

labor&more

AppliChem
Revolution.



Von Wissenschaftlern für Wissbegierige
in der Chemie, der Biotechnologie und Pharmaforschung

1/09

Im Jahr des doppelten Darwinjubiläums ist unsere Redaktion einem völlig neuen Menschen auf der Spur. Es ist erstmals gelungen in einem streng geheimgehaltenen Labor am Fuß der mittleren Rocky-Mountains eine sensationelle Aufnahme machen zu können. Um sein Leben zu schützen müssen wir den Namen des Fotografen verschweigen. Der neue Mensch – oben Gorilla, unten mit schönen Beinen ausgestattet, die auch (welch sensationeller Erfolg der Forschung) keine Enthhaarungscreme mehr brauchen, verfügt über ein starkes Kommunikationstalent. Oben Mann und unten Frau – die Probleme der Geschlechterbenachteiligung sind mit diesem Züchtungserfolg vielleicht gelöst.

Wir bleiben dran.

ENTWISBLÖSST

ENT DECKT

Eigentlich war er ja nur ein Reisebegleiter. Er sollte sich ein paar Notizen machen und intelligent plaudern, damit der Kapitän standesgemäße Unterhaltung genießen kann. Das ging schief. Charles entdeckte plötzlich seine Wissbegier und weil die ihn nicht mehr loslies, entdeckten wir (als er erst Jahre später darüber publizierte), dass manches in den heiligen Büchern unstimmig ist. **Darüber streiten manche noch heute.**

„Wir sind, um es einmal so zu formulieren, eigentlich nur die Neandertaler von morgen.“

Hoimar von Ditfurth

Entspannt



Das waren unsere Vorfahren mit Sicherheit. Saubere üppig-grüne Wälder sind ein deutlich besserer Platz als staubige Savannen. Holzfäller waren weit und breit nicht in Sicht. Die Sprache beherrschten Sie noch nicht und so konnten Sie in den Wipfeln kein Wort darüber verlieren, dass ihre Kinder und Enkelkinder dereinst die Welt in eine Finanzkrise stürzen werden.

Die Affen sind unter uns.


succidia

Sicherheitswerkbank

Sicherheitswerkbank in Reinräumen



Abb 1 Arbeiten an einer Sicherheitswerkbank

Eine elementare Schutzeinrichtung

Thomas Hinrichs, Berner International GmbH

Sicherheitswerkbanken sind in vielen biotechnologischen und pharmazeutischen Laboratorien eine wichtige Schutzeinrichtung. Beim Umgang mit gefährlichen biologischen Arbeitsstoffen resp. Gefahrstoffen gilt es, den Menschen und die Umwelt mit Sicherheitswerkbanken zu schützen. Andererseits sind aseptische und partikelfreie Produktions- und Experimentierbedingungen ebenso von hoher Bedeutung [1–3]. Die nachfolgende Ausführung stellt den Stand der Technik, die Funktionsweise von Sicherheitswerkbanken sowie wichtige Varianten für den Einsatz in Reinräumen dar.

Einsatz in biotechnologischen und pharmazeutischen Laboratorien

Einschlägige Vorschriften auf europäischer und nationaler Ebene verpflichten zur Verwendung von Sicherheitswerkbanken (Abb 1) [4–19].

Der Arbeitgeber ist vor Aufnahme der Tätigkeiten dafür verantwortlich, eine Gefährdungsbeurteilung durchzuführen und erforderliche Schutzmaßnahmen zu treffen [20–21]. Eine häufige Sicherheitsmaßnahme ist die Verwendung von Sicherheitswerkbanken (SWB). Für Hersteller und Betreiber von SWB ist im Moment des Inverkehrbringens der Stand der Technik entscheidend. Dieser wird u. a. durch Richtlinien, Gesetze und Normen definiert [22–25]. Bei der aseptischen Herstellung von toxischen Parenteralia, den sog. CMR¹-Arzneimitteln, müssen Sicherheitswerkbanken für Zytostatika (SFZ) zum Einsatz kommen [26–30]. Beim Umgang mit biologischen Arbeitsstoffen infektiösen, toxischen oder allergenen Gefährdungspotentials sind mikrobiologische Sicherheitswerkbanken (MSW) der Klasse I, II oder III zu verwenden [31–33].

Schutzfunktionen

Die elementarsten Eigenschaften einer SWB sind die Schutzfunktionen in Form des Personen-, Produkt- und Verschleppungsschutzes. Der **Personenschutz** bzw. das Rückhaltevermögen an der Arbeitsöffnung ist die Eigenschaft einer SWB den Benutzer und die Umwelt vor biologischen Ar-

beitsstoffen und/oder Gefahrstoffen aus dem Arbeitsraum zu schützen. Der **Produktschutz** ist die Eigenschaft einer SWB, das im Arbeitsraum verwendete Produkt vor Kontaminationen aus der Umwelt bzw. Umgebung zu schützen. Der **Verschleppungsschutz** ist die Eigenschaft einer SWB, das im Arbeitsraum verwendete Produkt vor biologischen Arbeitsstoffen und/oder Gefahrstoffen aus dem Arbeitsraum zu schützen.

Strömungsmechanik

Die richtige Kombination von turbulenzarmer Verdrängungsströmung im Arbeitsraum und Lufteintrittsströmung in der Arbeitsöffnung (Abb. 2) gewährleistet in Verbindung mit der Filtrierung von Partikeln grundsätzlich die Schutzfunktionen. Strömungsmechanisch von hoher Bedeutung ist eine durchdachte Luftführung, d.h. rückströmungsfreie und optimale Abstimmung zwischen der Lufteintritts- und Verdrängungsströmung.

Ziel ist eine schnelle und sichere Beseitigung von Kontaminationen, ohne den Menschen, die Umwelt oder das Produkt zu gefährden. Der Hersteller einer SWB muss im Rahmen der Entwicklung die optimalen Strömungsverhältnisse ermitteln. Unter diesen Bedingungen sind die Schutzfunktionen mit der mikrobiologischen Methode (Abb. 3) bei der Typprüfung nachzuweisen.

Jede SWB hat bauartbedingt einen eigenen optimalen „Betriebspunkt“. Eine intensive Prüfung der Schutzfunktionen, insbesondere im Grenzbereich, ist äußerst bedeutsam. Die ermittelten Sollströmungsgeschwindigkeiten sind verbindlich in der Dokumentation festzuhalten [34–35]. Diese sind im Rahmen der Produktion durch den Hersteller sowie regelmäßig im Labor durch den Betreiber zu verifizieren. Ist die kinetische Energie der Verdrängungsströmung wesentlich größer als die der Lufteintrittsströmung, so kann der Personenschutz nicht mehr gewährleistet sein (Abb. 4, links). Ist dagegen die Lufteintrittsströmung beherrschender, muss der Produktschutz in Frage gestellt werden (Abb. 4, rechts).

Diese Wechselbeziehung ist eine bekannte Tatsache und sollte bei der Entwicklung angemessene Berücksichtigung finden [36]. In den USA ist seit vielen Jahren die Variation der Strömungsverhältnisse, das „Performance Envelope Testing“, normativ vorgeschrieben. [37]

Filtertechnik

Filter in SWB sind das sicherheitsrelevante Bauteil schlechthin. Die verbauten HEPA²-Filter müssen Kontaminationen sicher abscheiden und mindestens der Klasse H 14 entsprechen [38–39]. Die Filter sind so anzuordnen und zu dimensionieren, dass eine zuverlässige und beständige Funktion gewährleistet ist. Jedes Filterelement ist individuell auf evtl. Leckagen und Dichtsitze zu prüfen. [40–41] Mit einer durchdachten Anordnung der Filterelemente und Prüföffnungen muss eine rohluftseitige Aerosolbeaufschlagung und reinluftseitige Partikelmessung möglich sein. [42–43]

Alle HEPA-Filter, insbesondere die Hauptfilter unterhalb der Arbeitsfläche, sind gegen mechanische Beschädigungen und ungeeignete Belastungen zu sichern [44–45]. Bei der Verwendung von segmentierten oder perforierten Arbeitsplatten gilt es, verschüttete Flüssigkeiten so aufzufangen, dass diese nicht in den Hauptfilter tropfen können.

2- und 3-Filter-Systeme (Abb. 5) unterscheiden sich in der Anzahl der integrierten HEPA-Filter. Der grundsätzliche Aufbau und die Funktion sind sehr ähnlich. Der wesentliche Unterschied ist die zusätzliche HEPA-Filterstufe, das sog. Hauptfilter, welches sich i. d. R. direkt unterhalb der Arbeitsfläche befindet. Ein hohes Gefährdungspotential fordert nahezu immer den Einsatz von 3-Filter-Systemen [46]. Die Verwendung von 3-Filter-Systemen erhöht die Arbeitssicherheit in Laboratorien immens, insbesondere bei Tätigkeiten mit hohem oder sehr hohem Gefährdungspotential. [47]

Unmittelbare Filtrierung von Kontaminationen

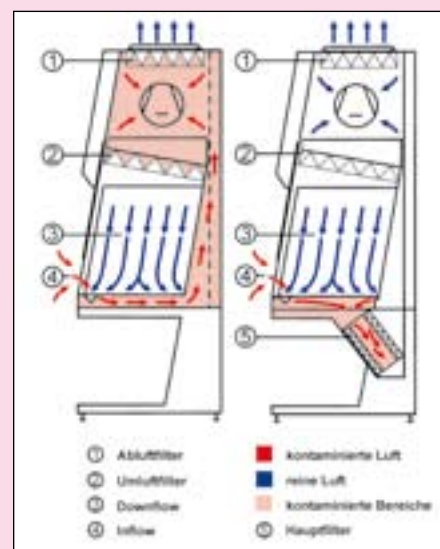
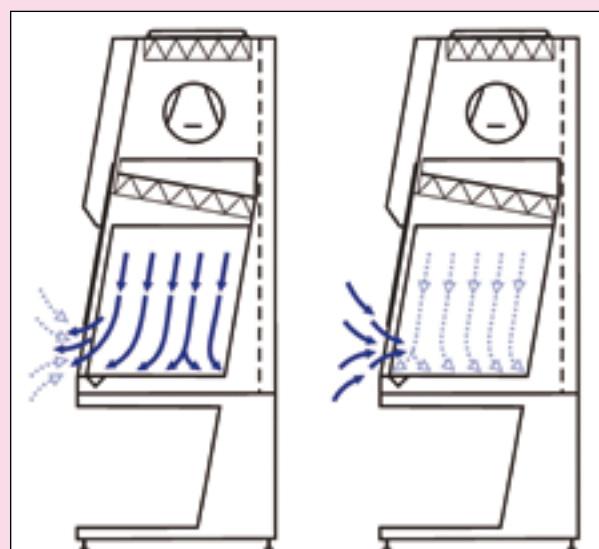
Ein wesentliches Argument für die Verwendung eines 3-Filter-Systems ist das Abscheiden partikelförmiger Kontaminationen direkt unterhalb der Arbeitsfläche. Das wichtig-

Abb. 2 Verdrängungs- und Lufteintrittsströmung im Rauchversuch.

Abb. 3 Teststand, mikrobiologische Prüfung des Personenschutzes.

Abb. 4 Wechselbeziehung Verdrängungs- und Lufteintrittsströmung.

Abb. 5 Aufbau, Funktionsprinzip und kontaminierte Bereiche einer SWB bei 2- und 3-Filter-Systemen.



änke

te sicherheitsrelevante Bauteil in Form des HEPA-Hauptfilters ist so nah wie irgend möglich an der potentiellen „Kontaminationsquelle“ – dem Arbeitsraum – angeordnet. D.h. das Ausmaß der kontaminierten Bereiche ist wesentlich geringer, als bei einem 2-Filter-System (Abb. 5). Alle potentiell kontaminierten Bereiche sind für eine Reinigung und Desinfektion zugänglich. Aufwendige und kostenintensive Wechsel der Um- und Abluftfilter können i. d. R. entfallen. In vielen Fällen kann auf die gefährliche Begasungen mit Formaldehyd zur Inaktivierung von biologischen Arbeitsstoffen verzichtet werden. Das HEPA-Hauptfilter scheidet mindestens 99,995% aller Partikel ab und somit werden die nachfolgenden Filter regelrecht unter partikelfreien Bedingungen betrieben [48].

DIN EN 12469 weist darauf hin, dass Luftkanäle, die kontaminierte Luft führen, so kurz wie möglich sein müssen [49]. Eine Anforderung, die nur beim Einsatz eines 3-Filter-Systems mit einer HEPA-Filterstufe direkt unterhalb der Arbeitsfläche konsequent umgesetzt werden kann [50].

Kontaminationsarmer Filterwechsel

Die Hauptfilterstufe ist Idealerweise kontaminationsarm zu wechseln. Ein kontaminationsarmer Filterwechsel ist definiert als eine segmentierte HEPA-Filterstufe, welche im laufenden Betrieb und somit beim Bestand des Personenschutzes gewechselt werden kann. Eine Alternative ist das in der Kerntechnik etablierte Oelmeyer-Verfahren [51], besser bekannt als „Sack-Wechsel-Technik“. Entscheidend ist, neben einem sicheren Wechsel, am Ende die Baugröße der einzelnen Filterelemente. [52–55]

In SWB kontaminierte Um- und Abluftfilter (Abb. 5, links) sind i. d. R. für einen sicheren Wechsel, Transport und anschließende Dekontamination völlig ungeeignet. Erfahrungsgemäß sind solche Filter bis zu 1,8 x 0,6 Meter groß. Neu entwickelte segmentierte Umluftfilter stellen hier eine echte Alternative dar. Die zu inaktivierenden Filterelemente aus einer HEPA-Hauptfilterstufe dürfen eine bestimmte Größe, gem. der Definition des kontaminationsarmen Filterwechsels, nicht überschreiten. Explizit ist aber keine maximale Größe festgelegt. Die Bestimmung, dass die Filterelemente in übliche Abfallentsorgungsbehälter (i. d. R. 60 bzw. 90 Liter Volumen) passen müssen, hilft hier.

Ein segmentiertes Hauptfilter besteht bei herkömmlichen Systemen aus bis zu 18 Keilfiltern oder bei innovativeren aus bis zu 9 kompakten Patronenfiltern (Abb. 6). Prinzipiell gilt: je kleiner das Filterelement, desto besser. Die beschriebenen HEPA-Patronenfilter passen für eine thermische und/oder chemische Dekontamination in viele kleine Laborautoklaven, Desinfektions- und Abfallentsorgungsbehälter. [56]

Ergonomie

Die ergonomische Gestaltung vom „Mensch-Maschine-System“ ist präventiver Arbeitsschutz. Oberstes Ziel ist es, das Wohlbefinden des Menschen und die Leistung des Gesamtsystems zu optimieren. Für Maschinenarbeitsplätze sind bereits umfangreiche anthropometrische Anforderungen vorhanden, welche im Rahmen der Konstruktion einer SWB zu berücksichtigen sind [57]. Elementar ist die Anpassung der SWB an verschiedene Körpergrößen und -haltungen. Speziell SWB mit 3-Filter-System müssen ausreichend Beinfreiheit bieten um verschiedene Sitzpositionen einnehmen zu können. (Abb. 7) Ein höhverstellbares Untergestell der SWB er-

möglicht nicht nur den Wechsel zwischen sitzender und stehender Arbeitsposition, sondern auch die Anpassung an verschiedene Körpergrößen (Abb. 8) [58].

EDV-gestütztes Arbeiten

Viele Anwender von SFZ arbeiten heute mit EDV gestützten Systemen (z.B. Cypro, cato[®]), um den Arzneimittelherstellungsprozess sicher zu gestalten. Alle notwendigen Komponenten, wie etwa Bildschirm, Schnittstelle(n), Kabel, PC, ggf. Waage und Tastatur sind so zu integrieren, dass die sichere Funktion der SWB gewährleistet ist. Wichtige Informationen sollten im Bereich des Blickfeldes vorhanden, Tastaturen, Waage und Schnittstellen leicht erreichbar sein (s. Abb. 9).

Prüfung

Nur eine regelmäßig geprüfte SWB bietet optimale Funktion und Schutz [59]. Die durchzuführenden Prüfungen liegen je nach Prüfungsart in der Verantwortung des Herstellers oder Betreibers. Grundlage der Leistungsprüfungen ist der Stand der Technik, d. h. DIN 12980, DIN EN 12469 und detaillierte Herstellerangaben (technische Dokumentation etc.).

Arbeitsschutzgeräte sind regelmäßig einer Leistungsprüfung zu unterziehen, d. h. mindestens jährlich. Bei einem erhöhten Gefährdungspotential, gem. Gefährdungsbeurteilung bzw. spezifischen Herstellerempfehlungen, in entsprechender kürzeren Intervallen.

Die Prüfungen sind unter Sollwertbedingungen bzgl. der einzuhaltenden Strömungsgeschwindigkeiten mit kalibrierten Messmitteln durchzuführen. Alle verwendeten Messmittel sind eindeutig im Prüfprotokoll zu dokumentieren. Es ist sicherzustellen, dass die Prüfung durch Personen mit der notwendigen Fachkunde, d. h. autorisierte Servicetechniker, erfolgt. Alle durchgeführten Prüfungen sind reproduzierbar in einem Prüfprotokoll und im Gerätebuch zu dokumentieren [60].

Reinraum

Im Arbeitsraum einer SWB ist i. d. R. die Reinheitsklasse A resp. ISO 5 vorhanden. [61–62] Dies ist insbesondere für die aseptische Arzneimittelherstellung elementar. Inhaber einer Herstellungserlaubnis nach §13 AMG müssen über geeignete Räume und Einrichtungen für die beabsichtigte Herstellung verfügen [63]. SWB, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden und für die Arzneimittelqualität von entscheidender Bedeutung sind, müssen auf ihre Eignung geprüft werden [64]. Dies geschieht durch Qualifizierung und Validierung [65]. Mit einer Risikoanalyse und anschließender Bewertung gilt es den Validierungsumfang festzulegen.

Die Dokumentation hat im Rahmen der GMPgerechten Herstellung von Arzneimitteln eine sehr hohen Stellenwert. Alle relevanten Daten und Informationen sind gem. EG-GMP-Leitfaden Anhang 15 umfassend und reproduzierbar zu dokumentieren:

- ▶ Validierungsmasterplan (VMP)
- ▶ Design Qualification (DQ)
- ▶ Installation Qualification (IQ)
- ▶ Operational Qualification (OQ)
- ▶ Performance Qualification (PQ)

Hierzu zählen z.B. die Bestimmung der Partikelreinheitsklasse im Arbeitsraum und die mikrobiologische Untersuchungen von Oberflächen und Zonen bis zum kontinuier-



Dipl.-Ing. Thomas Hinrichs

- Studium Bioingenieurwesen, Fachrichtung Medizintechnik, FH-Hamburg
 - 1995-2000 Sachverständiger beim TÜV Nord e.V. und TÜV Süddeutschland, Abt. Biotechnologische Sicherheit
 - Seit 2000 Leiter Marketing BERNER INTERNATIONAL GMBH
- Mitglied in folgenden Gremien resp. Organisationen:**
- DIN 12980: Sicherheitswerkbänke für Zytostatika
 - DIN EN 12469: Mikrobiologische Sicherheitswerkbänke
 - BG-Chemie Arbeitskreis „Sichere Biotechnologie, Merkblatt B 011: Sicheres Arbeiten an MSW“
 - Expertenkreis Labortechnik (ELATEC) für das Bundesministerium für Arbeit und Soziales
 - VDI 2083 Blatt 16: „Reinraumtechnik – Abgetrennte reine Umgebungen (Isolatoren, Mini-Environments, Reinraummodule) – Wirksamkeit und Zertifizierung“
 - DGOP – Deutsche Gesellschaft für Onkologische Pharmazie e.V.
 - ESOP – European Society of Oncology Pharmacy
 - EBSA – European BioSafety Association

lichem Partikelmonitoring im Arbeitsraum. Moderne SWB bieten hierfür die Möglichkeit zum Anschluss einer mobilen bzw. festen isokinetischen Probenahmesonde im Arbeitsraum (Abb. 9). Die Laminarität der Verdrängungsströmung in Reinraum der Klasse „A“ ist durch validierte Methoden nachzuweisen (Abb. 2).

Alle technischen Parameter und Bedingungen der Arzneimittelherstellung sollten kontinuierlich dokumentiert werden. Moderne Software Systeme, wie die **BFM – BERNER FlowSafe® Monitoring** Software, gewährleisten die vollständige Überwachung, Visualisierung und Archivierung aller relevanten Daten von SWB. Hierzu gehören z.B. Strömungsgeschwindigkeiten, Temperatur und Feuchte, Filterstatus, durchgeführte Servicearbeiten, detaillierte Fehlerprotokolle sowie das Überschreiten individuell gesetzter Warn- und Grenzwerte. Für eine lückenlose Dokumentation des gesamten Herstellungsprozesses in SWB.

Literaturverzeichnis und weitere Informationen unter www.berner-international.de

→ t.hinrichs@berner-international.de

Erleben Sie innovative Sicherheitswerkbänke, Live!

REINRAUM-LOUNGE • 17.-19.03.2009 in D-Karlsruhe
Messe Karlsruhe, Stand F6.3 • www.reinraum-lounge.com

14. Kongress der European Association of Hospital Pharmacists
Palacio de Congressos de Catalunya, Stand B4
25.-27.03.2009 in E-Barcelona – www.eahp.eu

¹ Cancerogen, Mutagen, Reproduktionstoxisch: U. a. Zytostatika, Virusstatika
² High Efficiency Particulate Air

Abb. 6 Herkömmliche Keilfilter im Vergleich zu Patronenfilter aus HEPA-Hauptfilterstufen.

Abb. 7 Abwechslungsreiche Sitzhaltung durch vorgebeugte, senkrechte oder zurückgelehnte Sitzposition und maximale Beinfreiheit.

Abb. 8 Höhenverstellbares Untergestell: von einer niedrigen Sitzposition bis zur höchsten Stehposition ist alles möglich.

Abb. 9 EDV-gestützte Herstellung von Arzneimitteln.



- [1] EU-GMP-Leitfaden der guten Herstellungspraxis; Annex 1; Bundesministerium für Gesundheit, Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung vom 12. März 2008; BAnz. S.1217, 03.2009
- [2] DIN EN ISO 14644-1: Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche – Teil 1: Klassifizierung der Luftreinheit; Gemeinschaftsausschuss Reinraumtechnik (GAA-RR) im DIN und VDI; Beuth Verlag GmbH; Berlin; 07.1999
- [3] VDI 2083 Blatt 1: Reinraumtechnik – Partikelreinheitsklassen in der Luft; Gemeinschaftsausschuss Reinraumtechnik (GAA-RR) im DIN und VDI-Gesellschaft Technischer Gebäudeausrüstung (VDI-TGA); Beuth Verlag GmbH; Berlin; 05.2005
- [4] Arbeitnehmerschutzrichtlinie 2000/54/EG: Schutz der Arbeitnehmer gegen Gefährdung durch biologische Arbeitsstoffe bei der Arbeit; Europäisches Parlament und der Rat der europäischen Union; Amtsblatt Nr. L 262 vom 17.10.2000, S. 21-45; Brüssel; 09.2000
- [5] Systemrichtlinie 90/219/EWG: Anwendung genetisch veränderter Mikroorganismen in geschlossenen Systemen; Rat der europäischen Gemeinschaft Amtsblatt Nr. L 117 vom 08.05.1990, S. 1–14; Brüssel; 04.1990
- [6] DIN EN 12128: Biotechnik - Laboratorien für Forschung, Entwicklung und Analyse - Sicherheitsstufen mikrobiologischer Laboratorien, Gefahrenbereich, Räumlichkeiten und technische Sicherheitsanforderungen; Normenausschuss Medizin (NAMed), Gemeinschaftsausschuss NAL-BT-UA 1/NAMed E6 im DIN; Beuth Verlag GmbH; Berlin; 05.1998
- [7] Biostoffverordnung (BioStoffV): Verordnung über Sicherheit und Gesundheitsschutz bei Tätigkeiten mit biologische Arbeitsstoffen; Bundesregierung mit der Zustimmung des Bundesrates; Bundesgesetzblatt Teil I vom 27.01.1999, S. 50, zuletzt geändert durch Art. 8 V v. 23.12.2004, S. 3758; Berlin; 04.1999
- [8] Gentechnikgesetz (GenTG): Gesetz zur Regelung der Gentechnik; Bundestag mit der Zustimmung des Bundesrates; Bundesgesetzblatt Teil 1, Neugefasst durch Bek. vom 16.12.1993, S. 2066, zuletzt geändert durch Art. 1 G v. 1.04.2008, S. 534; Berlin; 06.1990
- [9] Gentechnik-Sicherheitsverordnung (GenTSV): Verordnung über die Sicherheitsstufen und Sicherheitsmaßnahmen bei gentechnische Arbeiten in gentechnischen Anlagen; Bundesgesetzblatt Teil I, Neugefasst durch Bek. v. 14.03.1995, S. 297, zuletzt geändert durch Art. 13 V vom 23.12.2004, S. 3758; Berlin; 11.1990
- [10] TRBA 100: Schutzmaßnahmen für gezielte und nicht gezielte Tätigkeiten mit biologischen Arbeitsstoffen in Laboratorien Ausschuss für biologische Arbeitsstoffe (ABAS); Berlin; 04.2007
- [11] Beschluss 603: Schutzmaßnahmen bei Tätigkeiten mit Transmissibler Spongiformer Enzephalopathie (TSE) assoziierten Agenzien in TSE Laboratorien; Ausschuss für biologische Arbeitsstoffe (ABAS); BArbBl. 3-2003; Berlin; 03.2003
- [12] B 011 bzw. BGI 863: Merkblatt „Sicheres Arbeiten an mikrobiologischen Sicherheitswerkbänken“ Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie (BG Chemie); Jedermann Verlag; Heidelberg; 09.2004
- [13] Stoffrichtlinie 67/548/EWG: Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften für die Einstufung, Verpackung und Kennzeichnung gefährlicher Stoffe Rat der europäischen Wirtschaftsgemeinschaft; Amtsblatt Nr. L 196 vom 16.08.1967, S. 1–98; Brüssel; 06.1967
- [14] Informationsrichtlinie 2001/60/EG: Anpassung der Richtlinie 1999/45/EG des zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten für die Einstufung, Verpackung und Kennzeichnung gefährlicher Zubereitungen an den technischen Fortschritt; Die Kommission der europäischen Gemeinschaft; Amtsblatt Nr. L 226 vom 22.08.2001 S. 5–6; Brüssel; 08.2001
- [15] Arbeitsschutzrahmenrichtlinie 89/391/EWG: Mindestvorschriften für die Sicherheits- und/oder Gesundheitsschutzkennzeichnung am Arbeitsplatz; Amtsblatt Nr. L 183 vom 29.6.1989, S. 1-8; Brüssel; 06.1989
- [16] Chemikaliengesetz (ChemG): Gesetz zum Schutz vor gefährlichen Stoffen; Bundesgesetzblatt Teil I vom 16.09.1980, S. 1718, Neugefasst durch Bek. v. 20.06.2002, S. 2090, zuletzt geändert durch Art. 12 G v. 22.08.2006, S. 197; Berlin; 09.1980
- [17] Gefahrstoffverordnung (GefStoffV): Verordnung zum Schutz vor gefährlichen Stoffen; Bundesministerium für Wirtschaft und Arbeit, Ausschuss für Gefahrstoffe; Bundesgesetzblatt Teil I vom 23.12.2004, S. 3758, 3759, Geändert durch Art. 2 V v. 11.07.2006, S. 1575; Berlin; 12.2004

- [18] Technische Richtlinie für Gefahrstoffe (TRGS) 525: Umgang mit Gefahrstoffen in Einrichtungen zur humanmedizinischen Versorgung; Ausschuss für Gefahrstoffe; Berlin; 05.1998
- [19] M 620: Merkblatt „Sichere Handhabung von Zytostatika“; Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege; Hamburg; 04.2008
- [20] Arbeitsschutzgesetz (ArbSchG): Gesetz über die Durchführung von Maßnahmen des Arbeitsschutzes zur Verbesserung der Sicherheit und des Gesundheitsschutzes der Beschäftigten bei der Arbeit; Bundesgesetzblatt Teil I vom 21.08.1996, S. 1246, Zuletzt geändert durch Art. 11 Nr. 20 G v. 30. 07.2004, S. 1950; Berlin; 08.1996
- [21] Halsen, G., Krämer, I.; Umgang mit Zytostatika: Gefährdungsbeurteilung – kein Problem?!; Krankenhauspharmazie, 25. Jahrgang, Nr. 2; Deutscher Apotheker Verlag; Stuttgart; 2004
- [22] GefStoffV, §3 (10); a. a. O. [17]
- [23] BioStoffV, §10 (8) (9); a. a. O. [7]
- [24] Gentechnikgesetz, § 6 (1) (2); a. a. O. [8]
- [25] Kaup, C.; Der Stand der Technik – Eine Basis für den Erfolg; TAB – Technik am Bau; Bauverlag BV GmbH; Gütersloh; 01.2004
- [26] Normenausschuss Laborgeräte und Laboreinrichtungen (FNLA) im DIN Deutsches Institut für Normung e.V.; DIN 12980: Laboreinrichtungen – Sicherheitswerkbänke für Zytostatika; Beuth Verlag GmbH; Berlin; 06.2005
- [27] Janowitz, A.; Sicherheitswerkbänke für Zytostatika – ein wichtiges Schutzinstrument im Gesundheitswesen; KAN Brief; St. Augustin; 01.2005
- [28] Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA); Leitlinie zur Qualitätssicherung - Aseptische Herstellung und Prüfung applikationsfertiger Parenteralia mit toxischem Potenzial; www.abda.de; Berlin; 11.2008
- [29] Arbeitsgemeinschaft der Obersten Landesgesundheitsbehörden (AOLG); Bundesrichtlinie zur Herstellung applikationsfertiger Zytostatikallösungen in Apotheken; Bundesgesundheitsblatt; Berlin; 09.1998
- [30] Ausschuss für Arzneimittelherstellung und Analytik ADKA e.V.; ADKA-Leitlinie: Aseptische Herstellung und Prüfung applikationsfertiger Parenteralia; Krankenhauspharmazie; Deutscher Apotheker Verlag; Stuttgart; 24. Jahrgang, Heft 6, 06.2003
- [31] Normenausschuss Lebensmittel und landwirtschaftliche Produkte (NAL) im DIN Deutsches Institut für Normung e.V., Normenausschuss Laborgeräte und Laboreinrichtungen (FNLa) im DIN. Normenausschuss Medizin (NAMed) im DIN; DIN EN 12469: Biotechnik - Leistungskriterien für mikrobiologische Sicherheitswerkbänke; Beuth Verlag GmbH; Berlin; 09.2000
- [32] Hinrichs, T.: Laborarbeitssicherheit – Mikrobiologische Sicherheitswerkbänke: Anwendung, Unterschiede und Problemzonen; LABO; Hoppenstedt Bonnier Zeitschriften GmbH; Darmstadt; 05.1998
- [33] Hinrichs, T.; Sicherheitswerkbänke: Sicher, innovativ und zukunftsweisend; GIT Labor-Fachzeitschrift; GIT-Verlag; Darmstadt; 01.2003
- [34] DIN 12980; Abschnitt 19.1; a. a. O. [26]
- [35] DIN EN 12469; Abschnitt 9; a. a. O. [31]
- [36] Jones, R., Stuart, D., et al.; The effects of changing intake and supply air flow on biological safety cabinet performance; Appl. Occup. Environ. Hyg. 5(6); 06.1990
- [37] NSF/ANSI 49 - 2002, Class II (Laminar Flow) biosafety cabinetry; NSF 49 National Sanitation Foundation (NSF) Joint Committee on Biohazard Cabinetry and NSF Council of Public Health Consultants; Ann Arbor, Michigan; 03.2002
- [38] DIN EN 1822-1: Schwebstofffilter (HEPA und ULPA), Teil 1: Klassifikation, Leistungsprüfung, Kennzeichnung; Normenausschuss Maschinenbau (NAM) im DIN Deutsches Institut für Normung e.V.; Beuth Verlag GmbH; Berlin; 07.1998

- [39] DIN EN 13091: Biotechnik - Leistungskriterien für Filterelemente und Filtrationseinrichtungen; Arbeitssausschuß „Biotechnik“ des Normenausschusses Lebensmittel und landwirtschaftliche Produkte (NAL) im DIN Deutsches Institut für Normung e.V.; Beuth Verlag GmbH; Berlin; 02.2000
- [40] Hinrichs, T.; a. a. O. [33]
- [41] Hinrichs, T.; Neue DIN 12980: GMP-gerechte Herstellung von Zytostatika und anderen hochwirksamen Substanzen; GIT ReinRaumTechnik; GIT-Verlag; Darmstadt; 01.2004
- [42] Gemeinschaftsausschuss Reinraumtechnik (GAA-RR) im DIN und VDI; DIN EN ISO 14644-3: Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche – Teil 3: Prüfverfahren; Beuth Verlag GmbH; Berlin; 03.2006
- [43] VDI 2083 Blatt 3: Reinraumtechnik – Messtechnik in der Reinraumtechnik; Gemeinschaftsausschuss Reinraumtechnik (GAA-RR) im DIN und VDI-Gesellschaft Technischer Gebäudeausrüstung (VDI-TGA); Beuth Verlag GmbH; Berlin; 07.2005
- [44] Hinrichs, T.; a. a. O. [41]
- [45] Hinrichs, T.; a. a. O. [33]
- [46] Hinrichs, T.; Schutz für Mensch, Umwelt und Produkt – Sicherheitswerkbänke in Hochsicherheits-Laboratorien; GIT Labor-Fachzeitschrift; GIT-Verlag; 50. Jahrgang; S. 1123-1125; Darmstadt; 12.2006
- [47] Hinrichs, T.; Wir wollen gehegt und gepflegt werden - Sicherheitswerkbänke in Hochsicherheitslaboratorien; labor&more; Succidia Verlag; S.70-71 , Darmstadt; 04.2007
- [48] Hinrichs, T.; a. a. O. [41]
- [49] DIN EN 12469: 7.5 Filteranlagen für Zu- und Abluft; a. a. O. [31]
- [50] BGI 863; a. a. O. [12]
- [51] Ohlmeyer, M., Strolz, W.; Schwebstoff-Filteranlagen für die Abluft aus kerntechnischen Einrichtungen; Kerntechnik 15 (1973) Nr. 9, 416-423; Carl Hanser Verlag; München; 1973
- [52] DIN 12980: 9.4 Filterwechsel; a. a. O. [27]
- [53] BGI 863: 9.1 Austausch von Filtern; a. a. O. [13]
- [54] TRGS 525: 5.3.2 Technische Schutzmaßnahmen bei der Zubereitung von CMR-Arzneimitteln; a. a. O. [19]
- [55] M620: 5.1 Zubereitungen; a. a. O. [20]
- [56] Hinrichs, T.; „Sicherheitswerkbänke: Sicherer Umgang mit biologischen Arbeitsstoffen und Gefahrstoffen“; Schweizerische Gesellschaft für Reinraumtechnik; CCR-Contamination Control Report; S. 9-13; 01.2007
- [57] E DIN EN ISO 14738: Sicherheit von Maschinen - Anthropometrische Anforderungen an die Gestaltung von Maschinenarbeitsplätzen (ISO/DIS 14738:1997); Deutsche Fassung prEN ISO 14738; Beuth Verlag; Berlin; 03.1998
- [58] Hinrichs, T.; „Sicher und gesund – Ergonomische Sicherheitswerkbänke“; labor&more; Succidia Verlag; S. 66-68 , Darmstadt; 03.2008
- [59] Hinrichs, T.; Periodische Prüfung von mikrobiologischen Sicherheitswerkbänken; Bioforum; GIT-Verlag; 20. Jahrgang; S. 96-100; Darmstadt; 03.1997
- [60] Hinrichs, T.; Service bei Sicherheitswerkbänken: Erhebliches Sachkundedefizit; GIT Labor-Fachzeitschrift; GIT-Verlag; S. 284-286; Darmstadt; 03.1999
- [61] EU-GMP Leitfaden; Annex 1; a. a. O. [1]
- [62] DIN EN ISO 14644-3; a. a. O. [42]
- [63] Arzneimittelgesetz (AMG); Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln; Neufassung 12.2005; I 3394; zuletzt geändert durch Art. 9 Abs. 1 G v. 23.11.2007; I 2631
- [64] Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV); 3. November 2006; BGBl. I S. 2523; geändert durch Artikel 1 der Verordnung vom 26. März 2008; BGBl. I; S. 521

- [65] EU-GMP Leitfaden zur guten Herstellungspraxis; Annex 15; Qualifizierung und Validierung; Europäische Kommission, Brüssel; 09.2001

Glossar

a. a. O.: Am anderen Ort

Dokumente und weitere Informationen

- Normen: www.beuth.de
- EU Richtlinien: www.europa.eu
- Gesetze und Verordnungen: <http://bundesrecht.juris.de>
- Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin: www.baua.de
- Sicherheitswerkbänke: www.berner-international.de