

Risikoeinstufung Ethanol Biozid-VO & anschließende Klassifizierung gemäß CLH-Verfahren: Auswirkungen Arzneimittel

1. Einsatzgebiete von Ethanol bei der Herstellung von Arzneimitteln:

- Benötigt für die Herstellung von Liposomen, Lipid-Nano-Partikeln (mRNA-Impfstoffen)
- Bei der Granulierung als Granulierflüssigkeit (Ethanol 96 %) für feste Arzneiformen
- Befilmung, Dragierung für feste Arzneiformen
- Bei der Herstellung von Phytopharmaka z.B. als Extraktionsmittel, Lösungsmittel
- Bei der Herstellung von Homöopathika (Auszugsmittel für Urtinkturen, Träger für Potenzen, Konservierungs-/ Stabilisierungsmittel)
- In der Qualitätskontrolle, Analytik (z.B. HPLC, DC, GC, LCMS, etc.)
- Wirk- und Hilfsstoff
- Herstellung Notfallarzneimittel
- Lösungsmittel
- Prozessmittel
- Raum- und Flächendesinfektion (Produktions- und Laborbereiche)
- Händedesinfektion
- Reinigung von Maschinen (Abfüllanlagen für flüssige Produkte werden mit 70%igem bzw. 80%igem Ethanol gespült und über das Wochenende gefüllt, um mikrobielle Kontaminationen zu vermeiden. Das ist ganz besonders für nicht-konservierte Produkte wichtig.)
- Reinigungsvalidierung
- Reinigung analytischer Geräte
- Laborbereiche: Arbeiten mit Ethanol als Lösungsmittel in Reagenzien, Proben- und Standardlösungen, Extraktionsphasen in sehr vielen Methoden enthalten.
- Wirkstoffherstellung

2. Organisatorische Herausforderungen:

- CMR-Substanzen sind bis zu einer Menge von 0,01 % in Zubereitungen auch als solche zu betrachten – Kritikalität bleibt erhalten
- Es muss ein Kataster aller Personen geführt werden, die mit diesen Substanzen umgehen
- Für die Herstellung müssten neue Anforderungen berücksichtigt werden: Mitarbeiter müssen Gebläseunterstützte Masken tragen wie bei anderen hochwirksamen Produkten
- CMR-Substanzen sind verschlossen zu lagern, Schaffung/ Ausdehnung von speziell zu verschließenden Bereichen – entsprechende Unterweisungen der Mitarbeitenden
- mehr und weitgreifende Schutzmaßnahmen insb. beim Arbeitsschutz
- mehr und weitergehende arbeitsmedizinische Untersuchungen
- der Einsatz von schwangeren und stillenden Frauen im Labor, in der Herstellung und sogar in der Konfektionierung je nach Einstufung nicht möglich – räumliche, organisatorische Trennung schwierig

- risikobasierte Bewertung nötig wie/ ob gebärfähige Frauen in der Herstellung von Arzneimitteln und in Laborbereichen eingesetzt werden können (pot. Schwangerschaft?)
- Einfluss auf Laborkapazitäten, Fachkräfteverknappung und damit indirekt auf die Arzneimittelverfügbarkeit
- Rezepturen und Prozesse sind in den Zulassungen verankert – potenzielle Vielzahl von Änderungsanzeigen, wenn Ethanol substituiert werden müsste

3. Auswirkungen:

- ohne Ethanol ist die Herstellung von Phytopharmaka und Homöopathika nicht mehr möglich
- der Austausch von Ethanol in der Extraktion und der Zubereitung von homöopathischen Arzneimitteln sowie in der Analytik dieser Zubereitungen ist nicht möglich,
 - da es Vorgaben aus den Arzneibüchern für monographierte Materialien gibt,
 - da in den zugelassenen, validierten Methoden, die spezifischen Stoffeigenschaften von Ethanol ausgenutzt werden,
 - kein adäquates Lösungsmittel mit entsprechend niedrigem Risikopotential bei gleichen Lösungseigenschaften verfügbar ist.
- bei einem Trockenextrakt wird als Extraktionsmittel ausschließlich 60%iger Ethanol verwendet. Der Ethanol ist zwar im Endprodukt (Wirkstoff und FAM) nicht mehr enthalten, allerdings sind die Ethanol-löslichen sekundären Pflanzeninhaltsstoffe maßgeblich für die Qualitätsbeurteilung gemäß Arzneimittelzulassung. Die Qualität des Extraktes ist daher direkt vom Lösemittel abhängig und könnte ohne Umstellung des gesamten Herstellprozesses, inklusive Validierung, Stabilitätsbewertung und Neuzulassung nicht ausgetauscht werden.
- Bei einem Fluidextrakt ist es noch kritischer. Hierbei handelt es sich um eine flüssigen alkoholisch-wässrigen Extrakt der ohne weitere Hilfsstoffe direkt als Fertigarzneimittel abgefüllt wird. Aufgrund des Ethanolgehalts von 20-25% (V/V) im Endprodukt würden hier enorme Sicherheitsbestimmungen in der Herstellung, Lagerung, Transport, etc. notwendig. Auch hier ist der Ethanol maßgeblich für die Extraktion und den Inhaltsstoffgehalt entscheidend, welcher gemäß Zulassung bei der Qualitätsbewertung herangezogen wird.
- Arzneimittelverfügbarkeit würde gefährdet werden
- neue Gefährdungsbeurteilung des Arbeitsplatzes sowie Aktualisierung der Dokumentation und des Arbeitsablaufs nötig (mit hohen Kosten verbunden)
- der Austausch von Ethanol zur Reinigung und Desinfektion z. B. durch das preisgünstige Isopropanol ist derzeit nicht sinnvoll möglich und aus Sicht des Arbeitsschutzes kritisch zu betrachten, da gegen solche Lösungsmittel mit gleichen reinigenden bzw. desinfizierenden Eigenschaften auszutauschen ist, die einen hohen MAK (= niedrige Gefährlichkeit) aufweisen.
- Exposition der Mitarbeitenden begrenzen - z.B. Substitution, Verwendung nur in geschlossenen Behältern, unter Absaugung, mit Atemschutzmaske, Belüftung, Beschäftigungsverbot für Schwangere und Stillende Frauen

- Aufwand der Einführung in die Zentrale Expositionsdatenbank, Unterweisung und Bedeutung bei der Lagerung (Zugangskontrolle und Einstufung als WGK3) und Entsorgung (gefährliche Abfall ab 0,1%), etc.
 - Wir arbeiten mit validierten Reinigungsverfahren von Produktionsanlagen und Equipment, bei denen Reinigungsschritte mit Ethanol erfolgen, hierbei muss insbesondere sichergestellt werden, dass nicht nur Rückstände aus vorhergehenden Produkten sicher entfernt werden, sondern auch, dass keine Spuren vom Vorprodukt oder den Reinigungsmitteln in das nachfolgende Produkt gelangen. Für Reinigungen unter Einsatz von Ethanol konnte dies hinlänglich gezeigt werden. Sollte Ethanol nicht mehr zur Verfügung stehen, müssen zunächst neue Verfahren entwickelt und in den Zulassungsdossiers von Arzneimittel unter Umständen behördlich genehmigt werden.
 - Fehlende Fachkräfte – Verschärfung des Fachkräftemangels
 - Die Anforderungen an Herstellbetriebe (Lohnherstellung) sind so beachtlich, dass diese ohne zusätzliche innerbetriebliche Maßnahmen nicht ohne weiteres weiter produzieren könnten. Da gemäß Zulassung und der am Markt befindlichen Situation kaum alternative Hersteller zur Verfügung stehen, würde sich ggf. die Liefersicherheit und damit gleichmäßige Patientenversorgung verschlechtern.
 - Die Entsorgung von Pflanzenmaterial aus der Extraktion: Material, das heute als Dünger kompostiert oder auf landwirtschaftliche Felder ausgebracht und so in die Wertschöpfung zurückgeführt wird, müsste als Sondermüll mit hohen Kosten entsorgt werden.
 - Die Entsorgung von Restlösungsmittel im Labor: ethanolhaltige Lösungen müssten gesondert gesammelt und mit höheren Kosten als Sondermüll entsorgt werden.
 - Die Auslegung von Lüftungsanlagen in Laboren oder Herstellbereichen: Die zulässige Konzentration im Rahmen der explosionsschutzseitigen Betrachtung von Ethanol liegt bei 3,1%, die mit einem 4fachen Luftwechsel erreicht werden kann, für den Umgang mit Ethanol als CMR-Substanz würde diese Konzentration deutlich herabgesenkt werden und dadurch teure technische Veränderungen bei Lüftungsanlagen bedingen.
 - Dies hätte technische Umbauten in der Herstellung zur Folge, als auch nicht zu verachtende Auswirkungen auf den Transport der Produkte. Dies würde sowohl zu hohen, kurzfristigen Investitionen im mehreren Millionen Bereich führen und hätte zudem eine erhebliche Erhöhung der jährlichen Herstellungskosten in niedriger Millionenhöhe zur Folge.
4. Sonstiges (z.B. Nachhaltigkeit)
- Der Umgang mit Ethanol ist heute schon einerseits aufgrund seiner physikochemischen Eigenschaften besonders hinsichtlich Explosionsschutz geregelt (Explosionsschutz-Dokumentation ist für die relevanten Prozesse erstellt) und andererseits hinsichtlich seiner besonderen zollrechtlichen Einstufung (Verschluss und Dokumentation von unvergälltem Ethanol).

- Die Verwendung von Ethanol ist auch vor dem Hintergrund des Ressourcenschutzes und der Nachhaltigkeit für alle technischen Belange (Reinigung, Desinfektion, Analytik etc.) zwingend allen anderen Lösungsmitteln vorzuziehen, da die Gewinnung von Ethanol

hauptsächlich aus nachwachsenden Rohstoffen erfolgt. Mögliche Alternativen bedingen die Herstellung aus Quellen der Petrochemie oder aus der chemischen Synthese.

- Die Herstellung von z.B. Bioethanol aus nachwachsenden Pflanzen ist relativ unkompliziert und preiswert ist und auch permanent zur Verfügung stehen kann.
- Die schädliche Wirkung beruht auf oraler Aufnahme von erheblichen Mengen, wenn man das mit Arzneimitteln vergleicht. Ein Liter Bier enthält 50 g Ethanol. Bei Wirkstoffen sprechen wir in der Regel von Mengen im Bereich von Milligramm. Beim Umgang mit Ethanol im Rahmen der Herstellung von Arzneimitteln oder bei der Verwendung als Desinfektionsmittel werden nur sehr geringe Mengen aufgenommen, die mit einer peroralen Einnahme nicht vergleichbar sind.

Stand: 24.01.2025/ DA