

## 1

## Einleitung

In diesem Buch werden alle relevanten hygienischen Aspekte der Pharmaproduktion mit Schwerpunkt auf flüssige, sterile und nicht sterile Arzneiformen sowie auf feste Oralia beschrieben. Im Kapitel 2 *Hygiene in der Arzneimittelproduktion* steht der Mitarbeiter im Vordergrund. Erläutert wird die medizinische Überwachung der Produktionsmitarbeiter aufgrund von gesetzlichen Regelungen und Guidelines (herausgegeben von WHO und EU). Des Weiteren werden Hygieneschulungen und Bekleidungskonzepte vorgestellt. Intensiv wird im Abschn. 2.1.6 auf den Menschen und seine Körperflora eingegangen. Abgeschlossen wird das Kapitel 2 von der *pest control* (Schädlingsbekämpfung).

Im Kapitel 3 *Herstellung flüssiger, steriler Arzneiformen* wird auf das Zonenkonzept und das damit verbundene mikrobiologische Umgebungsmonitoring eingegangen. In der Herstellung der flüssigen, sterilen Arzneiformen wird zwischen aseptischer Produktion und Herstellung mit terminaler Sterilisation unterschieden. Bei letzterem wird die Qualifizierung von Dampfsterilisatoren (Autoklaven) vorgestellt sowie der Einsatz von Bioindikatoren beschrieben. Im Teil *Aseptische Herstellung* werden verschiedene Indikationstests für die Filterintegrität diskutiert. Im Abschn. 3.5.2 *Qualifizierung eines Heißlufttunnels* wird die mikrobiologische Qualifizierung mithilfe von bakteriellen Endotoxinen, die als Bioindikatoren eingesetzt werden, vorgestellt. Im Abschn. 3.6 *Media Fill* wird ausführlich die Durchführung der Prozesssimulation dargelegt. Das Kapitel schließt ab mit einer grafischen Übersicht über die essenziellen Prozessschritte.

Kapitel 4 *Herstellung flüssiger, nicht steriler Arzneiformen* beschreibt die Herstellung flüssiger, nicht steriler Arzneiformen. Schwerpunkt ist hier der Konservierungsmittelbelastungstest mit mehreren Praxisbeispielen. Anhand eines Tropfenpräparates wird exemplarisch die Herstellprozessvalidierung erläutert.

Im Kapitel 5 *Herstellung fester Arzneiformen* wird das Zonenkonzept mit seinem mikrobiologischen Umgebungsmonitoring für orale Darreichungsformen präsentiert. Eine Besonderheit dieser Arzneiformen ist ihre niedrige Wasseraktivität ( $a_w$ ), die ihren mikrobiologischen Verderb limitiert. Vorgestellt werden Mikroorganismen mit ihren Anforderungen an bestimmte  $a_w$ -Bereiche.

Kapitel 6 führt die Reinigungsvalidierung gemäß internationaler Vorschriften an. Die Akzeptanzkriterien werden vorgestellt. Beispielfhaft werden die Durchfüh-

rung und der Erfolg einer mikrobiologischen Reinigungsvalidierung in der Wirkstoffherstellung mittels Endotoxinbestimmung (LAL-Test) beschrieben.

Im Kapitel 7 *Verpackung Tabletten/Glas* werden die Anforderungen für die Primärverpackung von pharmazeutischen Darreichungsformen dargelegt. Weiterführende Literatur zum Thema Packmittel und Packmittelprüfung wird angegeben.

Im umfangreichen Kapitel 8 *Wasser* werden Trinkwasser und alle pharmazeutischen Wasserqualitäten vorgestellt. Dazu werden ihre Arzneibuchspezifikationen in Tabellen übersichtlich präsentiert. Auf die Besonderheiten des Musterzugs/Mustertransport für Wasserproben wird in den Abschn. 8.1.1 und 8.1.2 eingegangen. Die deutsche Trinkwasserverordnung einschließlich der neuen gesetzlich vorgeschriebenen Legionellenprüfung wird mit Praxisbeispielen beschrieben. Das *Rouging*-Phänomen wird in seiner Entstehung beschrieben und gängige *Derouging*-Methoden werden beispielhaft diskutiert. Als Praxisbeispiel wird ein betroffener Wfl-Lagertank gezeigt. Im Abschn. 8.8 *Biofilme* wird seine Entstehung erläutert und seine Bekämpfungsmaßnahmen werden vorgestellt. Eine rasterelektronische Aufnahme zeigt beispielhaft die Struktur eines im Labor künstlich hergestellten Biofilms. Im Abschn. 8.9 *Qualifizierung von Wassersystemen* werden die zeitlichen Phasen der Qualifizierungsarbeiten aufgezeigt und die kritischen Parameter diskutiert. Das Wasserkapitel schließt ab mit den Abschn. 8.10 *Six Sigma im Wassermonitoring* und 8.11 *Einsatz der Real-Time PCR als Schnellbestimmungsmethode*. Diese PCR-Methode kann für die rasche Detektion von Mikroorganismen, insbesondere Bakterien, eingesetzt werden.

Kapitel 9 *Medien* beschäftigt sich mit den in der pharmazeutischen Praxis eingesetzten Gasen, Schmier-, Reinigungs- und Desinfektionsmitteln. Im Abschn. 9.3.1 wird die Qualifizierung der Desinfektionsmittelwirkung aufgezeigt.

Kapitel 10 listet alphabetisch über 50 Familien von Mikroorganismen (Bakterien, Pilze und Hefen) auf, die häufig im Umgebungsmonitoring und als Kontaminanten identifiziert werden.

Am Ende des Buches finden sich ein umfangreiches Literaturverzeichnis sowie eine Zusammenstellung wichtiger Formeln, die in der pharmazeutischen Praxis oft Anwendung finden.