

SWISS

PHARMA

30 Jahre
SWISS PHARMA
Pharma-Betriebshygiene
Pharmaverpackung
Schutz/Sicherheit

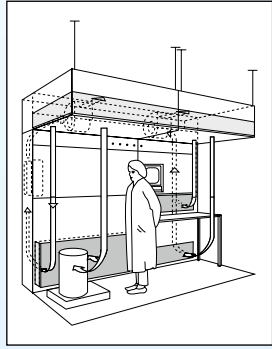
Schweizerische
Zeitschrift für die
pharmazeutische
Industrie

Revue suisse
pour l'industrie
pharmaceutique

Rivista svizzera
per l'industria
farmaceutica

Wiegeplätze Serie WZU

Für jede Anwendung



Laminar-Flow Anlagen

- ▶ schützen Produkt und Personal
- ▶ Auch in EX!
- ▶ 100% Umluft

Laminar-Flow Anlagen entsprechen:

- ▶ ISO 14644-1 Kl. 5
- ▶ dem US-Federal Standard 209e, Kl. 100
- ▶ Der Personenschutz beim Arbeiten mit hochwirksamen Substanzen ist sichergestellt.

BLEYMEHL
Reinraumtechnik

Industriestrasse 7 • D-52459 Inden-Pier
TEL 0049 2428 4025 • FAX 0049 2428 3337
www.bleymehl.com • info@bleymehl.com

1-2/08

3. APV/SVI Pharmaverpackungsforum

Pharma und Verpackung

Trends für die Zukunft:

Der moderne Verpackungsbetrieb

– Umsetzung der Anforderungen des Marktes

30. - 31. Oktober 2008
CH-Basel

Kurs-Nr. 6181

Themenschwerpunkte:

- Anlagentechnik
- Prozesssteuerung
- Qualitätskontrolle und PAT
- Operational Excellence
- OEE
- Optimieren von Rüstzeiten
- Flexibilität für Kleinstchargen schaffen
- Logistik und Supply Chain

Das Forum bietet eine ideale Begegnungsplattform zwischen pharmazeutischer Industrie und Herstellern von Packmitteln und Verpackungsmaschinen.



Anmeldung und aktuelles Programm

unter

www.apv-mainz.de



BAER MANAGEMENT CONSULTING
Human Resources Strategy



Your Specialist in Recruitment

Pharmaceutical
Medical Devices

Biotechnology
Medical Care

... more about us - click

www.baermc.com



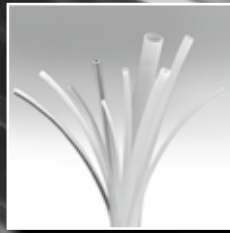
Quality makes the difference

2, rue de Lausanne • CH-1110 Morges • Tél. +41 21 803 72 72 • Fax +41 21 803 72 74
E-mail: jobsearch@baermc.com • www.baermc.com

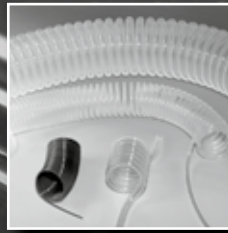
TECHNISCHE KOMPONENTE / GERÄTE FÜR VIELE ANWENDUNGSGEBIETE



Teflon-Ventile,
Teflon-Fittinge
+ div. Zubehör



Teflon-Schläuche in
PTFE/PFA/FEP
+ div. andere



Spiralschläuche
in div. Längen
und Grössen
in FEP + PFA



Durchflussregler,
Durchflussmesser,
+ elektronische
Regelventile



Edelstahl - Rohr-
verschraubungen
+ Zubehör

**PK
M|SA**

Peter-Klaus Müller S.A. - Industriering 7 - Postfach 239 - CH-3250 Lyss
Tel. +41 (0)32 751 64 44 - Fax +41 (0)32 751 63 42 - www.pkmsa.ch - info@pkmsa.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



M. PRESCHA & SOHN AG

Novartis auditiert

Filterkonfektion

4132 Muttenz

www.prescha.ch

061 461 66 10

INHALT

IMPRESSUM **32**

VERLAGSMITTEILUNG **5**

30 Jahre SWISS PHARMA
30 Jahre Verlag Dr. Felix Wüst AG
– Dr. Felix Wüst, Küsnacht ZH

DATEN- UND DOKUMENTEN- MANAGEMENTSYSTEM **6**

Rohdaten- und Dokumentenmanagement
mit BioMedion
– BioMedion GmbH, Hennigsdorf bei Berlin (D)

PHARMAZEUTISCHE MIKROBIOLOGIE CPM-MEETING **7**

Curriculum für pharmazeutische
Mikrobiologie (CPM)
Bericht vom 13. CPM-Meeting in Dresden
– Dr. Michael Rieth, Darmstadt (D)

PHARMA-BETRIEBSHYGIENE **9**

Pharma-Betriebshygiene
– Dr. Michael Rieth, Darmstadt (D)

SICHERHEIT GASDETEKTION BRAND- UND INTRUSIONSSCHUTZ **18**

Sicherheit – Gasdetektion – Brand-
und Intrusionsschutz
Überzeugende Gesamtlösungen für die
Chemie- und Pharmabranche
– Peter Mägerle, Volketswil

PHARMAVERPACKUNG SCHUTZ SICHERHEIT **19**

Pharmaverpackung: Schutz und Sicherheit
Security First – Schutz und Sicherheit in der
Verpackungsbranche
– Schweizerisches Verpackungsinstitut SVI,
Bern

PHARMARÄUME HYGIENEMASSNAHMEN **21**

Hygienemassnahmen in Pharmaräumen
(Labor und Produktion)
– Dr. Peter Hilgendorf, Pfaffenhofen/Ilm (D)
– Sabine Sopp, Pfaffenhofen/Ilm (D)
– Dr. Michael Rieth, Darmstadt (D)

TITELBILD

**Wiegeplätze
Serie WZU**



- ▶ für jede Anwendung
- ▶ schützen Produkt und Personal
- ▶ Auch in EX!
- ▶ 100% Umluft

BLEYMEHL
Reinraumtechnik

Industriestrasse 7
D-52459 Inden-Pier
TEL 0049 2428 4025
FAX 0049 2428 3337
www.bleymehl.com
info@bleymehl.com

Die Zukunft im Visier

Neue Technologien, neue Dienstleistungen, neue Ideen: die TechnoPharm 2008 ist ein erstklassiges Fundament für Ihre Investitionsentscheidungen in neue Life Science Prozesstechnologien! Informieren Sie sich schon jetzt über die Vorteile der Prozessanalytischen Technologie (PAT), die mit den neuen FDA-Fertigungsrichtlinien verpflichtend werden dürfte. Das umfassende Fachangebot der TechnoPharm 2008 präsentiert Ihnen erfolgreiche Lösungen – kompakt und effizient – im engen thematischen Verbund mit der POWTECH 2008.

Die TechnoPharm 2008 – wegweisend im Markt!



Nürnberg, Germany
30.9. – 2.10.2008

TechnoPharm 2008

Wege zu erfolgreichen Lösungen

Internationale Fachmesse für Life Science Prozesstechnologien
Pharma – Food – Cosmetics



Gesucht? Gefunden!

www.ask-TechnoPharm.de

Hier finden Sie alle Aussteller und Produkte!


Veranstalter

NürnbergMesse GmbH
Tel +49 (0) 9 11. 86 06-49 44
besucherservice@nuernbergmesse.de

Information

Handelskammer
Deutschland-Schweiz
Tel +41 (0) 44.2 83 61 75
suisse@nuernbergmesse.com

Ideeller Träger

 APV Arbeitsgemeinschaft
für pharmazeutische
Verfahrenstechnik e. V.

Vergünstigte Eintrittskarten

bequem online bestellen:

www.technopharm.de/vorverkauf

Mehr Informationen zur Messe:

www.technopharm.de

NÜRNBERG MESSE



Pharma and Biotech



HILGE Pumpen – Sterilität in allen Prozessen

Unsere Pumpen garantieren mit ihrer zertifizierten Qualität (DIN EN ISO 9001:2000, QHD, EHEDG, 3A) ein Höchstmaß an Reinheit und Sicherheit. Darum gehören wir zu den weltweit führenden Herstellern von qualitativ hochwertigen Edelstahlpumpen für die Pharmaindustrie und Biotechnologie. Hierbei legen wir den Fokus auf Beratungsqualität, Produktsicherheit, optimierte Werkstoffe und technische Effizienz.

www.hilge.com


A Grundfos Company



Seit 1978

Die kreativen Köpfe

LAT GmbH Dr. Tittel
Institut für Pharma-Analytik
D-82166 Gräfelfing/ München
Tel.: 089-85 89 67-0
E-mail: info@lat-gmbh.de



DAS Institut im Herzen Europas

- ✓ **Analytik und Regulatory Affairs**
- ✓ **Stabilitätsprüfungen**
Stability Control Center ermöglicht alle Typen von Einlagerungsbedingungen
- ✓ **F & E**
Realisierung auch anspruchsvollster analytischer Anforderungen
- ✓ **Sicherheitslabors Klasse 4**

www.lat-gmbh.de

30 Jahre SWISS PHARMA

30 Jahre Verlag Dr. Felix Wüst AG



Sehr geehrte Leserin,
Sehr geehrter Leser,

«Im eigenen Medium sollten Sie nie selbst das Wort ergreifen!». Das sagte mir vor rund 40 Jahren ein erfahrener Kollege aus der Zunft der Fachzeitschriftenmacher. Ich habe mich immer an seinen Ratschlag gehalten. Die berühmte Ausnahme von der Regel ist nun mit der Neuausrichtung des Verlags unvermeidlich geworden.

1979 – vor 30 Jahren – starteten wir den «Verlag Dr. Felix Wüst AG» mit den fünf Titeln SWISS CHEM (Chemische Industrie), SWISS PHARMA (Pharmazeutische Industrie), SWISS MED (Medizin und medizinische Technik), SWISS FOOD (Nahrungsmittelindustrie) und SWISS PLASTICS (Kunststoffindustrie). Nach 1979 folgten dann Schlag auf Schlag die Titel SWISS BIOTECH (Biotechnologie), SWISS VET (Veterinärmedizin), SWISS DENT (Zahnmedizin), SWISS MATERIALS (Materialtechnologie) und SWISS CONTAMINATION CONTROL (Reinraumtechnik)*.

Hier ist jetzt der Anlass und der Ort, um allen unseren Freunden, den Abonentinnen und Abonnenten, den Autoren und den Anzeigenkunden, für 30 Jahre partnerschaftlicher Zusammenarbeit zu danken.

Seit dem Jahr 2000 haben wir den Verlag schrittweise und gezielt dem wirtschaftlichen Umfeld angepasst. Heute erscheint nur noch unser «Lieblingstitel» SWISS PHARMA als abonnierte Zeitschrift. In der Schweiz gibt es weniger als 300 Pharmafirmen. Die meisten operieren international, sind global tätig. Es ist erfreulich, dass praktisch alle diese Firmen Abonnenten von SWISS PHARMA sind. Wir dürfen sagen, dass SWISS PHARMA die Pharmaszene Schweiz «flächendeckend» bedient. Ganz besonders freuen uns auch die Leserinnen und Leser in Deutschland, Österreich und weiteren Ländern in Europa, Asien und Übersee. Diese Firmen haben ein Anrecht darauf, weiterhin ein hoch stehendes Produkt wie SWISS PHARMA im Abonnement zu erhalten. In vielen Gesprächen hat sich gezeigt, dass die Zeitschrift – heute mehr denn je – eine unverzichtbare Aufgabe erfüllt.

Alle unsere anderen Titel bleiben als Brand (eingetragene Marken) erhalten. Sie sind uns ebenfalls nach wie vor wichtig und wertvoll, erscheinen aber nur noch punktuell als «Specials» für Firmen, Institutionen sowie Opinion Leaders.

Es bleibt uns, Ihnen, sehr verehrte Leserin, sehr verehrter Leser, und unserem Verlag alles Gute, weiterhin viel Freude und Erfolg für die Zukunft zu wünschen.

Mit freundlichem Gruss,
Verlag Dr. Felix Wüst AG

Dr. rer. publ. Felix Wüst

* Den Titel SWISS PLASTICS haben wir zu Beginn des Jahres 2007 an den Verlag Vogt-Schild Medien AG, Solothurn, abgetreten.

Rohdaten- und Dokumentenmanagement mit BioMedion

Die BioMedion GmbH ist ein Anbieter von Daten- und Dokumentenmanagementlösungen sowie Beratungsleistungen im Bereich Computersystemvalidierung und 21 CFR part 11 für Unternehmen, die den regulatorischen Anforderungen von GLP, GCP, GMP, Medizinproduktgesetz sowie der FDA Rule 21 CFR part 11 unterliegen. Neben der Anpassung an die gesetzlichen Richtlinien ist es das Ziel von BioMedion für seine Kunden Wettbewerbsvorteile durch Kostenreduktion zu erreichen sowie die Beschleunigung von Arbeitsabläufen und ein optimiertes, elektronisch unterstütztes Qualitätsmanagement.

Das Beratungsangebot des Unternehmens umfasst insbesondere die Planung und Steuerung von Projekten zur Erreichung der Konformität mit 21 CFR part 11 und die Begleitung bei komplexen Projekten im Bereich der Computersystemvalidierung. Darüber hinaus bietet BioMedion Workshops und In-House-Schulungen in diesen Bereichen an. Die Projekte werden ausschließlich durch Mitarbeiter mit langjähriger Erfahrung im jeweiligen Aufgabenbereich durchgeführt.

Konformität – schnell und unkompliziert...

Den Grundbaustein der BioMedion-Software stellt das 21 CFR part 11/EU GMP Annex 11-konforme Dokumenten- und Rohdatenmanagementsystem BM-Windream dar, das eine einfache und gut validierbare Lösung zur Verwaltung und Archivierung elektronischer Rohdaten und Dokumente in den verschiedensten Unternehmensbereichen bietet. Diese Software lässt sich leicht in die bestehende Infrastruktur einbinden, da sich das System als Laufwerk präsentiert. Die gewohnte Arbeitsoberfläche bleibt somit für die Anwender erhalten und stellt eine einfache Bedienung sicher.

Die problemlose Erweiterung der Windows-Funktionen durch BM-Windream, wie z.B. die Audit Trail-Funktion zur Dokumentation von Dateiänderungen, die FDA- und signaturgesetzkonformen digitalen Signaturen auf Basis von SmartCard-Technologien oder die Versionierung und Indexierung von Dateien, bietet dem Unternehmen den Vorteil einer dauerhaften Ersparnis von Zeit und Kosten. Dieses Datenmanagementsystem erfüllt dabei alle aktuellen regulatorischen Anforderungen (national, EU, FDA).

Die Ergänzung von BM-Windream durch das Modul BM-Flow ermöglicht zusätzlich die Verwaltung aller Arten von Dokumenten, die einem kontrollierten Lebenszyklus unterliegen. Es ermöglicht die Steuerung von Prüfungs- und Genehmigungsabläufen und informiert auf Wunsch die Beteiligten automatisch per E-Mail. Das Modul BM-Archive bietet darüber hinaus ein skalierbares und flexibles Archivkonzept auf der Basis optischer Medien (WORM, UDO) oder eines bestehenden Archivsystems. Die Langzeitarchivierung von Rohdaten aus Analysegeräten, Reports, Dossiers, CRFs, Office Dokumenten über gescannte Informationen oder E-Mails bis hin zu Bild-, Audio- und Videoformaten wird somit sichergestellt.

Durch die Installation erprobter und stabiler Technologien, die sich in der Praxis und bei Audits dauerhaft bewährt haben, wird die Verlässlichkeit und Sicherheit der Lösungen für das Unternehmen gewährleistet. Eine Anpassung an sich zukünftig ändernde Nutzerbedürfnisse wird durch eine problemlose und flexible Implementierung jederzeit garantiert. Im Rahmen dieser Serviceleistung steht für die BioMedion GmbH das Interesse an einer langfristigen Kundenbeziehung im Vordergrund, da gerade eine IT-Lösung in regulierten Bereichen immer unter dem Aspekt eines gesamten Lebenszyklus zu sehen ist. Dieser Lebenszyklus wird durch Experten betreut, die den Kunden ständig über aktuelle regulatorische sowie technische Entwicklungen auf dem Laufenden halten.

Niederlassung der BioMedion GmbH im «Blauen Wunder» in Hennigsdorf bei Berlin.



Kontakt:

BioMedion GmbH
Neuendorfstr. 20b
16761 Hennigsdorf bei Berlin
Tel.: 03302-20234-01
Fax: 03302-20234-99
E-Mail: info@biomedion.com
www.biomedion.com

Curriculum für pharmazeutische Mikrobiologie (CPM)

Bericht vom 13. CPM-Meeting in Dresden

Dr. Michael Rieth
Merck Serono, Darmstadt (D)

Zum 13. Treffen des Curriculum Pharmazeutische Mikrobiologie (CPM) mit dem Schwerpunktthema «Hygiene» vom 29.–30. 5. 2008 in Dresden fanden sich 40 Teilnehmer überwiegend aus der Arzneimittelindustrie ein. Über vergangene Zusammenkünfte wurde bereits berichtet [1,2,3,4]. Die Begrüßung durch Herrn Dr. Martin Pinkwart erfolgte im Deutschen Hygiene-Museum, das in den vergangenen Jahren (2002 bis 2006) saniert wurde. 1930 wurde das Museum nach 2,5 Jahren Bauzeit eröffnet – zeitgleich mit der II. Internationalen Hygieneausstellung. Die I. Internationale Hygieneausstellung fand bereits 1911 auf Initiative des Odol-Fabrikanten Karl August Lingner (1861–1916) statt [5].

Nach der Begrüßung folgte der Vortrag von Herrn Dr. med. Christian Lück (Institut für Hygiene und Mikrobiologie der TU Dresden) mit dem Titel:

- Die Entdeckung von Mikroben als Ursache von Erkrankungen und ihr Einfluss auf Hygiene und Prävention – am Beispiel von Influenza, Norovirus, Syphilis, Legionellose und Tuberkulose.

Danach folgten sachkundig geführte Rundgänge in zwei Gruppen durch die Räume der ständigen Ausstellungen mit vertieften Besprechungen hygienerelevanter Exponate.

Am zweiten Tagungstag wurden im Dorint Hotel weitere Vorträge gehalten sowie die Round-Table Diskussion zu den Themen «Wie werden Hygienemassnahmen in der Pharmaindustrie aktuell umgesetzt?» und «Aktueller Stand der Harmonisierung der Ph. Eur.» [6].

Neben dem Erfahrungsaustausch und der Diskussion aktueller Probleme wurden die folgenden Vorträge zu jeweils 30 Minuten gehalten:

- Mikrobiologisches Monitoring.
(Dr. M. Rieth, Merck Serono, Darmstadt)
- Anforderungen an die Hygiene in der pharmazeutischen Produktion und deren Umsetzung.
(Dr. H.-G. Bauer, Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Biberach a. d. Riss)

- Hygienemassnahmen zur Vermeidung viraler Kontaminationen in der Pharmaproduktion.
(Dr. M. Ruffing, Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Biberach a. d. Riss)
- «Grüne» Alternativen zur konventionellen Mikrobiologie-gentechnikfrei.
(Dr. T. Behringer, Salutas Pharma GmbH, Barleben bei Magdeburg)
- Multiresistente Bakterien: Erhöhte Anforderungen an die Hygiene.
(Prof. Dr. H.-U. Beuscher, Universitätsklinik Erlangen)

Wer am CPM-Treffen teilnehmen oder einen Vortrag halten möchte, sollte Herrn Dr. Martin Pinkwart, allphamed PHARBIL Arzneimittel GmbH, Hildebrandtstrasse 12, D-37081 Göttingen, Telefon 0551-382-230, E-Mail: m.pinkwart@allphamed.de, kontaktieren.

Das nächste Treffen wird voraussichtlich im Mai 2009 stattfinden. Genaueres wird auf der Homepage des CPM zu erfahren sein: www.cpm-web.org

LITERATUR

- [1] Rieth, M.: Curriculum für pharmazeutische Mikrobiologie (CPM). Bericht vom 9. CPM-Meeting in Göttingen (D). Swiss Pharma 26 (2004) Nr. 6a, 5–6.
- [2] Rieth, M.: Curriculum für pharmazeutische Mikrobiologie (CPM). Bericht vom 10. CPM-Meeting in Berlin (D). Swiss Pharma 27 (2005) Nr. 5, 9–10.
- [3] Rieth, M.: Curriculum für pharmazeutische Mikrobiologie (CPM). Bericht vom 11. CPM-Meeting in Marburg. Swiss Pharma 28 (2006) Nr. 7–8, 5–6.
- [4] Rieth, M.: Curriculum für pharmazeutische Mikrobiologie (CPM). Bericht vom 12. CPM-Meeting in Biberach an der Riss. Swiss Pharma 29 (2007) Nr. 4, 15–16.
- [5] Vogel, K. (Hrsg.): Deutsches Hygiene-Museum Dresden. Prestel Verlag, München 2005.
- [6] Europäisches Arzneibuch. 6. Ausgabe, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, 2008.

Korrespondenzanschrift:

Dr. Michael Rieth
c/o Merck Serono
Quality Operations/PSL 1
Frankfurter Strasse 250
D-64293 Darmstadt
Telefon ++49(0)6151-72-4448
Fax ++49(0)6151-72-6513
E-Mail: michael.rieth@merck.de



Damit nichts raus geht, was nicht rein gehört.

Hygieneprodukte für den Reinraum

- Alle Produkte entsprechen Annex I der EU GMP-Guideline
- Doppelte Umverpackung der sterilen Produkte
- Mit Bestrahlungsindikator
- Aseptischer Füllvorgang – Keimfiltration mit 0,2 µm
- Biozidrichtlinien-konforme Wirkstoffe
- Nach EuroNormen geprüfte Desinfektionswirksamkeit



Desinfektionsmittel sicher verwenden. Vor Gebrauch stets Kennzeichnung und Produktinformation lesen.

Schülke & Mayr AG

Sihlfeldstrasse 58 | CH - 8003 Zürich | Tel. +41 44 466 55-44 | Fax +41 44 466 55-33 | mail.ch@schuelke.com

Schülke & Mayr GmbH

22840 Norderstedt | Deutschland | Tel. +49 40 521 00-0 | Fax +49 40 521 00-247 | www.schuelke.com



Pharma-Betriebshygiene

Dr. Michael Rieth
Merck Serono, Darmstadt

«Es ist nicht genug zu wissen, man muss auch anwenden;
es ist nicht genug zu wollen, man muss auch tun.»

J. W. v. Goethe

Die vorliegende Veröffentlichung ist die Aktualisierung und Erweiterung der «Pharma-Hygienschulung», veröffentlicht in SWISS PHARMA 26 (2004) Nr. 3a, 5-12. Sie wendet sich an Mitarbeiter, die im Bereich Produktion von Arzneimitteln arbeiten.

Arzneimittel sind ethische Produkte, die erkrankten Menschen helfen sollen. Es wäre fatal, wenn einem kranken, also schon geschwächten Patienten durch die Einnahme eines mikrobiell verunreinigten Medikamentes anstatt Hilfe zusätzlich Schaden zugefügt würde. Aus diesem Grund muss in der Arzneimittelherstellung besonders sauber, das bedeutet unter geeigneten Reinraumbedingungen gearbeitet werden. In der Arzneimittelproduktion gibt es vier gesetzlich vorgeschriebene Kategorien, die nach den EG-GMP-Leitlinien A, B, C und D genannt werden [1]. Darüber hinaus können weitere Klassen (E, F und so weiter) definiert werden [2, 3].

1. Hygiene

In der antiken griechischen Mythologie war Hygieia die Tochter des Heilgotts Asklepios (Abbildung 1). Daher und von dem Wort hygieinos = gesund, heilsam leitet sich unser heutiger Begriff Hygiene ab [11].

Die Hygiene dient der Erhaltung der Gesundheit, indem sie versucht, Krankheiten zu verhüten sowie das Wohlbefinden und die Leistungsfähigkeit aller zu erhalten bzw. zu steigern [5].

Entsprechend dieser weit umfassenden Definition beschäftigt sich die Hygiene mit vielen Gebieten, z. B. mit Wasser, Nahrung, Luft, Klima, Seuchenbekämpfung und Produktionshygiene, hier vor allem bei der

Lebensmittel-, Getränke-, Kosmetika- und Arzneimittelherstellung.

Die Einhaltung von Hygienevorschriften ist eine GMP-Forderung, die sich in entsprechenden Paragraphen des EG-GMP-Leitfadens [1] und der AMWHV [4] widerspiegelt.

1.1 Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung

§ 6 Hygienemassnahmen

(1) Betriebsräume und deren Einrichtungen müssen regelmässig gereinigt und, soweit erforderlich, desinfiziert oder sterilisiert werden. Es soll nach einem schriftlichen Hygieneplan verfahren werden, in dem insbesondere festgelegt sind

- die Häufigkeit der Massnahmen
- die durchzuführenden Reinigungs-, Desinfektions- oder Sterilisationsverfahren und die zu verwendenden Geräte und Hilfsmittel
- die mit der Aufsicht betrauten Personen.

(2) Unbeschadet des Hygieneplans nach Absatz 1 müssen schriftliche Hygieneprogramme vorhanden sein, die den durchzuführenden Tätigkeiten angepasst sind. Sie sollen insbesondere Vorschriften zur Gesundheit, über hygienisches Verhalten und zur Schutzkleidung des Personals enthalten.

1.2 Was ist das Ziel der Betriebshygiene?

Das Ziel ist die mikrobiologische Reinheit von Arzneimitteln!

Dazu sind detaillierte, allen Betriebsanlagen angepasste Vorschriften (SOPs) über betriebshygienische Massnahmen erforderlich. Sie sollen enthalten:

- Schriftliche Reinigungspläne für Räumlichkeiten und Ausrüstung
- Anweisungen zur Hygiene bei der Herstellung und beim Umgang mit Arzneimitteln
- Anordnungen hinsichtlich der Gesundheit, des hygienischen Verhaltens und der Bekleidung der Mitarbeiter.

Diese Vorschriften sollen angewendet und dem betreffenden Personal regelmässig vermittelt sowie während der Personalschulung besonders betont werden.



Abbildung 1: Statue der griechischen Göttin Hygieia. Plastik von Prof. Günther, Gera, 1918. Standort: Darmstadt.

1.3 Personalhygiene

Alle Personen, die Produktionsbereiche betreten, sollen Schutzkleidung tragen, die für die durchzuführenden Arbeitsprozesse geeignet ist.

Essen, Trinken, Rauchen, Kauen, Medikamente einnehmen, Kosmetika auftragen und unhygienisches Verhalten ist in den Herstellungsräumen nicht gestattet.

Unter der mikrobiologischen Reinheit von Arzneimitteln versteht man nicht nur, dass die Arzneimittel äusserlich sauber aussehen, sondern auch, dass entsprechende Anforderungen an den Mikroorganismengehalt (Bakterien, Pilze, Hefen) mit Grenzwerten erfüllt werden [6].

1.4. Aufnahme eines Hygienekatasters

Im Hygienekataster werden Art, Methoden und Frequenzen des durchzuführenden

mikrobiologischen Monitorings, die Grenzwerte (Warn- und Aktionslimits) und die Stellen im Raum bzw. am Equipment festgelegt. Das Kataster soll die folgenden W-Fragen beantworten:

Was?

Gebäude, Raum, Fläche, Gerät, Gegenstand

Wo?

Betrieb, Etage, Raum-Nummer, Platz

Wann?

Häufigkeit, Zeitpunkt, Zeitintervalle

Womit?

Arbeitsmittel, Reinigungs- und Desinfektionsmittel

Wie?

Methoden, Ausführungsvorgaben

Wer?

Zuständigkeiten, Mitarbeiter benennen, Angaben zur Überwachung

Die Aufnahme des Hygienekatasters geschieht nach einer Begehung der Örtlichkeiten zusammen mit dem Hygienebeauftragten. Meist wird noch der Hygienestatus ermittelt.

1.5 Hygienebeauftragter

Zur Etablierung, Aufrechterhaltung und Verbesserung von Hygiene-Aktivitäten im Bereich Produktion wird die Institution eines Hygienebeauftragten geschaffen. Zu seinen z. B. in einer SOP beschriebenen Aufgaben können gehören

- Erstellen von Plänen für das mikrobiologische Monitoring (Hygienekataster, s. o.)
- Festlegen von Richt- und Grenzwerten (Warn- und Aktionslimits)
- Überwachung des Monitorings, eventuell Durchführung desselben
- Kontrolle der angeordneten Massnahmen
- Ermittlung bzw. Kontrolle des Hygienestatus
- Dokumentation und Weitergabe von Befunden
- Bewertung und Beurteilung von Ergebnissen und Trendanalysen
- Ursachenanalyse und Definition zu treffender Massnahmen bei OOL
- Schulung und Betreuung der Verantwortlichen in den Produktionsbereichen
- Beratung und Betreuung der Betriebe in allen Hygienefragen

1.6 Mikrobiologisches Monitoring

Unter Mikrobiologischem Monitoring oder Umgebungsmonitoring versteht man ein Programm (manchmal auch Biocontrol-Programm genannt) zur mikrobiologischen Statuserhebung innerhalb eines definierten Bereichs von Raum und Zeit. Es dient der Überwachung von Umgebung, Ausrüstung, Reinraumtechnik und Wirksamkeit von Desinfektionsmassnahmen. Auch die Mitarbeiter werden einbezogen. Man

unterscheidet zwischen verfahrensbegleitendem und chargenbegleitendem Monitoring.

Die verfahrensbegleitenden Prüfungen werden unabhängig von der Produktion einer Charge durchgeführt, um den Hygienestatus der Reinnräume und der Mitarbeiter zu überwachen. Die Ergebnisse dieser Prüfungen sind für die Beurteilung einer Charge ebenso in Betracht zu ziehen wie die chargenbegleitenden Prüfungen.

Die chargenbegleitenden Prüfungen sind solche, die zusätzlich zu den verfahrensbegleitenden Untersuchungen an Messorten vorgenommen werden, die in direktem Zusammenhang mit kritischen Prozessschritten (Kontakt des Produkts mit der Umgebung bei aseptischer Herstellung) bei der Produktion einer Charge stehen.

Durch die mikrobiologischen Umgebungs-kontrollen werden geprüft:

- Raumluft
- Oberflächen (Räume, Arbeitstische, Gerätschaften, Werkzeuge etc.)
- Betriebsmittel (Wasser, Gase, Schmiermittel, Desinfektionsmittel)
- Mitarbeiter (Reinraumkleidung, Handschuhe).

Methoden:

Prüfung der Raumluft:

Passiv:

Sedimentationsplatten (Petrischalen offen exponieren über einen definierten Zeitraum, nach EG-GMP-Leitfaden 4 Stunden)

Aktiv:

Air-Sampler saugen ein definiertes Volumen Luft ein; mehrere technische Verfahren sind hierbei möglich:

- Aufschleuderverfahren (Impaktion) mittels Zentrifugal-, Sieb- oder Schlitzsammelgeräten
- Filtration
- Impingement (Abscheidung in Flüssigkeiten)

Prüfung von Oberflächen:

Direkte Kontaktverfahren:

Abklatsch mit Kontaktplatten wie RODAC®-Platten (Replicate Organism Detection and Counting) oder OMIKO®-Platten (Oberflächen-Mikroorganismen-Kollektor), Benutzung von Dip-Slides (Agar-beschichtete Objektträger), Agarflex (Methode nach Kanz), Agar-Zylinder-Technik.

Indirekte Kontaktverfahren:

Abstrichtechnik (mit Watte-, Alginat- oder Schaumstofftupfern, engl. «swabs»), Abspülen (engl. «rinsing») Abklatschfolie (z. B. Klebefilm, engl. «tape»)

Die Abstrichtechnik ist quantifizierbar durch den Einsatz von Schablonen (z. B. 10 x 10 cm); innerhalb des Schablonenfeldes wird dann in systematischen Bahnen abgestrichen und das Ergebnis auf 100 cm² bezogen.

Im Falle der Abspültechnik muss die sterile Spüflüssigkeit (z. B. Wasser für Injektions-

zwecke, physiologische Kochsalzlösung = 0,9% w/v NaCl, phosphatgepufferte Saline PBS oder Pepton-Puffer) in einem sterilen Gefäss aufgefangen und im Labor mittels Membranfiltration analysiert werden.

Prüfung der Mitarbeiter:

Hier ist die regelmässige Kontrolle der sterilen Einmalhandschuhe wichtig. Dies geschieht

- a) durch Abdruck der Finger beider Hände auf eine Nähragarplatte
- b) durch Waschen beider Hände in 1 Liter steriler physiologischer Kochsalzlösung und anschliessender Bestimmung der Keimzahl der Lösung mittels Membranfiltration.

Mittels Kontakt-Platten ist der Abklatsch kritischer Regionen der Schutzkleidung möglich, z. B. Abklatsch des Overalls in der Bauchregion, wenn der Mitarbeiter an einem Arbeitstisch steht.

Definiton von action level (Aktionslimit) und alert level (Warnlimit):

Beispiel Aqua purificata, Aktionslimit 100 KBE/ml gemäss Ph. Eur. [6], Warnlimit auf 50% des Aktionslimit festgesetzt:

KBE/ml	
100-----	action level
	alert conditions
50-----	alert level target level
0-----	Tag
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19	

USP-Definition (Kapitel 1231: Water for Pharmaceutical Purposes):

Alert levels are levels or ranges that, when exceeded, indicate that a process may have drifted from its normal operating condition. Alert Levels constitute a warning and do not necessarily require a corrective action.

Action levels are levels or ranges that, when exceeded, indicate that a process has drifted from its normal operating range.

Formeln zur Berechnung gemäss Entwurf der DIN 1632:

c = Durchschnitt aller Werte (mindestens 30)
 Warngrenze $WG = c + 3 \sqrt{c}$

Aktionsgrenze = $WG + 3 \sqrt{c}$

Zwar ist die Norm bisher nicht gültig und veröffentlicht worden, doch sind die beiden Formeln von den Überwachungsbehörden anerkannt, und sie wurden auf Symposien vorgestellt [13].

1.7 Wasseruntersuchungen

In der pharmazeutischen Industrie wird Wasser in unterschiedlichen Qualitäten für zahlreiche Zwecke eingesetzt:

- Rezepturkomponente
- Reinigung von Herstellräumen, Geräten und Behältnissen
- Zum Ansetzen von Desinfektionsmitteln
- Für Autoklaven: Kühlung, Dampfversorgung
- Ansetzen von Bädern zur Dichtigkeitsprüfung von Behältnissen
- Wärmeüberträger
- intermediäres Lösungsmittel zur Granulation und Sprühtrocknung

Im Rahmen der mikrobiologischen Qualitätssicherung von Arzneimitteln muss daher auch das Wasser untersucht werden. Wasser schafft die Voraussetzung für den mikrobiellen Verderb. Wasser ist je nach Herkunft mehr oder weniger stark verkeimt. Der Arten-Reichtum ist in entmineralisiertem Wasser (VE-Wasser) am grössten. Typische «Wasserbakterien» sind die Gram-negativen Pseudomonaden, Flavobakterien, Chromobakterien, Moraxella, Alcaligenes, Caulobacter- und Acinetobacter-Arten. Sie sind im Allgemeinen leicht abzutöten durch Erhitzen (z. B. 30 min bei 80°C = Pasteurisierungstemperatur), sind aber recht unempfindlich gegenüber chemischen Konservierungsmitteln, die in den erlaubten Konzentrationen in Salben, Cremes und Säften eingesetzt werden, und gegenüber chemischen Desinfektionsmitteln. Gram-negative Bakterien enthalten Endotoxine (= Lipopolysaccharide als Bestandteile der Zellwand), die im Körper von Mensch und Säugtier Fieber erzeugen (pyrogene Wirkung). Dies ist bei der Produktion von Parenteralia besonders zu beachten. Aus Heisswasser-Ringleitungssystemen wurden thermophile Archaeobakterien isoliert, die erst ab 90°C abgetötet werden können.

Die grosse Anspruchslosigkeit der Pseudomonaden gegenüber Nährstoffen zeigt sich darin, dass sie auch in bidestilliertem und partikelfrei filtriertem Umkehrosiose-Permeat leben können. Das Ergebnis einer bakteriologischen Bestimmung liegt frühestens nach zwei Tagen Bebrütungsdauer vor. In der Zwischenzeit kann aber der Keimgehalt stark angestiegen sein. Daher besteht seit langem der Wunsch nach «Schnellmethoden». Die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) ermöglicht eine rasche Keimzahlbestimmung.

Die bakteriologischen Kulturverfahren weisen auf Grund der Selektivität der verwendeten Nährlösungen nur einen Teil der in den Wasserproben enthaltenen Bakterien nach. Werden bei der Prüfung von Pharmawasser die Bebrütungsbedingungen der deutschen Trinkwasserverordnung (deren Ziel die Erfassung mesophiler pathogener Bakterien ist) und der Einsatz weniger ge-

eigneter, nährstoffreicher Nährböden gewählt, so kann eine falsche Sicherheit vorgetauscht werden.

Die Forderung nach Abwesenheit pathogener Mikroorganismen bedingt eine ausreichend häufige, regelmässige Kontrolle. Bei der Überwachung von Wassergewinnungsanlagen ist neben der eigentlichen mikrobiologischen Untersuchung eine Ortsbesichtigung in Verbindung mit sachgerechter Probenahme, schnellem Transport und notfalls Kühlung der Wasserproben erforderlich.

Probenahme:

Kontaminationen bei der Probenahme müssen unbedingt vermieden werden. Die Benutzung einer gemeinsamen Flasche für die chemische und mikrobiologische Untersuchung ist nicht statthaft. Vor Probenahme aus einem Zapfhahn wird dieser zum Ausspülen von Schmutzpartikeln mehrmals voll geöffnet und wieder geschlossen. Die Auslauföffnung wird abgeflammt. Danach wird das Wasser mindestens 5 Minuten laufen gelassen. Abschliessend wird das sterilisierte Probengefäss fast voll gefüllt, verschlossen und gekennzeichnet.

Probentransport:

Die Proben sollten in lichtundurchlässigen Isolierboxen transportiert werden. Dauert der Transport länger als drei Stunden, so ist die Wasserprobe nach der Entnahme bis zur Untersuchung bei 4°C zu lagern. Trotz Kühlung sollen zwischen Probenahme und Untersuchung nicht mehr als 24 Stunden vergehen. Wenn diese Bedingungen nicht einzuhalten sind, müssen die Untersuchungen vor Ort durchgeführt werden.

Zur Bestimmung der Keimzahl (= koloniebildende Einheiten pro ml, KBE/ml) stehen folgende Methoden zur Verfügung:

- Plattengussverfahren
- Membranfilterverfahren
- Titerverfahren (MPN-Methode)

Das Europäische Arzneibuch schreibt als Methode das Membranfilterverfahren vor (Filterporengrösse 0,45 µm). Sterile Einwegfiltrationseinheiten mit weissen oder schwarzen Filterfolien sind dafür auf dem Markt erhältlich.

2. Grundbegriffe zur Mikrobiologie

In der pharmazeutischen Praxis interessieren in erster Linie Bakterien, Hefen und Pilze. Viren zählen zwar auch zu den Mikroorganismen, führen aber nur in seltenen Fällen zu einer Kontamination von Arzneimitteln, da sie zu ihrer Vermehrung auf lebende Zellen angewiesen sind und sich nicht in einer Tablette oder Salbe vermehren können. Viren werden daher im folgenden Teil vernachlässigt. Protozoen sind in Westeuropa noch kein Problem in der Arzneimittelherstellung.

Bakterien, Hefen und Pilze sind sehr kleine, meist einzellige Organismen, die mit blossem Auge nicht sichtbar sind. Für ihre Beobachtung benötigt man ein Mikroskop. Sie vermehren sich meist ungeschlechtlich, d. h. durch Teilung. Ihre mittlere Grösse liegt zwischen 0,5 und 10 µm. Der Durchmesser von Kokken beträgt ca. 1 µm. Als Grössenvergleich: Ein Kopfhaar ist ca. 55 bis 70 µm dick. Das menschliche Auge kann Gegenstände bis ca. 20 µm erkennen.

2.1 Erreger von Infektionskrankheiten

Erreger von Infektionskrankheiten können sein:

- BAKTERIEN
- PILZE, HEFEN
- VIREN
- PROTOZOEN
- HELMINTHEN
- ARTHROPODEN

Nur eine relativ kleine Zahl von Bakterien, Pilzen, Viren und Protozoen kommt als Krankheitserreger von Mensch und Tier in Betracht. Die meisten Mikroorganismen sind ubiquitär, d. h. sie sind weltweit überall zu finden: In der Luft, im Boden, im Wasser und in den Nahrungsmitteln. Der Mensch selbst ist ebenfalls Träger einer grossen Zahl von Bakterien, Hefen, Pilzen und Viren, die sich auf der Haut, den Schleimhäuten und im Verdauungstrakt aufhalten und die in die physiologischen Vorgänge integriert sind. Viele Mikroorganismen haben wichtige Funktionen, ohne deren Vorhandensein das Leben auf der Erde nicht möglich wäre. Man unterscheidet zwischen nützlichen, schädlichen und indifferenten Mikroorganismen.

2.1.1 Bakterien

Bakterien sind mikroskopisch kleine Einzeller, die sich durch Zellteilung vermehren. Manche Bakterien können **Sporen** bilden. Diese Dauerformen sind sehr widerstandsfähig d. h. sie sind auch unter ungünstigen Lebensbedingungen sehr lange lebensfähig. Sporen lassen sich teilweise schlecht durch übliche Desinfektions- und/oder Sterilisationsverfahren abtöten. Sie stellen in der Arzneimittelherstellung ein Problem dar. Sporen werden z. B. von Bacillus-Arten gebildet, die sehr zahlreich in der Natur, vor allem im Erdreich vorkommen.

Weiterhin können Bakterien Giftstoffe, so genannte **Toxine**, an ihre Umgebung abgeben. Ein Teil dieser Toxine kann Fieber bei Menschen und Tieren erzeugen. Diese Toxine werden **Pyrogene** genannt. Die Pyrogene der Gram-negativen Bakterien (dazu gehören z. B. die Wasserbakterien) heissen **Endotoxine**. Mit dem Endotoxintest (= LAL-Test) wird in der Qualitätskontrolle ein gros-

ser Teil der Rohstoffe geprüft [7], ebenso die Parenteralia.

Prinzipiell ist überall da, wo der Bakteriengehalt sehr hoch ist, mit dem Auftreten von Endotoxinen zu rechnen, besonders, wenn es sich um Pseudomonaden (Wasserbakterien), Salmonellen und *Escherichia coli* (Fäkalkeime) handelt. Häufig stammen Endotoxine aus dem Produktionswasser, vor allem wenn bei demi-neralisiertem Wasser die Ionenaustausch-Anlage nicht ausreichend desinfiziert wird. Da sich vorhandene Endotoxine schwer vernichten lassen, ist auf ausserordentliche Sauberkeit und Abwesenheit von Biofilmen besonders bei wasserführenden Teilen zu achten.

Die optimalen Wachstumsbedingungen von Bakterien und anderen Mikroorganismen variieren, aber bei Temperaturen zwischen 30 und 40°C und einer relativen Luftfeuchtigkeit > 60% vermehren sie sich am schnellsten. Andererseits findet bei tiefen Temperaturen, z.B. im Kühlschrank unter 8°C, das mikrobielle Wachstum wesentlich langsamer statt. Daher werden Lebensmittel und empfindliche Arzneistoffe kühl gelagert. Temperaturen über 60°C sind nachteilig für das Bakterienwachstum, ab 80°C (Pasteurisierungstemperatur) werden die meisten Bakterienzellen abgetötet. Mit sehr hohen Temperaturen erzielt man eine Abtötung der Bakterien einschliesslich ihrer Sporen. Aus diesem Grund setzt man 121°C

im Autoklaven zur Sterilisation von z.B. Ampullen ein. Wichtig ist zu wissen, dass besonders im Sommer optimale Wachstumsbedingungen für Bakterien herrschen und dass deshalb Wirk- und Hilfsstoffe sehr vorsichtig gelagert werden müssen.

Merke:

- Bakterien sind überall und reichlich in unserer Umwelt.
- Bakterien sind 0,5–10 µm gross, somit kann man sie mit blossem Auge nicht sehen.
- Bakterien können Krankheiten übertragen.
- Bakterien geben u. a. Endotoxine ab, die schwer zu beseitigen bzw. zu zerstören sind. Sie sind bei parenteraler Applikation fiebereggerend (= pyrogen).
- Bakterien können Sporen bilden, die nur bei hohen Temperaturen zerstört werden können.
- Bakterien vermehren sich sehr schnell (ca. 20 Minuten für eine Verdoppelung).
- Bakterien vermehren sich optimal bei 30–40°C und feuchter (> 60% relative Feuchtigkeit) Umgebung.

2.1.2 Pilze

Sprosspilze können bei Schwerkranken z.B. auf der Zunge, im Rachen, in den Bron-

chien und in der Speiseröhre auftreten. Es gibt ausserdem seltene gefährliche Erkrankungen der Lunge und der Hirnhaut. Hautpilze gehören verschiedenen Arten an und sind wie Sprosspilze sehr schwer zu bekämpfen. Pilze können sich z. B. in Badeanstalten an feuchten Stellen vermehren.

Pilze können auch Abwehrstoffe gegen Bakterien, so genannte Antibiotika bilden (z.B. Penicillin). Weitere Pilzkrankungen sind die Lebertumore, die durch Pilzstoffwechselprodukte (Aflatoxine, Patuline) verursacht werden. Aflatoxinhaltig können verschimmelte Lebensmittel, patulinhaltig verdorbene Äpfel und Säfte sein.

Wie bei den Lebensmitteln ist auch eine Schimmelbildung bei Arzneimitteln möglich, besonders dann, wenn sie unsachgemäss gelagert werden. Eine besondere Gefahr stellen Wände mit Schimmelbildung dar, denn in solchen Räumen kann ein messbar erhöhter Pilzsporengehalt der Luft festgestellt werden. Dies ist sowohl eine Gefahr für die Menschen, die sich in solchen Räumen aufhalten müssen als auch für die Arzneimittel, die in solchen Räumen hergestellt bzw. gelagert werden.

2.1.3 Protozoen

Protozoen sind einzellige Tiere von unterschiedlicher Grösse, die grössten mit 300 µm sind mit blossem Auge sichtbar. Die meisten sind für den Menschen nicht von Bedeutung. Viele leben frei in Gewässern. Andere sind gefährliche Krankheitserreger, insbesondere tropischer Krankheiten, wie

- Plasmodien, als Erreger der Malaria
- Trypanosomen, als Erreger der Schlafkrankheit
- Amöben, als Erreger der Amöbenruhr.

Die Übertragung der Protozoen geschieht nicht nur von Mensch zu Mensch, sondern häufig über einen Zwischenträger, z.B. die Anophelesmücke bei Malaria, die Tsetsefliege bei der Schlafkrankheit.

2.2 Mikroorganismen als Helfer

Mikroorganismen können aber auch nützliche Funktionen haben, z.B. bei der Nahrungs-, Getränke- und Arzneimittelherstellung:

- Silage
- Sauerkraut
- Buttermilch, Joghurt, Kefir
- Sauerteig
- Wurstherstellung, Salami
- Alkoholherstellung
- Essigherstellung
- Arzneimittelherstellung (z.B. Penicillin, Vitamin C)

Bereich	Normalflora	bei Erkrankung (Auswahl)
Haut	Staphylo-, Strepto-, Micrococcen Bacillus Gram(-) Stäbchen Hefen < 1% Achselhöhle 2,4 x 10 ⁶ /cm ² Rücken 3 x 10 ² /cm ² Stirn 2 x 10 ⁵ /cm ² Unterarm 10 ² –5 x 10 ³ /cm ² Hand 1000–6000/cm ² Fingerkuppe 20–100/cm ²	Akne: <i>Propionibacterium acnes</i> Impetigo: Strepto-, Staphylococcen Herpes: Viren (<i>Herpes simplex</i>)
Kopfhaut	<i>Staph. aureus</i> Streptococcen 1,5 x 10 ⁶ /cm ²	Schuppen: <i>Pityrosporum ovale</i>
Mund/Rachen	10 ⁶ –10 ⁸ /ml Speichel 300–400 Arten	Karies: <i>Streptococcus mutans</i>
Nase	10 ⁶ –10 ⁷ /ml Sekret	Schnupfen: Rhinoviren
Ohr	bis 10 ⁸ /g Cerumen	Otitis: <i>Haemophilus influenzae</i> , Pneumo-, Strepto-, Staphylococcen
Magen	10 ³ –10 ⁵ /g <i>Sarcina ventriculi</i>	Gastritis, Ulcus: <i>Helicobacter pylori</i> , auch Streptokokkeninfektion möglich
Rektum	bis 10 ¹¹ /g Kot (10–20% der Masse) Bacteroides, Clostridien Enterobact., Bifidobact.	Candidose: <i>Candida</i> Kolitis: <i>Clostridium difficile</i>
Blase	0–<10 ³ /ml Harn	Zystitis: <i>E. coli</i> in 80% der Fälle, weitere Enterobacteriaceae wie <i>Proteus mirabilis</i>
Vagina	Lactobacilli (Döderlein-Bakterien)	Soor: <i>Candida</i>

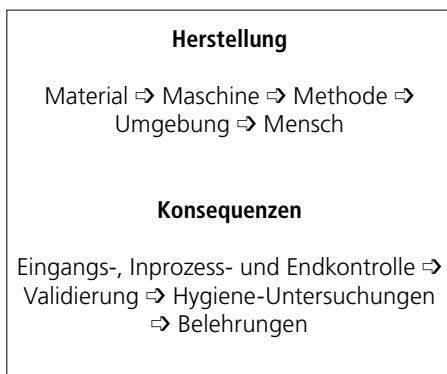
Tabelle 1: Mikrobielle Besiedlung des gesunden und des erkrankten Menschen. Zusammengestellt nach [8, 9, 10, 11, 12].

2.3 Kontaminationsquellen während der Herstellung

- **Luft** => geöffnete Fenster, schlechte bzw. defekte Klimaanlage
- **Geräte, Apparaturen** => schlecht zu reinigende Teile, unsachgemässe Reinigung und Desinfektion
- **Wirk- und Hilfsstoffe** => schlechte Lagerung und/oder fehlende Vorbehandlung
- **Packmaterialien** => schlechte Reinigung und/oder Sterilisation
- **Personal** => mangelnde Körperpflege, fehlende/falsche Schutzbekleidung, falsch eingeübte Handgriffe, Arbeiten trotz Erkältung, fehlende Belehrung

Der Mensch ist der grösste Unsicherheitsfaktor bezüglich der bakteriellen Kontaminationsgefahr bei der Arzneimittelherstellung, da der menschliche Körper hervorragende Lebensbedingungen für Bakterien bietet (Tabelle 1). Ausserdem verliert der Mensch täglich Hautschuppen und Haare, an denen Mikroorganismen anhaften.

2.4 Einflussfaktoren der mikrobiellen Reinheit



2.5 Warum sollten Arzneimittel einen geringen Mikroorganismengehalt besitzen? Was sind die Gefahren für das Arzneimittel?

1. Es gibt gesetzliche Anforderungen bezüglich des Keimgehaltes der Arzneimittel, die auch in der Qualitätskontrolle geprüft werden [6]. Erfüllt ein Arzneimittel nicht die Anforderungen, so darf es nicht abgegeben, sondern muss vernichtet werden.
2. Bakteriell verunreinigte Arzneimittel stellen eine Gefahr für den Verbraucher, der durch Krankheit meistens schon geschädigt ist, dar.
3. Stoffwechselprodukte der Mikroorganismen können die Arzneimittel verfärbten.
4. Stoffwechselprodukte der Mikroorganismen können zu einem ekelhaften Geruch und Geschmack des Arzneimittels führen.
5. Mikroorganismen können Arzneimittelbestandteile so verändern, dass sich die

physikalisch-chemischen Eigenschaften der Arzneiform verändern. Beispielsweise können Salben dünnflüssig werden (Viskositätsänderung).

Auf Grund dieser Gefahren ist das Einhalten von Hygienemassnahmen im Rahmen der Arzneimittelherstellung sehr wichtig.

3. Hygienemassnahmen

Es gibt viele Massnahmen, die die Hygiene während der Arzneimittelherstellung verbessern.

Massnahmen zur Verminderung der Belastung mit Mikroorganismen sind:

1. Personalhygiene
2. Raumhygiene
3. Maschinenhygiene
4. Produktreinheit

Im Folgenden wird gezeigt, welche Verhaltensweisen unter den einzelnen Punkten verbessert werden können.

=> zu 1. Personalhygiene

Da der Mensch als potentieller Keimträger der grösste Unsicherheitsfaktor in der Arzneimittelproduktion ist, gilt für alle Mitarbeiter in den Produktionsbetrieben, dass die Anweisungen bezüglich der Hygiene strengstens eingehalten werden müssen.

a) Händedesinfektion

Die Hände müssen frei von Infektionserregern, gepflegt (kurze unlackierte Fingernägel) und gewaschen sein. Schmuck einschliesslich Armbanduhren muss abgelegt werden.

Überall, wo eine Händedesinfektion verlangt wird, ist diese auch durchzuführen. Wenn das Tragen von sterilen Handschuhen (meistens sterile Einmalhandschuhe aus Kunststoff) gefordert wird, ist dies zu tun.

b) Wie führt man eine richtige Händedesinfektion durch?

Zunächst werden die Hände mit Seife bzw. Seifenlösung gründlich gereinigt (= Entfernung von Partikeln). Anschliessend wird mit Wasser nachgespült und gut abgetrocknet. Erst jetzt folgt die eigentliche Händedesinfektion, die am geeignetsten mit einem Desinfektionsmittel auf alkoholischer Basis durchgeführt wird. Wichtig hierbei ist, dass die meisten Händedesinfektionsmittel mindestens 30 Sekunden einwirken müssen. Ein kurzes Einreiben mit Desinfektionsmittel mit anschliessendem Abwaschen des Desinfektionsmittels hat keinen Sinn.

Die Standardmethode für die Händedesinfektion nach der Norm CEN pr EN 155 sieht folgenden Ablauf vor:

1. Zuerst das Desinfektionsmittel in eine hohle, trockene Handfläche geben.

2. Handfläche auf Handfläche reiben, mindestens 5 mal.
3. Die rechte Handfläche über den linken Handrücken reiben und anschliessend die linke Handfläche über den rechten Handrücken, jeweils mindestens 5 mal.
4. Handfläche auf Handfläche mit gespreizten und ineinander verschränkten Fingern reiben, mindestens 5 mal.
5. Aussenseite der Finger der rechten Hand auf der linken Handfläche mit verschränkten Fingern reiben, mindestens 5 mal, danach das Gleiche mit den Fingern der linken Hand.
6. Kreisendes Reiben des rechten Daumens in der linken geschlossenen Handfläche, Bewegung 5 mal ausführen. Wechsel zum linken Daumen.
7. Kreisendes Reiben der geschlossenen Fingerkuppen der rechten Hand in der linken Handfläche, anschliessend Wechsel zu den Fingerkuppen der linken Hand.

Merke:

Arzneimittel und arzneimittelführende Teile nie mit vorher nicht desinfizierten Händen anfassen.

Mitarbeitern mit sehr empfindlicher Haut ist zu empfehlen, Handschuhe aus Kunststoff zu tragen und diese mehrmals bzw. vor jedem Arzneimittelkontakt mit einem alkoholischen Desinfektionsmittel zu desinfizieren. Die menschliche Haut ist alltäglich vielen Belastungen ausgesetzt. Berufsbedingt zählen dazu häufiges Waschen und Desinfizieren der Hände sowie das langandauernde Tragen von Handschuhen. Hinzu kommt der pharmatypische Kontakt mit Chemikalien, Lösemitteln und Detergentien. Zum Hautschutz wird daher folgendes empfohlen:

- Zur Reinigung der Haut kein heisses Wasser zu verwenden, da dieses die Hautfette löst.
- Keine Seife sondern alkalifreie Waschlotionen benutzen.
- Rückfettende, regenerierende Waschlotionen bei strapazierter Haut verwenden.
- Mehrmals täglich die Hände eincremen. Dabei auf vollständiges Einreiben achten, um die Bildung eines Mikroklimas in den Handschuhen zu verhindern.

c) Bekleidung

Jeder Mitarbeiter, der mit offenen Arzneimitteln zu tun hat, muss einen sauberen Kittel, saubere Schuhe, eine Gesichtsmaske (Mundschutz) und eine Kopfbedeckung, die das gesamte Haar bedeckt, tragen. Bartträger müssen zusätzlich eine Bartbinde tragen.

Natürlich ist es ein Unterschied, ob jemand in der Reinraumklasse A, z. B. Ampullenabfüllung unter Laminar Flow, oder ob jemand in einem nicht klassifizierten Raum, z. B. Ablieferung oder Lager arbeitet. Die Unterschiede liegen in der Häufigkeit des Bekleidungswechsels und dass die zu tra-

gende Bekleidung steril sein muss und wenig Partikel abgeben darf. Es ist strengstens verboten, mit der Pharmabekleidung den Pharmabereich zu verlassen, um z. B. in die Kantine zu gehen. Beim Verlassen und beim Eintreten in den Pharma-Produktionsbereich hat immer ein Bekleidungswechsel (so genannte Umwandlung) zu erfolgen. Weiterhin ist es niemals zulässig, mit unbedecktem Haar die Pharma-Produktion zu betreten.

Am häufigsten wird das Tragen eines Mundschutzes vernachlässigt. Dies ist absolut unverständlich, denn der Mundschutz dient letztendlich nicht nur dem Schutz der Arzneimittel vor den Bakterien aus dem Mund- und Nasenraum (siehe Tabelle 1), sondern auch dem Schutz des Mitarbeiters vor den Feinstäuben. Diese entstehen häufig beim Umgang mit offenen Arzneimitteln, z.B. beim Abwiegen, Mischen, Granulieren, Tablettieren, usw.

Erstens sind Stäube aller Art schädlich für die Atemwege und zweitens sollte jedem bewusst sein, dass Arzneimittel hergestellt werden, die Wirkstoffe enthalten, die den gesunden menschlichen Körper erheblich schädigen können (die meisten Wirkstoffe haben nur dann eine positive, d.h. helfende Wirkung, wenn sie einem kranken Menschen in einer bestimmten Konzentration appliziert werden).

d) Ärztliche Überwachung

Eine regelmässige ärztliche Untersuchung wird von jedem Mitarbeiter gefordert, der mit offenen Arzneimitteln Kontakt hat. Folgende Untersuchungen werden durchgeführt:

- Einstellungsuntersuchungen
- regelmässige Überwachungsuntersuchungen
- Untersuchungen aus besonderem Anlass, z. B. bei Durchfall oder Unwohlsein und in der Regel nach dem Urlaub

Wichtig für alle Mitarbeiter ist, dass sie nicht vergessen, nach Kontakt mit infizierten Personen, z.B. bei Reisen in Typhus- und Choleragefährdeten Ländern oder nach Besuch von solchen Personen, die aus den o.g. Ländern stammen, eine Untersuchung beim Werksarzt zu veranlassen. Weiterhin sollten alle Mitarbeiter nach einer Infektionskrankheit oder offenen Hauterkrankungen niemals vergessen, den Gesundheitsfragebogen auszufüllen.

Merke:

Es ist niemandem geholfen, wenn ein Mitarbeiter aus falsch verstandener Tapferkeit oder Ehrgeiz versucht, seiner Arbeit am offenen Arzneimittel nachzugehen, obwohl er sich nicht gesund fühlt. Auch bei leichten Infektionskrankheiten immer den Werksarzt aufsuchen, der dann entscheidet, wo der Mitarbeiter eingesetzt werden kann.

e) Allgemeines Verhalten

Essen, Trinken, Kauen und Rauchen am Arbeitsplatz ist verboten. Dies muss jedem Mitarbeiter klar sein. Husten und Niesen möglichst vermeiden. Im Falle, dass dies wirklich unvermeidlich ist, sollte man sich vom Arzneimittel abwenden und sich anschliessend die Hände desinfizieren.

Weiterhin sollte man das Sprechen in der Nähe von offenem Arzneimittel minimie-

ren, denn dabei werden hohe Keimzahlen an die Umgebung abgegeben. Sowohl vor als auch nach dem Essen und/oder Rauchen (Partikelabgabe ist erheblich) sind die Hände zu waschen und zu desinfizieren.

Wenn man im Sommer stärker schwitzt sollte man sich mindestens 1x während der Arbeit waschen bzw. duschen. Auch im Sommer sollte man nicht auf Unterbekleidung verzichten (z. B. Unterhemd), da sie als Schweissauffänger notwendig ist. Jede Schweissabgabe bedeutet eine Kontamination, da Schweiss Bakterien und Pilze enthält. Wichtig ist auch, dass Tätigkeiten zügig, d. h. ohne unnötige Bewegungen ausgeführt werden, denn jede Bewegung bedeutet zusätzliche Partikelabgabe (in der Nähe von offenen Arzneimitteln sollten sich nur wenige Personen befinden).

Merke:

Da jeder Mitarbeiter potentieller Keimträger ist, sollten alle Handgriffe bewusst, zügig und entsprechend der Arbeitsanweisung durchgeführt werden. Alle unnötigen und unüberlegten Handgriffe sollte man unterlassen. Notfalls den Vorgesetzten fragen, wie gewisse Tätigkeiten durchgeführt werden sollen.

⇒ zu 2. Raumhygiene

Die Räume, in denen Arzneimittel hergestellt werden, werden «reine Räume» genannt.

Ein «reiner Raum» ist ein abgeschlossener Bereich, in dem ein gegenüber der übrigen Umgebung verringerter Staubgehalt der

Anforderungen		Bereich / Fertigung von z. B.					
		Kritischer Bereich A Sterilprodukte: Abfüllung steriler Produkte	Kritischer Bereich B Sterilprodukte: Hintergrund für A	Kritischer Bereich C Sterilprodukte: Einwaage und Herstellung von Ansatzlösungen Musterziehung	Kritischer Bereich D Sterilprodukte: Vorbereitungszone für B, Reinigung von Geräten	Kritischer Bereich E Nicht sterile Produkte: konservierte Liquida, topische Zubereitungen	Kritischer Bereich F Nichtsterile Produkte: Oralia, Musterziehung von Ausgangsstoffen
Betriebsmittel (KBE / g bzw. ml bzw. 10 l)	Desinfektionsmittel Gebrauchskonzentration	0 / 10 ml	0 / 10 ml	0 / 10 ml	0 / 10 ml	0 / 10 ml	0 / 10 ml
	Schmiermittel	0 / ml	0 / ml	10 ² / ml	10 ² / ml	10 ² / ml	10 ³ / ml
	Gase, Druckluft	0 / 10 l	0 / 10 l	0 / 10 l	10 ² / 10 l	10 ² / 10 l	10 ² / 10 l
Oberflächen (KBE / 25cm ²)	Tisch Maschine produktberührend	über media fill	über media fill	W: 15 A: 25	W: 25 A: 50	W: 5 A: 10	fest W: 100 A: 200 flüssig W: 50 A: 100
	Transportbehälter nicht produktberührend	A: <1	W: 3 A: 5			W: 100 A: 200	W: 100 A: 200
	Wand	A: <1	W: 3 A: 5	W: 50 A: 100	W: 100 A: 200	W: 50 A: 100	W: 100 A: 200
	Boden	A: 3	W: 10 A: 20	W: 50 A: 100	W: 100 A: 200	W: 50 A: 100	W: 300 A: 500
Luft (KBE/m ³)	betriebener Raum	A: <1	W: 5 A: 10	W: 50 A: 100	W: 100 A: 200	W: 100 A: 200	W: 500 A: 1000
Luft (KBE, Sedimentationsplatten 60 cm ²)	betriebener Raum	A: <1	W: 3 A: 5	W: 20 A: 50	W: 50 A: 100	W: 20 A: 30	W: 50 A: 100
Personal (KBE / 25cm ²)	Hand	A: <1	W: 3 A: 5	W: 50 A: 100	W: 100 A: 200	W: 100 A: 200	W: 150 A: 300
	Unterarm / Kleidung	W: 5 A: 10	W: 10 A: 20	W: 50 A: 100	W: 100 A: 200	W: 100 A: 200	W: 150 A: 300
	Haube / Atemmaske (außen)	W: 5 A: 10	W: 20 A: 50	-	-	-	-

Tabelle 4: Monitoring und Grenzwerte in den kritischen Bereichen A bis F.

Luft sorgfältig durch laufende Staubteilchenzählung unter Kontrolle gehalten wird. Das ist wichtig, da hohe Staub- und Partikelbelastungen häufig mit der Keimzahl korrelieren. Gleichzeitig erfolgt die Kontrolle der biologischen Luftverunreinigungen und die Aufzeichnung von Überdruck, Temperatur und relativer Feuchte (sofern die Kontrolle dieser Faktoren erforderlich ist).

a) Klassifizierung

Die Reinheit oder der Reinheitsgrad wird durch die in der Luft vorhandenen Verunreinigungen charakterisiert, wobei die Grösse und die Zahl der vorhandenen Partikel für die Einteilung in verschiedene Reinheitsklassen verwendet wird (Begriffe wie reiner Bereich, aseptischer Bereich, kritischer Bereich werden oft synonym verwendet). Es gibt verschiedene Reinheitsklassen, die nicht nur für die Arzneimittelproduktion interessant bzw. von Bedeutung sind, sondern auch für die Herstellung von Elektronikchemikalien und -bauteilen.

Reinraumklasse	Maximale Partikelkonzentration	
	0,5 µm Anzahl/m	5,0 µm Anzahl/m
A	3 520	20
B	3 520	29
C	352 000	2 900
D	3 520 000	29 000

Tabelle 2: Reinraumklassen gemäss Annex 1 (gültig ab 1.3.09) des EG-Leitfadens der Guten Herstellungspraxis und in Übereinstimmung mit EN ISO 14644-1, Werte «at rest».

Reinraumklasse	Maximale Partikelkonzentration	
	0,5 µm Anzahl/m	5,0 µm Anzahl/m
A	3 520	20
B	352 000	2 900
C	3 520 000	29 000
D	nicht definiert	nicht definiert

Tabelle 3: Reinraumklassen gemäss Annex 1 (gültig ab 1.3.09) des EG-Leitfadens der Guten Herstellungspraxis und in Übereinstimmung mit EN ISO 14644-1, Werte «in operation».

Je nach Präparatekategorie werden unterschiedliche Reinraumanforderungen gestellt, die in der Tabelle 4 zusammen mit dem mikrobiologischen Monitoring zusammengefasst sind.

Jede Reinraumklasse hat ihre eigenen Vorschriften. Der Zugang zur nächsthöheren Reinraumklasse ist nur über spezielle Schleusen mit Umkleidebereich möglich. In der Reinraumklasse A/B sind Einmalhandschuhe, sterile Kopfbedeckung, die den Bart- und Halsbereich umfasst, Mundschutz (Nase und Mundbereich) und sterile Pharmabekleidung (Unter- und Oberteil, Schuhe) erforderlich. Die sterile Pharmabe-

kleidung soll aus einem Gewebe sein, das wenig Partikel abgibt.

Um in allen Räumen, in denen offene Arzneimittel lagern, geringe Partikel- und Keimzahlen zu erzielen, sollten die Fenster so wenig wie möglich geöffnet werden. Durchzug sollte vermieden werden und Schleusentüren (wenn möglich) niemals gleichzeitig über längere Zeit offen gehalten werden.

⇒ zu 3. Maschinenhygiene

Maschinen sind häufig Verursacher von Kontaminationen und müssen daher in regelmässigen Abständen gründlich und sorgfältig nach entsprechenden Reinigungsvorschriften gereinigt bzw. desinfiziert werden.

Das **Reinigen** in der Pharma-Produktion ist eine wichtige, wenn nicht sogar die wichtigste Tätigkeit überhaupt. Die Maschinenreinigung gehört daher in die Hände von geschultem Bedienungspersonal, welches die Maschinen gut kennt und nicht in die Hände von angelerntem Reinigungspersonal. Das Erstellen von Reinigungsvorschriften gehört in den Bereich von Apothekern und Mikrobiologen. Sie kennen die Wirkungsweise von Desinfektionsmitteln und können daher über deren Einsatz entscheiden. Aber das Bedienpersonal kann Tipps über schwer zu reinigende Teile weitergeben und somit eine sinnvolle Änderung der Reinigungsvorschrift bewirken. Wichtig ist das Erkennen von Bereichen, in denen sich Pfützen bilden.

Durchführung der Wischdesinfektion:

Zum Wischen ein gefaltetes, Desinfektionsmittel-getränktes Tuch einsetzen. Dabei ausreichend Druck ausüben, um einen sichtbaren Desinfektionsmittel-Film zu hinterlassen. Dabei beachten:

- Immer vom saubersten zum schmutzigsten Abschnitt wischen.
- Immer von hinten nach vorne wischen.
- Immer von oben nach unten wischen.
- In geraden, sich überlappenden Linien wischen

Merke:

Reinigungs- und Desinfektionsmassnahmen sind mit die wichtigsten Tätigkeiten in der Arzneimittel-Produktion, deren Vernachlässigung zu einer Gefährdung von Menschenleben führen kann.

⇒ zu 4. Produktreinheit

Der sorgfältige Umgang mit allen Pharma-Rohstoffen und Zwischenprodukten, z.B. Granulaten ist wichtig, um saubere Endprodukte zu erhalten.

Merke:

- Vermeiden Sie jeden Händekontakt mit Rohstoffen.
- Lagern Sie die Rohstoffe und Zwischenprodukte entsprechend der Kennzeichnung oder der Angaben in der Herstellungsanweisung.
- Lassen Sie Rohstoffverpackungen bzw. Zwischenprodukte nie längere Zeit in offenem Zustand stehen.
- Rohstoffe oder Zwischenprodukte, die mit den Händen berührt werden oder die auf dem Boden lagern, müssen verworfen werden.
- Pulverförmige Rohstoffe oder Zwischenprodukte nie nass bzw. feucht lagern (optimale Wachstumsbedingungen für Mikroorganismen) und nicht für den Ansatz verwenden.

4. Desinfektion, Sterilisation und aseptische Herstellung

4.1 Asepsis

Hierunter versteht man alle Massnahmen zur Verhütung einer Infektion mit Mikroorganismen, z.B. bei der chirurgischen Operation, bei der Herstellung von Medikamenten usw., durch Händedesinfektion, Desinfektion des Operationsfeldes, Tragen von Mundschutz u. a. Hiervon leitet sich die so genannte aseptische Herstellung ab.

4.2 Desinfektion

Massnahme, die durch Abtötung, Inaktivierung bzw. Entfernung von Mikroorganismen eine Reduzierung der Keimzahl um mindestens 5 Zehnerpotenzen erreicht, damit vom desinfizierten Material keine Infektion ausgehen kann.

4.3 Sterilität

Die Sterilität bedeutet Freisein von lebenden, vermehrungsfähigen Mikroorganismen. Rechnerisch ist für den Erfolg einer Sterilisation eine Keimzahlreduktion um mindestens 12 Zehnerpotenzen nötig.

4.4 Entwesung

Vernichtung von tierischen Schädlingen z. B. Schaben (= Kakerlaken) und anderen Insekten. Ist der Schabenbefall gross, so muss von einem Kammerjäger ausgegast werden (Fremdfirmen). Zur Prophylaxe, besonders da, wo viele Packmittel lagern, werden Schabenfallen aufgestellt. Das «Pest Control»-Programm richtet sich auch gegen Mäuse und Ratten.

Einsatzbereich	Verfahren	Einwirkzeit	eingesetzte antimikrobielle Wirkstoffe
Personalhygiene	Händedesinfektion	30 sek.	<ul style="list-style-type: none"> Ethanol 70% Isopropanol 60%
Produktions- und Abfüllräume in aseptischen bzw. Reinraumbereichen	Raumdesinfektion	6–16 h	<ul style="list-style-type: none"> Aldehyde
	Flächendesinfektion Scheuerdesinfektion Einsatzkonzentration 2–5%	1–4 h	<ul style="list-style-type: none"> Aldehyde Phenole Amphotere Verbindungen
Anlagen für Produktion und Abfüllung	Apparatedesinfektion mit <ul style="list-style-type: none"> gasförmigen Wirkstoffen flüssigen Wirkstoffen 	6–16 h 1–4 h	<ul style="list-style-type: none"> z. B. Formaldehyd-Wasserdampf
Gerätedesinfektion	Einlegen in Desinfektionsmittel Einsatzkonzentration 1–4%	1 h	<ul style="list-style-type: none"> Aldehyde Phenole

Um die Entwicklung resistenter Mikroorganismen zu minimieren, müssen die Desinfektionsmitteltypen im Dreimonatsrhythmus gewechselt werden. So sind für die Desinfektion der Hände Sterillium und Primasept gegeneinander auszutauschen. Alle verwendeten Desinfektionsmittel werden mit einer Anbruchstabilität von 3 Monaten gekennzeichnet. Das Etikett soll Angaben zum Datum des Anbruchs enthalten sowie das Datum, bis wann das angebrochene Gebinde benutzt werden darf. Anbruchgebilde sind bei dem quartalsweisen Wechsel der Desinfektionsmittel zu verwerfen. Der Austausch der Desinfektionsmittel wird dokumentiert.

Was ist wichtig beim Einsatz von Desinfektionsmitteln?

Tabelle 5: Einsatzbereiche und Verfahren für Desinfektionsmittel

4.5 Pasteurisierung

Hierunter versteht man ein nach dem französischen Mikrobiologen Louis Pasteur benanntes Erhitzungsverfahren, das das Ziel hat, pathogene vegetative Bakterien abzutöten. Kurze Hitzebehandlung zwischen 62–85°C ist z. B. von der Milchherstellung bekannt. Wegen empfindlicher Inhaltsstoffe können Parenteralia z. B. 30 min bei 100°C behandelt werden, wenn eine Autoklavierung bei 121°C nicht in Frage kommt. Durch die Pasteurisierung werden vegetative Zellen abgetötet, nicht jedoch bakterielle Sporen, Ascosporen mancher Pilzarten und einige thermostabile Bakterien.

4.6 Konservierung

Konservierungsmittel, z. B. Benzalkoniumchlorid und Parabene, sollen ähnlich wie Desinfektionsmittel Mikroorganismen abtöten bzw. am Wachstum hindern. Neben flüssigen (Säfte, Nasentropfen u. a.) und halbfesten Arzneimitteln (Salben, Cremes u. a.) können auch Lebensmittel und Getränke konserviert werden.

zu 4.2 Desinfektion

Desinfektionsmittel sind antimikrobiell wirksame Substanzen. Sie sollen Mikroorganismen und Viren mit einer Wahrscheinlichkeit von 99,9 bis 99,999% abtöten oder inaktivieren (Konzentration, Temperatur und Kontaktzeit beachten).

In der folgenden Tabelle 6 sind Beispiele für zu verwendende Reinigungs- und Desinfektionsmittel nach Anwendung, Zweck, Wirkkomponenten, Gebrauchskonzentration (in Prozent) und Wirksamkeit gegenüber bakteriellen Endosporen zusammengestellt

(bei Unverträglichkeiten seitens des Personals kann auf ein weiteres Alternativpräparat umgestellt werden, z. B. Kohrsolin FF = formaldehydfreier Flächen-Desinfektionsreiniger).

a) Zeit:

Wenn Desinfektionsmittel eingesetzt werden, ist eine bestimmte in der Reinigungsvorschrift bzw. Deklaration angegebene Kontaktzeit (= Abtötungszeit) einzuhalten.

Anwendung	Zweck	Artikel	Hersteller	Wirkstoffe	Gebrauchskonz.
Hände	D	Sterillium Desderman N	Bode S + M	Alkohol + Quats Ethanol, Biphenyl-2-ol	unverdünnt unverdünnt
	R+D	Stellisept scrub	Bode	Phenoxyethanol	unverdünnt
		Epicare 5 Primasept	Ecolab S + M	Alkohole, Triclosan Alk.+ Phenolderiv.	unverdünnt unverdünnt
Oberflächen Geräte	D	Bacillol	Bode	Alkohole, Dioxahehexan, Mecetroniumetilsulfat	unverdünnt
		P3-Alcodes	Ecolab	Alkohol + Formaldehyd	unverdünnt SP
		Quartacid	S + M	Benzalkoniumchlorid, Glyoxylsäure, Phenoxypropanol Sauerstoffabspalter	0,5 - 1,5 % v/v
		Dismozon pur	Bode		0,5 - 1,0 % w/v, SP
		Ethanol	z. B. VWR	Ethanol	70 % v/v
	R+D	2-Propanol	z. B. VWR	2-Propanol	70 % v/v
		Incidin plus	Ecolab	Glucoprotamin (Alkylaminderivat)	0,5 % v/v
		Septolit	Ecolab	Benzalkoniumchlorid	0,5% - 1,0% v/v
		Bacillocid spezial	Bode	Aldehyde + Quats + Guanidin	0,5 % v/v,
		Baccalin Perdes steril	Bode S + M	Quats + Säuren Sauerstoffabspalter	1,5 - 3,0 % v/v 0,5 - 1,0 % SP
Inciclens	Ecolab	Phenoxyethanol, Glycoether, Glucoprotamin	0,25 % v/v		
Surfanios IP sterile	S + M	Didecyltrimethylammoniumchlorid	0,25 % v/v		
Boden	R	Dismofix N	Bode	nichtionische Tenside	0,5 % v/v
Schuhe	R + D	Extran AP 43	VWR	Quats	3,0 % v/v
Instrumente	D	Kohrsolin iD	Bode	Glutaraldehyd + Ald.- spalter +Harnstoff	3,0 % v/v SP
	R+D	Bomix	Bode	Clorofen, Chlor- cresol, Biphenylol	2,5 % v/v

R = Reinigung
D = Desinfektion
Innerhalb des Anwendungsbereiches wird der Wirkstofftyp quartalsweise gewechselt.

R+D = desinfizierende Reinigung
SP = sporozid

Tabelle 6: Beispiele für Reinigungs- und Desinfektionsmittel für verschiedene Anwendungen.

b) Konzentration:
Die in der Reinigungsvorschrift angegebene Konzentration ist unbedingt einzuhalten (siehe Etikett, SOP, Arbeitsanweisung).

c) Mischen:
Desinfektionsmittel nicht mit anderen Desinfektionsmitteln oder Reinigungsmitteln mischen.

d) Erneuern:
Die Desinfektionsmittellösung des öfteren erneuern, da Schmutz das Desinfektionsmittel inaktiviert. Das exakte Einhalten der Reinigungsvorschriften ist sehr wichtig. Auch darf die Dokumentation von Reinigungsmassnahmen nicht vergessen werden.

Vor der Auswahl eines Desinfektionsmittels müssen folgende Aspekte berücksichtigt werden:

- Wirksamkeit / Wirkungsspektrum
- Materialverträglichkeit
- Hautverträglichkeit
- Abwasserbelastung
- Abspülbarkeit
- Eiweissbelastbarkeit

Bei der Anwendung von Desinfektionsmitteln ist zu achten auf:

- Einwirkungsdauer
- Konzentration
- Haltbarkeit
- Inaktivierung durch viel Schmutz («Eiweissfehler») und zu niedrige Temperaturen («Kältefehler»)

zu 4.3 Sterilität

Sterilisationsverfahren

- Sterilisation mit gesättigtem, gespanntem Wasserdampf (im Autoklaven)

WAS: – bei allen thermostabilen Produkten
– geschlossene Behältnisse, z. B. Ampullen, Vials oder Infusionsflaschen

WIE: – 15 min bei 121°C, 2 bar
– 5 min bei 134°C, 3 bar

- Sterilisation mit Heissluft

WAS: – Metallgeräte
– Glasbehältnisse
– pulverförmige, hitzestabile Ausgangsstoffe z. B. Talkum, weisser Ton
– Paraffin, Glycerol

WIE: – 180°C, mind. 30 min
– 170°C, mind. 60 min
– 160°C, mind. 120 min (KEINE SPOREN-ABTÖTUNG!)

- Sterilisation mit mikrobiziden Gasen (z. B. Ethylenoxid, Formaldehyd)
- Sterilisation mit ionisierenden Strahlen (Gamma-Strahlung)

- Sterilisation mit Sterilfiltern innerhalb aseptischer Produktions- und Abfüllprozesse

Nach dem Arzneibuch ist die Sterilfiltration stets Bestandteil eines aseptischen Verfahrens, denn das Sterilfiltrat muss in vorher sterilisierte Abgabebehältnisse unter aseptischen Bedingungen abgefüllt werden.

WAS: – wässrige und ölige Lösungen
– geschmolzene Fette und Paraffine
– Luft und sonstige Gase (z. B. N₂, CO₂)

5. Zusammenfassung

Dieser Einblick in das Gebiet der Betriebs-hygiene dient dazu, Mitarbeitern in der Pharmaproduktion die Anforderungen der Hygiene bei der Herstellung von Arzneimitteln näher zu bringen.

Dazu müssen Grundkenntnisse der Mikrobiologie und Hygiene vermittelt werden. Dies kann durch Vorträge im Rahmen einer allgemeinen Pharma-Schulung für Mitarbeiter der Produktion geschehen. Gezeigt wird dabei ein Überblick über die mikrobiologischen Risiken in der Produktion, die von Personal, Ausrüstung und Umgebung ausgehen. Diese Risiken können durch Einhaltung einfacher Regeln minimiert werden. Dies betrifft unter anderem das Tragen von geeigneter Schutzkleidung, richtige Desinfektion und regelmässige Personalschulungen.

Inhalte von einzuhaltenden Richtlinien werden dargelegt und können an Hand einfacher Beispiele verdeutlicht werden, wie Angaben über Grenzwerte und Reinraumanforderungen. Weiterhin wird dargestellt, wie die Einhaltung der Hygienevorschriften (gemäss der entsprechenden Paragraphen verschiedener Regelwerke) gewährleistet werden kann.

Mit regelmässigen Schulungen kann erreicht werden, dass das allgemeine Verhalten der Mitarbeiter bezüglich der Hygiene- und Desinfektionsmassnahmen in Produktionsbereichen sensibilisiert wird.

ABKÜRZUNGEN

A	Aktionsgrenze (engl. action limit oder action level)
AMWHV	Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (ehemals Pharmabetriebsverordnung)
GMP	Good Manufacturing Practices (Gute Herstellungspraxis)
KBE	Kolonie-bildende Einheit (engl. CFU)
LAL	Limulus Amoebocysten Lysat
MPN	most probable number
OOL	out of limit (Grenzwertüberschreitung im Monitoring)
PCR	Polymerase Chain Reaction

SOP	Standard Operation Procedure (Standardarbeitsanweisung)
W	Warngrenze (engl. alert limit oder alert level)

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] EG-Leitfaden einer Guten Herstellpraxis für Arzneimittel. Zsgest. und hrsg. von Gert Auterhoff. 8. Auflage, Editio-Cantor-Verlag, Aulendorf 2007.
- [2] Rieth, M., Ziegler, A.: Mikrobiologisches Monitoring in einem Feststoffbetrieb. Swiss Pharma 24, Nr. 4 (2002) 8 – 10.
- [3] Seyfarth, H.: Mikrobiologisches Monitoring. Teil 1: Notwendigkeit von Umgebungskontrollen / Raumklassifizierung. Pharm. Ind. 64, Nr. 1 (2002) 75 – 80.
- [4] Verordnung über die Anwendung der Guten Herstellpraxis bei der Herstellung von Arzneimitteln und Wirkstoffen und über die Anwendung der Guten fachlichen Praxis bei der Herstellung von Produkten menschlicher Herkunft. Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung – AMWHV vom 3. November 2006, ausgegeben zu Bonn am 09. November 2006. Auch in [1] abgedruckt.
- [5] Borneff, J., Borneff, M.: Hygiene. 5. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart 1991.
- [6] European Pharmacopeia. 6th Edition. Council of Europe, Strasbourg 2008.
- [7] Williams, K. L., Roberts, K., Nnalue, N. A.; Endotoxins. 3rd ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 2007.
- [8] Wallhäusser, K. H.: Praxis der Sterilisation, Desinfektion, Konservierung. 5. Auflage. Thieme Verlag, Stuttgart 1995.
- [9] Blech, J.: Leben auf dem Menschen. Die Geschichte unserer Besiedler. 3. Auflage. Rowohlt Taschenbuch Verlag, Reinbek 2000.
- [10] Anonymus: Wirtshaus Mensch. GEO Nr. 2/2000. S. 180.
- [11] Pschyrembel Klinisches Wörterbuch. 261. Auflage. De Gruyter Verlag, Berlin 2007.
- [12] Das Grosse Welt Lexikon, Bd. 2, S. 153. Springer Verlag, Berlin 2007.
- [13] Rietz-Wolf: Umgebung-Monitoring: rechtliche Anforderungen und Fragestellungen während einer Inspektion. In: bioMerieux Internationales Pharma-Symposium «Neue Herausforderungen, neue Lösungen bei der Umgebungskontrolle», Stuttgart, 9.12.1999

Korrespondenzanschrift:

Dr. Michael Rieth
c/o Merck Serono
Quality Operations/PSL1
Frankfurter Strasse 250
D-64293 Darmstadt
Telefon ++49(0)6151-72-4448
michael.rieth@merck.de

Sicherheit – Gasdetektion – Brand- und Intrusionsschutz

Überzeugende Gesamtlösungen für die Chemie- und Pharmabranche

Peter Mägerle

Im Sicherheitskonzept eines Pharmaunternehmens spielt die Gasdetektion samt Brand- und Intrusionsschutz eine zentrale Rolle. Siemens arbeitet in der Nordschweiz mit den Sicherheitsplanern FSC AG und CSF Wunderle GmbH zusammen. Daraus entstanden überzeugende Gesamtlösungen für die Chemie- und Pharmabranche.

Im Produktions- und Forschungsumfeld von Chemie-, Biologie- und Pharmaunternehmen schützt man vor allem Energieleitnetzen (ELT), vollautomatische Hochregale, Betriebsstätten und Laboratorien. Die Prioritäten der Schutzziele verschieben sich je nach Sicherheitsphilosophie und unter Berücksichtigung der zu schützenden Gebäude, Anlagen oder Räume. In vielen Fällen steht aber der Personenschutz an erster Stelle, gefolgt vom Anlagen-, Produktions- und Umweltschutz. Die FSC Fire Protection and Security Systems Consulting AG ist ein unabhängiges, in der Nordschweiz tätiges Unternehmen. Es erstellt Risikoanalysen, Brandschutz-Zutritts- und Fluchtwegkonzepte, Alarmkonzeptpläne und Konzepte für explosive



Das Gleichgewicht zwischen Temperatur-, Feuchtigkeits- und Beleuchtungsanforderungen für jeden Forschungsbereich und den Bedürfnissen des Mitarbeiters nach Komfort, Gesundheit und Sicherheit muss gefunden werden.

Zonen. Ausgeführt werden die Arbeiten in enger Zusammenarbeit mit der CSF Wunderle GmbH. Geführt werden diese beiden Schaffhauser Unternehmen von Michael und Marco Wunderle (Vater und Sohn). Sie beraten und planen unter anderem für weltweit tätige Pharmaunternehmen der Umgebung. Für die Umsetzung arbeiten die Sicherheitsberater eng mit Siemens Schweiz zusammen und vertrauen auf die innovativen Produkte aus dem Hause Siemens.

Beispiel Gasdetektion

Bekanntlich ist Gas ist nicht gleich Gas. Deshalb misst und überwacht man bei der Gasdetektion mehr als 100 Gase, Dämpfe und Gemische im gesamten Bereich von explosiven Gasen (EX) über Sauerstoff (OX) bis hin zu giftigen Gasen (TOX).

Solche hochkomplexen Aufgaben übernimmt die flexibel vernetzbare Zentrale Suprema MSA im Verbund mit einer Vielzahl heterogener Melder. Die digitale Bustechnologie bürgt für absolute Zuverlässigkeit und erleichtert die Realisierung verschiedenster Alarmierungskonzepte. Die open collector Treiberausgänge erlauben die direkte Ansteuerung von Relais oder anderer Schaltelemente wie Schütze, Schalter oder Magnetventile.

Gewichtige Vorteile der Suprema MSA

Die Suprema MSA überzeugt auch deshalb, weil sie sich frei konfigurieren und der jeweiligen Überwachungsaufgabe anpassen lässt. So kann man sie als eigenständige Zentrale einsetzen wie auch in einem Satellitenaufbau mit zentralem Knotenpunkt. Dabei werden mehrere Zentralen auf einem Master zusammengefasst und dieser übernimmt die Kommunikation mit dem Leitsystem. Der Satellitenaufbau bewährt sich in verzweigten ELT-Systemen, wie sie in Bauprojekten grosser (Pharma-)Unternehmen vorkommen. Als eigenständige Zentrale dient die Suprema MSA vor allem in den ein-



Gasdetektionssysteme bieten in einem sensiblen Umfeld wie der Pharmabranche mehr Sicherheit für die Mitarbeitenden sowie das ganze Unternehmen und vermeiden frühzeitig unkalkulierbare Risiken für die Produktion.

zelen, teilweise geografisch weit verteilten Produktions- und Forschungsstätten.

Alles aus einer Hand

Zuverlässige Siemens-Sicherheitsprodukte bewähren sich aber auch beim Brand- und Intrusionsschutz (inkl. Video- und Zutrittskontrollsysteme). Dort liefern sie die Daten für das Leitsystem. «Wir vertrauen den Siemens-Produkten», erklärt Marco Wunderle die langjährige Zusammenarbeit und ergänzt: «Seit es den disziplinübergreifenden Ansprechpartner gibt, ist die Zusammenarbeit mit Siemens noch effizienter. Ob Brandschutz, Intrusionsschutz oder Gasdetektion: Wir haben nur einen Ansprechpartner. Dies erleichtert unsere Arbeit enorm. Positiv finde ich die offenen Schnittstellen. Damit kann man heute auch Produkte anderer Anbieter ohne grossen Aufwand in ein Siemens-System integrieren.»

Kontakt:

Siemens Schweiz AG
Building Technologies
Industriestrasse 22
8604 Volketswil
Tel. 0585 578 700
info.ch.sbt@siemens.com

Pharmaverpackung: Schutz und Sicherheit

Security First – Schutz und Sicherheit in der Verpackungsbranche

Die Herbsttagung 2008 des SVI spricht speziell auch die Pharmabranche an! Am Weltkongress 2007 gegen Produktfälscherei in Genf sagte der Vorsitzende des Aufsichtsrates von Vivendi, Jean-René Fourtou, gegenüber Journalisten, dass die Produktfälschungen in Europa in den vergangenen vier Jahren um eintausend Prozent zugenommen haben. An den Grenzen der Europäischen Union seien im Jahre 2006 rund 500 Millionen gefälschte Nahrungsmittel und 5 Millionen gefälschte Medikamente beschlagnahmt worden. Laut Weltgesundheitsorganisation könnten rund 25% der in den Entwicklungsländern eingenommenen Medikamente gefälscht sein. Das Gros der gefälschten Medikamente komme dort gegen lebensbedrohende Krankheiten wie Tuberkulose und HIV/AIDS zum Einsatz. Bei den Zahlen sind sich die Statistiker der verschiedenen Kontrollorganisationen nicht immer einig, aber sicher muss von einem grossen Deliktspotenzial ausgegangen werden. Genügend Grund für das Schweizerische Verpackungsinstitut SVI, als Interessenvertreterin der schweizerischen Verpackungsindustrie, sich dieser Herausforderung zu stellen. Nicht nur der konkrete, messbare Schaden, der in absoluten Zahlen astronomische Dimensionen annimmt, schreckt uns da auf. Nein, der Imageschaden, der mit keiner Erfassungsmethode exakt zu beziffern ist, kann für die Pharmaindustrie, ja für das gesamte Gesundheitswesen, unermessliche Dimensionen annehmen.

An einer breit abgestützten **Plattform** wie der SVI-Herbsttagung besteht für die Teilnehmenden die erstklassige Gelegenheit, sich mit Fachpersonen zu treffen. Darum ist es besonders wichtig, dass alle in diesem Thema involvierten Firmen kompetente Leute delegieren. Nur im regen Gedankenaustausch können die optimalen Verhaltensweisen zum Schutz der Menschen und der eigenen Unternehmung konkretisiert werden. Wir sind alle betroffen, darum ist es von grösster Bedeutung, an dieser Tagung teilzunehmen.

Tagungsprogramm

Das Programm bietet bemerkenswerte Referate über verschiedene aktuelle Sicherheitsthemen wie Brand Protection, Markenschutz durch Verpackungsdesign, Produktschutz durch Holographie und Sicherheitsstandards REACH/ATEX. Dann speziell für Pharmafirmen immer wieder von grösster Aktualität, die kindergeschützte und seniorengerechte Verpackung. Es werden auch die Anforderungen an die Wertschöpfungskette in Bezug auf Schutz, Qualität und Sicherheit dargelegt. Produktschutz, Fälschungssicherheit und Arbeitssicherheit tangieren die gesamte Branche; darum profitiert jeder Verpackungsspezialist. Durch ausreichende Freiräume innerhalb und am Ende der Tagung sowie während der Pause und am Mittags-Stehlunch, gibt es genügend Gelegenheit, den Erfahrungsaustausch zu pflegen und neue Businesskontakte zu knüpfen. Eine weitere hochinteressante Möglichkeit, noch intensiver zu lobbyieren, ist die Gelegenheit, an der Begleitausstellung teilzunehmen. Ein Promotionstisch und die benötigte Infrastruktur stehen für die Präsentation von Produkten und Dienstleistungen zur Verfügung.

Die SVI-Herbsttagung findet am 17. September 2008, im Kongresshotel Seedamm Plaza in Pfäffikon SZ statt. Anmeldungen per Brief, Fax oder E-Mail sind an das Schweizerische Verpackungsinstitut zu richten: www.svi-verpackung.ch.

*Eugen Sommer, Sedapharm AG,
Mitglied der SVI-Pharma-Gruppe*

Korrespondenzanschrift:

Schweizerisches Verpackungsinstitut SVI
Brückfeldstrasse 18
3000 Bern 9
Telefon: 031 302 30 03
Telefax: 031 302 30 47
E-Mail: info@svi-verpackung.ch
Internet: www.svi-verpackung.ch

BIOMEDION®

*all data in
compliance...*

Dokumentenlenkung und Workflow

- QM Systeme
- SOP
- CAPA
- Change Control
- Herstellungsberichte

Rohdatenmanagement

Elektronische Langzeitarchivierung

Digitale Signatur

Validierungsunterstützung nach GAMP4/5

21 CFR part 11

BioMedion GmbH
Neuendorfstr. 20b
16761 Hennigsdorf/Berlin
Germany

Tel.: +49-3302-20234-01
E-Mail: info@biomedion.de
www.biomedion.de

Hygienemassnahmen in Pharmaräumen (Labor und Produktion)

Dr. Peter Hilgendorf
DAIICHI SANKYO EUROPE GmbH, Pfaffenhofen
Sabine Sopp
DAIICHI SANKYO EUROPE GmbH, Pfaffenhofen
Dr. Michael Rieth
Merck Serono, Darmstadt

Einleitung

Die vorliegende Veröffentlichung ist die Aktualisierung und Überarbeitung der Publikation aus Swiss Pharma 24 (2002) Nr. 6, 13–19. In der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung – (AMWHV) [14] sind vor allem in den Abschnitten zwei bis vier Hinweise zu Hygiene in der Pharmaproduktion zu finden (Tab. 1). Auch im EG-Leitfaden der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel und Wirkstoffe [1] findet sich – insbesondere unter Kapitel 3 «Räumlichkeiten und Ausrüstung» – eine Vielzahl von direkten und indirekten Aussagen zum Thema Hygiene in Pharmaräumen (Tab. 2). Eine Möglichkeit, diesen Aussagen nachzukommen, stellt ein hierarchisches Anweisungssystem dar, welches die verschiedenen Hygieneaspekte mit Einfluss auf die Raumhygiene auf den entsprechenden Ebenen (Werk, Gebäude, Raum inkl. Einrichtungsgegenstände) berücksichtigt (Tab. 3). Details hierzu werden für die Bereiche Labor und Produktion in den nachfolgenden Kapiteln exemplarisch vorgestellt.

Seit Inkrafttreten des Nachtrags 2001 zur 3. Ausgabe des Europäischen Arzneibuches [2] muss die Prüfung auf Sterilität unter den gleichen Bedingungen wie die Herstellung steriler Arzneimittel durchgeführt werden. Somit gelten die Anforderungen gemäss der Ergänzenden Leitlinie Nr. 1 des EG-Leitfadens «Herstellung steriler Arzneimittel» (Neuaufgabe herausgegeben von der European Commission: Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products, gültig ab 01. März 2009) formal auch für mikrobiologische Laboratorien, in denen die Prüfung auf Sterilität durchgeführt wird.

Darüber hinausgehende Angaben zu speziellen Themenkomplexen – wie Blutzubereitungen, biologische und Tierarzneimittel – sind den einschlägigen Ergänzenden Leitlinien zu entnehmen, auf die hier nicht näher eingegangen wird.

Desinfektion

Eine Einhaltung der in der Ergänzenden Leitlinie 1 empfohlenen mikrobiologischen Grenzwerte ist ohne Desinfektionsmassnahmen nicht realisierbar.

Unter Desinfektion versteht man die gezielte Inaktivierung unerwünschter Mikroorganismen; dabei muss gemäss den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM) die Keimzahl um mindestens fünf Zehnerpotenzen (= 99,999%) reduziert werden, damit von dem desinfizierten Material keine Infektion mehr ausgehen kann. Die Sterilisation geht einen Schritt weiter und führt zur Freiheit von allen vermehrungsfähigen Mikroorganismen. Desinfektionsmassnahmen werden seit

dem Altertum angewandt: So soll Odysseus nach seiner Heimkehr den Saal, in dem er die Freier seiner Frau tötete, mit Schwefeldämpfen geräuchert haben [15]. Guyton de Morveau benutzte 1775 zum ersten Mal Chlorgas. Ignaz Semmelweis (1818–1865) führte 1847 den Gebrauch einer 4%-igen Chlorkalklösung zur Händedesinfektion im Krankenhaus ein. Die preussische Desinfektionsordnung von 1835 nannte unter anderem Chlor als Gas und als Lösung, Salpetersäuredämpfe, schweflige Säure in Gasform, Kalilauge, Ätzkalk, Essig und Seifenlauge als Desinfektionsmittel [3, 4]. Im Jahr 1896 beschrieb der Marburger Gynäkologe Friedrich Ahlfeld (1843–1929) die keimtötende Wirkung des Ethanols. Die mikrobiozide Wirkung beruht auf Proteindenaturierung. Mit steigender Molmasse nimmt die Desinfektionswirkung von Alkoholen und Aldehyden zu. Propanol ist deshalb Ethanol vorzuziehen. Wasserfreie Alkohole haben eine geringere Wirkung als leicht verdünnte Lösungen. Die bakterizide Wirkung der drei Alkohole ist vergleichbar bei den folgenden Konzentrationen (in % v/v): Ethanol 77 / 2-Propanol 60 / 1-Propanol 42. Von den drei Alkoholen hat 1-Propanol die niedrigste Verdunstungsgeschwindigkeit und verbleibt deshalb auf Oberflächen am längsten. Alkohole greifen keine bakteriellen Endosporen an, sie können diese sogar enthalten und müssen daher vor Verwendung durch Filtration sporenfrei gemacht werden. Alkohole gehören zu den am schnellsten wirkenden Desinfektionsmitteln und werden meist zur Händedesinfektion eingesetzt. Auf der Haut werden Bakterien und die meisten Viren innerhalb von 10 Sekunden inaktiviert. Besonders unempfindlich sind die Bakterienspezies *Mycobacterium tuberculosis* und *Pseudomonas aeruginosa*. Letzterem ist mit chemischen Desinfektionsmitteln schwer beizukommen, wenn er in einem Biofilm geschützt ist (z. B. in Wasserrohren).

Die Wirkung einer Desinfektion ist abhängig von

- dem eingesetzten chemischen Mittel und seiner Konzentration
- der Einwirkzeit
- dem Durchdringungsvermögen der Desinfektionsmittel
- der Anzahl und der Art der Mikroorganismen
- dem Vorhandensein von Proteinen («Eiweissfehler»), Reinigungsmitteln («Seifenfehler») und Schmutz
- dem pH-Wert der Umgebung
- der Einwirktemperatur (zu niedrige Temperaturen ergeben den «Kältefehler»)

In der betrieblichen Praxis spielen ausserdem die Materialverträglichkeit, Sicherheitsaspekte (Entflammbarkeit, allergene Wirkung) und mögliche Rückstände des Desinfektionsmittels auf den Oberflächen eine Rolle und müssen daher berücksichtigt werden.

Hygieneplan für mikrobiologische Laboratorien und Sterilitätstestlabor

Nach § 9 der Unfallverhütungsvorschrift «Gesundheitsdienst» (VBG 103) sind für mikrobiologische Laboratorien entsprechend ihrer Infektionsgefährdung Massnahmen zur Desinfektion, Reinigung und Sterilisation sowie zur Entsorgung infektiösen Materials schriftlich festzulegen; die Überwachung der Massnahmen muss geregelt sein [5]. Der Hygieneplan liegt in Form einer SOP vor; zusätzlich werden Desinfektionspläne in den Laboratorien ausgehängt (siehe Tabelle 6). Die Einhaltung der im Hygieneplan niedergelegten Massnahmen überwacht der Hygienebeauftragte (zu seinen Aufgaben: siehe [6]).

Gemäss Biostoffverordnung [16] werden im § 11 Hygienemassnahmen zur Desinfektion und Dekontamination sowie geeignete Schutzausrüstung gefordert. Im folgenden Paragraphen 12 wird gefordert, dass auf der Grundlage einer Gefährdungsbeurteilung vor Aufnahme der Tätigkeiten eine Betriebsanweisung zu erstellen ist. Darin sollen die erforderlichen Schutzmassnahmen und Verhaltensregeln einschliesslich Erster Hilfe beschrieben sein.

Nach § 7 der VBG 103 wird den Labormitarbeitern geeignete Schutzkleidung in ausreichender Stückzahl zur Verfügung gestellt. In den Laboratorien werden geschlossenen Schutzkittel und Laborschuhe getragen. Sofern für bestimmte Arbeiten erforderlich, sind flüssigkeitsdichte Handschuhe, hitzeresistente Handschuhe beim Entladen der Autoklaven und Heissluftsterilisatoren, Mund-/Nasenschutz, Haarnetz (evtl. Bartschutz) und Schutzbrille zu tragen. In Reinräumen (Sterilprüfbereich) sind andersfarbige Reinraumkleidung, steriler Mund- und Nasenschutz (stündlich zu wechseln), sterile Handschuhe und sterile Kopfhauben zu tragen. Vor und nach dem Anziehen der sterilen Handschuhe sind die Hände bzw. die Handschuhe nochmals zu desinfizieren. Mit den behandschuhten Händen dürfen unbedeckte Körperstellen (Gesicht) nicht berührt werden. Die Handschuhe müssen mindestens alle 30 Minuten desinfiziert werden. Bei jeder Beschädigung der Handschuhe während der Steriltestarbeiten sind diese sofort zu wechseln und Hände und Handschuhe zu desinfizieren. Die Laborschuhe werden regelmässig (mindestens einmal pro Monat) dekontaminiert.

Die Reinigung der Laborkleidung erfolgt durch eine damit beauftragte externe Firma. Reinraumkleidung wird autoklaviert.

Die hygienische Händedesinfektion ist grundsätzlich nach Kontakt mit infiziertem Material, nach Dekontaminationsmassnahmen, vor und nach Laborarbeiten, nach jedem Toilettenbesuch und vor dem Anlegen der Reinraumkleidung durchzuführen. Folgende Reihenfolge ist einzuhalten:

1) Waschen, 2) Benutzung von Einwegtrockentüchern, 3) Desinfektion.

Die Hände sollen nur kurz (ca. 15 Sekunden) mit einer milden Waschlotion gewaschen werden. Eine zu intensive Prozedur würde zu einem Herauswaschen von Hautkeimen aus den Poren führen. Danach müssen die Hände gründlich abgetrocknet werden. Der Händefön ist dafür ungeeignet. Die Trocknung ist deshalb wichtig, damit die nachfolgende Desinfektionslösung nicht verdünnt wird. Das Einreiben der Desinfektionslösung geschieht bis zur Trocknung. Keinesfalls sollte man sich mit nassen Händen Handschuhe anziehen, um Hautschädigungen vorzubeugen.

Generell darf weder gegessen, getrunken, gekaut, geraucht, geschnupft, Make-up aufgetragen noch Medikamente eingenommen werden. Schmuck darf nicht getragen werden. Lebensmittel und Pflanzen dürfen in den Laboratorien nicht aufbewahrt werden. Für Pausen steht ein extra ausgewiesener Raum zur Verfügung. Vor dem Betreten des Pausenraums muss der Laborkittel abgelegt werden.

Die Reinigung ist mittels Nasswischmethode und dem Zwei-Eimer-System durchzuführen. Schrubber, Wischer und Handfeger (Hygienebesen) müssen aus Kunststoff sein, Stiele aus Metall.

Autoklavierte Scheuertücher/Putzmops oder Einmalartikel werden benutzt; erstere sind täglich zu wechseln. Verwendet werden Des-

infektionsmittel, die laut Liste des VAH (Verbund für Angewandte Hygiene e. V.) [7] oder einer vergleichbaren Organisation geprüft sind. Für Desinfektionsmittel müssen Zertifikate und möglichst Wirksamkeitsgutachten der Hersteller vorliegen. Im Einzelfall kann es sinnvoll sein, reinigende Desinfektionsmittel zu kaufen und einzusetzen. Jedoch dürfen Desinfektionsmittel in Eigenregie keineswegs mit Reinigungsmitteln gemischt werden («Seifenfehler»). Die Desinfektion wird als Nasswischdesinfektion durchgeführt. Dabei müssen flüssigkeitsdichte Handschuhe getragen werden. Das Desinfektionsmittel muss in Direktspendern vorrätig sein. Die Behältnisse dürfen nicht aufgefüllt werden. Sie müssen vor einer erneuten Befüllung vollständig entleert und gereinigt werden. Geöffnete Originalbehältnisse sind mit Datum zu versehen und werden nach sechs Monaten verworfen. Die Wirksamkeit der Reinigung und Desinfektion wird durch regelmässiges Monitoring festgestellt. Wenn die Wirksamkeit eines Desinfektionsmittels nicht mehr gewährleistet ist, muss ein geeigneteres Produkt eingesetzt werden.

Mikrobiologische Untersuchung der Desinfektionsmittel auf Gesamtkeimzahl:

Alle im Sterilprüf- und Schleusenbereich eingesetzten Desinfektions- und Reinigungsmittel sind regelmässig auf Gesamtkeimzahl zu untersuchen. Geöffnete Originalbehältnisse sind nach drei Monaten auf Gesamtkeimzahl zu untersuchen. Von gebrauchsfertigen Verdünnungen ist stichprobenartig mindestens einmal pro Quartal eine Untersuchung auf Gesamtkeimzahl durchzuführen.

Methode zur Bestimmung der Gesamtkeimzahl in flüssigen Desinfektionsmittelproben (Konzentrate, Sprays, Verdünnungen):

Die zu untersuchende Probe wird über eine 0,45 µm Membran (lösemittelbeständig) filtriert und sechsmal mit je 100 ml Pepton-Phosphat-Puffer nachgespült. Anschliessend wird der Filter auf eine Caseinpepton-Sojamehlpepton-Agarplatte aufgelegt. Je eine Platte wird bei 20–25°C und bei 30–35°C für mindestens 5 Tage inkubiert. Anschliessend werden die Koloniebildenden Einheiten (KBE) gezählt. Bei Grenzwertüberschreitungen sind die Mikroorganismen zu identifizieren.

Grenzwert: < 1 KBE/10 ml

Hygienemassnahmen in Produktionsräumen

Zwei typische Aspekte auf Werksebene mit direktem Einfluss auf den Hygienestatus von Pharmaräumen sind «Pest-Control» und R&D-Mittel (Anmerkung: die Abkürzung wird auf der vorherigen Seite in Absatz 3 erklärt, siehe Tabelle 2). Schon die Lage eines Werkes (Industriegebiet oder ländliche Umgebung) bestimmt massgeblich den Populationsdruck (z. B. von Insekten und Mäusen) und erfordert dementsprechende Massnahmen im Zugangsbereich von Pharmagebäuden. Auch das direkte Umfeld eines Gebäudes (z. B. angrenzende Grünanlagen, Abwasserentsorgung, Kabel- und Rohrleitungsschächte zwischen Gebäuden) und die Abfallentsorgung sollten in diesem Zusammenhang nicht ausser acht gelassen werden.

In gebäudebezogenen Hygieneanweisungen sind Hygienezonen und -übergänge, Personal-, Material-, Produkt- und Abfallfluss zu beschreiben. Aus Gründen der Übersicht sollten diese Wege in entsprechende Geschoss- und Raumpläne eingezeichnet werden.

Im Gegensatz zur vorgegebenen Raumklassifizierung für Sterilpräparate (und Dosieraerosole) und den für diese Raumklassen (i.e. A, B, C und D) nach EG-GMP-Leitfaden geforderten Hygienemassnahmen (z.B. Pkt. 19, Ergänzende Leitlinie 1) bleibt es für nichtsterile Zubereitungen den Betrieben überlassen, ihre Hygienezonen zu charakterisieren [6, 8] und die betreffenden Massnahmen festzulegen. In Tabelle 8 sind Kriterien aufgelistet, die zur Festlegung von Hygienezonen für nichtsterile Zubereitungen herangezogen werden können. Die Massnahmen sind letztlich so auszuwählen, dass der für die betreffende Hygienezone erforderliche Hygienestatus erreicht und auch gehalten wird.

Besonderer Augenmerk ist auf die Übergänge (Zonenwechsel) und die in diesem Zuge notwendige Umwandlung (Personen, Material) zu richten. Neben den Standard-Szenarien (Ein-/Ausschleusen von Produktions- und Reinigungspersonal) sind auch die «Ausnahmen» (z.B. Besucher, Technikpersonal) zu beschreiben hinsichtlich Wechsel der Kleidung oder Anlegen von Einmalkleidung, Wechsel des Schuhwerks (oder Überschuhe), Händereinigung sowie Anlegen von Kopf- und Bartschutz.

Bezüglich Ausgangsmaterialien sind detaillierte Angaben (Wer? Wo? Wie?) zu folgenden Punkten zu machen: Anlieferung, Entfernung der Umverpackung, Reinigung der Gebinde, Umpalettierung, Einschleusung und Zwischenlagerung. Analoge Regelungen sind für das Ausschleusen von Zwischen- und Endprodukte zu treffen.

Vor Erstellung (oder Überarbeitung) einer Raum-bezogenen Hygieneanweisung sollte man erst alle zu reinigenden Objekte auflisten (Tab. 9) und anschliessend per Matrix den einzelnen Räumen zuordnen. Unter Hinzunahme der Hygienemassnahmen des Fussbodens und der Auflistung der erlaubten Hilfsmittel ergibt sich so der Reinigungsplan für jeden Raum, der – bei entsprechender Ausgestaltung – gleichzeitig als Protokoll dienen kann (Tab. 10). Für bestimmte Räume kann es auch sinnvoll sein, die Hygienemassnahmen chargenbezogen durchzuführen.

Eine Desinfektion von Pharmaräumen ist – abgesehen vom Spezialfall «offene Abflüsse» – explizit nur in den Ergänzenden Leitlinien Nr. 1 «Herstellung steriler Arzneimittel» (Pkt. 34, als Alternative zur Sterilisation) gefordert. Sie sollte daher in Räumen, die zur Herstellung nichtsteriler Arzneimittel genutzt werden, nur dort durchgeführt werden, wo sie auch erforderlich ist. Die Erfordernis einer Desinfektion lässt sich am besten über ein Hygienekataster ermitteln [9]. Für Fussböden reicht häufig der Einsatz eines Reinigers mit entsprechender Desinfektionswirkung (s.u.).

Bezüglich des regelmässigen Wechsels von Desinfektionsmitteln als vorbeugende Massnahme zur Vermeidung von «Resistenzen» sei exemplarisch auf zwei Literaturstellen verwiesen [10, 11]. Eine solche Forderung findet sich im übrigen lediglich für die Herstellung steriler Arzneimittel (Pkt. 37, Ergänzende Leitlinie 1: «Wenn Desinfektionsmittel verwendet werden, sollten mehrere Typen eingesetzt werden.»).

Die Entwicklung einer Unempfindlichkeit von Mikroorganismen gegenüber einem Desinfektionsmittel – meist in Form von Exopolymeren – ist häufig im Zusammenhang mit der Ausbildung von Biofilmen zu beobachten [12]. Letztere sind aber eher ein Problem von «feuchten» (und nährstoffarmen) Umgebungsbedingungen denn von trockenen Fussböden oder Objektflächen in Pharmaräumen. Das Gros der in Pharmaräumen anzutreffenden Mikroorganismen ist im übrigen anthropogen.

Viel wahrscheinlicher als «resistente» Mikroorganismen sind Fehler bei der Durchführung der Hygienemassnahmen (z. B. Fläche nicht behandelt, Desinfektions- bzw. Reinigungsmittel nicht zugesetzt oder unterdosiert), zumal diese Tätigkeiten in aller Regel manuell erfolgen.

Neben der Erfolgskontrolle (z. B. durch Abklatschplatten) sollte daher grösster Wert auf die Schulung und die Kontrolle des ausführenden Personals gelegt werden. Eine probate, aber nur auf bestimmte Substanzklassen anwendbare Methode stellt die Leitfähigkeitsmessung dar (Abb. 1). Mittels tragbarer Handgeräte kann direkt vor Ort eine Messung durchgeführt werden. Alternativ können unter Umständen auch Teststäbchen eingesetzt werden (z.B. zur Prüfung des pH-Bereichs oder des Peroxid-Konzentrationsbereiches).

Bei der Auswahl von R&D-Mitteln sind neben den beschriebenen Faktoren [13] auch die betriebsspezifischen Verunreinigungen (z.B. Salbenreste) und vor allem die Anwenderakzeptanz zu berücksichtigen. Letztere ist im Allgemeinen eine Funktion der subjektiven Geruchsempfindung, deren Intensität u.a. vom Dampfdruck abhängt. Zur Vermeidung hoher Dampfdrücke und zu schneller Abtrocknung von Desinfektionsmitteln auf Fussböden sollten Anwendungslösungen mit kaltem Wasser hergestellt werden, auch wenn

hierdurch die desinfizierende Wirkung abgeschwächt wird. Bei der Anwendung von Reinigungs- und insbesondere von Desinfektionsmitteln sind im übrigen die einschlägigen arbeitsschutzrechtliche Bestimmungen zu beachten (s.o.)!

Typische Fehler bei der Fussbodenreinigung sind:

- falsche Konzentration der (des) angewandten Mittel(s)
- keine Angabe der maximal zu behandelnden Fussbodenfläche
- keine geeignete, entkeimende Behandlung der Wischmops
- kein regelmässiger Tausch der Wischmops
- zu geringe Einwirkzeit infolge unzureichender Benetzung der Fläche
- falsche Anwendung der 2-Eimer-Technik

Tabelle 11 zeigt die Messergebnisse einer unangekündigten Überprüfung der Zwei-Eimer-Methode im Rahmen der Reinigung bzw. Desinfektion von Fussbodenflächen in einem Produktionsbetrieb für nichtsterile Arzneimittel. Die Ergebnisse lassen folgende Rückschlüsse zu:

- (a) Beide überprüften Reinigungsmittel besitzen eine mikrobiozide Wirkung.
- (b) Die mikrobiozide Wirkung von Reiniger A (Standardmittel) ist besser als die von Reiniger B (Versuch) und hält sogar länger vor als die des Desinfektionsmittels.
- (c) Die Desinfektionsmittelkonzentration ist zu niedrig (Soll 0,5%, Ist ca. 0,25%, vergleiche Leitfähigkeit und Abb. 1 ; Anm.: Die zusätzlich verwendeten Peroxid-Teststäbchen hätten diesen Fehler nicht aufgedeckt!).
- (d) Die hohe Trockensubstanzkonzentration und Leitfähigkeit von Eimer 1 / Reiniger A nach Benutzung lässt Zweifel an der konsequenten Einhaltung der Zwei-Eimer-Technik des ausführenden Personals aufkommen.
- (e) Die teilweise unerwartet hohen Keimzahlen des Trinkwassers im Eimer deuten auf eine fehlende Trocknung der Eimern hin.
(Anm.: Die Ergebnispunkte d und e waren nur die experimentelle Bestätigung für die vor Ort gemachten Beobachtungen)

Diese Kontrollmassnahme lieferte bei minimalem Aufwand ein Maximum an Information. Entsprechende Korrekturmassnahmen verstehen sich von selbst.

Hygienekataster im Bereich der Feststoffproduktion

Zur Ermittlung des mikrobiologischen status quo in den Produktions- und Lagerräumen eines pharmazeutischen Betriebes bedarf es der Erstellung eines Hygienekatasters. Es bildet die Basis für die mikrobiologische Qualität von Arzneimitteln. Der Unterschied zum routinemässigen Hygienemonitoring besteht darin, dass mehrere Stellen über einen längeren Zeitraum bei betriebsüblichen Produktionsbedingungen betrachtet werden (Bestandsaufnahme und Intensivprogramm an verschiedenen Tagen). Zudem werden Reinigungs- und Desinfektionsmassnahmen berücksichtigt. «Erst durch die quantitative Untersuchung – hierunter ist die Zählung und Differenzierung der isolierten Mikroorganismen zu verstehen – können Risikostellen bis zu ihrem Ursprung verfolgt [...] werden.» [9]

In dem durchgeführten Hygienekataster wurden die Oberflächenkeimzahlen mittels dem Agar-Kontaktverfahren (Abklatschplatten á 25 cm²) bestimmt. Eingesetzt wurden Casein-Sojapepton-Agarplatten.

Die Messung der Luftkeimzahlen erfolgte mit einem Luftkeimsammler (Impaktions-Verfahren). Die verwendeten Nährmedien waren Casein-Sojapepton- (für Bakterien) und Sabouraud-Agar-Platten (für Hefen & Schimmelpilze).

Für die Auswahl der Musterzugstellen sollte zunächst eine Risikoanalyse unter Berücksichtigung nachfolgender Aspekte erstellt werden:

- Umwandlung von Personal, Besuchern und Material
- Schleusen: Keimreduktion von der «unreinen» zur «reinen» Seite
- Stellen/Räume, in denen mit offenem Produkt umgegangen wird, z. B. im Bereich der Granulierung, Tablettierung....
- Lagerbereiche: Umgang mit Ausgangsstoffen und Bulkware
- Referenzpunkt gegenüber den übrigen Messstellen, z. B. Gangbereiche mit Durchgangsverkehr
- Kontrollmessung ausserhalb des Gebäudes (= Positivkontrolle)

Bei der Auswertung der Ergebnisse zeigten sich nachfolgend beschriebene Beobachtungen.

1. Vorher-Nacher-Effekt

Die Gegenüberstellung der Oberflächenkeimzahlen (Mittelwert = MW) aus vier Abklatschplatten á 25 cm²) vor und nach dem Betreten ausgewählter Räume (siehe Tabelle 12) zeigt einen deutlichen und statistisch signifikanten «Vorher-Nacher-Effekt» in den ermittelten Werten. In der graphischen Darstellung der Ergebnisse wird dies noch anschaulicher (siehe Abbildung 2).

2. Tagesverlauf

Im Tagesverlauf bei der Durchführung des Intensivprogramms wurde zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten ein deutlicher Unterschied in den Oberflächen- und Luftkeimzahlen festgestellt: zum Einen für die Musterzüge um 7 Uhr und um 10 Uhr und zum Anderen für die Musterzüge um 13.30 Uhr und um 16 Uhr. Die Unterschiede in den Luftkeimzahlen sind in beiden Fällen statistisch signifikant verschieden, wohingegen dies bei den Oberflächen-

keimzahlen nur für die Ergebnisse der Musterzüge um 7 Uhr und 10 Uhr zutrifft. Insgesamt erfolgte die Bemusterung an 23 verschiedenen Stellen.

Erwartungsgemäss zeigt sich im Tagesverlauf (Abb. 3) der Keimzahlen im Produktionsbereich zunächst ein leichter Anstieg (Arbeitsbeginn) und dann wieder eine Abnahme (Arbeitsende). Die Punkte 1 und 2 unterstützen die schon im Kapitel «Hygienemassnahmen in Produktionsräumen» getroffene Aussage, dass die in der Pharmaproduktion zu findenden Mikroorganismen überwiegend anthropogenen Ursprungs sind. Identifiziert wurden hauptsächlich Keime der Hautflora des Menschen wie z.B. Staphylococcus hominis und Staphylococcus epidermidis.

3. Reinigungserfolg

Tabelle 13 zeigt den Erfolg der Fussbodenreinigung mittels der 2-Eimer-Technik an ausgewählten Räumen im Bereich der Produktion, den Gängen und in den Schleusen.

Nach der Raumreinigung sind wesentlich geringere Keimzahlen festzustellen. Der Unterschied ist statistisch signifikant, d.h. der Fussboden ist nach der Reinigung keimärmer.

4. Schleusenfunktion

In Tabelle 14 sind die Mittelwerte für die Luft- und Oberflächenkeimzahlen (= KBE; errechnet aus allen Probenahmestellen) dargestellt. Die Luftkeimzahlen (KBE/m³) reduzierten sich von ausserhalb der Hygienezone in den Produktionsbereich um den Faktor fünf. Für die Oberflächenkeimzahlen (KBE/25 cm²) wurde eine Keimreduktion um den Faktor drei erreicht. Das Schleusenprinzip funktioniert.

TABELLENANHANG

Textabschnitt AMWHV	Kommentar
<p>Abschnitt 2 Allgemeine Anforderungen</p> <p>§5 Betriebsräume und Ausrüstung</p> <p>(4) Die Betriebsräume und ihre Ausrüstungen müssen gründlich zu reinigen sein und instand gehalten werden, um Verunreinigungen und Kreuzkontaminationen sowie jeden die Qualität des Produktes beeinträchtigenden Effekt zu vermeiden.</p> <p>§ 6 Hygienemassnahmen</p> <p>(1) Betriebsräume und ihre Ausrüstungen müssen regelmässig gereinigt und , soweit erforderlich, desinfiziert oder sterilisiert werden. Es soll nach einem schriftlichen Hygieneplan verfahren werden, in dem insbesondere</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. die Häufigkeit der Massnahmen, 2. die durchzuführenden Reinigungs-, Desinfektions- oder Sterilisationsverfahren und die zu verwendenden Geräte und Hilfsmittel, <p>[...] festgelegt sind. Die Wirksamkeit von Reinigungs- und Sterilisationsverfahren ist zu validieren, soweit es das Herstellungsverfahren oder das Produkt erfordert.</p> <p>(2) Unbeschadet des Hygieneplans nach Absatz 1 müssen schriftliche Hygieneprogramme vorhanden sein, die den durchzuführenden Tätigkeiten angepasst sind. Sie sollen insbesondere Vorschriften [...] über hygienisches Verhalten und zur Schutzkleidung des Personals enthalten.</p> <p>Abschnitt 3 Arzneimittel, Blutprodukte und andere Blutbestandteile sowie Produkte menschlicher Herkunft</p> <p>§13 Herstellung</p> <p>(4) Durch räumliche oder zeitliche Trennung der einzelnen Herstellungsvorgänge oder durch andere geeignete technische oder organisatorische Massnahmen ist Vorsorge zu treffen, dass Kreuzkontaminationen und Verwechslungen vermieden werden.</p> <p>Abschnitt 4 Wirkstoffe nicht menschlicher Herkunft</p> <p>§22 Herstellung</p> <p>(4) Durch räumliche oder zeitliche Trennung der einzelnen Herstellungsvorgänge oder durch andere geeignete technische oder organisatorische Massnahmen ist Vorsorge zu treffen, dass Kreuzkontaminationen und Verwechslungen vermieden werden.</p>	<p>Monitoring Hygieneplan</p> <p>Hygieneplan Betrieb</p> <p>Reinigungsvalidierung</p> <p>Schulung Bekleidung</p> <p>Spezifikation Räumlichkeiten und Umgebungsbedingungen</p>

Tabelle 1: Hinweise auf Hygiene in der AMWHV [14]

Textabschnitt EG-Leitfaden	Kommentar
<p>Kapitel 2 Personal 2.7 Der Leiter der Herstellung und der Leiter der Qualitätskontrolle teilen im Allgemeinen einige die Qualität betreffende Verantwortungsbereiche untereinander auf oder üben die Verantwortung gemeinsam aus. Je nach nationalen Regelungen können dies sein: ... – Überwachung und Kontrolle der Umgebungsbedingungen bei der Herstellung; – Betriebshygiene; Schulung 2.11 Besucher oder ungeschultes Personal sollten möglichst keine Herstellungs- und Qualitätskontrollbereiche betreten. Wenn dies jedoch unumgänglich ist, sollten sie vorher insbesondere über Personalhygiene und die vorgeschriebene Schutzkleidung informiert werden. Sie sollten streng beaufsichtigt werden. Personalhygiene 2.13 Es sollten detaillierte Hygieneprogramme erstellt und den unterschiedlichen Erfordernissen im Betrieb angepasst werden. Darin sollten Vorschriften zu Gesundheit, hygienischem Verhalten und Bekleidung des Personals enthalten sein. Diese Vorschriften sollten von jedem, der bei der Durchführung seiner Aufgaben Herstellungs- und Qualitätskontrollbereiche betritt, verstanden und sehr genau befolgt werden. Hygieneprogramme sollten von der Geschäftsleitung unterstützt und im Rahmen der Schulung eingehend diskutiert werden.</p> <p>2.19 Das Personal sollte angehalten werden, die Handwaschgelegenheiten zu benutzen.</p>	<p>Monitoring Hygieneplan</p> <p>Besucherregelung</p> <p>Hygieneplan Betrieb</p> <p>Verhaltensregeln Bekleidung</p> <p>Schulung</p>
<p>Kapitel 3 Räumlichkeiten und Ausrüstung / Grundsätze Allgemeine Anforderungen Räumlichkeiten und Ausrüstung müssen so angeordnet, geplant, konstruiert, nachgerüstet und in-stand gehalten sein, dass sie für die vorgesehenen Arbeitsgänge geeignete sind. Ihre Anordnung und Ausgestaltung müssen darauf ausgerichtet sein, das Risiko von Fehlern auf ein Minimum herabzusetzen und eine gründliche Reinigung und Wartung zu erlauben, um Kreuzkontamination, Staub- oder Schmutzansammlungen und ganz allgemein jeden die Qualität des Produkts beeinträchtigenden Effekt zu vermeiden.</p> <p>3.2 [...] Sie (Räumlichkeiten) sollten nach detaillierten, schriftlich festgelegten Verfahren gereinigt und, falls notwendig, desinfiziert werden.</p> <p>Produktionsbereiche 3.9 Wo Ausgangsstoffe und primäres Verpackungsmaterial, Zwischenprodukte oder Bulkware der Umgebung ausgesetzt sind, sollten die Innenflächen (Wände, Fussböden, Decken) glatt und frei von Rissen und Fugen sein. Sie sollten keine Partikel abgeben und sich leicht und gründlich reinigen und, wenn nötig, desinfizieren lassen.</p> <p>3.10 Rohrleitungen, Beleuchtungskörper, Belüftungseinrichtungen und andere Versorgungsanlagen sollten so konstruiert und angebracht sein, dass keine schwer zu reinigenden Stellen entstehen. Für Wartungszwecke sollten sie möglichst von ausserhalb der Produktionsbereiche zugänglich sein.</p> <p>3.11 Abflüsse sollten ausreichend gross und mit Rückstauklappe versehen sein. Offene Abflussrinnen sollten möglichst vermieden werden. Wenn sie jedoch erforderlich sind, sollten sie nicht zu tief sein, damit sie leicht gereinigt und desinfiziert werden können.</p> <p>3.14 An Stellen, an denen Staub entstehen kann (z. B. bei der Probenahme, bei Abwiegen, Mischen, Verarbeiten und Abpacken trockener Produkte), sollten besondere Massnahmen ergriffen werden, um Kreuzkontamination zu vermeiden und die Reinigung zu erleichtern.</p> <p>Lagerbereiche 3.20 In den Annahme- und Versandbereichen sollten die Materialien und Produkte vor dem Wetter geschützt sein. Annahmehbereiche sollten so konstruiert und ausgestattet sein, dass Behälter mit eingehenden Materialien erforderlichenfalls vor der Einlagerung gereinigt werden können.</p> <p>Nebenbereiche 3.31 Umkleide- und Waschräume sowie Toiletten sollten leicht erreichbar und der Benutzerzahl angemessen sein. Toiletten sollten nicht in direkter Verbindung mit Produktions- oder Lagerräumen stehen.</p> <p>Ausrüstung 3.36 Die Herstellungsausrüstung sollte so konstruiert sein, dass sie sich leicht und gründlich reinigen lässt. Sie sollte nach detaillierten, schriftlichen Verfahren gereinigt und nur sauber und trocken aufbewahrt werden.</p> <p>3.37 Die zum Waschen und Reinigen verwendete Ausrüstung sollte so gewählt und eingesetzt werden, dass sie selbst keine Quelle der Verunreinigung darstellt.</p>	<p>Spezifikation Räumlichkeiten und Ausrüstung</p> <p>Raum-Hygieneplan</p> <p>Spezifikation Räumlichkeiten und Umgebungsbedingungen</p> <p>Spezifikation Raumeinrichtung und Anordnung</p> <p>Spezifikation Abflüsse, Rinnen, etc.</p> <p>Spezifikation staublastige Arbeitsplätze</p> <p>Materialumwandlung</p> <p>Personalumwandlung und Toiletten</p> <p>Spezifikation Anlagen und Hygieneanweisungen für Anlagen Spezifikation Reinigungsausrüstung</p> <p>Hygieneanweisungen, Kleiderwechsel, Umgebungskontrollen etc.</p> <p>Hygieneanweisungen</p>

Textabschnitt EG-Leitfaden	Kommentar
<p>Kapitel 4 Dokumentation Allgemeine Anforderungen 4.1 [...] Verfahrensbeschreibungen enthalten Anweisungen für die Durchführung bestimmter Arbeitsgänge wie Reinigung, Kleiderwechsel, Umgebungskontrolle, Probenahme, Prüfung, Einsatz von Geräten. [...]</p> <p>Herstellvorschriften und Verarbeitungsanweisungen 4.15 Die Verarbeitungsanweisungen sollten beinhalten: [...] b) die Methoden oder eine Verweisung auf die Methoden, nach denen die kritischen Teile der Ausrüstung vorzubereiten sind (z. B. Reinigung, Montage, Kalibrierung, Sterilisation);</p> <p>Verfahrensbeschreibung und Protokolle 4.26 Es sollten schriftliche Verfahrensbeschreibungen und die zugehörigen Protokolle über durchgeführte Massnahmen oder über getroffene Schlussfolgerungen, soweit angebracht, vorliegen für: ... (u.a.) – Wartung, Reinigung und Desinfektion; – personalbezogene Belange, einschliesslich Schulung, Kleidung und Hygiene; – Umgebungskontrollen; – Bekämpfung von Ungeziefer;</p> <p>Kapitel 5 Produktion Verhütung von Kreuzkontamination bei der Produktion 5.19 Kreuzkontamination sollte durch geeignete technische oder organisatorische Massnahmen vermieden werden, z. B. durch: ... • a) Produktion in räumlich abgetrennten Bereichen (erforderlich für Produkte wie Penicilline, Lebendimpfstoffe, Zubereitungen, die lebende Bakterien enthalten, und einige andere biologische Präparate) oder in Kampagnen (zeitlich getrennt) mit anschliessender gründlicher Reinigung; [...] • e) Verwendung von Reinigungs- und Dekontaminationsverfahren mit bekannter Wirksamkeit, da die ungenügende Reinigung der Ausrüstung eine häufige Ursache der Kreuzkontamination ist;</p> <p>Verarbeitungsvorgänge: Zwischenprodukte und Bulkware 5.38 Alle erforderlichen Inprozess- und Umgebungskontrollen sollten durchgeführt und protokolliert werden.</p>	<p>Anweisungen und Protokolle für: ... ⇨ Reinigung, Desinfektion ⇨ Personalhygiene ⇨ Hygiene ⇨ Umgebungskontrollen ⇨ Pest-Control</p> <p>Chargenbezogene Reinigung von Produktionsbereichen</p> <p>Umgebungskontrollen Pest Control</p>

Tabelle 2: Hinweise auf Hygiene in Pharmaräumen im EG-Leitfaden

Anweisungsebene	Hygieneaspekt
Werk	<ul style="list-style-type: none"> • Pest-Control • Liste Reinigungs- und Desinfektionsmittel • Abfallordnung • Schulung hygienisches Verhalten • Besucherregelung
Gebäude/Bereich	<ul style="list-style-type: none"> • Personal-, Material-, Produkt- und Abfallfluss • Personalumwandlung • Materialumwandlung • Zonencharakterisierung und -trennung bzw. -übergänge • Lagerung
Raum / Einrichtung	<ul style="list-style-type: none"> • Hygieneplan und -protokoll • Reinigungsausrüstung • Hilfsmittel

Tabelle 3: Hierarchie verschiedener Hygieneaspekte mit Einfluss auf die Raumhygiene

Wirkprinzip	Wirkstoffe
Zerstörung der Cytoplasmamembran und der Zellwand	Alkohole, Phenole, oberflächenaktive Substanzen wie Seifen, anionische Detergenzien, quarternäre Ammoniumverbindungen (Quats), (Di-)Guanidine
Oxidation	Halogene (Chlor, Jod), Peroxide, Ozon
Reaktion mit Molekülgruppen	Schwermetalle wie Quecksilber, Kupfer, Silber (oligodynamischer Effekt), Aldehyde wie Formaldehyd, Glutaraldehyd etc.

Tabelle 4: Wirkstoffe zur Desinfektion

Wirkstoff	Viren Hülle ja/nein	Myco-bakterien	Pilze, Hefen	Bakterien	bakterielle Endosporen
Aldehyde	+/+	+	+	+	+
Alkohole	+ / (+)	+	(+)	+	-
Phenole	+ / (+)	+	+	+	-
Quats	(+) / -	-	(+)	+	-
Diguanidine	(+) / (+)	-	-	+	-
Halogene	+/+	+	+	+	(+)
Oxidantien	+/+	+	+	+	+

Tabelle 5: Wirkung der in Desinfektionsmitteln eingesetzten Wirkstoffgruppen auf die unterschiedlichen Mikroorganismen, zitiert nach [11, 12].
+ geeignet, (+) geeignet mit Einschränkungen, - nicht geeignet

Was	Wann	Wie	Womit	Wer
Hände	vor Arbeitsbeginn, während der Arbeit, nach Pausen, nach WC-Benutzung	desinfizierende Reinigung	Sterillium Primasept Med Desderman N	Laborpersonal
Schutzkleidung	Kittelwechsel wöchentlich, bei Bedarf 2x / Woche, sofort bei Kontamination	Kittelwäsche durch Fremdfirma		Fremdfirma
Laborgläser	sofort nach Gebrauch	1. vor Spülvorgang sterilisieren; 2. spülen und wo nötig vorbereitend sterilisieren	Spülmaschine, evtl. per Hand, Autoklaven, HeissluftschrankTrockenschrank	Laborpersonal
Instrumente (inkl. Pipetten)	sofort nach Gebrauch	1) Einlegen in Desinfektionslösung 2) Spülen 3) sterilisieren	Kohrsolin iD oder Bomix, ansonsten wie oben	Laborpersonal
Arbeitsflächen, Labortische	nach Beendigung eines Arbeitsgangs, bei Verschütten von Flüssigkeiten (Kulturen), bei Bedarf	Flächendesinfektion (bei Verschüttungen evtl. längere Einwirkzeiten)	Bacillol Quartacid Ethanol 70%	Laborpersonal
Brutschränke, -räume	wöchentlich	desinfizierende Reinigung	Incidin plus Bacillocid spezial	Laborpersonal
Kühlschränke, -räume	monatlich	desinfizierende Reinigung	Incidin plus Bacillocid spezial	Laborpersonal
Cleanbench	täglich, nach jedem Arbeitsgang monatlich kompl. Reinigung	Wisch- und Sprühdesinfektion desinfizierende Reinigung	Bacillol Incidin plus Bacillocid spezial	Laborpersonal
Wasserbäder	wöchentlich	desinfizierende Reinigung, wo möglich: Zusatz von Kohrsolin iD zum Wasser	Incidin plus Bacillocid spezial Kohrsolin iD	Laborpersonal
Zentrifugen (Rotor, Kessel)	nach Benutzung, monatlich	desinfizierende Reinigung	Incidin plus Bacillocid spezial	Laborpersonal
Ultraschall-Bäder	wöchentlich	desinfizierende Reinigung	Incidin plus Bacillocid spezial	Laborpersonal
Fussboden	Wöchentlich, bei Bedarf	desinfizierende Reinigung	Incidin plus Bacillocid spezial	Laborpersonal
Wände, Türen	1 x jährlich sowie bei Bedarf	desinfizierende Reinigung	Incidin Plus Bacillocid spezial	Laborpersonal
Fenster	1 x im Quartal	Reinigung	Sidolin	Fremdfirma

Tabelle 6: Desinfektionsplan für die mikrobiologischen Laboratorien

Mittel	Lieferant/ Hersteller	Wirkstoffe	R=Reinigung D=Desinfektion	Anwendung
Sterillium	Bode	1-Propanol, 2-Propanol, Mecetroni- umethylsulfat	D	Hände
Desderman N	Schülke & Mayr	Ethanol, 2-Propanol, Tetrabrom-o-cresol	D	Hände
Primasept Med	Schülke & Mayr	1-Propanol, 2-Propanol, 2-Biphenylol	R & D	Hände
Kohrsolin iD	Bode	Glutaraldehyd, Polymethylolharnstoff, Dihydroxydioxahexan	D	Instrumente, Wasserbad
Bomix	Bode	Chlorkresol, Clorofen, 2-Biphenylol	R & D	Instrumente
Bacillo	Bode	Ethanol, 1-Propanol, 2-Propanol, Mecetroni- umethylsulfat, Dihydroxy- dioxahexan	D	Oberflächen + Geräte
Quartacid	Schülke & Mayr	Benzalkoniumchlorid, Glyoxlsäure, Penoxypro- panol	D	Oberflächen + Geräte
Ethanol 70%	Merck	Ethanol	D	Oberflächen + Geräte
Septolit	Ecolab	Benzalkoniumchlorid, Oglio(di)(imino-imido- cabonyl) iminohexame- thylen	R & D	Oberflächen
Bacillocid spezial	Bode	Glutaraldehyd, Benzalko- niumchlorid, Dihydroxydi- oxahexan, Cocoguanidi- niumchlorid	D	Oberflächen + Geräte
Wasserstoffperoxid 30%	Merck	H ₂ O ₂	D	Isolator-Dekontamination
Sterillium Desinfektion- tücher	Bode	1-Propanol, 2-Propanol, Mecetroniumethylsulfat	D	Oberflächen nach Berüh- rung mit Kontakt-Platten
Incidin plus	Ecolab	Butyldiglykol, Glucoprotamin, nichtion. Tenside	D	Oberflächen + Geräte
Sidolin	Ecolab	Tenside	R	Glasoberflächen
Extran AP 15	Merck	Natronlauge	R	Spülmaschine
Extran AP 22	Merck	Citronensäure	R	Spülmaschine
Planol	Planol	Alkohol	R	Fussboden

Tabelle 7: Im mikrobiologischen Laborbereich eingesetzte R&D-Mittel

- Produktspezifikation (Arzneibuchkategorie, Pulver, Flüssigkeit, etc.)
- Verarbeitungsstufe (Wirkstoffproduktion, pharmazeutische Herstellung, Bulk, Verpackung, Lagerung)
- Raumbelüftung (Filterklasse, Überwachung, Wartung)
- Klimatisierung (Temperatur, Feuchte)
- Offenes Produkt (im Raum, unter Laminar Flow)
- Monitoringumfang (mikrobiologische Limite für Luft, Fussboden, Raumflächen, produktberührende Flächen, Personal, ggf. Limite für Partikelkonzentration)
- Monitoringintensität
- Personal- und Materialumwandlung
- Zutrittsregelung Gebäude und Bereich

Tabelle 8: Kriterien (Auswahl) zur Charakterisierung von Hygienezonen für nichtsterile Zubereitungen

PHARMARÄUME / HYGIENEMASSNAHMEN

- Abfallbehälter
- Antritte
- Arbeitsflächen
- Beleuchtungskörper
- Bodenabläufe, Abflüsse
- Brandschutztüren
- Decke inkl. Beleuchtung
- Dosierspender
- Duschen
- Fenster innen inkl. Rahmen
- Fensterbank
- Feuerlöscher
- Fussboden
- Gitterrost
- Heizkörper
- Rammschutz
- Regale
- Schnellauftore
- Schränke, aussen
- Sonstiges (z.B. Schalter, Steckdosen, Türstopper)
- Spiegel
- Spülbecken
- Toiletten
- Treppengeländer
- Türen inkl. Gleitschutz
- Türgriffe
- Versorgungsrohre
- Wände inkl. Gleitschutz
- Waschbecken
- Überschwingbänke

Tabelle 9: Exemplarische Auflistung von Reinigungsobjekten in Rharmaräumen

			Reinigungsplan Gebäude F1 Solids Manufacturing				Raum F1-422 Coating			
Täglich			Fussboden Türgriffe ¹ Abfall- behälter	Kontr.	Täglich			Fussboden Türgriffe ¹ Abfall- behälter	Kontr.	
Di	07-08-2007	D			Di	18-07-2006	P			
Mi	08-08-2007	P			Mi	19-07-2006	D			
Mi	05-07-2006	D			Do	20-07-2006	P			
Do	06-07-2006	P			Fr	21-07-2006	D			
Fr	07-07-2006	D			Mo	24-07-2006	P			
Mo	10-07-2006	P			Di	25-07-2006	D			
Di	11-07-2006	D			Mi	26-07-2006	P			
Mi	12-07-2006	P			Do	27-07-2006	D			
Do	13-07-2006	D			Fr	28-07-2006	P			
Fr	14-07-2006	P			Mo	31-07-2006	D			
Mo	17-07-2006	D								
Wöchentlich					Kontr.		Reinigungspersonal Inventar allgemein			Personal Feststoffproduktion Schränke aussen
KW	03-07-2006	-	07-07-2006	P						
KW	10-07-2006	-	14-07-2006	D						
KW	17-07-2006	-	21-07-2006	P						
KW	24-07-2006	-	28-07-2006	D						
KW	31-07-2006	-		P						
Monatlich			Reinigungspersonal Türen inkl. Gleitschutz				Personal Feststoffproduktion			
Mai 2006	P									
Bei Bedarf			Reinigungspersonal Fenster inkl. Rahmen		Personal Feststoffproduktion Decke inkl. Beleuchtung		Wände inkl. Gleitschutz			
	P									

D = Desinfektionsmittel für Fussboden/ P = Reinigungsmittel für Fussboden

Tabelle 10: Beispiel Raum-Hygieneplan und -protokoll

Eimer	Schritt	Zeitpunkt	Inhalt	Raum	LFK	pH	ATP	Peroxid	Keimzahl	TS
					($\mu\text{S}/\text{cm}$)		(RLU)	(ppm)	(KBE/ml)	(g/ltr)
Eimer 1	Reinigung	nach Befüllen	Trinkwasser heiss	Wiegezentrale	565	7,98	2795	n.b.	81	0,15
Eimer 2	Reinigung	nach Befüllen	Trinkwasser heiss	Wiegezentrale	587	8,01	2546	n.b.	2	0
Eimer 1	Reinigung	nach Zugabe Reiniger A	Lösung unbenutzt	Wiegezentrale	617	8,04	1318	n.b.	0	0,46
Eimer 1	Reinigung	vor Entsorgung	Lösung benutzt	Wiegezentrale	929	8,12	84434	n.b.	29	0,91
Eimer 2	Reinigung	vor Entsorgung	Wasser benutzt	Wiegezentrale	733	8,04	18167	n.b.	20	0,51
Eimer 1	Reinigung	nach Befüllen	Trinkwasser heiss	Flur	556	7,98	3951	n.b.	105	0
Eimer 2	Reinigung	nach Befüllen	Trinkwasser heiss	Flur	557	8,05	5558	n.b.	129	0
Eimer 1	Reinigung	nach Zugabe Reiniger B	Lösung unbenutzt	Flur	643	9,29	6906	n.b.	2	0,20
Eimer 1	Reinigung	vor Entsorgung	Lösung benutzt	Flur	800	9,11	98139	n.b.	2200	0,46
Eimer 2	Reinigung	vor Entsorgung	Wasser benutzt	Flur	952	7,79	108037	n.b.	3700	0,51
Eimer 1	Desinfektion	nach Befüllen	Trinkwasser kalt	Wiegezentrale	495	7,68	3560	n.b.	66	0
Eimer 2	Desinfektion	nach Befüllen	Trinkwasser kalt	Wiegezentrale	495	7,66	2826	n.b.	277	0
Eimer 1	Desinfektion	nach Zugabe Desinf.mittel	Lösung unbenutzt	Wiegezentrale	1890	5,88	2282	>0,5 / <2	70	1,82
Eimer 1	Desinfektion	vor Entsorgung	Lösung benutzt	Wiegezentrale	1866	5,91	10024	0,5	482	1,87
Eimer 2	Desinfektion	vor Entsorgung	Wasser benutzt	Wiegezentrale	1111	7,17	54521	0	2183	0,96

ATP = Adenosintriphosphat , n.b. = nicht bestimmt; LFK = Leitfähigkeit; TS = Trockensubstanz, RLU = Relative Licht – Einheiten;

Tabelle 11: Ergebnis Überprüfung Reinigung bzw. Desinfektion, Fussbodenreinigung Produktionsbetrieb

Raum	Bezeichnung	vor Betreten	nach Betreten
		MW* KBE/25 cm ²	MW* KBE/25 cm ²
319	Besucherschleuse	11	22
328	Wiegezentrale	2	24
422	Coaten	3	6
423	Ansatz	3	12
428	Tablettieren	4	7

* ermittelt aus vier Abklatschplatten á 25 cm²

Tabelle 12: Keimzahlen vor und nach Betreten von Räumen

Raum	Bezeichnung	MW* KBE/ 25 cm ²				Raum-Reinigung
		Uhrzeit	Wert	Uhrzeit	Wert	
319	Besucherschleuse	13.26	45	15.49	4	15.17 Uhr
303	Schleuse 3. Stock	14.44	43	17.05	0	15.50 Uhr
304	Umkleide Damen	14.42	69	17.02	2	15.42 Uhr
325	Materialumwandlung	14.28	28	16.51	6	15.56 Uhr
420	Bereitstellen	13.42	4	16.02	0	13.45 Uhr
422	Coaten	13.48	20	16.08	1	15.20 Uhr
410	Gang Westseite	13.55	17	16.30	0	16.10 Uhr

* ermittelt aus vier Abklatschplatten á 25 cm²

Tabelle 13: Reinigungserfolg

Bezeichnung	MW* Luftkeimzahlen KBE/m ³	Faktor Keimreduktion	MW* Oberflächenkeimzahlen KBE/25 cm ²	Faktor Keimreduktion
Ausserhalb Hygienezone	395	5	30	3
Produktionsbereich	88		11	

* errechnet aus allen Probenahmestellen

Tabelle 14

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

Amalgame

Amalgame – la matière la plus étudiée en médecine dentaire de réparation

– Prof. Dr. med. dent. K. H. Rateitschak,
Institut dentaire de l'Université de Bâle

La crainte injustifiée au sujet des amalgames

– Prof. Dr. med. dent. J. Wirz,
Institut dentaire de l'Université de Bâle

Commande

Veillez m'envoyer _____ exemplaire(s) SWISS DENT édition spéciale «Amalgame» (DE 7-S/93) à **CHF 50.–** (TVA non comprise) plus frais d'expédition.

Nom/Prénom: _____

Adresse: _____

Date/Signature: _____

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

Amalgama

Amalgama – il materiale maggiormente sottoposto a ricerca tra tutti i materiali dell'odontoiatria conservativa

– Prof. Dr. med. dent. K. H. Rateitschak,
Clinica dentaria dell'Università di Basilea

La paura ingiustificata nei confronti dell'amalgama

– Prof. Dr. med. dent. J. Wirz,
Clinica dentaria dell'Università di Basilea

Ordinazione

Le prego di inviarmi _____ copia(e) SWISS DENT edizione speciale "Amalgama" (DE 2-S/93) **per CHF 50.–** più spese di spedizione.

Nome/Prenome: _____

Indirizzo: _____

Data/Firma: _____

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

Amalgam

Amalgam – the most researched material in restorative dentistry

– Prof. Dr. med. dent. K. H. Rateitschak,
Dental Institute of the University of Basel

The unfounded fear of amalgam

– Prof. Dr. med. dent. J. Wirz,
Dental Institute of the University of Basel

Order

Please send _____ copy(ies) SWISS DENT special issue "Amalgam" (DE 8-S/93) **at CHF 50.–** (VAT not included) plus postage.

Name/First name: _____

Address: _____

Date/Signature: _____

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

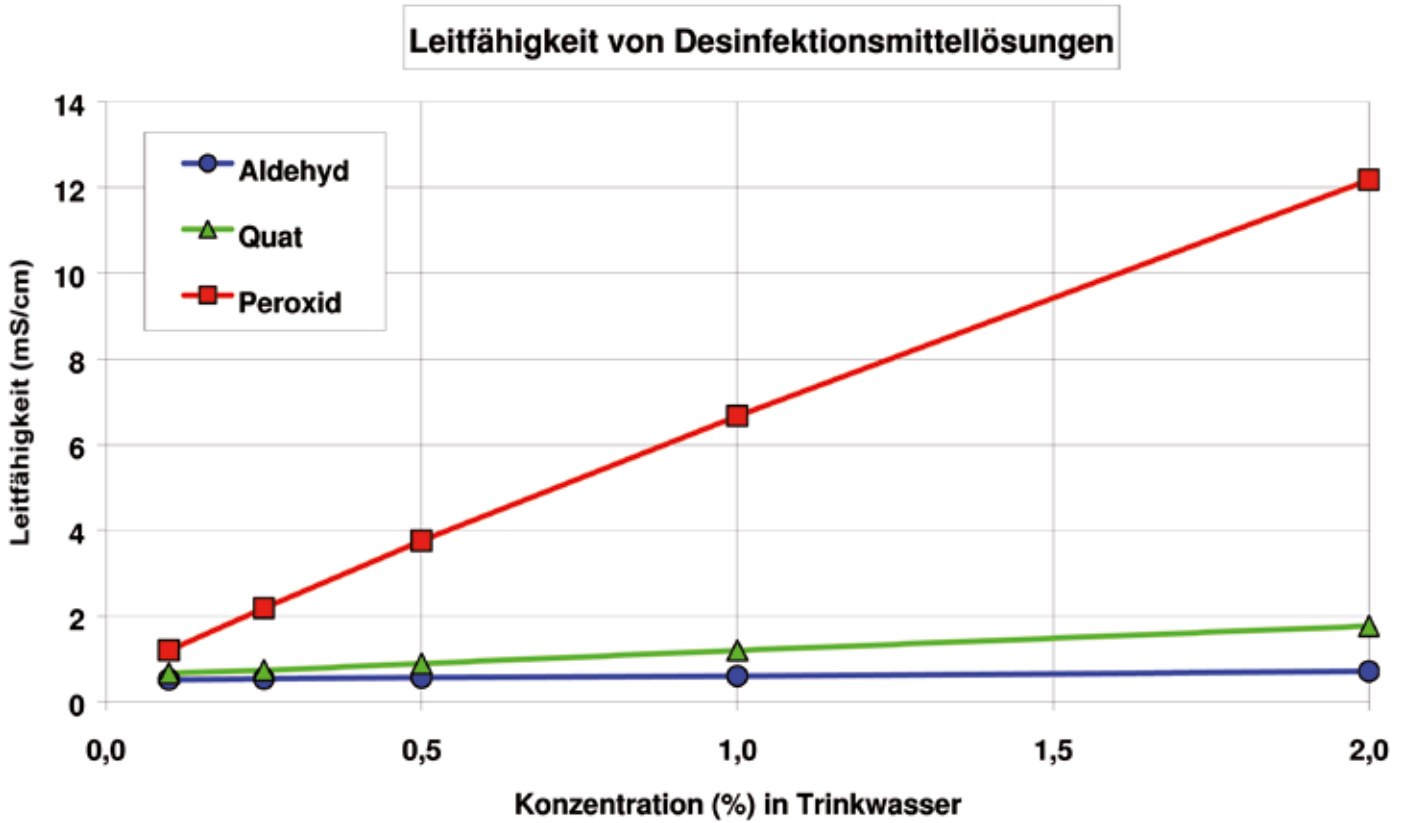


Abbildung 1:

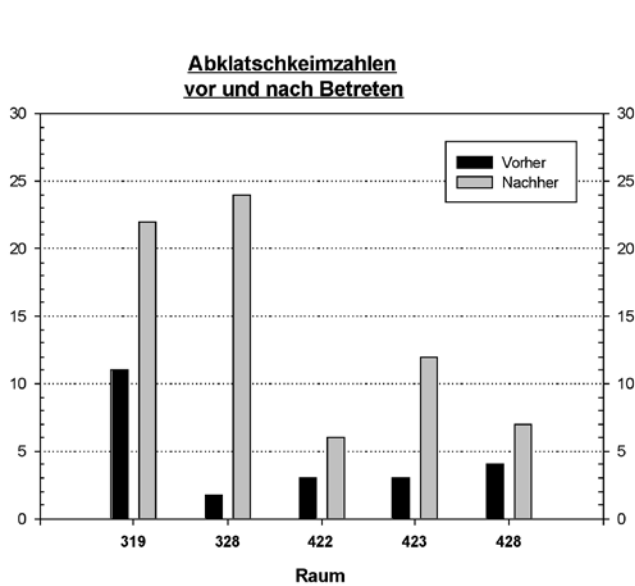


Abbildung 2:

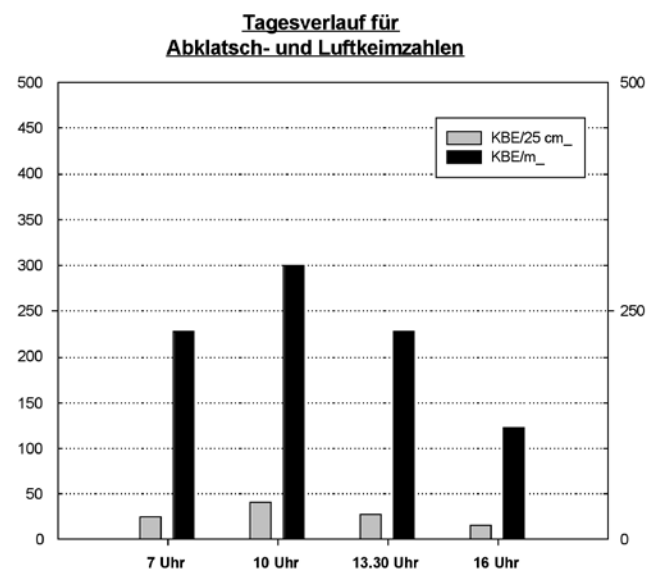


Abbildung 3:

Korrespondenzanschriften:

Dr. Peter Hilgendorf
c/o DAIICHI SANKYO EUROPE GmbH
Luitpoldstrasse 1
D-85276 Pfaffenhofen/Ilm

Sabine Sopp
c/o DAIICHI SANKYO EUROPE GmbH
Luitpoldstrasse 1
D-85276 Pfaffenhofen/Ilm

Dr. Michael Rieth
c/o Merck Serono
Frankfurter Strasse 250
D-64293 Darmstadt

LITERATURVERZEICHNIS

[1] Auterhoff, G.: EG-Leitfaden der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel und Wirkstoffe. Editio Cantor Verlag, Aulendorf, 8. Auflage (2007).
[2] Europäisches Arzneibuch, 3. Ausgabe, Nachtrag 2001. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart/Govi Verlag – Pharmazeutischer Verlag GmbH, Eschborn (2001).
[3] Grossgebauer, K.: Eine kurze Geschichte der Mikroben. Verlag für angewandte Wissenschaften, München (2001).
[4] Bode Chemie GmbH (Hrsg.): Händedesinfektion im Gesundheitswesen. Medi-Verlag, Hamburg (1997).

[5] BG Chemie: UVV Gesundheitsdienst. VBG 103. Jedermann-Verlag, Heidelberg.
[6] Rieth, M., Ziegler, A.: Mikrobiologisches Monitoring in einem Feststoffbetrieb. Swiss Pharma 24, 8–10 (2002)
[7] Verbund für Angewandte Hygiene e. V. (Hrsg.): Desinfektionsmittelliste des VAH. Stand: 1.1.2006. mhp Vlg. GmbH, Wiesbaden.
[8] Seyfarth, H.: Mikrobiologisches Monitoring. Teil 1. Pharm. Ind. 64, 75–80 (2002).
[9] Könemann, A., Sonnenschein, B.: Planung und Erstellung eines Hygienekatasters in der pharmazeutischen Industrie. Pharm. Ind. 60, 795–800 (1998).
[10] Beckmann, G.: Vom (Un)Sinn des regelmässigen Wechsels von Desinfektionsmitteln. Swiss Pharma 23, 12–14 (2001).
[11] Fachgruppe Mikrobiologie und Betriebshygiene der Deutschen Gesellschaft für Wissenschaftliche und Angewandte Kosmetik e. V. (DGK): Entwickeln Mikroorganismen eine Resistenz gegen antimikrobielle Biozide? Parfümerie und Kosmetik 80, 32–33 (1999).
[12] Siebert, J.: Kriterien der Auswahl von Reinigungs-/Desinfektionsmitteln für Böden und Personal. Pharm. Ind. 63, 219–223 (2001).
[13] Weyandt, R. G.: Mikrobiologische Aspekte von Reinstwasseranlagen in der Pharmaindustrie. Pharm. Ind. 63, 1295–1317 (2001).
[14] Verordnung über die Anwendung der Guten Herstellungspraxis bei der Herstellung von Arzneimitteln und Wirkstoffen und über die Anwendung der Guten fachlichen Praxis bei der Herstellung von Produkten menschlicher Herkunft (Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung – AMWHV), 03.11.2006.
[15] Homer: Ilias. Philipp Reclam Jun. Vlg., Stuttgart 1979.
[16] Matzen, K., Jaeger, D. (Hrsg.): Biostoffverordnung. In: Juristische Praxis in den Life Sciences, Biocom Verlag, Berlin 2006.

IMPRESSUM

Verlag, Redaktion, 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: Dr. rer. publ. Felix Wüst

© 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 Rückgewinnung 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 ISSN 0251-1673	Schweizerische Zeitschrift für die pharmazeutische Industrie 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 Sonderheft
(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 ISSN 0253-9675	Schweizerische Zeitschrift für Biotechnologie Revue suisse de biotechnologie Rivista svizzera di biotecnologia
SWISS MED ISSN 0251-1665	Schweizerische Zeitschrift für Medizin und medizinische Technik Revue suisse de médecine et de technique médicale Rivista svizzera di medicina e tecnica medica
SWISS DENT ISSN 0251-1657	Schweizerische Zeitschrift für orale Präventiv- und Kurativmedizin Revue suisse d'odontostomatologie préventive et thérapeutique Rivista svizzera di odontologia e stomatologia preventiva terapeutica
SWISS VET ISSN 0254-6337	Schweizerische Zeitschrift für Veterinärmedizin Revue suisse de médecine vétérinaire Rivista svizzera di medicina veterinaria
SWISS FOOD ISSN 0251-1687	Schweizerische Zeitschrift für die Nahrungsmittelindustrie Revue suisse pour l'industrie alimentaire Rivista svizzera per l'industria alimentare
SWISS CHEM ISSN 0251-1703	Schweizerische Zeitschrift für die chemische Industrie Revue suisse pour l'industrie chimique Rivista svizzera per l'industria chimica
SWISS CONTAMINATION CONTROL ISSN 1011-6710	Schweizerische Zeitschrift für Reinraumtechnik Revue suisse pour la prévention de la contamination Rivista svizzera per il controllo della contaminazione ambientale
SWISS MATERIALS ISSN 1013-4476	Schweizerische Zeitschrift für Materialtechnik Revue suisse pour la technique des matériaux Rivista svizzera per la tecnica dei materiali

Prepress und Druck

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

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 2008)

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

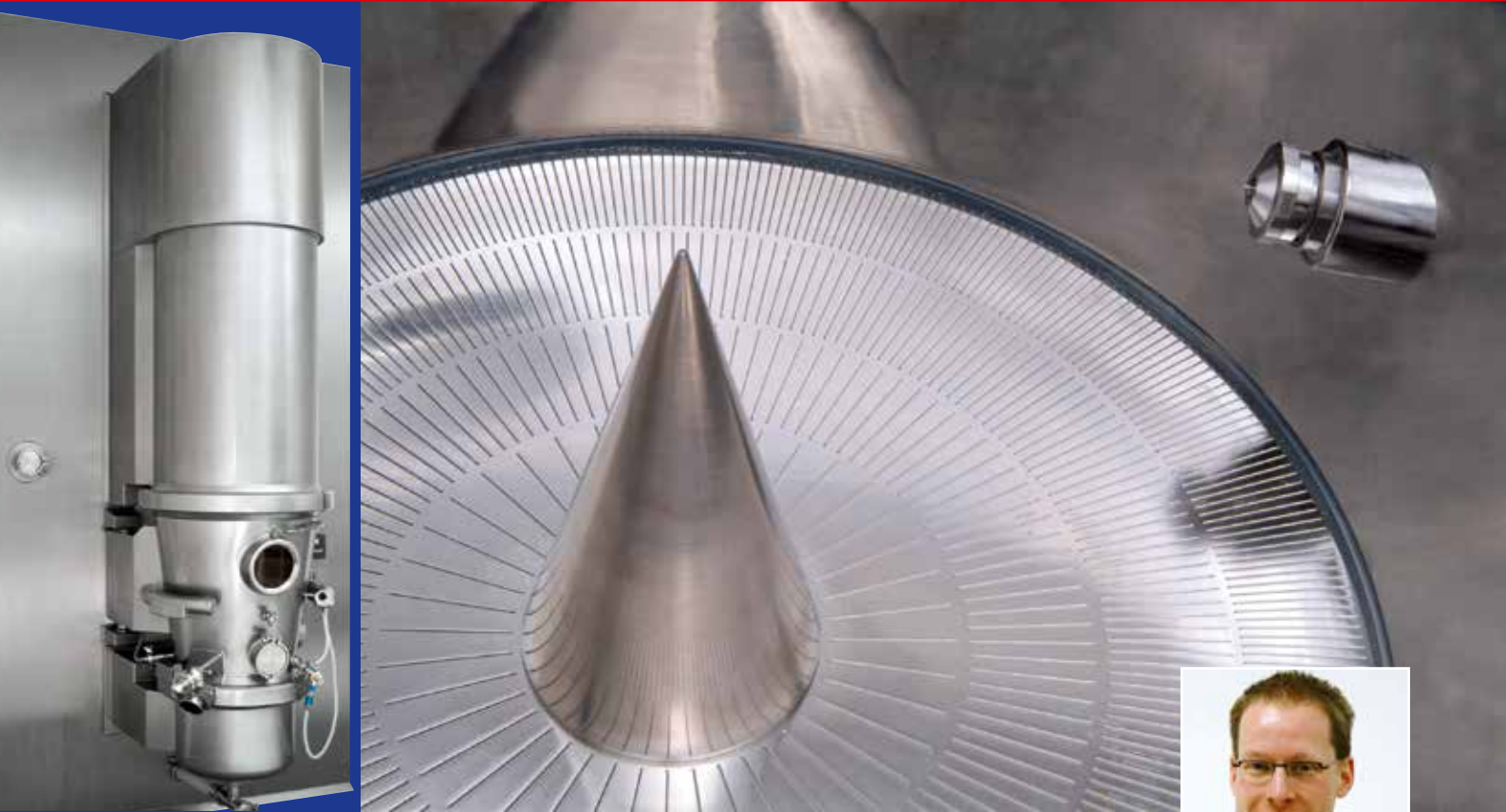
Schweizerische Zeitschrift für Reinraumtechnik
Revue suisse pour la prévention de la contamination
Rivista svizzera per il controllo della contaminazione ambientale

SWISS MATERIALS

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

Granulation hat ein neues Design:

Das modifizierte Bohle-Fluid-Bed-System **BFS**.



„Nutzen Sie die Vorteile der neuen Wirbelschicht-Generation!“

Armin Bohle, Technischer Leiter L.B. BOHLE



Die neue Generation des Bohle-Fluid-Bed-Systems bietet Ihnen eine ganze Fülle von Neuerungen. Einige Vorteile des BFS auf einen Blick:

- Die Tangential-Spray Anlage ist ohne Umrüstung für Trocknung, Granulation und Pellet/Partikel-Coating einsetzbar
- Signifikant kürzere Prozesszeiten
- Containtes Entleeren
- 12 bar druckstoßresistent
- Befüllung unter Vakuum
- Online Feuchtemessung mit NIR-Technologie
- Leichtes Handling und Reinigung

L.B. BOHLE
WIR ENTWICKELN IHRE ZUKUNFT

L.B. Bohle Maschinen + Verfahren GmbH
Postfach 1162 · 59303 Ennigerloh
Fon: +49 (0) 25 24 93 23-0
Fax: +49 (0) 25 24 93 23-29
info@lbbohle.de · www.lbbohle.de