl
Erfahrung, Termine und Preise
Regelmässiger Transport

Neuaufgabe!

Basiskurs Mikrobiologie

SWISS DENT 1/2009

Vollständig überarbeitete und ergänzte Fassung der Publikation in SWISS PHARMA 3b/2005

Basiskurs Mikrobiologie

Die Mikrobiologie ist die Lehre und Wissenschaft von den Mikroorganismen; diese sind meist einzellige, mikroskopisch kleine Lebewesen wie Bakterien, Hefen und Pilze. Der hier vorgestellte «Basiskurs Mikrobiologie» vermittelt Einblicke in die -vielfältige Welt dieser Kleinstlebewesen. Nach einem kurzen einleitenden historischen Abriss werden mikroskopische, kulturelle und stoffwechselfysiologische Nachweismethoden vorgestellt. Auf die Grundzüge der Bakterienphysiologie wird eingegangen. Ein Abschnitt befasst sich mit Fragen der Desinfektion, Sterilisation und Entpyrogenisierung. Zum Schluss werden Klassifikation, Nomenklatur und epidemiologische Begriffe erläutert und weiterführende Literatur vorgestellt. Diese Publikation erschien erstmals 1996 von Werner Hecker unter dem Titel «Einführung in die Mikrobiologie» (SWISS PHARMA 4-S/1996); sie wurde 2005 unter dem gleichen Titel fortgeführt und ergänzt (SWISS PHARMA 3b/2005). In SWISS PHARMA 3/2009 erschien die dritte Auflage, der ein kurzer historischer Abriss vorangestellt wurde und bei der weitere Ergänzungen vorgenommen und der Literaturanhang aktualisiert wurden. Im Gegenzug wurden die umfangreichen Bakterien-Tabellen weggelassen. Diese jüngste Fassung wurde im April 2009 identisch in einer Ausgabe bei der Zeitschrift SWISS DENT – vor allem als Lehrmittel für die Schweizer Dentalhygienikerinnen und Dentalhygieniker – aufgelegt und ist jetzt als Sonderdruck SWISS DENT 1/2009 lieferbar.

Inhaltsübersicht:

- Die Welt der Mikroorganismen
- Bakterienphysiologie
- Mikroskopie
- Kulturelle Nachweismethoden

- Herstellung von Reinkulturen
- Identifizierung von Mikroorganismen
- Sterilisation und Desinfektion
- Taxonomie
- Epidemiologische Begriffe
- Abkürzungen
- Zitierte Literatur
- Weiterführende Literatur

Bestellschein

Ich bestelle von der Ausgabe **SWISS DENT 1/2009 (24 S.)**
_____ Exemplar(e) zum Preis von CHF 50.– pro Stück., (exkl. MwSt. und zuzüglich Versandkosten).

Firma: _____

Zu Händen von: _____

Strasse/Hausnummer: _____

Postfach: _____

PLZ/Ort: _____

Land: _____

Datum/ Unterschrift: _____

Bitte ausfüllen und einsenden an:

VERLAG DR. FELIX WÜST AG, In der Hinterzegg 4, CH-8700 Küsnacht,
Telefax 0041 (0)44 918 29 70, felixwuest@bluewin.ch

erhöht, es wird auch ein wesentlich geringerer Schleifaufwand mit entsprechend tieferer Werkstoffbelastung erreicht (Abb. 7).



Abb. 6: Vollständig entleerbarer Wärmeaustauscher in DTS Design mit verschweissten, mechanisch bearbeiteten und verschliffenen nahtlosen Wärmeaustauschrohren mit der Rohrplatte. Der Apparat ist als platz sparende 2-Pass Konstruktion ausgeführt.



Abb. 7: Orbital Schweissverfahren mit offener Zange. Schweissautomat speziell für das hochpräzise Einschweissen von Kühlanschlüssen in Kühlringe zur Generatoren-Kühlung von Apaco entwickelt. Es wird auf kleinstem Raum 3-lagig geschweisst. Die Schweissnähte werden PT geprüft, endoskopiert und danach ein Helium-Leckagetest ausgeführt.

Tab. 1 vermittelt eine Übersicht über alle Arten der im Pharmabereich üblichen Schweissverfahren.

Verfahren	Anwendungsbereich	Merkmale
TIG – Orbital	<ul style="list-style-type: none"> – Für alle schweisssgeeigneten Materialien. – Wird im Bereich des Rohrleitungs- und Wärmetauscherbaus angewandt. – Wird für Wanddicken ab 1,0 mm eingesetzt. 	<ul style="list-style-type: none"> – Mechanisiertes Schweissverfahren. – Rationelles Schweissverfahren. – Weniger Wärmeeinbringung ins Grundmaterial. – Oxid freie Schweissnahtwurzeln.
TIGv (Mechanisiert)	<ul style="list-style-type: none"> – Für alle schweisssgeeigneten Materialien. – Wird im Bereich des Behälterbaus für das Schweissen der Längs- und Rundnähte sowie für Stützenrundnähte angewandt. – Wird für Wanddicken ab 0,5 mm eingesetzt. 	<ul style="list-style-type: none"> – Mechanisiertes Schweissverfahren. – Rationelles Schweissverfahren. – Weniger Wärmeeinbringung ins Grundmaterial. – Oxid freie Schweissnahtwurzeln.
TIG – Hand	<ul style="list-style-type: none"> – Für alle schweisssgeeigneten Materialien – Wird im Bereich des Rohrleitungs- und Behälterbau eingesetzt. – Wird für Wanddicken ab 0,5 mm eingesetzt 	<ul style="list-style-type: none"> – Handschweisverfahren – Oxid freie Schweissnahtwurzeln. – Die Wärmeeinbringung kann fein dosiert werden. – Schweissnähte an Kleinteilen können sauber und präzise ausgeführt werden.
Plasma	<ul style="list-style-type: none"> – Für alle schweisssgeeigneten Materialien. – Wird im Bereich des Behälterbaus für das Schweissen der Längs- und Rundnähte angewandt. – Der Dickenbereich wird von 3,0 bis 12,0 mm wirtschaftlich abgedeckt. 	<ul style="list-style-type: none"> – Mechanisiertes Schweissverfahren. – Rationelles Schweissverfahren. – Es sind hohe Schweissgeschwindigkeiten möglich. – Schmale Schweissnähte und geringe Wärmeeinbringung ins Grundmaterial. – Geringer Schrumpf und Verzug. – Oxid freie Schweissnahtwurzeln.
Unterpulverschweissen (UP)	<ul style="list-style-type: none"> – Für un-, niedrig- und hochlegierte Stähle ab 3 mm bis zu mehreren Hundert mm Wanddicke wirtschaftlich einsetzbar. – Wird im Bereich des Stahl-, Behälter, Maschinen- und Schiffbaus eingesetzt. 	<ul style="list-style-type: none"> – Mechanisiertes Schweissverfahren. – Rationelles Schweissverfahren. – Sehr hohe Abschmelzleistung. – Keine Blendwirkung weil der Lichtbogen durch Pulver abgedeckt ist. – Mehr für dickwandige Konstruktionen geeignet. – Hohe Wärmeeinbringung ins Grundmaterial.

Publikationen, 31. Jahrgang, 2009 (Auswahl; Mai bis Dezember 2009)

Einzelhefte solange Vorrat: CHF 50.– exkl. MwSt. und zuzüglich Versandkosten

COLD DISTRIBUTION CHAIN • PRODUCT STABILITY • TEMPERATURE CHALLENGES

- 5/09 Development of a cold distribution chain – the narrow path between product stability requirements and unpredictable temperature challenges on the journey to the patient.
Dr. Juergen Sigg, Novartis Pharma AG, Basel

KÜHLKETTENVERTRIEB • PRODUKTSTABILITÄT • TEMPERATURBELASTUNGEN

- 7–8/09 Die Entwicklung einer robusten Kühlkette – eine Gratwanderung zwischen den Anforderungen an die Produktstabilität und unvorhersehbaren Temperaturbelastungen auf dem Weg vom Hersteller zum Patienten.
Dr. Jürgen Sigg, Novartis Pharma AG, Basel

PHARMACEUTICAL INDUSTRY • VISION 2020

- 5/09 Pharmaceutical Industry: 2020 and Beyond
Driving prosperity, growth and competitiveness in Switzerland
Interpharma, Basel

INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE • VISION 2020

- 9/09 Industrie pharmaceutique 2020 – Le moteur de la prospérité, de la croissance et de la compétitivité de la Suisse
Interpharma, Bâle

4. APV/SVI PHARMAVERPACKUNGSFORUM

- 7–8/09 **Am 11. und 12. November 2009 in Basel:**
4. APV/SVI Pharmaverpackungsforum
«Pharma und Verpackung – Trends für die Zukunft: Verpackungskonzepte für die Pharmaindustrie»
Kurzvorschauen auf die am 11./12. November 2009 in Basel vorge-tragenen Referate

INTERPHARMA • RESEARCH-BASED PHARMACEUTICAL INDUSTRY SWITZERLAND

- 5/09 75 Years Interpharma – 75 years in the service of research for tomorrow
Cooperation with all participants in the health-care system and representation of interests of Switzerland's research-based pharmaceutical industry, in Switzerland and abroad.
Interview with Thomas B. Cueni, Interpharma, Basel

INTERPHARMA • INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE PRATIQUANT LA RECHERCHE EN SUISSE

- 7–8/09 **75 ans d'Interpharma – 75 ans au service de la recherche de demain**
Coopération avec tous les partenaires du système de santé et les représentants des intérêts de l'industrie pharmaceutique pratiquant la recherche, tant en Suisse qu'à l'étranger
Entretien avec Thomas B. Cueni, Interpharma, Bâle

SPECIAL ISSUE "ISOLATOR TECHNOLOGY" 1978–2008: 40 YEARS SKAN AG – 30 YEARS ISOLATOR TECHNOLOGY

- 6/09 40 years SKAN AG – 30 years Isolator Technology
Production of sterile forms in the pharmaceutical industry:
From the ancient times of the clean rooms to today's appropriate solutions for the production of the product and the operator at optimal conditions considering the investments and the running costs
Dr. Paul Ruffieux, Vice President, SKAN AG, Allschwil (CH)
(7 articles)

VIRTUAL R&D REALITY • PROOF OF CONCEPT

- 7–8/09 Implementing virtual R&D reality in industry: *In-silico* design and testing of solid dosage forms
Hans Leuenberger, Basel
Michael N. Leuenberger, Oviedo (USA)
Maxim Puchkov, Basel

QUALITÄTSSICHERUNG

- 9/09 Qualität ist nicht messbar – Quantifizierung und multilaterale Übereinkünfte als Surrogate
Prof. Dr. Gerd Folkers, Zürich
PD Dr. Vivianne Otto, Zürich

SWISSMEDIC • KONTROLLE ILLEGALE ARZNEIMITTEL

- 9/09 Arzneimittel aus dem Internet
Ruth Mosimann, Swissmedic, Bern

PHARMA/MEDIZIN • PERSONALSUCHE/HUMAN RESOURCES

- 9/09 Baer Management Consulting in Morges VD: Dynamische und kompetente Serviceleistungen im Bereich der Personalsuche
Flexibilität, Leistung und individueller, massgeschneiderter «Follow-up» Service bei der Vermittlung von Personal im gesamten medizinischen Bereich
Gespräch mit Frau Monique Baer, Morges VD

PHARMAPRODUKTION • PHARMAVERPACKUNG • OEE

- 9/09 Steigerung der Gesamtanlageneffektivität (OEE) mittels Prozessoptimierung an verschiedenen Pharmaverpackungslinien
Teamarbeit von Mitgliedern der Produktion, des Bereichs Technical Services und auch der Maschinenlieferanten
Gespräch mit Dr. Christian Jurisch und Alexandra Kirchner, Cilag AG, Schaffhausen

SWISS PHARMA SCIENCE DAY 2009

- 10/09 University of Bern
2 September 2009
Swiss Society of Pharmaceutical Sciences (SSPhS)
Swiss Academy of Pharmaceutical Sciences (SAPhS)
Proceedings
Conference Report
Keynote Lecture
Poster Session – Abstracts P1–P59
www.sgphw.ch

PHARMA RESEARCH AND INDUSTRY • FINANCIAL CRISIS

- 10/09 Impact of the Financial Crisis on Pharma Research and Industry
Prof. Dr. Franz Blankart, former Swiss State Secretary for Foreign Economic Affairs

BESTELLSCHEIN

Ich bestelle hiermit folgende Ausgaben der Zeitschrift **Swiss PHARMA 2009** zum Preis von CHF 50.– pro Stück (exkl. MwSt. und zuzüglich Versandkosten)

Nr. / / / /

Name, Vorname _____

Strasse _____ Nr. _____

PLZ/Ort _____

Ländercode _____ Datum _____

Unterschrift _____

Bitte ausfüllen und einsenden an
Verlag Dr. Felix Wüst AG, In der Hinterzelg 4,
CH-8700 Küsnacht, Telefax 0041 (0)44 918 29 70

Normen wie ATEX – das fehlte noch...

Insbesondere bei der Herstellung von APIs aber auch bei Coating-Prozessen die auf Lösungsmittel basieren, sind auf normativen Kriterien aufgebaute Sonderanfertigungen gefordert, die weniger den Herstellungsprozess beeinflussen aber das Engineering massiv fordern. Erfordern Komponenten für diese Umgebung schon im «normalen» Umfeld grossen Abklärungsumfang, so muss für die Berücksichtigung von GMP mit einem zusätzlich hohen Engineerings-Aufwand, vielen Sonderanfertigungen und -Lösungen gerechnet werden (Abb. 8). Im Voraus ist der Aufwand in der Regel nicht bezifferbar. Insbesondere da auch die unübersichtliche Normendichte der ATEX 95 gepaart mit der neuen Maschinen-Richtlinie 2006/42/EG, auch bei den Experten und benannten Stellen Fragen offen lässt. Die neue Maschinenrichtlinie fordert im Speziellen auch, dass unter der bestimmungsgemässen Verwendung «jede vernünftigerweise vorhersehbare Fehlanwendung» berücksichtigt werden muss.



Abb. 8: Mobiler Ansatzbehälter 60 Liter mit Dispergator für Lösungsmittel und Pulver. Behälter innen Zone 0/20, Gerätekategorie 1 G/1D und aussen Zone 1/21, Gerätekategorie 2 G/2 D. Dispergator mit doppelter Sicherheitsüberwachung. Anlage mit EG Baumusterprüfung.

Die Nichtanwendung der Norm führt zu einer Beweislastumkehr, d.h. der Hersteller hat zu beweisen, dass die *Maschinenrichtlinie* erfüllt wird.

In der Regel fallen Apparate unter «unvollständige Maschinen»; somit fallen sie unter Art. 13 und benötigen somit:

- Technische Unterlagen nach Anhang VII B
- Montageanleitung nach Anhang VI
- Einbauerklärung gemäss Anhang II B
- Montageanleitung und Einbauerklärung sind beizufügen
- Neu muss eine in der EU ansässige Person genannt werden, welche bevollmächtigt ist, die Dokumentation zusammenzustellen
- Aufbewahrungspflicht der Dokumente von 10 Jahren

- Die Unterlagen müssen in die Sprache des Verwendungslandes übersetzt werden
- die technischen Grundlagen müssen übermittelt werden
- eine 3-stufige Risikobeurteilung anstelle der Gefahrenanalyse
- Vorhersehbare Fehlanwendungen müssen berücksichtigt werden

Speziell die Maschinensicherheit MRL98/37/EG bietet die Gewähr, dass nicht sichere Billigprodukte keine Chance bei einer funktionierenden Marktaufsicht haben. Dies ist auch ein grosser Vorteil für qualifizierte Lieferanten mit entsprechenden Zulassungen (Abb. 9).



Abb. 9: Dokumente ISO/ EN für Betriebe mit Zulassungen für die Herstellung von prüfpflichtigen Apparaten und für die EN 3834-2 mit den zugehörigen Dokumenten wie Verfahrensprüfungen und Schweisszulassungen.

Zubehör oder flexible Unikate

Membranventile, Sicherheitsventile, Bodenauslaufventile (Abb. 10), Dispergatoren, Sterilfilter mit Integritätsmessgerät-Anschlüssen, Membranmanometer, Regelventile, Produktfilter, Niveaumessgeräte, Sicherheitsschalter, Rührwerke in verschiedenen Ausführungen (Abb. 11), die vielen verschiedenen Steril-Anschlüsse, Sprüh-Kugeln, gasgeschmierten Gleitringdichtungen (Abb.12), pharmagerechte Lenk- und Gleitrollen, Förderpumpen, Sicherheitseinrichtungen Abdichtsysteme, integrierte Bodenwaage (Abb. 13), Dichtungen mit FDA Zeugnissen, 3.1 Zeugnisse, Einfülltrichter, Verschlussklammern, Mindestrühmengen, Doppelklappensystem für das Handling von Pulver (Abb. 14)... alle benötigen spezifisches Know-how für Konstruktion, Funktionalität und Risiko. Einzig eine langjährige Erfahrung, kompetente, verlässliche Zulieferer und ein breites, mehrdimensionales Anwendungswissen sorgen dafür, dass nicht nur der FAT erfolgreich ist.

Vom Abschluss zum Anfang: Die Nachbehandlung und Endreinigung

Als Nichtrostender Stahl gelten alle Legierungen, mit einem Chromgehalt ab 12%. Ohne Passivschicht sind diese Stähle aber nicht beständig. Daher muss stets eine saubere Oberfläche – nicht nur aus GMP-Gründen – geschaffen werden. In der Praxis werden erfolgreich elektrochemische und chemische Oberflächenbehandlungsverfahren durchgeführt.



Abb. 10: Detail Bodenauslaufventil mit Anschlussstutzen im Gefälle. Bodenauslaufventil mit bedienerfreundlicher Handradverlängerung.

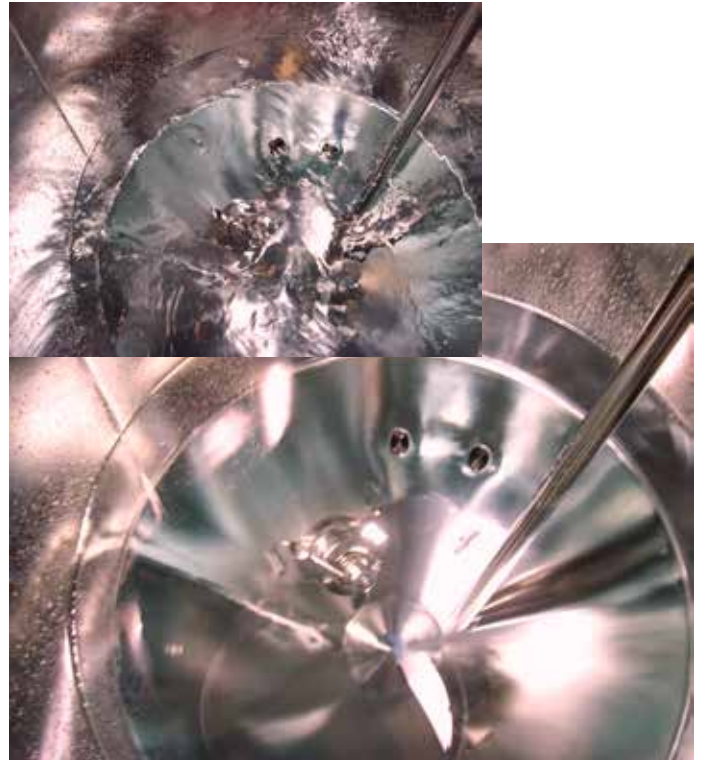


Abb. 11: Aseptisches Magnetrührwerk, CIP-fähig im unteren Behälterboden eingebaut. Die Rührübertragung erfolgt über einen Magneten. Oberes Bild: Rührer in Betrieb. Vorteil des Systems sind die geringen Scherkräfte und die Rührwirkung bei geringer Drehzahl und vor allem sind keine Gleitringdichtungen erforderlich.



Abb. 12: Mobiler Ansatzbehälter 250 Liter mit Steuerung und integriertem Rührwerk. Rührmotor frequenzgesteuert. Die Abdichtung der Rührwerks-welle erfolgt mit einer gasgeschmierten Gleitringdichtung, um eine Verunreinigung des hochsensiblen Produktes zu verhindern.



Abb. 13: Mobiler Behälter 250 Liter mit integrierter Bodenwaage. Die Kraftmessdosen sind direkt an den Füßen montiert. Der Behälter ist innen elektrolytisch, aussen geschliffen. Einsatz: Herstellung von Infusionslösungen.



Abb. 14: Kubischer Container mit Doppelklappensystem für die Abfüllung und den Transport von pulverförmigen Pharmazeutika von der Herstellungsanlage zur Tablettierung.

Reinigung

Die Reinigung erfolgt je nach Reinigungsziel mit sauren oder alkalischen Lösungen, organischen Lösemitteln Dampf und Hochdruckwasserstrahl. Aber auch mit mechanischen Verfahren wie Strahlen, Schleifen und Bürsten.

Beizen

Hier handelt es sich um ein Oberflächenbehandlungsverfahren, das Fremdstoffe wie Anlauffarben, Zunder und Metallstaub entfernt und die beim Schweißen aber auch beim mechanischen Bearbeiten entstandene, mit Gitterfehlern durchsetzte obere Metallschicht chemisch abträgt. Beizmittel wirken in den meisten Fällen auch passivierend (Abb. 15).

Passivieren

Passivieren ist ein chemisches Oberflächenbehandlungsverfahren das den Aufbau der Passivschicht beschleunigt, dies mit milden Oxidationsmitteln. Im Gegensatz zum Beizen ist dieses Verfahren aber nicht geeignet, Anlauffarben zu entfernen.

Elektropolieren

Ist ein elektrochemisches Verfahren, um mittels Umkehrung des Galvanisierungsprozesses eine mikroskopisch glatte Metalloberfläche zu erzeugen. Je nach Bauteil werden 10-40 µm Werkstoff abgetragen. Mit dem Elektropolieren können Oberflächen bis Ra 0.1 µm erreicht werden, ein vorgängiges Schleifen auf den gewünschten Rauigkeitswert ist aber unumgänglich (Abb. 16).

Nach all diesen Verfahren ist eine dokumentierte Endreinigung zwingend. Dazu sollten nur entsalztes Wasser und Einwegtücher aber keine weiteren Hilfsstoffe eingesetzt werden. Der Wischtest und die Dokumentation aller Endschritte ist im GMP-Bereich zwingend.



Abb. 15: Einfacher Transportbehälter für sterile Augentropfen vom Hersteller zur Abfüllanlage. Mit Sicherheitseinrichtung, Sterilfilter mit Integritätstestanschlüssen und Produktfilter. Behälter aus 1.4435, innen elektropoliert, aussen gebeizt, aber nicht verschliffen.



Abb. 16: Mobiler Behälter für lange Transportwege innerhalb eines Reinraumes. Innen und aussen elektropoliert. Für den Transport von Liquida mit integriertem CIP System.

Dokumentation – Auch das noch!

Grundsätzlich werden verschiedene Arten von Dokumenten erstellt und benötigt. Wie überall, GMP gibt wenig vor, aber das was vom Betreiber bestimmt wird, muss erstellt und geliefert werden. Entscheidende Erfolgsfaktoren sind von Anfang an einheitliche, gut strukturierte Inhaltsverzeichnisse ohne Änderung im Laufe des Projekts. Wenig ist oft mehr, was sich kostenmässig beim Erstellen wie auch beim Kontrollieren bezahlt macht. Erfolgreich ist auch die Massnahme, Informationen nur auf einem Dokument aufzuführen, Referenzierungen auf verschiedene Dokumente sind bei der ersten Dokumentenrevision erfahrungsgemäss bereits grosse Fehlerquellen.

Tab. 2 vermittelt eine Übersicht über die für einen Pharmaapparat mindestens erforderlichen Standarddokumente.

Technischer Teil
• Konstruktionszeichnung mit Betriebsdaten, und GMP-Spezifikation
• Stücklisten mit Materialspezifikation und Zeugnissen
• R+I Schema
• Elektroschema
• SPS Programmdokumentation
• Panel Programmdokumentation
• Funktionsbeschreibung mit PAB
• Alarmlisten
Zeugnisse, Protokolle und Zertifikate
• Werkszeugnisse (3.1) nach EN 10204 für die produkteberührenden Materialien
• FDA Zeugnisse für Dichtungsmaterial nach CFR 21
• Protokolle Druckprüfung, Beizen und Passivieren, Elektropolitur
• Kalibrierzertifikate für Messgeräte (Druck/Temperatur/Leitwert, usw.)
• Schweissnahtdokumentation nach EN 3834-2
• Schweisserqualifikation nach EN 287
• Schweissverfahren Qualifikation nach EN 288
• Schweisszusätze nach EN 499
• Protokoll Endreinigung
Bedienungsanleitung mit Montage- und Wartungshinweisen
Diese verifizierten Dokumente bilden in der Regel die Design Qualifikation die im Rahmen des Factory Acceptance Test (FAT) zusammen mit dem Apparat abgenommen werden.

Neuigkeiten: Auch der Apparatebau steht nicht still

Auch wenn in absehbarer Zeit keine revolutionären Neuheiten in Sicht sind, führt die Entwicklung und Beherrschung mechanischer Bearbeitungsprozesse für Konen (Abb. 17), ein spezielles, automatisiertes Schleifverfahren, basierend auf der Kombination Gasperlen, Wasser und Luft, zu besserer Qualität bei tieferen Kosten. Erfahrung und die dauernde Optimierung und der Erfahrungsaustausch zwischen allen Beteiligten helfen wesentlich dazu bei, Pharma Apparate unter Berücksichtigung aller relevanten GMP-Bedingungen herzustellen. Gewisse Prozessabläufe können und dürfen nicht weggelassen werden und die gestellten Anforderungen an Planer und Ausführende sind hoch. In jedem Fall bestehen

grosse Unterschiede zum klassischen Apparatebau, daher ist ein entsprechendes Fachwissen vom Engineering, der Konstruktion und beim Herstellen zwingend.



Abb. 17: Vollautomatisch mechanisch bearbeiteter Behälterdeckel inkl. Konus mit integriertem Schauglas, Tauchrohr, Membranmanometer und CIP Düsen.

Tab. 3: Weitere Qualifizierungsdokumente können aber müssen nicht vom Apparatebauer geliefert werden.

Installation Qualification (IQ)
d. h. Dokumentation, dass Systeme und Bauteile entsprechend der in der DQ Phase genehmigten Planunterlagen installiert sind. Dabei werden vor allem die Planungsunterlagen wie R+I Schemata, Installationsrichtlinien und Spezifikationen mit dem installierten Zustand verglichen.
Operational Qualification (OQ)
d. h. Dokumentation im Rahmen der Funktionstests. Dabei wird die Grundoperation geprüft und muss reproduzierbar innerhalb der spezifizierten Arbeitsbereiche durchgeführt werden.
Die so genannte Performance Qualification muss in der Regel vom Kunden ausgeführt werden. Der Apparate- oder Anlagenlieferant kann erfahrungsgemäss in diesem Qualitätssicherungsschritt keinen wesentlichen Beitrag leisten.

Kontakt:

Andreas Hänggi
Delegierter des Verwaltungsrates und Geschäftsführer

Apaco AG
Baselstrasse 71
CH-4203 Grellingen BL
Telefon +41 61 745 91 11
Fax +41 61 745 91 29
Mob +41 79 478 57 74
andreas.haenggi@apaco.ch
www.apaco.ch

Recently published:

Special issue "Isolator Technology"

SWISS PHARMA 6/2009
1978–2008: 40 years SKAN AG –
30 years Isolator Technology

Guest Editor: Dr. sc. nat. Paul Ruffieux, Vice President,
SKAN AG, P.O. Box, CH-4009 Basel

EDITORIAL

40 years SKAN AG – 30 years Isolator Technology

Production of sterile forms in the pharmaceutical industry:
From the ancient times of the clean rooms to today's appropriate solutions for the production of the product and the operator at optimal conditions considering the investments and the running costs
– Dr. Paul Ruffieux, Vice President, SKAN AG, Allschwil (CH)

CONTRIBUTIONS

Setting the Scene – Thirty Years of Isolator Technology
– Dr. Paul Ruffieux, Vice President, SKAN AG, Allschwil (CH)

Isolator Quest – Perseverance necessary to find the right fit
– Robert F. Guardino, Wilmington, NC (USA)

Nested Syringe Filling in Isolators with E-Beam Tub Decontamination
– James Spolyar, SKAN US, Inc. (USA), with major contribution from
Volker Sigwarth, Andre Boesiger, and Frank Lehmann, SKAN AG, (CH)

Convenient filter changing with the FIBO – the "safe change" filter box
– Martin Glättli, SKAN AG, Allschwil (CH)

Launch of Aukamm Pharma in Wiesbaden – APV is responsible for project planning, process development and the SOP system
– Dr. Frank Stieneker, International Association for Pharmaceutical Technology (APV), Mainz (D)

FK Petrovax Pharma, Moscow
Isolator Seminar in Moscow, June 24th, 2009 (in English)
– Elena Kondrasheva, Head of Microbiological Lab, FK Petrovax
Pharma, Moscow (Russian Federation)

FK Petrovax Pharma, Moscow
Isolator Seminar in Moscow, June 24th, 2009 (in Russian)
– Elena Kondrasheva, Head of Microbiological Lab, FK Petrovax
Pharma, Moscow (Russian Federation)

Order

We order:
_____ copy/copies of SWISS PHARMA 6/09 (32 pages)

Price per copy CHF 50.– + postage

Company: _____

Att.: _____

Address/POB: _____

City/Cip Code: _____

Phone: _____

Fax: _____

E-Mail: _____

Date/Signature: _____

Please mail to:
Verlag Dr. Felix Wüst AG, In der Hinterzelg 4, CH-8700 Küsnacht ZH

Telefax 0041 (0)44 918 29 70, E-Mail: felixwuest@bluewin.ch

IMPRESSUM

Verlag, Abonnemente, Anzeigen:

VERLAG DR. FELIX WÜST AG
In der Hinterzelg 4 • CH-8700 Küsnacht ZH
Telefon 0041 (0)44 918 27 27 • Telefax 0041 (0)44 918 29 70
E-Mail: felixwuest@bluewin.ch

Redaktion:

a) Allgemeiner Teil: Dr. rer. publ. Felix Wüst

b) Wissenschaftlicher Teil:

Schweizerische Gesellschaft der Pharmazeutischen Wissenschaften (SGPhW)
Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Hans Leuenberger, Institut für industrielle Pharmazie,
Ifiip GmbH, Birsigstrasse 79, Postfach, CH-4054 Basel

© by VERLAG DR. FELIX WÜST AG • CH-8700 Küsnacht ZH

Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung in fremde Sprachen, beim Verlag.
Nachdruck, Vervielfältigung und Verbreitung, auch auszugsweise, in allen Formen wie
Mikrofilm, Xerografie, Mikrofiche, Mikrocard, Offsetdruck usw. sowie durch Film, Funk und
Fernsehen, fotomechanische Wiedergabe, Tonträger jeder Art. Einspeicherung und Rück-
gewinnung in Datenverarbeitungsanlagen aller Art sind verboten.
Nachdruck von Beiträgen, auch auszugsweise, nur mit schriftlicher Genehmigung des
Verlages. Mit Autorennamen gekennzeichnete Beiträge stehen ausserhalb der Verantwortung
der Redaktion. Sie geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder.

Im VERLAG DR. FELIX WÜST AG erscheinende Zeitschriften

Bestellung von Einzelheften

Preis pro Exemplar in der Regel CHF 50.– exkl. MwSt. und zuzügliche Versandkosten.
Bei grösseren Ausgaben gilt der Preis auf Anfrage bzw. gemäss Angebot.

Als abonnierte Zeitschrift erscheinender Titel

Auch als Sonderheft (für Firmen, Verbände, Institutionen usw.) möglich

SWISS PHARMA Schweizerische Zeitschrift für die pharmazeutische Industrie
ISSN 0251-1673 Revue suisse pour l'industrie pharmaceutique
Rivista svizzera per l'industria farmaceutica

Abonnemente für SWISS PHARMA

CHF 290.– + Versandkosten
Schweiz: CHF 40.–
Europa: CHF 60.–
Airmail: CHF 200.–

In unregelmässigen Abständen als Sonderhefte
(für Firmen, Verbände usw.) aufgelegte Titel (keine Abonnemente)

Die hiernach aufgeführten Zeitschriften sind keine Periodika; sie können demnach nicht abonniert werden. Die einzelnen Ausgaben erscheinen in unregelmässigen Abständen im Auftrag von Firmen, Verbänden, Institutionen («Corporate Publishing») oder als Spezialausgaben des Verlages im Vorfeld besonderer Veranstaltungen.

SWISS BIOTECH Schweizerische Zeitschrift für Biotechnologie
ISSN 0253-9675 Revue suisse de biotechnologie
Rivista svizzera di biotecnologia

SWISS MED Schweizerische Zeitschrift für Medizin und medizinische Technik
ISSN 0251-1665 Revue suisse de médecine et de technique médicale
Rivista svizzera di medicina e tecnica medica

SWISS DENT Schweizerische Zeitschrift für orale Präventiv- und Kurativmedizin
ISSN 0251-1657 Revue suisse d'Odontostomatologie préventive et thérapeutique
Rivista svizzera di Odontologia e Stomatologia preventiva
terapeutica

SWISS VET Schweizerische Zeitschrift für Veterinärmedizin
ISSN 0254-6337 Revue suisse de médecine vétérinaire
Rivista svizzera di medicina veterinaria

SWISS FOOD Schweizerische Zeitschrift für die Nahrungsmittelindustrie
ISSN 0251-1687 Revue suisse pour l'industrie alimentaire
Rivista svizzera per l'industria alimentare

SWISS CHEM Schweizerische Zeitschrift für die chemische Industrie
ISSN 0251-1703 Revue suisse pour l'industrie chimique
Rivista svizzera per l'industria chimica

SWISS CONTAMINATION Schweizerische Zeitschrift für Reinraumtechnik
CONTROL Revue suisse pour la prévention de la contamination
ISSN 1011-6710 Rivista svizzera per il controllo della contaminazione
ambientale

SWISS MATERIALS Schweizerische Zeitschrift für Materialtechnik
ISSN 1013-4476 Revue suisse pour la technique des matériaux
Rivista svizzera per la tecnica dei materiali

Prepress und Druck

Bubenberg Druck- und Verlags-AG • Monbijoustrasse 61 • Postfach • CH-3001 Bern
E-Mail: wuest@bubenberg.ch

Große Coating-Klasse im Mini-Format

GMPC I Mini-Coater

Der neue GMPC I Mini-Coater ermöglicht bei kleinsten Batchgrößen von 500 - 2000 g Coating-Resultate der Spitzenklasse.



In der neuen Mini-Coater-Anlage können Sie mit kleinsten Mengen höchst effizient produzieren. Das reduziert in Forschung und Entwicklung enorm die Kosten. Mit drei Wechselltrommeln ist die Anlage extrem flexibel und sofort einsatzbereit.

- Für wässrige und organische Prozesse
- Plug & Play
- Optionales Qualifizierungspaket für Klinikmuster
- Außergewöhnlich attraktiver Preis

Wirbelschichtanlagen

Vertikalgranulatoren

Produkte-Handling

Trommelcoater

Prozess- und Fabrikplanung

Service / Dienstleistungen



KLINIK-MUSTER

FEASIBILITY-TESTS

FILM-COATING

Glatt GmbH
Process Technology
Werner-Glatt-Straße 1
79589 Binzen / Deutschland
Telefon: +49 7621 6 64 0
Fax: +49 7621 6 47 23
eMail: info@glatt.com

www.glatt.com



Genial einfaches Handling.
Das komplette Gehäuse ist in wenigen Sekunden demontiert und wieder montiert.

