

Umgang mit Gefahrstoffen aus Sicht eines pharmazeutischen Auftragsherstellers

Arnim Laicher

Temmler Werke GmbH, München

Korrespondenz: Dr. Arnim Laicher, Temmler Werke GmbH, Postfach 801062, 81610 München (Germany);
e-mail: laicher.a@temmler.eu

Zusammenfassung

Empfehlungen der Berufsgenossenschaft zum Umgang mit Gefahrstoffen in der pharmazeutischen Industrie werden mit einer weiteren Konventionmethode verglichen. Bei der Einschätzung, ob mit einem Gefahrstoff unter Berücksichtigung der vorhandenen Betriebsmittel im Betrieb des Auftragnehmers umgegangen werden kann, gibt es eine Reihe von hilf-

reichen Informationen im Internet. Unter der Mitwirkung des Kunden findet eine abgestufte risikobasierte Entscheidungsfindung statt, um das Ausmaß der beim Umgang mit dem spezifischen Gefahrstoff herrschenden Gefahr zu ermitteln, zu beurteilen und ergänzende Schutzmaßnahmen festzulegen.

Key words

- Auftragshersteller
- Ergänzende Schutzmaßnahmen
- Gefährdungsermittlung
- Gefahrstoffverordnung
- Occupational Exposure Band
- Occupational Exposure Limit

Pharm. Ind. 70, Nr. 9, 1128–1134 (2008)

Abstract

Processing of Highly Active Compounds from the Contract Manufacturer's Point of View

Recommendations of the Accident Prevention & Insurance Association for working with highly active compounds in the pharmaceutical industry are compared with another conventional method. Concerning the judgement, if it is possi-

ble to work with a highly active compound at the site of the contract acceptor taking in mind the available equipment, the internet gives helpful information. With the collaboration of the contract giver a risk-based decision is made, to identify any potential health and safety hazards, when working with the compound and to define additional safety measures.

1. Generelle Aspekte zum Umgang mit Gefahrstoffen

Gefahrstoffe im Sinne der Gefahrstoffverordnung (GefStoffV) und des Chemikaliengesetzes sind u. a. (gefährliche) Stoffe und Zubereitungen, die chronisch schädigende Eigenschaften besitzen. Das derzeitige Umfeld zum Umgang mit Gefahrstoffen ist international nicht harmonisiert. Bei der Einschätzung des unternehmerischen Risikos sind GMP-Aspekte, Aspekte der Arbeitssicherheit, des Umweltschutzes, aber auch mögliche Haftungen und Kostenaspekte (laufende Überwachungskosten im Vergleich zu einmaligen Investitionen) zu berücksichtigen. GMP-Anforderungen und Arbeitssicherheits- bzw. Umweltaanforderungen sollten gemeinsam

betrachtet werden. Ein Null-Risiko ist wissenschaftlich nicht erreichbar; es gilt immer, das akzeptable Risiko zu erreichen. Um die erforderlichen Kontrollsysteme zu bestimmen, sollten Risikobewertungen wissenschaftlich nachvollziehbare Argumentationen liefern.

2. Pharmazeutische Gefahrstoffe

Pharmazeutische Produkte können solche Wirkstoffe beinhalten, die

- zur Krebstherapie eingesetzt werden,
- biotechnologisch hergestellt werden,
- zur Klasse der Hormone gehören oder
- antivirale Eigenschaften haben.

Klassische, am Tier ermittelte Toxizitätsdaten lassen oft kein Korrelat zu den Wirkungen dieser Substanzen beim Menschen zu. Viele pharmazeutische Wirkstoffe zur Behandlung von Krebserkrankungen binden an die DNA oder zerstören diese (z. B. alkylierende Substanzen). Antineoplastische Wirkstoffe, einige antivirale Wirkstoffe, Antibiotika oder biotechnologisch hergestellte Substanzen können das körperliche Zellwachstum oder die DNA-Synthese beeinflussen. Nichtselektive Eigenschaften dieser Stoffe stören das Zellwachstum und die Funktion von gesunden und erkrankten Zellen. Dadurch kann die Gesundheit von gesunden Mitarbeitern, die mit den Substanzen umgehen, geschädigt werden. Der Arbeitgeber hat das Ausmaß der beim Umgang mit Gefahrstoffen herrschenden Gefahren zu ermitteln, zu beurteilen und ergänzende Schutzmaßnahmen festzulegen. Das Tragen von belastender persönlicher Schutzausrüstung als ständige Maßnahme anstelle von technischen oder organisatorischen Maßnahmen ist nicht zugelassen.

3. GMP-Anforderungen EU

„EUDRALEX, Volume 4 – Medicinal Products for Human and Veterinary Use“ fordert in „Good Manufacturing Practice Part I – Basic Requirements for Medicinal Products“ im Kapitel 3.6 „Produktionsbereiche“ und im Kapitel 5.18 die Vermeidung der Cross-Kontamination:

„Um das Risiko schwerwiegender gesundheitlicher Schäden durch Cross-Kontamination zu vermeiden, sind bestimmte pharmazeutische Produkte in speziell dafür vorgesehenen Betriebsteilen oder im Containment herzustellen. Dies betrifft stark sensibilisierende Substanzen (z. B. Penizilline) und gewisse biologische Produkte (die aus lebenden Zellen gewonnen werden). Die Herstellung gewisser weiterer Produkte, die Hormone, gewisse zytotoxische Substanzen und andere hochaktive Wirkstoffe enthalten, sollte nicht in den gleichen Räumlichkeiten stattfinden, in denen auch unproblematische Produkte hergestellt werden. Ausnahmsweise können solche Produkte in Kampagnen hergestellt werden, sofern gewisse Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden und entsprechende Validierungen durchgeführt werden.“

Als grundlegende Anforderungen an die Kampagnenproduktion sollen gemäß einem Papier der EMEA (EMA/152688/04 Concept Paper dealing with the need for updated GMP guidance concerning dedicated manufacturing facilities in the manufacture of certain medicinal products, 2005) neben einer ausreichenden Reinigungsvalidierung in Abhängigkeit der Ergebnisse der Risikobeurteilung prozessspezifische GMP-Bedingungen beispielsweise beinhalten

- eine Beprobung der Luftabsaugung zum Nachweis von Produkt,
- den Austausch der Abluftfilter,
- die Abschätzung der Abfallströme und des Einflusses auf die Umwelt,
- Desinfektion,
- separate Wäsche der Kleidung von Bedienpersonal,

- eine Überprüfung auf Kontamination im äußeren Umfeld,
- eine entsprechend gründliche Schulung von Bedienpersonal

Gemäß Publikation der EMEA vom 9. Januar 2008 (Doc. Ref.Doc.EMA/INS/GMP/ 4529/2008) erarbeitet zur Zeit eine GMP-GDP-Inspektorengruppe erweiterte Vorschläge zu denjenigen Substanzen, die in speziellen Räumlichkeiten verarbeitet werden sollen. Das Ergebnis soll der EU-Kommission Ende 2008/Anfang 2009 zur öffentlichen Diskussion unterbreitet werden.

4. GMP-Anforderungen der FDA

Die FDA schlug 1996 vor, dass ähnliche Vorkehrungen, wie sie zur Herstellung Penizillin-haltiger Produkte erforderlich sind, auch für die Herstellung von Cephalosporin-haltigen Produkten, zytotoxischen Produkten und Krebsmitteln gelten sollen.

Mittlerweile wird davon ausgegangen, dass alle Zytostatika Krebsmittel sind, alle Krebsmittel umgekehrt zytostatische Eigenschaften haben und daher in speziellen, nur dafür vorgesehenen Produktionsräumen oder im Containment herzustellen sind.

Das „Guidance Manual Program 7356.002, Drug Manufacturing Inspections“ der FDA aus dem Jahr 2002 führt zu Prüfungen hinsichtlich möglicher Cross-Kontamination bei FDA-Inspektionen aus:

- *“facility layout and air handling systems for prevention of cross-contamination (e. g. penicillin, beta-lactams, steroids, hormones, cytotoxics, etc.)*
- *specifically designed areas for the manufacturing operations performed by the firm to prevent contamination or mix-ups*
- *contamination with filth, objectionable microorganisms, toxic chemicals or other drug chemicals ...”*

5. GefStoffV und Konventionenmethode

Die GefStoffV (2005) hat als Kernelemente die Gefährdungsbeurteilung und darauf aufbauend die Festlegung der Schutzmaßnahmen für Tätigkeiten mit Stoffen mit toxischen Eigenschaften nach einem Schutzstufenkonzept. Die Einteilung in eine der vier Schutzstufen erfolgt anhand der Einstufung der verwendeten Stoffe und dem Grad der aufgrund der Tätigkeit zu erwartenden Exposition der Beschäftigten. Die Schutzmaßnahmen zu den Schutzstufen bauen dabei sukzessive aufeinander auf. Bei Zuordnung einer höheren Schutzstufe sind die notwendigen Schutzmaßnahmen zusätzlich zu denen der niedrigeren Schutzstufen zu treffen. Voraussetzung für die Festlegung der Schutzmaßnahmen ist eine korrekte Gefährdungsbeurteilung. Sofern Tätigkeiten mit Gefahrstoffen durchgeführt werden, für die kein Arbeitsplatzgrenzwert vorliegt, kann der Arbeitgeber die Wirksamkeit der getroffenen Schutzmaßnahmen durch geeignete Beurteilungsmethoden nachweisen.

Gruppe	Gefährdungspotential	Staubrichtwert in der Luft am Arbeitsplatz bzw. OEL ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Toxische Eigenschaften	Maßnahmen gemäß dem Merkblatt M057 („Sicherer Umgang mit Gefahrstoffen in der pharmazeutischen Industrie“) der BG Chemie
G 1 OEB 1	sehr gering	> 1000	– Gesundheitsgefahr nur bei Aufnahme großer Mengen – keine Kennzeichnungspflicht nach GefStoffV – usw.	– Systemabgrenzung durch Luftströmung, lokale Absaugung, Abzüge mit horizontaler Absaugung
G 2 OEB 2	gering	100 – 1000	– gesundheitsschädlich – reizend – usw.	– Systemabgrenzung durch Luftströmung, Laminar-Flow / Down- / Cross-Flow-Systeme
G 3 OEB 3	mittel	10 – 100	– giftig – krebserzeugend, Kat. 2 – Mutagenität, Kat. 2 – Reproduktionstoxizität, Kat. 2 – usw.	– Systemabgrenzung durch Luftströmung, Down- / Cross-Flow-Systeme
G 4 OEB 4/5	hoch	< 10 (< 1 für OEB 5)	– sehr giftig – krebserzeugend, Kat. 1 – Mutagenität, Kat. 1 – Reproduktionstoxizität, Kat. 1 – usw.	– Systemabgrenzung durch Barrieren

Abb. 1: Ableitung von Maßnahmen aus den OEL- bzw. OEB-Werten mit Hilfe des Merkblatts M057 („Sicherer Umgang mit Gefahrstoffen in der pharmazeutischen Industrie“) der BG Chemie.

Zur Festlegung von ergänzenden Schutzmaßnahmen schlägt das Merkblatt M057 („Sicherer Umgang mit Gefahrstoffen in der pharmazeutischen Industrie“) der BG Chemie (1999) die Einteilung von Wirkstoffen in 4 Gruppen vor, deren Übergänge fließend sind und für die unterschiedliche Staubrichtwerte am Arbeitsplatz existieren. Unter Berücksichtigung der pharmakologischen Wirkung einerseits und eines auf betriebsinterne Verhältnisse abgestimmten Sicherheitsfaktors andererseits wird der pharmainterne Richtwert (PIR) ermittelt. Dabei wird zunächst durch Bewertung der toxikologischen, pharmakologischen und klinischen Unterlagen der NOEL (no observed effect level) bestimmt. Der PIR ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) ergibt sich dann wie folgt:

$$PIR = \frac{NOEL \text{ (mg/kg)}}{\text{Sicherheitsfaktor} \cdot \text{Volumen, das der Mitarbeiter in 8 h einatmet (m}^3\text{)}}$$

Der Sicherheitsfaktor wird innerbetrieblich definiert und gleicht die Unsicherheit der Datenlage aus. Seine Höhe hängt je nach Definition vom Speziesunterschied (Übertragung Tier auf Mensch), von der irreversiblen Wirkung (chronische Toxizität ...) und von weiteren Unsicherheitsfaktoren (z. B. unterschiedliche Aufnahmewege: Atemwege, Haut) ab.

Als weitere Konventionsmethode haben sich OEL- (Occupational Exposure Limit, $\mu\text{g}/\text{m}^3$) bzw. OEB- (Occupational Exposure Band) Angaben etabliert:

$$OEL = \frac{NOEL \text{ (mg/kg)} \cdot \text{Körpergewicht (kg)}}{\text{Unsicherheitsfaktor} \cdot \text{Volumen, das ein Mitarbeiter in 8 h einatmet (m}^3\text{)} \cdot \vartheta}$$

ϑ berücksichtigt z. B. Unterschiede in der Bioverfügbarkeit zwischen inhalativer Aufnahme und der Art der

Verabreichung, die den Daten zur NOEL-Bestimmung zugrunde liegt. S berücksichtigt mögliche kumulierte steady-state-Plasmakonzentrationen nach wiederholter Gabe. Als Unsicherheitsfaktor wird i. d. R. 100 angenommen. Die Festlegung erfolgt auch hier u. a. in Anlehnung an firmeninterne Gesichtspunkte.

Sofern OEL- bzw. OEB-Werte vorliegen, können aus diesen mit Hilfe des Merkblattes gemäß Abb. 1 Maßnahmen abgeleitet werden.

Da die korrekte Zuordnung einer Substanz zu einer Gruppe entsprechende pharmakologische, toxikologische und klinische Sachkunde voraussetzt, gibt es Dienstleister, die NOEL- und OEL- Bestimmungen vornehmen.

6. Hilfestellung/Information

Das „National Institut for Occupational Safety and Health“ in den USA (NIOSH) veröffentlicht eine Liste der Substanzen, die als gefährlich klassifiziert sind und gibt Empfehlungen zu Schutzmaßnahmen, die sich aber primär am Umgang im Krankenhaus orientieren (Auszug siehe Abb. 2). In Abb. 2 stehen die Zahlen unter „Source“ für Effekte betreffend:

- 1) Carcinogenicity
- 2) Teratogenicity or other developmental toxicity
- 3) Reproductive toxicity
- 4) Organ toxicity at low doses
- 5) Genotoxicity
- 6) Structure and toxicity profiles of new drugs that mimic existing drugs determined hazardous by the above criteria.

Drug	Source	AHFS Pharmacologic-Therapeutic Classification
Aldesleukin	4,5	10:00 Antineoplastic agents
Alemtuzumab	1,3,4,5	10:00 Antineoplastic agents
Alitretinoin	3,4,5	84:36 Miscellaneous skin and mucous membrane agents (Retinoid)
Altretamine	1,2,3,4,5	Not in AHFS (Antineoplastic agent)
Amsacrine	3,5	Not in AHFS (Antineoplastic agent)
Anastrozole	1,5	10:00 Antineoplastic agents
Arsenic trioxide	1,2,3,4,5	10:00 Antineoplastic agents
Asparaginase	1,2,3,4,5	10:00 Antineoplastic agents
Azacitidine	3,5	Not in AHFS (antineoplastic agent)
Azathioprine	2,3,5	92:00 Unclassified therapeutic agents (immunosuppressant)
Bacillus Calmette-Guerin	1,2,4	80:12 Vaccines
Bexarotene	2,3,4,5	10:00 Antineoplastic agents
Bicalutamide	1,5	10:00 Antineoplastic agents
Bleomycin	1,2,3,4,5	10:00 Antineoplastic agents
Busulfan	1,2,3,4,5	10:00 Antineoplastic agents
Capecitabine	1,2,3,4,5	10:00 Antineoplastic agents
Carboplatin	1,2,3,4,5	10:00 Antineoplastic agents
Carmustine	1,2,3,4,5	10:00 Antineoplastic agents
Cetorelix acetate	5	92:00 Unclassified therapeutic agents (GnRH antagonist)
Chlorambucil	1,2,3,4,5	10:00 Antineoplastic agents
Chloramphenicol	1,5	8:12 Antibiotics
Choriogonadotropin alfa	5	68:18 Gonadotropins
Cidofovir	3,5	8:18 Antivirals
Cisplatin	1,2,3,4,5	10:00 Antineoplastic agents
Cladribine	1,2,3,4,5	10:00 Antineoplastic agents
Colchicine	5	92:00 Unclassified therapeutic agents (mitotic inhibitor)
Cyclophosphamide	1,2,3,4,5	10:00 Antineoplastic agents
Cytarabine	1,2,3,4,5	10:00 Antineoplastic agents
Cyclosporin	1	92:00 Immunosuppressive agents
Dacarbazine	1,2,3,4,5	10:00 Antineoplastic agents
Dactinomycin	1,2,3,4,5	10:00 Antineoplastic agents
Daunorubicin HCl	1,2,3,4,5	10:00 Antineoplastic agents
Denileukin	3,4,5	10:00 Antineoplastic agents
Dienestrol	5	68:16.04 Estrogens
Diethylstilbestrol	5	Not in AHFS (nonsteroidal synthetic estrogen)
Dinoprostone	5	76:00 Oxytocics
Docetaxel	1,2,3,4,5	10:00 Antineoplastic agents
Doxorubicin	1,2,3,4,5	10:00 Antineoplastic agents
Dutasteride	5	92:00 Unclassified therapeutic agents (5-alpha reductase inhibitor)
Epirubicin	1,2,3,4,5	10:00 Antineoplastic agents
Ergonovine/methylergonovine	5	76:00 Oxytocics
Estradiol	1,5	68:16.04 Estrogens

Quelle: <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/2004-165d.html>

Abb. 2: Auszug aus der Liste der Substanzen, die als Gefahrstoffe behandelt werden sollten (NIOSH, 2004).

Active Ingredient	Example for the Product	Dose	Maximum Daily Dose	Minimum Therapeutic Dose	Toxicity LD ₅₀ (Rat Oral) or Repeated Dose NOEL mg/kg (Rat, Dog, etc.)	Solubility in Water	OEL (µg/m ³) If Available

Does the API belong to one of the following classes?

drugs used for cancer chemotherapy, antiviral therapy, as immunosuppressant or as hormone

highly sensitising materials (e.g. penicillins)

biological preparations (e.g. from live micro-organisms)

antibiotics

highly active drugs

carcinogenic or embryotoxic or genotoxic or irritant or allergenic drugs

Any more known toxicological effects:
(please fill in)

Mode of action – pharmacological mechanism:
(please fill in)

Is the product a medical device?

bioengineered drugs?

What kind of equipment is used?
(please fill in)

Please attach a Drug Safety Data Sheet

Abb. 3: Questionnaire for Handling New Drug Compounds (to be answered by customer) (Temmler Werke GmbH).

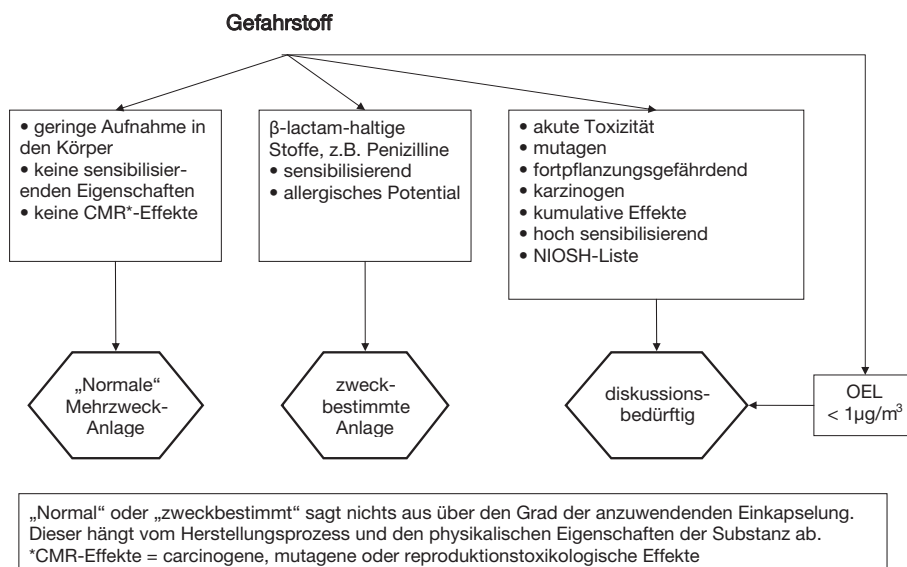


Abb. 4: „Grobabschätzung“ zum möglichen Umgang mit einem Wirkstoff (Temmler Werke GmbH).

Der American Hospital Formulary Service (AHFS) hat ein Klassifizierungssystem entworfen, innerhalb dessen Wirkstoffklassen Therapiegruppen zugeordnet werden (letzte Spalte in Abb. 2). Die Liste ist eine wertvolle Hilfestellung bei der Beurteilung von neuen Substanzen innerhalb der gleichen Therapieklasse.

7. Risikoanalyse und -management

Nach der Klassifikation (Stoffgruppen gemäß Merkblatt „Sicherer Umgang mit Gefahrstoffen in der pharmazeutischen Industrie“), ist folgendes zu tun:

- **Risikoanalyse**
 - Gefährdungsbeurteilung (Toxikologie)
 - Bewertung der Belastung am Arbeitsplatz

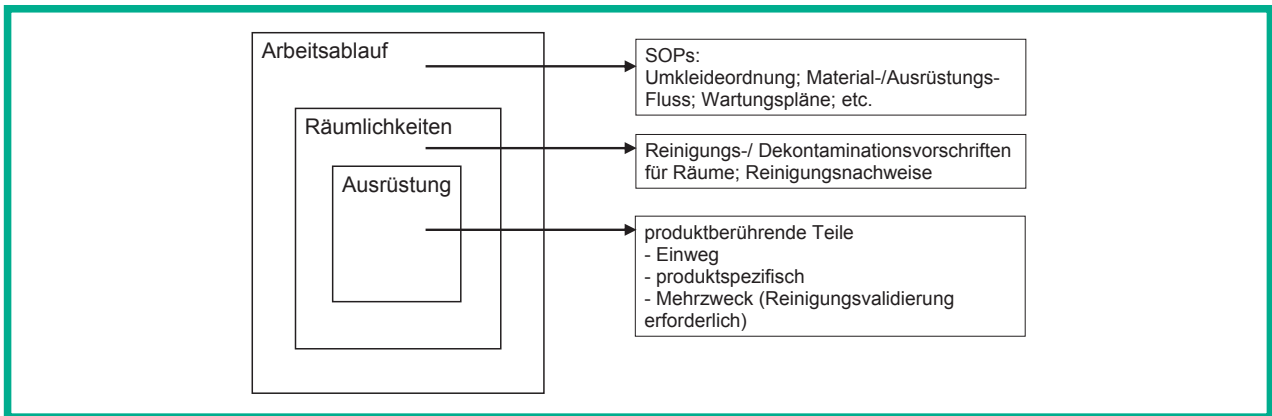


Abb. 6: Kontroll-Ebenen beim Umgang mit Substanzen (Temmler Werke GmbH).

8. Vorgehensweise beim Umgang mit Gefahrstoffen am Beispiel der Temmler Werke

Ein Kunde wird zunächst gebeten, den Fragebogen gemäß Abb. 3 auszufüllen. Danach findet eine grobe Einschätzung gemäß Abb. 4 statt. Das weitere Vorgehen hat sich an den Abläufen wie in Abb. 5 gezeigt zu orientieren.

Die zu diskutierenden Maßnahmen stellen sich gemäß Abb. 6 dar.

9. Ausblick – Globally Harmonized System of Classification and Labelling (GHS)

Auf der Basis einer weltweiten UN-Initiative plant die EU für 2008 / 2009 eine Ergänzung der EU-Directive 67/548/EEC und der EU-Verordnung 1907/2006 mit dem Ziel einer einheitlichen Kennzeichnung von Chemikalien. Dies wird die Beurteilung von Gefahrstoffen und die Festlegung von ergänzenden Schutzmaßnahmen vereinfachen.

Ab 2011 soll die GHS-Kennzeichnung für Stoffe, ab 2015 für Gemische verbindlich sein. In der Übergangszeit muss im Sicherheitsdatenblatt auf jeden Fall auch die alte Kennzeichnung angegeben werden.

Ziel ist, bisherige Unterschiede in den Regelungen für den Transport von Gefahrstoffen und in den Regelungen für den Umgang mit Gefahrstoffen und weltweite mögliche Unterschiede bei der Einschätzung von Substanzen (Abb. 7) aufzuheben, um den globalen Warenverkehr zu erleichtern.

Europa	gesundheitsschädlich
Amerika	giftig
Kanada	giftig
Australien	gesundheitsschädlich
Indien	nicht giftig
Neuseeland	gefährlich
China	nicht gefährlich

Abb. 7: Weltweit mögliche Unterschiede bei der Einschätzung einer Substanz mit LD₅₀ = 257 mg/kg (oral).

Das GHS sieht so genannte Gefahrenklassen (hazard classes) vor, welche die Art der Gefahr beschreiben. Es umfasst 16 Gefahrenklassen für physikalische Eigenschaften (etwa „explosiv“ oder „auf Metalle korrosiv wirkend“), zehn für die menschliche Gesundheit (etwa „akut toxisch“ oder „karzinogen“) und eine für die Umwelt („gewässergefährdend“).

Die Gefahrenklassen werden in Abhängigkeit vom Gefährdungspotential eines Stoffes in Gefahrenkategorien („hazard categories“) unterteilt (s. Abb. 1).

Was ist neu? Neue Gefahrensymbole – etwa das Piktogramm „Gesundheitsgefahr“ werden verwendet, während einige bisher gebräuchliche (wie z. B. das „Andreaskreuz“) nicht mehr zum Einsatz kommen.

Es gibt zum Teil neue Einstufungskriterien und neue Grenzwerte – etwa bei der akuten oralen Toxizität. Eine direkte „Übersetzung“ der jetzigen Einstufung von Stoffen, die auf den R-Sätzen basiert, ist nur eingeschränkt möglich.

Zubereitungen – im System als Gemische bezeichnet – müssen neu bewertet werden.

Redaktion: Claudius Arndt, Viktor Schramm. Verlag: ECV · Editio Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH, Baendelstockweg 20, 88326 Aulendorf (Germany), Tel. +49 (0) 7525-9400, Fax +49 (0) 7525-940 180; e-mail: redaktion@ecv.de; http://www.ecv.de. Druck: VeBu Druck + Medien GmbH, Am Reutele 18, 88427 Bad Schussenried (Germany). Alle Rechte vorbehalten.