

Verpackung von kritischen, hochaktiven Arzneiformen mit Hilfe der Isolationstechnologie, unter Berücksichtigung der entsprechenden Vorschriften und Kosten.

Dr. Paul Ruffieux, Vice-President, SKAN AG, CH-4123 Allschwil

Einleitung

In den letzten Jahren, ja Jahrzehnten erhielten immer mehr Arzneimittel eine Zulassung, die sehr effizient eingesetzt werden konnten und die vielen Menschen ermöglicht haben, Krankheiten zu bekämpfen und dadurch Lebenszeit zu verlängern aber auch Lebensqualität zu gewinnen. Viele dieser Medikamente stellen aber bei deren Herstellung für gesunde Menschen bei Kontakt eine nicht zu unterschätzende Gefahr dar, vor der jedermann zu schützen ist. Das Staatssekretariat für Wirtschaft SECO schreibt einleitend in einer Übersicht zur Produktsicherheit: «Produkte gleich welcher Art dürfen den Menschen nicht gefährden. Damit dies nach Möglichkeit nicht der Fall ist, gibt es verschiedene Gebote und Verbote, welche u. a. die Herstellung, den Verkauf, den Gebrauch und die Entsorgung von Produkten regeln.»

Normen und Spezifikationen zur Sicherheit von Produkt und Mensch

Gerade in der Herstellung von pharmazeutischen Produkten kommt der Einhaltung der Regeln zur Sicherheit von Produkt und Mensch eine immer wichtigere Rolle zu. Dies ist daher in vielen Normen und Spezifikationen entsprechend beschrieben und geregelt.

Schon sehr früh hat Paracelsus (1493–1541) dies erkannt. Er prägte schon damals in seiner «dritten defensio, 1538», den heute noch gültigen Grundsatz:

«Dosis sola facit venenum» oder zu Deutsch: «Allein die Dosis macht das Gift»

Die Toxizität einer Substanz in Abhängigkeit von der Dosis wird in der Pharmazie von vielen Faktoren bestimmt. Eine der wichtigsten dabei ist der OEL oder der AOEL Wert. Der OEL Wert bezieht sich auf die Inhalationsmöglichkeit von kritischen Stoffen und deren Mengen. Er ist daher definiert durch eine durchschnittliche Konzentrationsbelastung in $\mu\text{g}/\text{m}^3$ Luft durch einen aktiven Stoff, gemessen über 8 Stunden.

Oft wird auch der AOEL zur Festlegung von kritischen Werten eingesetzt. Der AOEL ist definiert als die maximale Wirkstoffmenge, der der Anwender ohne gesundheitsschädigende Auswirkung ausgesetzt werden kann. Der AOEL ist definiert in Milligramm der Substanz pro kg Körpergewicht des Anwenders. Basierend auf der Vorschrift 97/57/EC basiert der AOEL auf Tests bei der empfindlichsten Tierart mit der höchsten Menge des entsprechenden Wirkstoffs auf der noch keine gesundheitsschädigenden Effekte

festgestellt werden können oder auf Humandaten, sofern verfügbar. Es ist noch anzumerken, dass die Ermittlung von seriösen AOEL-Werten oft sehr viele verschiedene und aufwendige Abklärungen benötigt.

Im Weiteren wird in den EU-GMP-Richtlinien festgelegt, dass bei der Produktion jegliche Kreuzkontamination vermieden werden soll. Dies soll durch geeignete technische und/oder organisatorische Massnahmen vermieden werden, z.B. durch Produktion in räumlich abgetrennten Bereichen. Durch entsprechende Schleusen und Abzüge sowie Vermeidung einer Kontamination durch Rezirkulation von ungenügend behandelter Luft.

Aus diesen Ausführungen geht klar hervor, dass das Ziel, keine Kontamination von Personal und Umgebung beim Arbeiten mit kritischen Substanzen zu erreichen, im Grossen und Ganzen durch geeignete technische Massnahmen zu erreichen ist. Bei organisatorischen Massnahmen hat sich immer wieder gezeigt, dass die Mitarbeiter solche Bestimmungen oft umgehen und sich damit in Gefahr bringen.

Welche technischen Massnahmen stehen nun im Vordergrund?

- Spezielles Design der Arbeitsplätze für das Arbeiten mit hochaktiven Substanzen
- Geschlossene Systeme
- Bedienung der Anlagen muss einfacher sein
- Effiziente Reinigung der Systeme
- Schutzkleider
- Validierbare Prozesse

Welche technische Lösung kann diese Anforderungen heute und auch in Zukunft erfüllen?

Bei sehr vielen neueren Lösungen hat sich gezeigt, dass die Probleme mit Isolationstechnologie gelöst und die Anforderungen erfüllt werden können.

In der Vergangenheit wurde oft versucht beim Arbeiten mit hochaktiven Substanzen in nur zum Teil geschlossenen Anlagen, das Kontaminationsrisiko der Personen mit persönlichen Schutzkleidungen zu lösen. Nach etlichen negativen Erfahrungen vom Komfort bis hin zu gefährlichen Kontaminationen (Zytostatika, Hormone), wurde mehr und mehr ersichtlich, dass das nicht der optimale Weg

ist. Aus diesen Gründen sind mehr und mehr Firmen zu folgendem Schluss gekommen und haben die Erkenntnis wie folgt in ihre Richtlinien aufgenommen:

Es ist erwiesen, dass das Tragen von persönlicher Schutzkleidung zusammen mit Arbeitsrotation zur Kontrolle von möglichen Kontakten mit hochaktiven Substanzen keine effektive Langzeitstrategie darstellt, weil sie das Risiko nicht minimieren. Dieses Risiko wird so lange bleiben, bis verbesserte Prozesse und Installationen eingesetzt werden, die den Herstellprozess mit hochaktiven Substanzen komplett einschliessen.

In den letzten zwei Jahrzehnten hat sich dann mehr und mehr beim Arbeiten mit kritischen Produkten die Isolationstechnologie durchgesetzt, angetrieben durch den immer grösser werdenden Einsatz in der Sterilherstellung, wobei auch mehr und mehr steril/toxische Produkte hergestellt wurden.

Wo liegt nun der wesentliche Unterschied der Isolationstechnologie zur traditionellen Herstellung?

Isolationstechnologie bietet eine geschlossene Abtrennung kritischer Prozessschritte von der Umgebung. Dadurch minimiert die Isolationstechnologie das Kontaminationsrisiko des Produktes, des Menschen, der Umwelt und in die Umwelt zu optimalen Kosten. Die Risikominimierung beim Arbeiten mit hochaktiven Produkten wird erreicht durch:

- Isolator Design
- Arbeiten mit Unterdruck während dem Prozess
- Entsprechende Filtersysteme
- Innenreinigung des Isolators möglich (CIP)
- Validierter Reinigungsprozess
- Integritätstest vor jeder Produktionsaufnahme
- Permanente Kontrolle der prozesswichtigen Parameter

Beim Design ist sicher wesentlich, dass der geplante Prozess im Detail simuliert wird mit Hilfe von 1:1 Mock-Ups und dabei speziell auf die Ergonomie geachtet wird. Die Mitarbeiter müssen dabei voll integriert werden. Dadurch werden Lösungen gefunden, die von den Mitarbeitern akzeptiert sind und somit ein gutes, risikoloses Arbeiten gewährleisten. Ob im Unterdruck gearbeitet wird und welches Reinigungsprozedere zur Anwendung kommt, ist Sache von weiteren detaillierten Abklärungen, unter Berücksichtigung der ganzen Charakteristik des Produktes, wie z. B. Toxizitätsdaten. Beim Einsatz der entsprechenden Filtersysteme ist neben der Charakterisierung der Filtertypen speziell auf Entsorgung von kontaminierten Filtern aber auch auf das Ganze mit unbekanntem Mengen der toxischen Substanzen zu achten. Es muss auch klar sein, dass eine risikolose Weiterverwendung der Systeme von einem definierten und validierten Reinigungsprozess abhängt. Dass ein undichtes System bei der Produktionsaufnahme alles zunichte machen kann, sei hier ebenfalls erwähnt und kann mit einer Integritätszeit zu jeder Zeit kontrolliert werden.

Weitere Vorteile beim Einsatz von Isolatoren

Welche Vorteile – neben der Erfüllung von internationalen Sicherheitsvorschriften und der Erfüllung von Kontaminationslimiten – ergeben sich zusätzlich beim Einsatz von Isolatoren oder Containmentsystemen?

- Erfüllung der Sicherheitsvorschriften
- Erfüllung der Kontaminationslimiten
- Erfüllung der internationalen GMP-Richtlinien
- Produktivität gemessen an konventionellen Einrichtungen
- Investitionen gemessen an konventionellen Einrichtungen
- Produktionskosten (Personal, Energie, Spezialkleider, Gebäudekosten etc.)

Beim Erarbeiten der Sicherheitsvorschriften ist der Vorbeugung von Hochrisikofällen die entsprechende Beachtung zu schenken, denn eine irreversible Kontamination und eine entsprechend negative Auswirkung auf Menschen oder die Umgebung können durch Haftpflichtfähigkeit Kosten in Millionenhöhe verursachen und die Firma kann auf Zeiten massiv geschädigt werden (Umsatzausfälle). Dies kommt immer wieder vor, wenn keine Risikoanalyse – oder nur eine ungenügende – durchgeführt wird, wo die effektiven Gefahren zu wenig klar und eindeutig eingeschätzt werden. Oft wird ja dann begründet, man habe alles Erdenkliche vorgekehrt und denke, das genüge. Es wird ja dann schon nichts passieren. Der Treiber hinter solchen Gedanken ist vordergründig das Geld, die Investitionen usw. In einem auch kleinen kritischen Fall sind solche entstehenden Kosten ganz rasch durch entsprechende Vorkehrungen bezahlt.

Ein heute mehr und mehr anerkannter Vorteil liegt im Bereich der Investitionen, der Produktivität und v. a. der Reduzierung der Produktionskosten. Im untenstehenden Kasten sind einige der Vorteile aufgezählt. Es hat sich heute die Erkenntnis mehr und mehr durchgesetzt, dass durch gute Isolatoren die Zusatzinvestitionen für eine optimale Lösung gemessen an billigen oft nicht validierbaren Isolations- oder Containmentsystemen oder von traditionellen Lösungen durch die eingesparten Kosten in max. zwei Jahren zurückgezahlt sind. Was einer sehr guten Investition entspricht.

Produktivität, Investitionen, Produktionskosten

- **Produktivität: Unmittelbarer Zugriff zum Isolator durch die Operatoren und das technische Personal**
 - Erhöhung der Laufzeit
- **Investition: Mindestens gleich wie konventionell**
- **Produktionskosten: mind. –40%**
 - Energie- und Gebäudekosten (HVAC und m² Fläche)
 - Personalkosten (Einschleusen)
 - Spezialkleider und Reinigung
 - Unterhalt und Requalifikation der HEPA-Filter

Beim Einsatz von Isolatoren für das Arbeiten mit toxischen Präparaten jeglicher Art, vom Wirkstoff bis zum Fertigprodukt kann zusammenfassend gesagt werden:

- **Der einzige Weg alle Anforderungen wie Sicherheit, GMP, Kosten, Produktivität zu erfüllen beim Arbeiten mit toxischen/hochaktiven Substanzen ist in Isolatoren zu gehen**
- **Das Sicherheitsrisiko in einem Isolator ist kontrollierbar, arbeiten mit persönlichem Schutz resultiert in nichtkalkulierbaren Risiken**
- **Validierung eines Isolators ist möglich, menschliches Verhalten nicht.**

Wie in den Ausführungen bereits mehrfach erwähnt, wurden in den letzten Jahren mehr und mehr Projekte für das Arbeiten mit hochaktiven Produkten jeglicher Art realisiert, was konsequenterweise zu neuen Anforderungen und Wünschen der Kunden führte. Es zeigte sich, dass sich viele Kunden mittelgrosse Isolatoren wünschten in denen verschiedene Produktionen oder Prozessschritte im kleineren Bereich aber auch für Sterilitätsprüfungen möglich waren. Aus den Erfahrungen wurde das unten abgebildete System (*Abbildung 1*) mit vielen Einsatzmöglichkeiten entwickelt und erfolgreich in den Markt gebracht.

Der Isolator ist in verschiedenen Ausführungen einsetzbar. Mit einer oder zwei Schleusen, wobei das Zweischleusen-Modell jegliche Produktion in voller GMP-Konformität zulässt, nämlich einen Weg, keine Kreuzungen etc. Die Schleusen arbeiten mit einem De-

kontaminationszyklus unter 15 Minuten. Wichtig sind beim Arbeiten mit toxischen Substanzen oder Produkten die direkt am Isolator angebrachten Rückluftfilter, die absolut risikolos austauschbar sind.



Abbildung 1

Auf der *Abbildung 2* ist ein kleinerer Isolator mit zwei Hand-
schuheingriffen erkennbar, ebenfalls mit einem direkt unter dem
Isolator angebrachten Rückluftfilter. Dieser ist sicher geeignet für
das Arbeiten mit kleineren toxischen Produkten, z. B. auch für Ein-
wiegeprozesse. Die Produkte können via schnelle Schleuse ein-
oder ausgebracht werden.



Abbildung 2

Bei grösseren Produktmengen und Produktionschargen z. B. bei Zy-
tostatikatabletten wurden auch die kritischen Bereiche auf Blister-
linien mit entsprechenden Isolatoren versehen, um vorwiegend die
Mitarbeiter vor dem Produktstaub zu schützen.



Abbildung 3

Abschliessend sei nochmals erwähnt, dass das Arbeiten mit hoch-
aktiven Produkten und Stoffen heute dank Isolationstechnologie
ohne grosse Risiken bezüglich Sicherheit möglich ist.



*Isolations Technologie beim
Arbeiten mit hochaktiven/ toxischen
Substanzen
zahlt sich sofort aus!*

Kontakt:

*Dr. pharm. Paul Ruffieux
Vice President
SKAN AG
4123 Allschwil BL
paul.ruffieux@skan.ch
www.skan.ch*