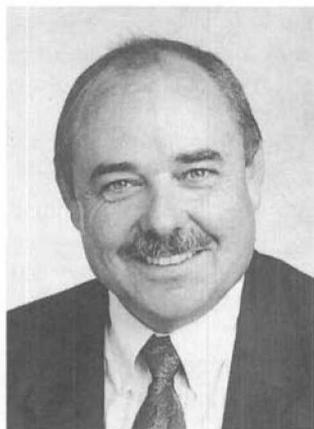


Chimia 52 (1998) 725-727  
 © Neue Schweizerische Chemische Gesellschaft  
 ISSN 0009-4293

## Hochaktive Wirksubstanzen – Arbeitshygienische Massnahmen bei der Verarbeitung



Robert Roschi\*

### Highly Potent Active Substances: Industrial Hygiene Measures

**Abstract.** Although highly (biologically) potent active compounds do not have the dramatic effects of highly reactive chemicals, the potential to damage is similar. The Pharmaceutical Industry routinely has to face the challenges posed with working with highly active compounds.

At *Cilag AG*, Schaffhausen, the risk is managed, before commencing the work, by identifying the dangers through a risk assessment. Once engineering measures have been applied, the residual risk can be managed by assigning appropriate Personal Protective Equipment and monitoring its effectiveness through routine air sampling and medical surveillance programs.

In this article, the strategy applied to ensure that the workplace and the environment remain safe when routinely working with highly active substances is described in details. In addition, a glimpse of an innovational approach is given which will revolutionize handling of such compounds in the future.

Das Thema des diesjährigen Freiburger Symposiums ist dem Thema 'Industrielle Produktion mit hochreaktiven Stoffen' gewidmet. Der Titel meines Referates unterscheidet sich davon durch die zwei Buchstaben 're'. Eine Analogie zu den Referaten über den Umgang mit Phosgen oder mit Chlorsulfonylisocyanat (CSI)

ist also gegeben. Dies umsomehr, als hochaktive Wirksubstanzen auch ein wesentliches Gefahrenpotential für die Umwelt, die Menschen und die Tiere beinhalten können. Auch hochaktive Wirksubstanzen weisen einen tiefen MAK-Wert auf, ja sogar einen wesentlich tieferen als die hochreaktiven Stoffe Phosgen, CSI oder Schwefeltrioxid (Tab. 1).

Die Gefährdung der Umwelt durch 'hochreaktive Chemikalien' wird allgemein als wesentlich höher eingestuft als durch die von mir angesprochenen 'hochaktiven Wirksubstanzen'. Dies vermutlich, weil die Gefährdung offensichtlich und nachvollziehbar ist für die Umwelt. Sei es, weil sie brennbar oder explosibel sind, sich zersetzen können, eine akut to-

xische Wirkung haben oder auf eine andere Art eine offensichtliche Gefährdung aufweisen.

Das offene Arbeiten mit Chemikalien beinhaltet immer eine Gefahr für die Mitarbeiter/innen und die Umwelt. Wir haben bereits in den vorangegangenen Referaten gehört, dass die Auswirkungen kalkulierbar sind und dass bei sorgfältiger Planung der Prozesse das Risiko tragbar ist. Mit geeigneten Massnahmen kann die Gefährdung der Mitarbeiter/innen und der Umwelt minimiert werden. Ich werde auf die bei uns angewendeten Schutzmassnahmen beim Umgang mit hochaktiven Wirksubstanzen, insbesondere beim Verarbeiten von Sexualhormonen eingehen.

Wir verarbeiten Sexualhormone grösstenteils zu Tabletten, welche vor allem zur Familienplanung eingesetzt werden. Dabei handelt es sich u. a. um die Hormone Norethisterone, Norgestimate oder Mestranol. Da es sich dabei um körpereigene Substanzen handelt, ist die Gefährdung für die Mitarbeiter/innen nicht sofort erkennbar. Eine verantwortungsvolle Gefahreinstufung ist deswegen besonders angezeigt. Wir haben für diese Substanzen einen MAK-Wert von  $0.00004 \text{ mg/m}^3$  definiert. Diese Einstufung wird durch viele zu diesem Thema in jüngster Zeit veröffentlichte Arbeiten unterstützt. So erschienen in der wissenschaftlichen Presse verschiedene Artikel, die über gehäufte abnormale Phänomene am menschlichen Organismus und an verschiedenen tierischen Organismen berichten. Die beschriebenen Effekte betreffen beim Menschen beispielsweise eine Herabsetzung von Qualität und Quantität der Spermien, eine Erhöhung der Inzidenz von Brust- und Hodenkrebs sowie Anomalien der männlichen Genitalien. Neuerdings wird auch in der Tagespresse über negative Auswirkungen von Sexualhormonen auf die Umwelt berichtet. So erschien am 10. September 1998 im *Tages-Anzeiger* ein Artikel zu diesem Thema mit dem Titel 'Die Chemie stimmt schon längst nicht mehr'. In diesem Artikel wird u. a. von zunehmenden Anzeichen einer Feminisierung von Fischen berichtet.

Generell werden in der *Cilag AG* alle neuen oder geänderten Prozesse einer ein-

Tab. 1

Klasse	MAK-Wert [mg/m <sup>3</sup> ]
Hochreaktive Chemikalien	0.1
Hochaktive Wirksubstanzen	0.00001

\*Korrespondenz: R. Roschi  
 Chemiker HTL  
 Leiter Sicherheit + Umwelt  
 CILAG AG  
 Hochstrasse 201  
 CH-8205 Schaffhausen  
 Tel.: +41 52 630 94 71  
 Fax: +41 52 630 94 44

gehenden Risikoanalyse unterzogen. Bei eingeführten Prozessen wird diese alle fünf Jahre wiederholt. Ein wesentlicher Schwerpunkt der Risikoanalyse ist die Beurteilung der Handhabung der verwendeten oder hergestellten Chemikalien. Zeigt die Analyse, dass während des Prozesses Chemikalien offen gehandhabt oder freigesetzt werden können, wird während den Validierungschargen deren Konzentration in der Raumluft gemessen.

Nebst Raumluftproben analysieren wir auch die effektive Einatemluft der Mitarbeiter. Dazu entnehmen wir Luftproben unter den getragenen persönlichen Schutzmitteln. Liegt die festgestellte Arbeitsplatzkonzentration während allen Validierungschargen unter dem halben MAK-Wert, wird der Prozess, ohne weitere Massnahmen zu treffen, zur Produktion freigegeben. Liegt die Arbeitsplatzkonzentration jedoch während nur einer Validierungsschicht über dem halben MAK-Wert, werden von der 'Gesundheitskommission' arbeitsmedizinische Untersuchungen festgelegt. In der Gesundheitskommission arbeiten nebst dem Vertrauensarzt je ein Vertreter der Personalabteilung, der Betriebskommission, der Angestelltenvereinigung und der Sicherheitsabteilung mit.

Von den Produktionsverantwortlichen werden alle möglichen exponierten Mitarbeiter identifiziert. Diese werden arbeitsmedizinischen Untersuchungen zugeführt. Wird bei den untersuchten Mitarbeitern keine Kontamination festgestellt, werden die getroffenen Massnahmen als genügend beurteilt. Die Mitarbeiter werden weiterhin entsprechend dem ausgearbeiteten medizinischen Untersuchungsprogramm jährlich auf eine unzulässige Kontamination hin überprüft.

Wird an einem Mitarbeiter eine Sensibilisierung festgestellt, wird er im Sinne einer Sofortmassnahme an einen anderen Arbeitsplatz versetzt. Weitere arbeitsmedizinische Untersuchungen folgen. Die für den betroffenen Mitarbeiter zu treffenden Massnahmen werden von der Gesundheitskommission vorgeschlagen.

Arbeitsmedizinische Untersuchungen werden nicht nur beim Arbeiten mit Sexualhormonen durchgeführt. Die Gesundheitskommission hat für die unten aufgeführten Bereiche arbeitsmedizinische Programme ausgearbeitet:

- Arbeiten mit Chemikalien
- Arbeiten mit hochaktiven Wirksubstanzen
- Arbeiten mit Sexualhormonen
- Herstellung von Medikamenten
- Arbeiten unter Atemschutz
- Arbeiten an einem lärmintensiven Arbeitsplatz

- Arbeiten an Bildschirmarbeitsplätzen
  - Verdacht auf Berufserkrankungen.
- Die Herstellung der Sexualhormone zu Tabletten kann in die Arbeitsschritte:
- Musterzug
  - Qualitätskontrolle
  - Dispensation
  - Granulierung
  - Tablettierung
  - Primärverpackung
  - Sekundärverpackung
- unterteilt werden.

Für die Festlegung der Schutzmassnahmen haben wir zwei Risikostufen definiert:

- Risikostufe 2:
  - Arbeiten mit fertig verpressten Tabletten (Primärverpackung)
  - Arbeiten mit weniger als 1 g Wirkstoff oder weniger als 20 g Granulat (Labor)
- Risikostufe 1:
  - Arbeiten mit dem Wirkstoff und dem Granulat in grösseren Mengen als in der Risikostufe 2 (Musterzug, Hormondispensation, Granulierung, Tablettierung)

Als Schutzmassnahmen sind das Tragen erweiterter persönlicher Schutzmittel vorgesehen. So sind für Arbeiten in der Risikostufe 1 fremdbelüftete Schutzanzüge vorgeschrieben. In der Risikostufe 2 werden nebst Einwegschutzkleidern auch Atemschutzgeräte getragen. Im Labor genügt das Tragen von Staubmasken und Wegwerfhandschuhen beim Arbeiten in der Kapelle.

Als organisatorische Massnahme ist vorgesehen, dass keine Frauen in der Risikostufe 1 arbeiten dürfen. Mitarbeiter müssen nach einer Woche Arbeitseinsatz in der Risikostufe 1 für eine Woche in einem ungefährdeten Bereich eingesetzt werden. Die Arbeitseinsätze müssen dokumentiert werden. In der Risikostufe 2 gibt es keine Limitierung. Der Zutritt in die Risikostufe 1 und 2 ist nur über Personenschleusen möglich. Beim Verlassen der Risikostufe 1 wird der Dekontamination der Mitarbeiter besondere Aufmerksamkeit geschenkt.

Alle Mitarbeiter, die mit Hormonen arbeiten, werden in ein medizinisches Überwachungsprogramm eingeschlossen. Dieses sieht eine zweimal jährliche arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchung vor. Zu diesen Untersuchungen werden alle Mitarbeiter aufgeboten, die sich mehr als sechsmal pro Jahr in der Risikostufe 1 oder 2 aufhalten. Dazu gehören auch Mitarbeiter vom Technischen Dienst oder von der Sicherheitsabteilung, welche die Raumluftproben sammeln und auswerten. Es werden jedoch nicht nur Raumluftpro-

ben gezogen, sondern wir überprüfen auch die Atemluft der Mitarbeiter. Dazu analysieren wir die Einatemluft in den Schutzanzügen oder in den Atemschutzgeräten.

Die Mitarbeiter werden durch den Arzt zweimal jährlich über die Gefahren beim Arbeiten mit Hormonen informiert. Ebenso werden sie über Symptome orientiert, die auf eine Kontamination schliessen lassen. Auch über die Resultate der Luftanalysen und der arbeitsmedizinischen Untersuchungen werden sie laufend informiert.

Die Abfälle werden klassiert und getrennt gesammelt. Wir haben fünf Abfallkategorien definiert:

- 1) Mit reinem Wirkstoff kontaminiertes Material
- 2) Kontaminiert mit hormonhaltendem Produkt
- 3) Kontaminiertes Verpackungsmaterial
- 4) Kontaminierte Luftfilter
- 5) Laborabfälle.

All diese Massnahmen kosten sehr viel Geld und sind sehr zeitintensiv. So benötigt ein Mitarbeiter ca. 2 h pro Schicht für das Ein- und Ausschleusen in die bzw. aus der Risikostufe 1. Zudem wurde erkannt, dass das Tragen erweiterter persönlicher Schutzmittel und die Arbeitsplatzrotationen keine längerfristige Strategie sein kann, weil sie die Gefahren für die Mitarbeiter nicht eliminieren. Zudem sind nicht von allen Chemikalien Grenzwerte definiert. Meistens fehlen sie für Wirksubstanzen, welche in der pharmazeutischen Industrie zur Herstellung von Medikamenten verwendet werden. Darum haben wir ein System eingeführt, welches auf der Einreihung der Wirksubstanzen in Gefahrenklassen beruht. Das System berücksichtigt nicht nur die toxische Wirkung der Chemikalien, sondern auch andere Eigenschaften, die negative Wirkungen auf die Gesundheit der Mitarbeiter haben können (Tab. 2).

Es ist unser Ziel die persönlichen Schutzmassnahmen durch technische Massnahmen zu ersetzen. Je nach Kategorie werden die in Tab. 3 aufgeführten technischen Schutzmassnahmen vorgeschrieben,

Für die Verarbeitung von Sexualhormonen werden künftig Isolatoren eingesetzt. Mit der Isolator-Technologie wollen wir uns auf das Wesentliche konzentrieren, nämlich auf die Reduktion der Kontaminationsgefahr mit minimalen Kosten. Ziele der Isolator-Technologie sind:

- Höchstmöglicher Schutz vor Kontaminationen
- Keine zusätzlichen persönlichen Schutzkleider

CRITERIA	CATEGORY 1	CATEGORY 2	CATEGORY 3	CATEGORY 4
<i>Potency</i> Wirksame Dosis	> 100 mg/day	100 mg – 10 mg/day	10 mg – 0.01 mg/day	< 0.01 mg/day
<i>OEL Range</i> MAK-Wert	> 100 µg/m <sup>3</sup>	20–100 µg/m <sup>3</sup>	< 20 µg/m <sup>3</sup>	< 0.01 µg/m <sup>3</sup>
<i>Acute Toxicity</i> Akute Toxizität	none – slight	slight; reversible	moderate – severe	extreme – lethal
<i>Acute Adverse Effects</i> Akute ungünstige Effekte	none	minor; reversible	moderate – severely reversible	severely irreversible
<i>Chronic Adverse</i> Chronische Effekte	none – minor	minor – moderate	moderately irreversible	severely irreversible – lethal
<i>Genotoxicity</i>	none	none – (+) Ames test	(+) in a battery of genotox studies	(+) in a battery of genotox studies
<i>Mutagenicity</i> Mutagene Substanzen	none	yes	severe	severe
<i>Neurotoxicity</i>	minimal	moderate	moderate – immediate and delayed	life threatening
<i>Reproductive Disorders</i>	no effects – readily reversible	readily reversible	slowly reversible – irreversible	irreversible
<i>Teratogenicity</i>	none	yes	severe	severe
<i>Sensitization Potential</i>	not a sensitizer	mild – moderate sensitizer	moderate – severe sensitizer	extreme sensitizer/ confirmed Type I
<i>Carcinogenicity</i>	negative	suspected	suspected – confirmed animal	confirmed animal – human
<i>Epidemiology</i>	confirmed – no effect	case studies/ongoing definitive data	defined medical case studies	defined medical case studies
<i>Exposure Route/ Pharmacokinetics</i>	minimal inhalation or dermal absorption	moderate inhalation or dermal absorption	significant inhalation or dermal absorption	significant inhalation or dermal absorption
<i>Irritation Potential</i>				
<i>Skin</i>	none	yes	severe	severe
<i>Eye</i>	mild-moderate	severe	severe	extreme

CATEGORY	System
1	General exhaust Local exhaust
2	Directional laminar flow
3	Barrier
4	Robotics

- Minimalisierung von Risikozonen
  - Keine Raumkontamination
  - Keine Kontamination der Lüftungssysteme
  - CIP-Reinigung.
- Die Vorteile lassen sich auch quantifizieren, so haben wir folgende Kosteneinsparungen definiert:

Jährlich können mit der Isolator-Technologie ca. 900 000.– Franken eingespart werden.

Das Isolator-Konzept von der Dispensation bis hin zur Primärverpackung liegt vor und soll 1999 verwirklicht werden.

Eingegangen am 9. September 1998

- |  |                        |
|--|------------------------|
| - Raumreinigung/Dekontaminationsarbeiten       | CHF 150 000.– pro Jahr |
| - Arbeitszeitverlust für Ein- und Ausschleusen | CHF 150 000.– pro Jahr |
| - Elimination der Arbeitsplatzrotation         | CHF 150 000.– pro Jahr |
| - Elimination der persönlichen Schutzkleider   | CHF 300 000.– pro Jahr |
| - Elimination der ärztlichen Untersuchungen    | CHF 75 000.– pro Jahr  |
| - Reduktion der Raumluftanalysen               | CHF 75 000.– pro Jahr  |