

# Arbeitshygiene bei der Herstellung und Verarbeitung von hochaktiven pharmazeutischen Wirkstoffen

Daniel Bauer  
Abteilung Sicherheit und Umweltschutz  
F. Hoffmann - La Roche & Co. A.G.  
CH-4002 Basel

## Expositions- und Gesundheitsrisiko am Arbeitsplatz

Aus medizinischer Sicht sind hochaktive pharmazeutische Präparate im allgemeinen sehr erwünscht, da der Patient nur mit einer geringen Fremdstoffmenge belastet werden muss. Dadurch wird die Behandlung schonend und häufig auch weitgehend nebenwirkungsfrei. Die Anforderungen an den Arbeitsschutz bei der beruflichen Handhabung hochaktiver Pharmazeutika werden jedoch umso grösser, je kleiner die Substanzmengen sind, die noch eine pharmakologische Wirkung auslösen können. Denn die Mitarbeiter, die bei der chemischen Herstellung solcher Wirkstoffe und deren pharmazeutischen Weiterverarbeitung zu Medikamenten beschäftigt sind, sollen an ihrem Arbeitsplatz ja grundsätzlich vor jeglicher medikamentöser Einwirkung geschützt sein. In der industriellen Praxis bedeutet dies, dass vor allem bei Tätigkeiten wie Trocknen, Mahlen, Abwägen, Mischen, Granulieren, Tablettieren, Abfüllen in Kapseln etc. verhindert werden muss, dass am Arbeitsplatz biologisch wirksame Staubmengen eingeatmet werden können.

## Arbeitshygienische Grenzwerte, MAK-Werte

Bei den meisten pharmazeutischen Wirkstoffen gibt es keine offiziellen Grenzwerte für die zulässige Exposition am Arbeitsplatz. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen (MAK-Werte) z.B. werden von den Behörden meist nur für relativ verbreitete chemische Grundstoffe festgelegt. Für pharmazeutische Wirkstoffe lassen sich arbeitshygienische Grenzwerte aber in erster Näherung aus den verfügbaren pharmakologischen, toxikologischen und medizinischen Daten ableiten. Dazu müssen zuerst die Wirkungsgrenzen für die therapeutische Hauptwirkung und die wichtigsten Nebenwirkungen abgeschätzt werden. Anschliessend kann anhand von schweregradspezifisch festzulegenden Sicherheitsfaktoren in Analogie zum ADI-Wert (accepted daily intake) die am Arbeitsplatz maximal zulässige Tagesdosis grössenordnungsmässig angegeben werden. Bei Kenntnis der täglichen Expositionsdauer lässt sich diese Dosis mit den respiratorischen Daten der Mitarbeiter auch in einen entsprechenden Grenzwert für die Staubkonzentration in der Luft umrechnen (z.B. bei einer Achtstundensexposition in einen provisorischen MAK-Wert). In besonderen Fällen, z.B. wenn lokale, sensibilisierende oder irreversible Wirkungen zur Diskussion stehen, kann die Grenzwertarbeitung nach dem obigen Schema allein mit einer grossen Unsicherheit behaftet sein. Ohne weitere Informationen (z.B. aus Inhalationsstudien) stellt der so erarbeitete Grenzwert in diesen Fällen nur eine grobe Orientierungshilfe dar.

## Beispiele aus der Industrie- und Spitalpraxis

Über Fälle von beruflichen Wirkstoffexpositionen, die infolge ungenügender Schutzmassnahmen zu unerwünschten Einwirkungen geführt haben, gibt es eine umfangreiche arbeitsmedizinische Literatur. Meistens ist jedoch nicht bekannt, welche Staubkonzentrationen am Arbeitsplatz die Symptome verursacht haben. In Einzelfällen finden sich in der Fachliteratur aber Untersuchungen, bei denen auch Staubmessungen am Arbeitsplatz durchgeführt worden sind. So konnten in einem Betrieb, in dem die Mitarbeiter bei ihrer Arbeit mit synthetischen Oestrogenen teilweise auch frischluftversorgte Astronautenanzüge tragen, Steroidkonzentrationen in der Luft bis  $0,015 \text{ mg/m}^3$  gefunden werden [1]. Als Wirkungsgrenze für die Feminisierung beim Mann wurde für das hochaktive Mestranol, resp. seinen Hauptmetaboliten Ethinylestradiol eine Dosis von  $0,05 \text{ mg}$  angenommen. Daraus leiteten die Autoren eine maximale zulässige Tagesdosis von  $0,0005 \text{ mg/Tag}$  ab (Sicherheitsfaktor von 100), was einem MAK-Wert von ca.  $0,0002 \text{ mg/m}^3$  entsprechen würde. Daraus zeigt sich, dass für die betriebliche Handhabung solcher Oestrogene aufwendige Arbeitsschutzmassnahmen durchaus am Platz sind. Aber auch bei der Produktion von Antibiotika müssen

aufwendige arbeitshygienische Schutzmassnahmen getroffen werden. Es ist bekannt, dass z.B. schon kleinste Mengen Penicillin nach wiederholter Exposition zu einer Allergisierung und zur Ausbildung resistenter Keime führen können. Beides muss verhindert werden, denn insbesondere im Krankheitsfall könnte das Medikament beim Mitarbeiter wegen der Ueberempfindlichkeit oder der resistenzbedingten Unwirksamkeit nicht mehr eingesetzt werden. Für die maximal zulässige tägliche Belastung am Arbeitsplatz ist in der Literatur eine Staubkonzentration von  $0,1 \text{ mg/m}^3$  vorgeschlagen worden [2]. Dass ein umfassender Arbeitsschutz erforderlich ist, zeigen die Staubmessungen der Autoren in einem Produktionsbetrieb, wo beim Mischen, Mahlen und Kapseln-Füllen Werte von  $3,7$  bis  $262 \text{ mg/m}^3$  und beim Verpacken noch  $0,005$  bis  $0,8 \text{ mg/m}^3$  gefunden worden sind. Aber auch bei der Herstellung von Schlaf- und Beruhigungsmitteln sind strenge arbeitshygienische Massnahmen erforderlich. Es ist z.B. bekannt, dass selbst mässiger Alkoholgenuss auch noch Stunden nach der Einnahme solcher Medikamente die psychomotorische Geschicklichkeit erheblich beeinflussen kann. Angesichts solcher Synergismen muss am Arbeitsplatz auch eine unterschwellige Exposition verhütet werden, damit z.B. die Verkehrssicherheit der Mitarbeiter auch am Abend nach der Arbeit gewährleistet bleibt. Bei der Gruppe der Zytostatika muss für den Arbeitsschutz berücksichtigt werden, dass gewisse Vertreter auch mutagene Eigenschaften haben. Beim krebserkrankten Patienten wird angesichts der zu erwartenden Heilung das Risiko einer mutagenen Belastung z.B. durch alkylierende Zytostatika in Kauf genommen. Pflegepersonal und Produktionsmitarbeiter dürfen jedoch bei ihrer Arbeit diesem Risiko nicht ausgesetzt werden. In verschiedenen Publikationen ist über mutagene Aktivität im Urin von Krankenschwestern berichtet worden. Da es sich jedoch beim Mutagenitätstest um einen sehr unspezifischen Test handelt - auch Passivrauchen lässt sich damit nachweisen-, und über das Ausmass der Zytostatikaexposition beim Pflegepersonal nichts bekannt ist, kann zur Zeit nicht gesagt werden, wie weit überhaupt ein Kausalzusammenhang besteht. Auch hier zeigt sich, dass nur mit arbeitshygienischen Messungen der Zytostatikakonzentrationen in der Luft beurteilt werden kann, ob z.B. bei der Zubereitung von Lösungen ein Inhalationsrisiko besteht, das den Einsatz einer aufwendigen vertikalen Laminarfluss-Sicherheitswerkbank erfordert.

## Allgemeine Folgerungen

Wie bei chemischen Schadstoffen ist es auch bei hochaktiven pharmazeutischen Wirkstoffen sinnvoll, zur Expositionsbeurteilung und für die Festlegung der erforderlichen Arbeitsschutzmassnahmen Wirkstoffkonzentrationsmessungen in der Luft durchzuführen. Für die Interpretation solcher Messungen gibt es zwar meist keine offiziellen arbeitshygienischen Grenzwerte (MAK-Werte). In der Regel kann aber aus den pharmakologischen, toxikologischen und medizinischen Daten des Wirkstoffs eine maximale, am Arbeitsplatz zulässige Tagesdosis abgeschätzt werden.

## Summary

Occupational drug exposures can in most cases be monitored and controlled in the same way as chemical exposures. For this purpose the missing threshold limit values (TLV's) are estimated by deriving so-called workplace accepted daily intake values from the pharmacological, toxicological and medical drug data.

## Literatur

- [1] Harrington J.M., Rivera R.O., Lowry L.K., Amer. Ind. Hyg. Assoc. J. 39, 139-143 (1978)
- [2] Shmunis E., Taylor J.S., Petz L.D., Garratty G., Fudenberg H.H.; Ann. Allergy 36, 313-323 (1976)