

# Spezialisierte Mehrzweckanlagen für die Produktion hoch potenter Wirkstoffe

**Peter M. Müller** • CARBOGEN AMCIS AG, Bubendorf, Schweiz

**Korrespondenz:** Peter Müller, CARBOGEN AMCIS AG, Hauptstr. 171, 4416 Bubendorf (Schweiz);  
**e-mail:** Peter.mueller@carbogen-amcis.com

## Zusammenfassung

Der Grossteil der Wirkstoffe darf grundsätzlich in Mehrzweckanlagen produziert werden – vorbehaltlos oder gemäss Punkt 4.41 der ICH-Richtlinie Q7 mit strikten Auflagen bezüglich Apparatreinigung. Die Regelwerke sehen keine zusätzliche Differenzierung der in Frage kommenden Produkte oder Einrichtungen vor. Der resultierende Freiraum ist das Thema der vorliegenden Publikation, welche die Mehrzweck-Tauglichkeit von Anlagen für die Produktion hoch potenter Wirkstoffe diskutiert und als differenziert zu betrachtende Dimension definiert. Wichtig sind dabei im Hinblick auf Arbeitssicherheit die Leistungsfähigkeit und Integrität des „containment“ und im Hinblick auf GMP der Dosierungsbereich, den die unterschiedlichen Produkte definieren.

## Einleitung

„Spezialisierte Mehrzweckanlagen“ klingt wie ein Widerspruch in sich, obgleich „Mehrzweck“ ein relativer Begriff ist. Wer aber in der Literatur im Hinblick auf diese Relativität präzisere Vorgaben sucht, findet wenig. Die ICH-Richtlinie Q7 zur guten Herstellungspraxis für Wirkstoffe [1], nachstehend ICH Q7, enthält zwar ein Unterkapitel über separate Bereiche resp. „containment“. Darin steht (Punkte 4.40 resp. 4.41), dass man für die Produktion stark allergisierender Materialien wie z.B. Penicilline und Cephalosporine Mono-Produktionsbereiche verwenden und für die Verarbeitung infektiöser Materialien oder solcher mit hoher pharmakologischer Aktivität oder Toxizität derartige Bereiche erwägen soll. Punkt 4.43 in ICH Q7 besagt zudem, dass die Kombination der Produktion von Wirkstoffen und hoch toxischen, nicht pharmazeutischen Materialien zu vermeiden sei. Somit können fast alle Wirkstoffe in Mehrzweckanlagen

produziert werden – vorbehaltlos oder gemäss Punkt 4.41 in ICH Q7 mit strikten Auflagen bezüglich Apparatreinigung. Die Regelwerke sehen keine zusätzliche Differenzierung der in Frage kommenden Produkte oder Anlagen vor. Es resultiert ein zu diskutierender und zu strukturierender Freiraum. Der Begriff „hohe pharmakologische Aktivität oder Toxizität“ ergibt Interpretationsbedarf. Damit soll nun aber nicht der weitergehenden Reglementierung das Wort geredet werden, die einigen Experten vorschwebt [2]. Im Gegenteil: Es wäre unklug, von mangelnder Präzision der Vorschriften zu sprechen und nicht zur Kenntnis zu nehmen, dass der Interpretationsspielraum und die qualitative Ausdrucksweise in ICH Q7 als Einladung zu wissenschaftlichem Denken im Einzelfall zu verstehen ist. Dies geht auch aus den ICH-Richtlinien Q9 [3] und Q11 [4] hervor, die beide die differenzierte Kontrolle von kritischen Qualitätsattributen in den Vordergrund stellen.

## Hoch potente Wirkstoffe

Für die in ICH Q7 angesprochenen, hoch aktiven Wirkstoffe hat sich der Begriff „hoch potent“ eingebürgert, obgleich Potenz in der Pharmakologie im klassischen Sinn eigentlich nur die Dosis-Abhängigkeit der Wirkung bezeichnet: Je tiefer die ED<sub>50</sub> (die Dosis, bei der 50 % der Maximalwirkung des gegebenen Produktes beobachtet werden), desto höher ist die klassische Potenz. Damit ist nichts über den absoluten Maximizeffekt (die Effektivität) und nichts über die Qualität der Wirkung ausgesagt, auf welche ICH Q7 mit der Nennung von Beispielen („z.B. gewisse Steroide oder zytotoxische, gegen Krebs wirksame Stoffe“ – Punkt 4.41) offensichtlich Gewicht legt.

Es entspricht also der Intention von ICH Q7 und der Zielsetzung der nachvollziehbaren Risikobeurteilung, nebst der klassisch dosisabhängigen eine funktionelle Potenz zu definieren. Diese beinhaltet die Aspekte des Maximizeffektes und der vitalen

Bedeutung der Wirkungsqualität, d. h. des pharmakologischen Wirkungsmechanismus. Zusammen bestimmen die zwei Größen die generalisierte Potenz und das Gesamtrisiko, welches eine gegebene Substanz bei ungeplanter Exposition darstellt. Die entsprechenden Risikowerte finden sich auf der runden Manteloberfläche des in Abb. 1 gezeichneten Halbkugels. Abb. 1 stellt die Verhältnisse in gewissem Masse idealisiert dar, illustriert aber, dass ein und dieselbe generalisierte Potenz in unterschiedlicher Weise zustande kommen kann, z. B. durch einen wirklich vitalen (irreversiblen) Effekt bei mässig tiefer Dosierung oder durch einen mässig vitalen (teilweise reversiblen) Effekt bei wirklich tiefer Dosierung. Die pharmazeutische Industrie ist sich der Probleme des Umgangs mit hoch potenten Produkten seit langem bewusst. So wurden 1996 im Hinblick auf den Arbeitnehmerschutz PBECL-Werte eingeführt (performance-based exposure control limits) und wurde die Basis für die Kategorisierung von Wirkstoffen [5], die in der Industrie weitgehend ähnlich (nicht identisch) gehandhabte Definition von OEL-Bereichen, geschaffen (OEL = „occupational exposure limit“). Oft spricht man ab einem  $OEL < 10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  von hoch potenten Substanzen. Auf die Kategorisierung wird hier nicht näher eingegangen, aber die Kategorien der herzustellenden Wirkstoffe prägen die Verwendung und Ausgestaltung von Produktionsbereichen. – Anfänglich hofften die Qualitätsverantwortlichen in der Industrie auch, die Kategorisierung auch als exaktes Mass der GMP-Relevanz der Aktivität nutzen zu können. Das war aber zu schwarz-weiss, denn die Schutzanliegen von Arbeitnehmern/innen und Patienten/innen unterscheiden sich doch signifikant:

- Arbeitnehmer/innen gilt es in erster Linie vor Exposition durch Emission von Reaktoren usw. zu schützen, Patienten/innen hingegen vor Kreuzkontamination;
- Arbeitnehmer/innen nehmen die kritischen Stoffe vor allem über die

Atmung und über die Haut auf, Patienten/innen hingegen je nach Administrationsmodus des kontaminierten Medikamentes oral oder parenteral; und

- Arbeitnehmer/innen sind grundsätzlich gesund, Patienten/innen sind hingegen krank und nehmen diverse Medikamente, was zusätzlich Interaktionsprobleme verursachen kann.

Die ISPE [6] ist auf diese unterschiedlichen Risiken eingegangen – mit RiskMaPP®, im Prinzip einem Denkprozess. Aus dem für beide Gruppen in erster Näherung gleichen, mit dem

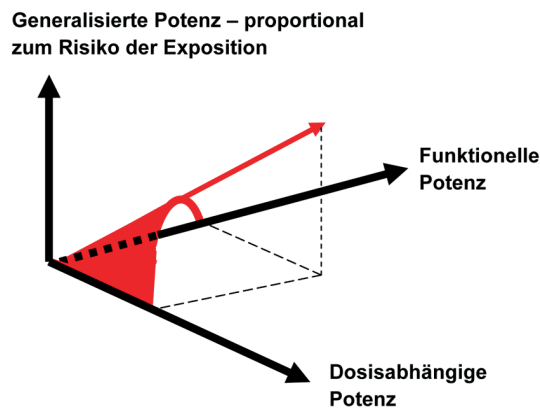


Abb. 1: Zentrale Dimensionen der pharmakologischen Aktivität (Quelle: CARBOGEN AMCIS AG).

OEL korrelierten ADE bzw. PDE (acceptable bzw. permissible daily exposure) werden adäquate Arbeitnehmer- und Patientenschutzmassnahmen abgeleitet – häufig „containment“-Lösungen. In ähnlicher Weise stellt nun auch der jüngst publizierte Entwurf der EMA-Richtlinie zu Reinigungslimiten [7] den PDE ins Zentrum und schliesst dabei Wirkstoffe ein.

### Technische Herausforderungen der Produktion

Zwei Hauptthemen beschäftigen den Ingenieur, der sich mit Anlagen für die Produktion hoch potenter Wirkstoffe befasst: Reinigbarkeit und „containment“. Beide betreffen GMP und Arbeitssicherheit, und beide spielen in vermindertem Masse auch bei der Herstellung „normaler“ Wirkstoffe eine Rolle. Zusätzlich wichtig ist der

Schutz der Umwelt. Hauptziel bezgl. GMP ist die Minimierung der Kreuzkontamination – durch Produktionsapparate, durch Infrastruktursysteme und durch den Raum; und Hauptziel bezgl. Arbeitssicherheit ist die Minimierung der Exposition. Im Hinblick auf beide Ziele ist es wichtig, den ganzen Lebenszyklus der Produkte vom Wareneingang und von der Bemusterung der ev. potenten Rohstoffe bis hin zur Bemusterung und Auslieferung der hoch potenten Produkte sowie zur Entsorgung der Abfälle zu betrachten. Es geht also um den Design der gesamten Produktionsbereiche und

-anlagen mit der zugehörigen Infrastruktur sowie um die Definition von Zonen und von Personal-, Medien- und Materialflüssen. Die wesentlichen Prinzipien sind dabei immer wieder dieselben:

- Begrenzung des direkt exponierten Raumes,
- geschlossene Fahrweise resp. Manipulationen (Vermeidung von Wirkstoffaustritt),
- Abschottung von Reaktoren usw. gegen die Infrastruktur (Überdruckventile, Flüssigkeitsabscheider, Wäscher und Hepafilter resp. separate Abluft- und Vakuumlinien sowie Abfalltanks),
- Abschottung von Räumen gegen das Umfeld (Zutrittskontrolle, Schleusen, Hepafilter in der Zu- und Abluft sowie separate Abwassersysteme),
- Druckkaskaden (Wirkstoffe und / oder exponierte Räume im relativen Unterdruck),
- Reinigbarkeit und Einsehbarkeit (keine vermeidbaren Installationen im Arbeitsbereich, glatte Böden und Wände usw., glatte Oberflächen von Reaktoren usw., tot-raumfreie Ventile, glatte Dichtungsflächen, Vermeidung ungeeigneter Kunststoffe),
- Hinreichende Kontroll- und Alarmerungseinrichtungen bezgl. Funktion der Apparate,

- Unterhaltsvorkehrungen (Apparaterenigung, Filterwechsel usw.),
- Dekontaminationseinrichtungen für Personal und Gebinde,
- Risikoanalysen und Schulung (z. B. bezgl. Havarieszenarien).

Richtschnur der Lösung der Ingenieurprobleme, die sich aus diesen Prinzipien ergeben, muss die zuverlässige Einhaltung des ADE der gehandhabten Substanzen sein, der in  $\mu\text{g}/\text{Tagesdosis}$  (bezgl. Kreuzkontamination) resp. in  $\mu\text{g}/\text{Arbeitstag}$  ausgedrückt wird. Die entsprechenden Anforderungen an die Anlage bezgl. Arbeitssicherheit bestimmt dabei (*ceteris paribus*) allein der Wirkstoff mit dem tiefsten ADE. Bezgl. Patientenschutz gibt hingegen der Quotient der Dosis des am höchsten dosierten, in der Anlage hergestellten Wirkstoffs und des ADE des hergestellten Wirkstoffs mit der höchsten generalisierten Potenz den Ausschlag. Abb. 2 illustriert diesen Unterschied. Dabei ist aus Gründen der besseren Vergleichbarkeit mit dem PIC-Leitfaden PI 006-3 [8], der auf die therapeutische Dosis abstellt, auf der Abszisse statt des tiefsten ADE die tiefste Tagesdosis angegeben. Dies ist eine Näherung, weil der ADE zwar mit der Tagesdosis korreliert ist, aber eben nicht in einfacher Weise. Sie hat den Vorteil, dass Dosierungen besser zugänglich sind als ADEs. Dennoch sollte sich der Ingenieur bei der Planung von Anlagen auf die toxikologisch / pharmakologischen Vorgaben von Fachleuten stützen. Die Farben in Abb. 2 symbolisieren die Gefährdung – im Sinne der Verkehrssignale von grün bis rot. Sie steigt betr. Arbeitnehmerschutz parallel zur Abszisse und betr. Patientenschutz in einem 45°-Winkel dazu. Die schrägen farbigen Linien verbinden Punkte von konstantem Verhältnis der höchsten zur tiefsten Dosierung der verschiedenen, in der Anlage gehandhabten Wirkstoffe. Je weiter dabei diese Dosisspanne, desto höher ist die GMP-Anforderung. Deshalb liegt es in Bezug auf die Spezialisierung von Mehrzweckanlagen nahe, eine bestimmte Dosisspanne einzuhalten.

Die Spezialisierung anhand einer groben Einteilung nach therapeutischer Indikation erscheint hingegen ungeeignet – auch weil für praktisch jede Indikation diverse pharmakologische Wirkungsmechanismen existieren und sich deren Nebenwirkungen u.U. gegenseitig verstärken.

Weil es für jedes Ingenieurproblem diverse und unterschiedlich effektive Lösungen gibt, nimmt die Mehrzweck-Tauglichkeit von Anlagen proportional zum betriebenen Aufwand zu. Dieser Aufwand ist nicht nur ingenieurseitig zu sehen. Es geht auch um die Arbeitsweise, denn geschultes Personal kann mit vorsichtigem, langsamem Vorgehen technische Nachteile von Anlagen z.T. kompensieren. Ausserdem sind die physikochemischen Eigenschaften der gehandhabten Substanzen, z. B. deren Flüchtigkeit, ebenso zu

berücksichtigen wie die Komplexität der durchzuführenden Manipulationen. Viele Punkte in der obigen Liste von wesentlichen Prinzipien betreffen die Kontrolle von Störungsrisiken. Auch diesen kann der Ingenieur in unterschiedlicher Weise begegnen. Wenn z. B. ein Handschuh einer im Unterdruck arbeitenden Handschuhbox herausgerissen wird, ist die Stickstoffzufuhr zu reduzieren und die abzugsseitige Pumpleistung zu erhöhen, womit die Handschuhbox quasi zur Kapelle wird. Obgleich schon das normale Arbeiten zu Druckschwankungen in der Handschuhbox führt, können die erwähnten Notmassnahmen in Funktion des plötzlichen Druckanstiegs automatisiert werden. Im Falle völlig flexibler, unter Normal- oder leichtem Überdruck arbeitender „bags“ kann die Integrität so nicht überprüft werden. Im störungsfreien Betrieb erreichen

sie dennoch hohe „containment“-Werte.

Bei der Wahl der optimalen Lösung im Einzelfall spielen auch ökonomische Faktoren eine Rolle. Zu vergleichen sind z. B. die Kosten flexibler Einweg-„containments“ mit den Kosten solider Handschuhboxen und dem zusätzlichen Reinigungsaufwand; und wichtig ist natürlich die Frage, zu welchem Betriebsunterbruch eine Störung führen könnte. Die Bedeutung der Kreuzkontamination durch den Raum im Zusammenhang mit der Wirkstoffherstellung ist

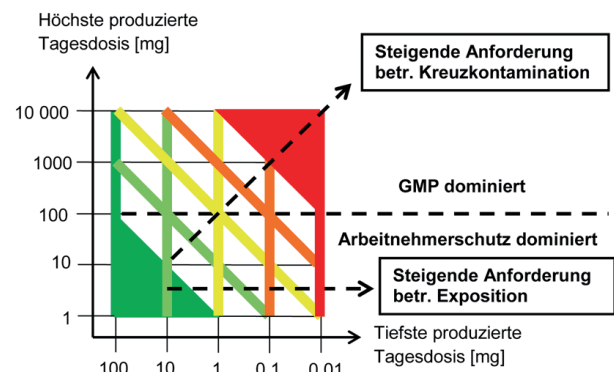


Abb. 2: Anforderungen an GMP und den Arbeitnehmerschutz – vereinfacht (vgl. Text) (Quelle: CARBOGEN AMCIS AG).

schliesslich klein, wenn grundsätzlich geschlossen gearbeitet und der OEL nie überschritten wird, d. h. wenn  $10 \text{ m}^3$  Luft höchstens die dem ADE entsprechende Produktmenge enthalten. Es müsste sich zur Erreichung des Grenzwertes ja der gesamte Kontaminationsgehalt dieser  $10 \text{ m}^3$  auf einer Dosis absetzen. Wenn die Anlage und die Arbeitsweise die Bedingungen der Arbeitssicherheit also ohne Atemschutzmaske erfüllen, werden sie i.Allg. auch den GMP-Anforderungen betr. Kreuzkontamination durch den Raum gerecht. – Die Verwendung von sog. RTPs (rapid transfer ports) und Isolatoren für den Eintrag von hoch potenten Produkten in den Reaktor (vgl. Abb. 3) soll als Beispiel einer Lösung dienen, die der Verhinderung von Kreuzkontamination durch den Raum in ausserordentlich hohem Masse gerecht wird.

## Apparatereinigung

Das grösste Risiko betr. Kreuzkontamination ergibt sich, wenn Produktionsapparate Reste des vorgängig hergestellten Wirkstoffs enthalten. Die Apparatereinigung ist deshalb das Hauptanliegen der Produktion hoch potenter Wirkstoffe in spezialisierten Mehrzweckanlagen.

Gemäss Abb. 2 wird der Aufwand gross, wenn das potentiell kontaminierte Produkt hoch, das potentiell kontaminierende Produkt aber tief dosiert wird resp. hohe generalisierte Potenz hat. Dabei widerspiegelt die Skalierung in Abb. 2 die Erfahrung, dass man an die Grenzen der analytischen Nachweisbarkeit der geforderten Apparatereinheit stossen kann, wenn sich die beiden Dosierungen z.B. um einen Faktor 10000 unterscheiden (Punkte an der Grenze zum roten Bereich in der oberen Hälfte der Grafik). Wenn zudem der ADE des potentiell kontaminierenden Produktes um einen Faktor 10000 tiefer ist als dessen Dosis, weil es hoch potent ist, gilt es zu verhindern, dass mehr als 0.01 ppm des vorgängig produzierten Wirkstoffs in den betrachteten gelangen!

Es gibt also Kombinationen von Wirkstoffen, die wegen ihrer stark unterschiedlichen Dosierung (*ceteris paribus*) nicht in derselben Mehrzweckanlage produziert werden sollten – selbst wenn die Wahrscheinlichkeit einer Kontamination durch das vorgängig hergestellte Produkt in der chemischen Produktion *a priori* geringer ist als in der galenischen. Ebenso liegt es auf der Hand, dass sich die Reinigbarkeit signifikant auf die Dosisspanne der in der Anlage handhabbaren Wirkstoffe auswirkt und die Mehrzweck-Tauglichkeit beeinflusst.

## Schlussfolgerungen

Aus Gründen der Vermeidung von Kreuzkontamination durch Produktionsapparate empfiehlt es sich, für die Herstellung hoch potenter Wirkstoffe spezialisierte Mehrzweckanlagen (englisch auch „partially dedica-



Abb. 3: Arbeiten mit „RTPs“ [9]. Links: Geschlossener Transport des RTP-Behälters zur Andockung am Isolator des Reaktors; Doppelklappe getrennt; nicht kontaminierte Innenseite derselben exponiert. Rechts: Befüllung in der Handschuhbox; Doppelklappe ungetrennt; nicht zu kontaminierende Innenseite derselben nicht exponiert; Zugang zum RTP-Behälter offen.

ted facilities“) zu verwenden, in welchen insbesondere keine chronisch hoch dosierten anderen Wirkstoffe produziert werden. Dabei ist es wissenschaftlicher, die Anlagen vor allem anhand der Dosisspanne der unterschiedlichen zu produzierenden Wirkstoffe zu spezialisieren – unter Berücksichtigung der generalisierten Potenz der hoch aktiven Produkte – als anhand grob definierter therapeutischer Indikationsgruppen. Die akzeptable Dosisspanne ist eine differenziert zu betrachtende Grösse. Sie hängt von den verwendeten Ingenieurlösungen und der Arbeitsweise ab, welche gemeinsam die Mehrzweck-Tauglichkeit bestimmen. Ausserdem wird ein „containment“ den GMP-Anforderungen betr. Kreuzkontamination durch den Raum i. Allg. gerecht, wenn es sicheres Arbeiten ohne persönliche Schutzausrüstung gestattet. – Die wichtigste Schlussfolgerung ist aber die, dass die Herstellung von hoch potenten Wirkstoffen in spezialisierten Mehrzweckanlagen wissenschaftlich differenziertes Denken und sorgfältiges Arbeiten erfordert.

## Danksagung

Der Autor dankt den Herren Peter Rauber und Maarten Prause für die Diskussion und sorgfältige Durchsicht des Manuskripts.

## Fachliteratur

- [1] Die ICH-Richtlinie Q7 (früher Q7A) ist weitestgehend identisch mit dem Leitfaden der guten Herstellungspraxis, Teil 2, (Anlage 3 zur Bekanntmachung des Bundesministeriums für Gesundheit zu § 2 Nr. 3 der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung vom 27. Okt. 2006, Banz. S. 6887).
- [2] European Medicines Agency, 20 October 2011, EMA/CHMP/SWP/598303/2011, Concept paper on the development of toxicological guidance for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities. Vgl. auch [7].
- [3] Quality Risk Management (ICH Q9), European Medicines Agency, EMA/INS/GMP/79766/2011.
- [4] ICH guideline Q11 on development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological / biological entities), Step 3, European Medicines Agency, EMA/CHMP/ICH/425213/2011.
- [5] Bruce Naumann et al., AIHA Journal 1996 (57), 33-42.
- [6] ISPE Baseline® Pharmaceutical Engineering Guide Vol. 7 – Risk-based Manufacture of Pharmaceutical Products, 1<sup>st</sup> ed. Sept. 2010; International Society for Pharmaceutical Engineering.
- [7] EMA, Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities, Dec. 13, 2012, EMA/CHMP/ CVMP/ SWP/169430/2012.
- [8] PIC/S, Pharmaceutical Inspection Convention, Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme, PI 006-3, 25 Sept. 2007, Recommendations on Validation Master Plan, Installation and Operational Qualification, Non-sterile Process Validation, Cleaning Validation, Ed. PIC/S Secretariat.
- [9] Aufnahmen aus der Anlage für hoch potente Wirkstoffe der CARBOGEN AMCIS AG, Hauptstrasse 171, CH-4416 Bubendorf; Tochter der Dishman Pharmaceutical Solutions Ltd.