



Perfektes Zusammenspiel

Sichere Handhabung hochaktiver
Wirkstoffe in der Chemie

Dr. Friederike Hermann, Lonza AG, Visp, Schweiz

Neue Medikamente werden u.a. mit dem Ziel entwickelt, dass Patienten nur sehr kleine Dosen erhalten und die Wirkstoffe immer gezielter wirken. Für Patienten ist diese Entwicklung sicherlich von Vorteil. Diese Wirkstoffe werden als hochaktiv bezeichnet. Doch was heißt hochaktiv? Und wie wird mit solchen Stoffen in der Produktion umgegangen und wie überprüft, dass der Mitarbeiter geschützt ist?

Was heißt hochaktiv?

Hochaktive Substanzen sind z.B. Wirkstoffe, die bei niedrigen Dosen (z.B. 100 µg/d) ihre therapeutische Wirkung entfalten oder Wirkstoffe, bei denen bereits bei sehr kleinen Dosen Nebenwirkungen auftreten.

Beim Arbeiten mit hochaktiven Substanzen soll der Mitarbeiter geschützt sein – sowohl vor den Nebenwirkungen als auch dem therapeutischen Effekt – da die Mitarbeiter gesund sind und nicht therapiert werden sollen. Aufgrund der auftretenden Effekte bei bereits sehr kleinen Dosen resultieren sehr tiefe Arbeitsplatzgrenzwerte. In der Regel wird ein Stoff als hochaktiv bezeichnet, wenn der Arbeitsplatzgrenzwert kleiner als 10 µg/m³ ist.

Was bedeutet der Umgang mit hochaktiven Substanzen für die Produktion?

Diese sehr niedrigen Arbeitsplatzgrenzwerte stellen für die Herstellung hochaktiver Substanzen eine große Herausforderung dar. Der höchste zulässige Arbeitsplatzgrenzwert für ungefährliche Stäube beträgt 10 mg/m³. Zum Vergleich dazu liegen die Arbeitsplatzgrenzwerte für hochaktive Substanzen vielfach zwischen 10 und 1000 ng/m³. Zwischen 10 mg/m³ und 10 µg/m³ liegt ein Faktor von 1.000, zwischen 10 mg/m³ und 10 ng/m³ sogar von 1.000.000. Im Verhältnis zu einem harmlosen Staub muss die Produktionsanlage für eine hochaktive Substanz also um einen Faktor 1.000 oder 1.000.000 dichter sein. Das bedeutet, dass die Anlage ein sehr gutes Containment benötigt, damit Grenzwerte im Bereich von 10 ng/m³ in der Luft eingehalten werden können.

Für die Produktion müssen aber nicht nur der Arbeitsplatzgrenzwert und damit die toxikologischen und

pharmakologischen Eigenschaften berücksichtigt werden, sondern auch der Prozess:

- welche Mengen werden gehandhabt,
- wie lange dauern die Operationen,
- wird der isolierte Reinstoff gehandhabt oder liegt dieser verdünnt oder in gelöster Form vor,
- handelt es sich um einen Feststoff, eine Flüssigkeit oder ein Gas?

Es muss also eine Risikoanalyse durchgeführt werden, bei der insbesondere darauf geschaut wird, wann und wo es zu einer Exposition der Mitarbeiter kommen kann, um die geeigneten Maßnahmen festlegen zu können.

Bei der Risikoanalyse darf nicht nur der Zustand der Produktion berücksichtigt werden. Weiterfassendere Fragen müssen gestellt werden wie „Wie wird die Anlage gereinigt?“, „Wie werden während der Produktion Messsonden kalibriert?“, „Wie erfolgt die Entsorgung von Abfällen?“, „Was sind die Folgen einer Havarie?“, „Was ist überhaupt eine Havarie?“, „Wird die Havarie erkannt?“

Was ist Containment?

Containment verhindert die Ausbreitung eines Stoffes, d.h. mit Containment sind alle Maßnahmen gemeint, die die Ausbreitung verhindern. Containment bedeutet also nicht nur geschlossene Systeme. Die Anforderungen an das Containment werden dabei durch den zu handhabenden Stoff und seinen Arbeitsplatzgrenzwert bestimmt. Die Anforderung an das Containment für die Herstellung von hochaktiven Stoffen ist entsprechend hoch. Typischerweise wird zwischen primärem und sekundärem Containment unterschieden [1]. Das primäre Containment umfasst diejenigen Maßnahmen, die den direkten Austritt aus dem Produktionsequipment verhindern. Das sekun-

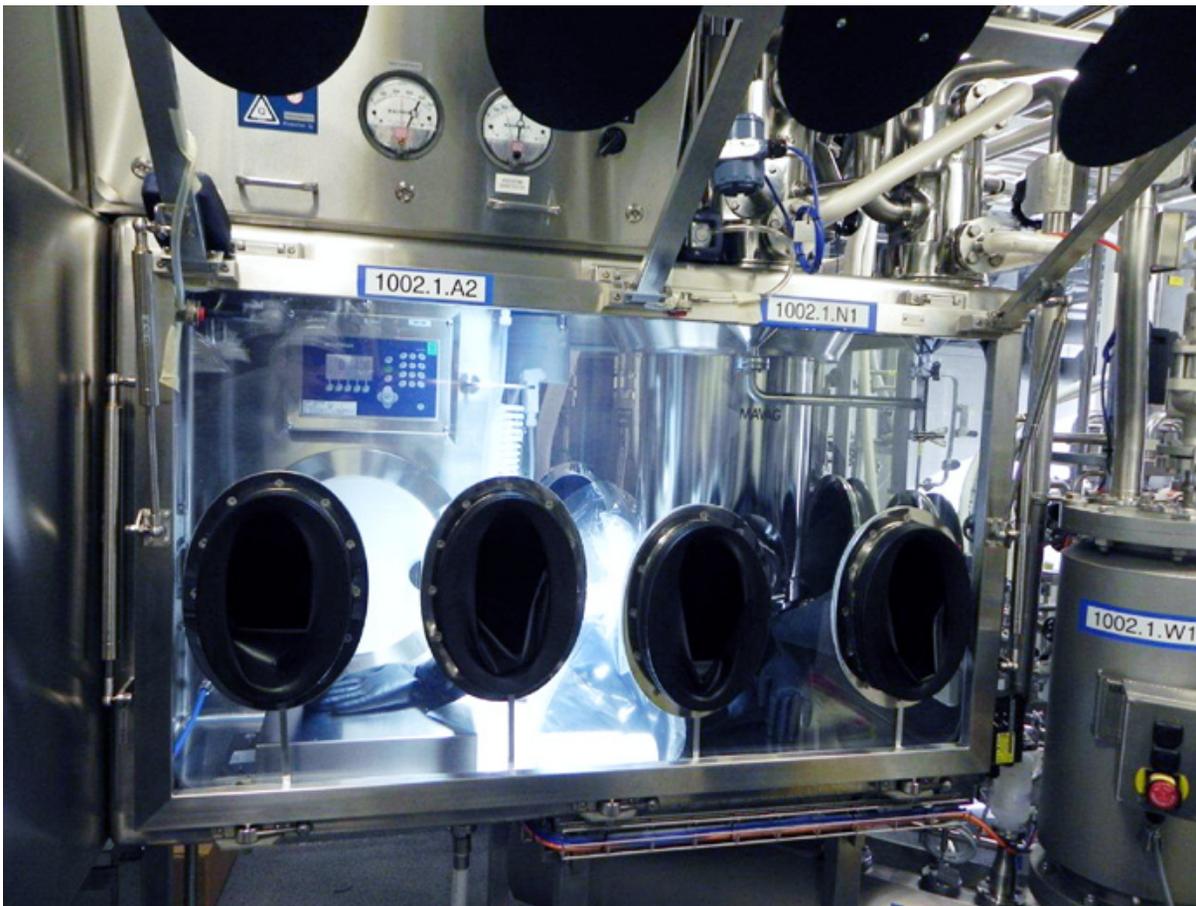


Abb. 1 Containment: Isolator für das Feststoffhandling

däre Containment verhindert eine weitere Ausbreitung in die Anlagenumgebung bei schlechtem primärem Containment oder beim Eintritt einer Havarie.

Typische Lösungen für das primäre Containment bei der Herstellung von hochaktiven Substanzen sind Isolatoren, Endlos-Liner-Systeme und geschlossene Probenahme-systeme. Sekundäres Containment andererseits umfasst beispielsweise die Abtrennung von Produktionsräumen und den kontrollierten Zugang zum Arbeitsbereich durch Schleusen. Material- und Personenflüsse werden getrennt.

Der Mensch

Bei der Herstellung spielen nicht die technischen Maßnahmen die wichtigste Rolle, sondern die in den Prozess involvierten Personen wie Mitarbeiter und ihre Vorgesetzten. Jede technische Maßnahme ist nur so gut, wie

der Mitarbeiter geschult ist. Und jede organisatorische Maßnahme funktioniert nur, wenn die Mitarbeiter sie einhalten. Die oben unter dem Begriff Containment formulierten Maßnahmen und Ansprüche an eine Produktionsanlage für hochaktive Substanzen bedeuten für den Mitarbeiter, dass er für viele Tätigkeiten mehr Zeit als üblich braucht, da er besonders sorgfältig arbeiten muss. Dem Mitarbeiter und den technischen Einrichtungen muss großes Vertrauen entgegengebracht werden. Die Vorgesetzten müssen sich daher bewusst sein, was es heißt, mit hochaktiven Stoffen zu arbeiten, damit sie die Mitarbeiter entsprechend gut schulen und ihnen die Zeit geben, um die Tätigkeiten korrekt auszuführen. Gefährliche Konzentrationen von hochaktiven Substanzen in der Atemluft können nicht erkannt werden, weil das menschliche Auge allgemein nur Staubkonzentrationen in der Luft größer als $0,1 \text{ mg/m}^3$ erfasst. Somit können die Mitarbeiter nicht erkennen, wenn im Prozess etwas falsch läuft.



Abb. 2 Expositionsmessung bei Ausführung einer Tätigkeit – links und rechts sind die stationären Messköpfe zu sehen

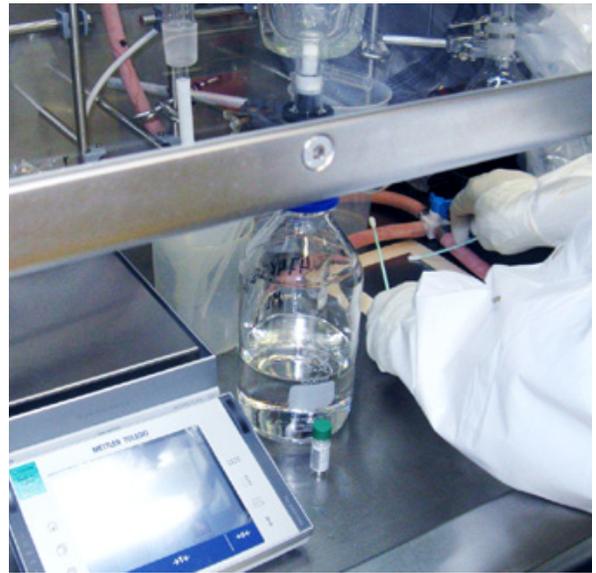


Abb. 3 Durchführung eines Wischtestes

Verifizierung des Containments mittels arbeitshygienischer Messungen

Hat ein Betrieb eine Anlage gebaut, mit der hochaktive Substanzen produziert werden, muss sichergestellt werden, dass die Anlage dicht genug ist und somit die

Exposition der Mitarbeiter im erlaubten Bereich liegt. Die Maßnahmen und die Arbeitsweisen werden mit arbeitshygienischen Messungen überprüft, um dies zu belegen [2, 3]. Es werden dabei stichprobenartige Messungen durchgeführt, da kein Onlinemonitoring zur Verfügung steht. Um sicherzugehen, dass die richtigen Maßnahmen getroffen werden und die richtige Arbeitsweise beherrscht wird, werden häufig Surrogattests durchgeführt, bevor mit der hochaktiven Substanz selbst umgegangen wird. Das heißt: Messungen erfolgen bei der Simulation der Produktionsschritte mit einem ungefährlichen Ersatzstoff, dem Surrogat.

Bei der Probenahme unterscheidet man dabei zwischen Luftproben mittels Luftmonitoring und Oberflächenproben, den so genannten Swabs. Beim Luftmonitoring wird zwischen personenbezogenen und ortsfesten Messungen unterschieden. Personenbezogene Messungen geben einen direkten Hinweis auf die effektive Exposition der Mitarbeiter. Ortsfeste oder stationäre Messungen geben die Verteilung der Substanz im Raum wieder oder ermöglichen Schlüsse über die Dichtigkeit des Containments.

Die Swabs, auch Wischtest genannt, haben den Vorteil, dass hier noch der Stoff auf den Oberflächen bestimmt werden kann, auch wenn der Stoff schon lange nicht mehr in der Luft nachzuweisen ist. Es kann also so gezeigt werden, ob die Mitarbeiter entsprechend sauber arbeiten oder das Containment dicht genug ist. Es können

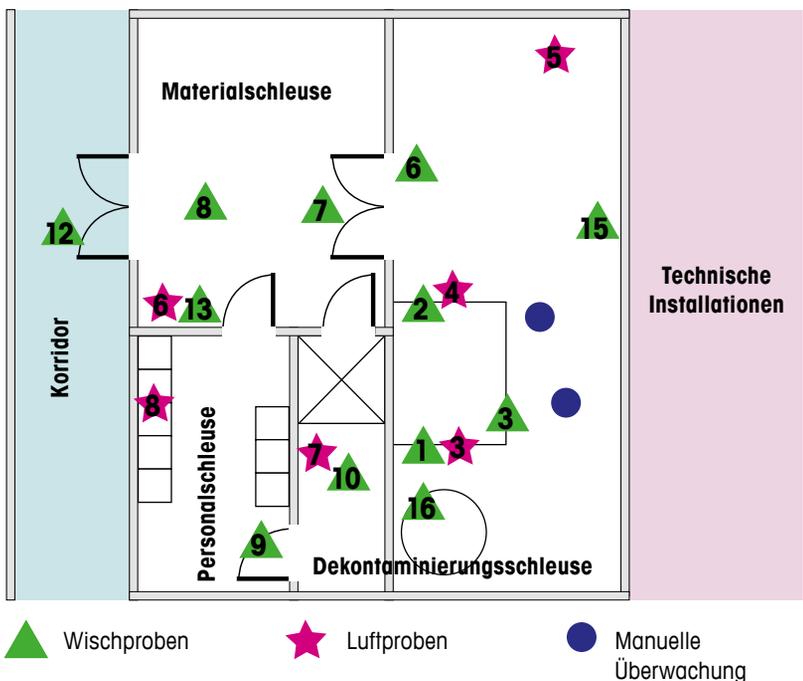


Abb. 4 Typischer Probennahmeplan

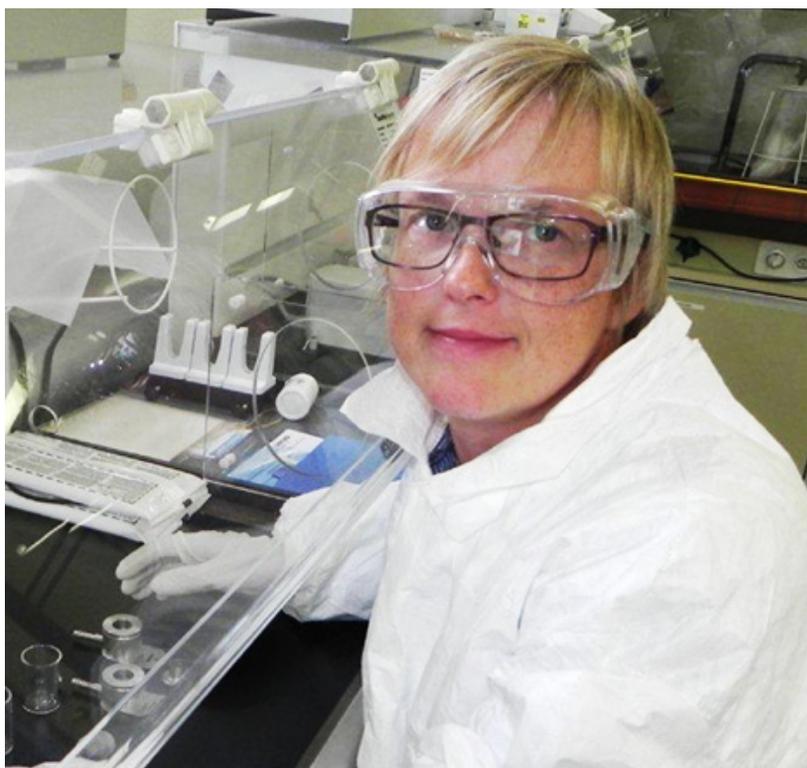
allerdings keine Rückschlüsse auf die Konzentration in der Luft und damit auf die Exposition der Mitarbeiter gezogen werden.

Analytik

Um 10 ng/m^3 eines Stoffes in der Luft nachzuweisen, werden sehr empfindliche, substanzspezifische Analysemethoden wie z.B. LC-MS/MS gebraucht. Die Anforderungen an die Bestimmungsgrenze der Methode werden maßgeblich durch den Grenzwert, die Probenahmedauer und das Elutionsvolumen des Analysenmusters bestimmt. Ziel sollte es sein, 10 % vom Grenzwert bestimmen zu können. Damit ist man sicher, dass die Konzentration in der Luft deutlich unter dem Grenzwert liegt. So kann auch statistisch gezeigt werden, ob der Grenzwert immer eingehalten wird. Die Probenahmedauer spielt eine entscheidende Rolle. Wenn die Handhabung der hochaktiven Verbindung wie z.B. Verwiegen und Abfüllen eines Feststoffes im Isolator zwei Stunden dauert, muss die analytische Methode weniger empfindlich sein als bei einem Inprozessmuster, das vielleicht gerade mal fünf Minuten dauert. Validierungsparameter wie Selektivität, Spezifität, Linearität, Präzision und Empfindlichkeit der analytischen Methode geben die Sicherheit, dass hinterher das richtige Ergebnis ermittelt wird. Ein zentraler weiterer Faktor ist die Wiederfindung des analysierten Materials vom Luftmonitoring-Filter und vom Swab. Die Substanz muss wieder möglichst vollständig vom Filter und Swab gelöst werden, damit die analytische Bestimmung korrekt erfolgen kann.

Zusammenfassung

Sicheres Arbeiten mit hochaktiven Substanzen erfordert das Zusammenspiel der richtigen aufwändigen technischen Massnahmen zusammen mit einer angepassten und korrekten Arbeitsweise der Mitarbeiter. Voraussetzungen hierzu sind ein Management, das diese erhöhten Anforderungen versteht, ausreichendes Training und schließlich die Verifikation dieses Zusammenspiels mittels arbeitshygienischer Analysen während der Arbeitsschritte, die zur potenziellen Exposition der Mitarbeiter führen können.



Friederike Hermann ist Chemikerin und Arbeitshygienikerin. Sie studierte Chemie an der Universität Marburg. Nach dem Diplom promovierte sie in analytischer Chemie auf dem Gebiet der Elementspeziation an der Universität Mainz. Seit 2001 arbeitet Dr. Hermann bei der Lonza AG. Nach den ersten Jahren im Umweltschutz wechselte sie in die Arbeitshygiene. Sie absolvierte an der ETH Zürich und der Universität Lausanne den Master of Advanced Studies in Arbeit und Gesundheit. Bei Lonza begleitet sie vorwiegend die Produktion von hochaktiven Wirkstoffen – sowohl bei der Festsetzung der notwendigen Maßnahmen als auch mit arbeitshygienischen Messungen zur Überprüfung der Maßnahmen und damit der Einhaltung der zulässigen Exposition der Mitarbeiter. Sie ist Mitglied des Steering Committees der „Community of Practice Containment“ der ISPE Affiliate D/A/CH.

■ friederike.hermann@lonza.com

Literatur

- [1] Containment Systems A Design Guide, N. Hurst, M. Brocklebank, M. Ryder, Gulf Professional Publishing Massachusetts; 2002.
- [2] Arbeitsplatzatmosphäre – Anleitung zur Ermittlung der inhalativen Exposition gegenüber chemischen Stoffen zum Vergleich mit Grenzwerten und Messstrategie, CEN (Comité Européen de Normalisation), European Standard EN 689, 1995.
- [3] Assessing the Particulate Containment Performance of Pharmaceutical equipment, second edition, ISPE Good Practice Guide; 2012.