

## QUALITÄTSKONTROLLE

# Hochaktive Substanzen sicher handhaben

Hochaktive Substanzen in der Wirkstoff- und Pharmaindustrie gewinnen immer mehr an Bedeutung, da sie in sehr niedrigen Konzentrationen eingesetzt werden können. Ein weiterer Vorteil liegt in der sehr hohen Selektivität dieser als High-Potency active pharmaceutical ingredients (HPAPI) bezeichneten Substanzen, zum Beispiel bei der Behandlung von Krebszellen. Diese hohe Selektivität ermöglicht es auch, die Nebenwirkungen eines Medikaments zu minimieren.

RAINER WALZ\*

Als Folge davon wächst der Markt für klassische Pharmazeutika jährlich «nur» um 7 Prozent, während im gleichen Zeitraum der Anteil an HPAPI um 12 Prozent zunimmt. Die Definition eines HPAPI wird in der Literatur wie folgt beschrieben (Bormett, 2008):

- Eine pharmakologisch aktive Substanz oder Zwischenstufe, die bereits bei einer Konzentration von 150 µg/kg Körpergewicht oder weniger im Menschen biologische Aktivität zeigt;
- ein pharmazeutischer Wirkstoff mit einer maximalen Arbeitsplatzkonzentration (MAK) von 10 µg/m<sup>3</sup>;
- eine pharmakologisch aktive Substanz oder Zwischenstufe mit einer hohen Selektivität (z. B. Bindung an Rezeptoren oder Inhibierung von Enzymen) oder eine Substanz, die Krebs oder Mutationen auslösen kann;
- eine neue Verbindung, deren Wirkung und Toxizität noch unbekannt ist.

Die Wirksamkeit eines HPAPI wird durch die Einheit µg/m<sup>3</sup> angegeben. Je kleiner der Wert ist, je grösser ist die Wirksamkeit des HPAPI. Für die Handhabung von HPAPI im Herstellungsprozess und in der Qualitätsprüfung sind Angaben zur maximalen Arbeitsplatzkonzentration (MAK), Toxizität, Karzino- und Teratogenität der Substanz erforderlich.

Die Handhabung dieser Substanzen ist in der Schweiz gesetzlich geregelt. Es gilt die Richtlinie 6508 der Eidgenössischen Koordinationskommission für Arbeitssicherheit, die Bestimmungen der Verordnung zum Arbeitsgesetz über den Sonderschutz von Frauen sowie die Verordnung des EVD über gefährliche und beschwerliche Arbeiten bei Schwangerschaft und Mutterschaft (Mutter-schutzverordnung).



Handhabung von HPAPI in einer Sicherheitswerkbank.

An Arbeitsplätzen, an denen mit HPAPI umgegangen wird, ist eine Gefährdungsermittlung notwendig. Diese umfasst die Erfassung der Art der verwendeten HPAPI, die getroffenen Schutzmassnahmen sowie die Art und Dauer der Tätigkeit der Arbeitnehmer. Des Weiteren werden in einer Richtlinie der SUVA (SUVA, 2004) Schutzmassnahmen für die Handhabung in der Herstellung, in der Klinik und im Labor detailliert beschrieben. Die Schutzmassnahmen werden in die Kategorien Technische Schutzmassnahmen, Organisatorische Massnahmen und Personenbezogene Schutzmassnahmen unterteilt:

Technische Schutzmassnahmen zielen darauf ab, Einwirkungen auf den Arbeitnehmer zu verhindern oder zumindest zu verringern. Zu den technischen Schutzmassnahmen für die Herstellung und Qualitätskontrolle von HPAPI gehören:

- Geeignete Räume und Ausstattungen.
- Die Herstellung und Probenvorbereitung in einer geeigneten Sicherheitswerkbank oder einem Isolator.
- Die Verwendung technischer Hilfsmittel wie Druckentlastungs- oder Überleitsysteme.
- Die Anwendung von Systemen für die Zubereitung, die eine Freisetzung von HPAPI verhindern, insbesondere, wenn weder Sicherheitswerkbank noch Isolator zur Verfügung stehen.
- Die Herstellung und Zubereitung von HPAPI soll in einem abgetrennten Arbeitsraum durchgeführt werden.
- Der Arbeitsraum muss eine ausreichende und geeignete Belüftung aufweisen.
- Eine technische Raumlüftung darf die Funktion der Sicherheitswerkbank nicht beeinträchtigen.
- Arbeitsräume, in denen HPAPI hergestellt und analysiert werden, sind zu kennzeichnen.
- Arbeitsflächen und Oberflächen sollen glatt und leicht zu reinigen sein.

Organisatorische Massnahmen unterstützen die technischen Schutzmassnahmen. Unternehmen, in denen HPAPI hergestellt oder analysiert werden, müssen zum Schutz der Arbeitnehmer ein Konzept zur Verhütung einer Gefährdung beim Umgang mit diesen Substanzen erarbeiten. Organisatorische Massnahmen sind für die Herstellung und Zubereitung, den Transport, die Logistik in der Firma selbst, die Lagerung sowie die Entsorgung dieser Substanzen zu definieren. Für jeden einzelnen dieser Schritte müssen Richtlinien und Arbeitsanweisungen

gen vorhanden sein, eingehalten und kontrolliert werden. Dazu gehören insbesondere auch Vorschriften für die Probenvorbereitung, die Wahl der geeigneten Analysetechnik sowie den korrekten Einsatz und die Requalifizierung der Sicherheitswerkbänke. Bei der Handhabung von HPAPI in der Sicherheitswerkbank ist darauf zu achten, dass kein Überdruck oder Unterdruck in den Gebinden vorherrscht. Auf langsamen Druckausgleich muss insbesondere bei der Entnahme aus Injektionscontainern geachtet werden. Zum Schutz der Arbeitnehmer sind diese vorgängig über die Gefährdungen und die Massnahmen beim Umgang mit HPAPI zu schulen. Die Verantwortung für die Einhaltung der Richtlinien sowie allfällige Schulungsmassnahmen obliegen der für die Arbeitssicherheit zuständigen Person.

Ebenso sind für mögliche Zwischenfälle mit Freisetzung von HPAPI und für allfällige Reinigungsarbeiten geeignete organisatorische Massnahmen festzulegen. Für Zwischenfälle durch unbeabsichtigte Freisetzung werden meist käuflich erwerbliche Spill-Kits eingesetzt, um die kontaminierten Zonen abzusichern und die freigesetzten Substanzen sicher aufzunehmen und zu entsorgen.

Ebenfalls wichtig für den sicheren Umgang mit HPAPI sind personenschutzbezogene Massnahmen. Wichtigste Elemente in diesem Zusammenhang ist das Tragen geeigneter Arbeitskleidung und Schutzhandschuhen bei der Probenvorbereitung und bei der Analyse der HPAPI. Gleiches gilt auch für das Reinigungsverfahren, insbesondere

nach unbeabsichtigter Freisetzung dieser Substanzen. Spill-Kits beinhalten ein vollständiges Equipment an Schutzkleidung und Materialien für die gefahrlose Entsorgung durch den Mitarbeiter. Weitere wichtige personenschutzbezogene Massnahmen bei der Handhabung von HPAPI sind die Verwendung von P2- oder P3-Atemschutzmasken und die Verwendung von Schutzbrillen.

Nach Abschluss der Arbeiten in der Sicherheitswerkbank ist ein geeignetes Reinigungsverfahren auszuwählen, welches die Möglichkeit einer Kontamination von HPAPI in der Arbeitsumgebung ausschliesst. Dieses Reinigungsverfahren ist mittels einer geeigneten validierten analytischen Methode nachzuweisen.

Die Entsorgung HPAPI-kontaminierter Materialien ist mit den zuständigen kantonalen oder kommunalen Behörden abzusprechen. Aus Sicht des Arbeitnehmerschutzes sind vorgängig folgende Massnahmen zu treffen:

- Infusionsbehältnisse sind nach der Verabreichung der HPAPI nicht zu trennen, sondern komplett zu entsorgen.
- Die Abfallbehälter müssen flüssigkeitsdicht sein. Für die Entsorgung spitzer oder scharfer Gegenstände müssen durchstichsichere Abfallbehältnisse verwendet werden.
- Die Abfallbehälter mit HPAPI-kontaminierten Materialien müssen speziell gekennzeichnet sein.
- Eine Kontamination der Aussenfläche der Abfallbehälter bei der Entsorgung der Materialien ist zu vermeiden.

- Bei allen Arbeiten, bei denen ein Hautkontakt mit HPAPI möglich ist, sind geeignete Schutzhandschuhe zu tragen.
- Die Sicherheitswerkbänke sollten nach DIN 12980 auf kontaminationsarmen Filterwechsel vorbereitet sein. Luftfilter dürfen nur durch geschultes Fachpersonal gewechselt werden. Bei der Entsorgung der Filter von Sicherheitswerkbänken sind spezielle widerstandsfähige Abfallbehältnisse zu verwenden.

Einige Analysendienstleister haben sich auf diese neue Ausgangssituation für die Handhabung hochaktiver Substanzen eingestellt und eine Infrastruktur aufgebaut, die die sichere Handhabung dieser Substanzen für analytische Zwecke gewährleistet. Das Ziel ist es, mit diesem Konzept gezielt den Bedürfnissen der pharmazeutischen Industrie zu entsprechen und gleichzeitig die sehr hohen Sicherheitsanforderungen für Mensch und Umwelt einhalten zu können. ■

#### ZUM AUTOR

\*Dr. Rainer Walz, Leiter Analytik Pharma  
UFAG Laboratorien AG  
CH-6210 Sursee  
Telefon 058 434 43 00  
info@ufag-laboratorien.ch  
www.ufag-laboratorien.ch

#### ORIGINALPUBLIKATION

Bormett, D. (2008). High Potency APIs: Containment and Issues. Pharma Ingredients, Pharma Technol.  
SUVA. (2004). Sicherer Umgang mit Zytostatika. Abgerufen am 10. 04 2012 von www.onkologiepflege.ch



## PARTNER FÜR DIE PROZESSINDUSTRIE

- Kunststoffapparate- und Anlagenbau, Baugruppen und Komponenten, Sonderflansche
- Auskleidungen aus Fluorkunststoff
- Absperrklappen für Rauch- und Prozessgase
- Druckhalteventile
- Verfahrenstechnischer Apparatebau (PED/AD2000)
- Flansche nach DIN, EN, ANSI und Kundennormen
- Schauglasarmaturen und -Leuchten

**angenstein**  
Technik für die Zukunft



Halle 8.0  
Stand C80

Angenstein AG

Hauptstrasse 190  
CH-4147 Aesch

T +41 (0)61 756 11 11  
F +41 (0)61 756 12 03

info@angenstein.ch  
www.angenstein.ch