

Unverzichtbar: Die Bestimmung von PDE-Werten als Expositionsgrenzwerte für Mehrzweckanlagen

Das Risiko einer Substanz kann nicht allein von der Zugehörigkeit zu einer bestimmten therapeutischen Klasse abgeleitet werden.

Ergebnisse einer Auswertung von 1200 Wirkstoffen.

von Dr. Beatriz Carrero, Azierta und Dr. Sabine Paris, Maas & Peither - GMP-Verlag



Als Dienstleister für die pharmazeutische Industrie hat Azierta seit Inkrafttreten der neuen Anforderungen an die Grenzwertbestimmung für die Herstellung von Arzneimitteln in Mehrzweckanlagen die PDE-Werte von mehr als 1200 Wirkstoffen berechnet und diesbezügliche toxikologische Gutachten erstellt. Diese sehr große und EU-weit einmalige Datenbasis ermöglichte eine fundierte Analyse der Ergebnisse.

Ziel der dezidierten Auswertung war es zu klären, ob der PDE-Wert anhand der therapeutischen Klasse eines Wirkstoffs vorhergesagt werden kann. Dazu wurden die untersuchten Wirkstoffe nach der ATC-Klassifikation eingeteilt und die jeweils berechneten PDE-Werte verglichen.

GMP-Anforderungen

Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) hat in Ergänzung zu den Kapiteln 3 und 5 sowie Annex 15 des EU-GMP-Leitfadens die sogenannte PDE-Leitlinie¹ veröffentlicht. Die Leitlinie gibt Erläuterungen zur Festlegung von gesundheitsbasierten Expositionsgrenzwerten für die Arzneimittelherstellung in Mehrzweckanlagen. Die Grenzwerte müssen jetzt anhand der toxikologischen Daten jeder einzelnen Substanz bestimmt werden (PDE-Gutachten). Die traditionellen Akzeptanzkriterien wie 1/1000 der Dosis oder 10 ppm sind unwissenschaftlich und daher obsolet für die Grenzwertberechnung.

Methodik der Studie an 1200 Wirkstoffen

Berechnung des PDE-Werts

Insgesamt wurden 1200 Wirkstoffe bewertet. Für die vorliegende Studie wurde die in der EMA-PDE-Leitlinie genannte Methode zur Bestimmung des PDE (Permitted Daily Exposure)-Werts genutzt. Die Referenzdosis (Point of Departure, POD) wurde anhand der toxikologischen Daten individuell ermittelt. In Abhängigkeit von dem gewählten POD und unter Berücksichtigung der Studiendaten wurden notwendige Korrekturfaktoren (F1, F2, F3, F4, F5) ermittelt. Der PDE-Wert wurde anhand der nachstehenden Formel der PDE-Leitlinie berechnet.

$$\text{PDE (mg/day)} = \frac{\text{NOAEL or LOAEL (mg/kg/day)} \times \text{Body weight (kg)}}{F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5}$$

ATC-Klassifikation

Die Wirkstoffe wurden auf der ersten Ebene in 14 Hauptgruppen eingeteilt. Diese Hauptgruppen wurden in 5 weitere Ebenen unterteilt. Für diese Studie wurde die Einteilung nur bis zur dritten Ebene berücksichtigt.

¹ [Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities, EMA/CHMP/CVMP/ SWP/169430/2012](http://www.ema.europa.eu/DE/CHMP/CVMP/SWP/169430/2012)

ATC-Code: A: Alimentäres System und Stoffwechsel B: Blut und blutbildende Organe C: Kardiovaskuläres System D: Dermatika G: Urogenitalsystem und Sexualhormone H: Hormone, systemisch (ohne Sexualhormone) J: Antiinfektiva für systemische Gabe L: Antineoplastische und immunmodulierende Substanzen	M: Muskel- und Skelettsystem N: Nervensystem P: Antiparasitäre Substanzen, Insektizide, Repellenzien R: Respirationstrakt S: Sinnesorgane V: Verschiedene
---	--

Abbildung 1: ATC-Code

PDE Banding

Abgeleitet von den Kategorisierungen des Arbeitsschutzes für Arbeitsplatzgrenzwerte (Occupational Exposure Limit, OEL) nach SafeBridge und Naumann erfolgte die Kategorisierung der PDE-Werte (PDE-Banding). Verschiedene Risikogruppen wurden anhand der PDE-Werte definiert: Die Gruppen 1 – 5 mit zunehmender Toxizität (Abbildung 2).

GRUPPE	PDE-BANDING	RISIKOLEVEL
1	> 1 mg/Tag	sehr niedrig
2	≤ 1 mg/Tag; > 0,1 mg/Tag (100 - 1000 µg/Tag)	niedrig
3	≤ 0,1 mg/Tag; > 0,01 mg/Tag (10 - 100 µg/Tag)	mittel
4	≤ 0,01 mg/Tag; > 0,001 mg/Tag (1 – 10 µg/Tag)	hoch
5	≤ 0,001 mg/Tag (1 µg/Tag)	sehr hoch

Abbildung 2: Die 5 Risikogruppen des PDE-Banding

Ergebnisse und Diskussion

In der Gruppe von Wirkstoffen mit dem höchsten Risiko (Gruppe 5, PDE < 1 µg/Tag) finden sich nicht nur die erwarteten Substanzen wieder, wie Hormone und zytotoxische Wirkstoffe (ATC-Klassen H, G, L), sondern auch Substanzen, die zu anderen therapeutischen Gruppen gehören, wie N (Nervensystem), S (Sinnesorgane), R (Respirationstrakt) und A (Alimentäres System und Stoffwechsel) (Abbildung 3).

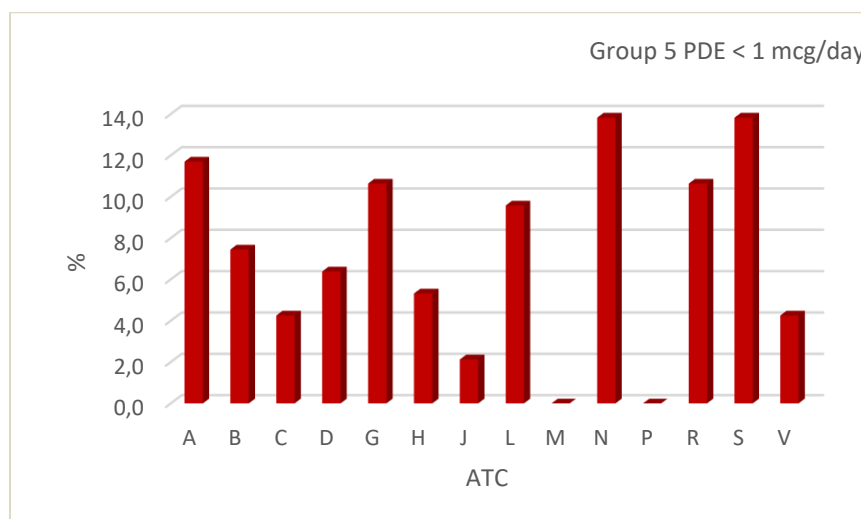


Abbildung 3: ATC-Klassen der Gruppe 5 mit dem höchsten Risiko, dem niedrigsten PDE-Wert

<http://www.gmp-verlag.de>

Wir haben einige der ATC-Gruppen nochmal separat untersucht, die den größten Anteil in Gruppe 5 der PDE-Kategorisierung ausmachen (G, H, L, S, N, R). Es zeigten sich auch innerhalb dieser ATC-Gruppen bedeutende Prozentzahlen für die PDE-Banding-Gruppen mit niedrigem oder sehr niedrigem Risiko (Abbildung 4).

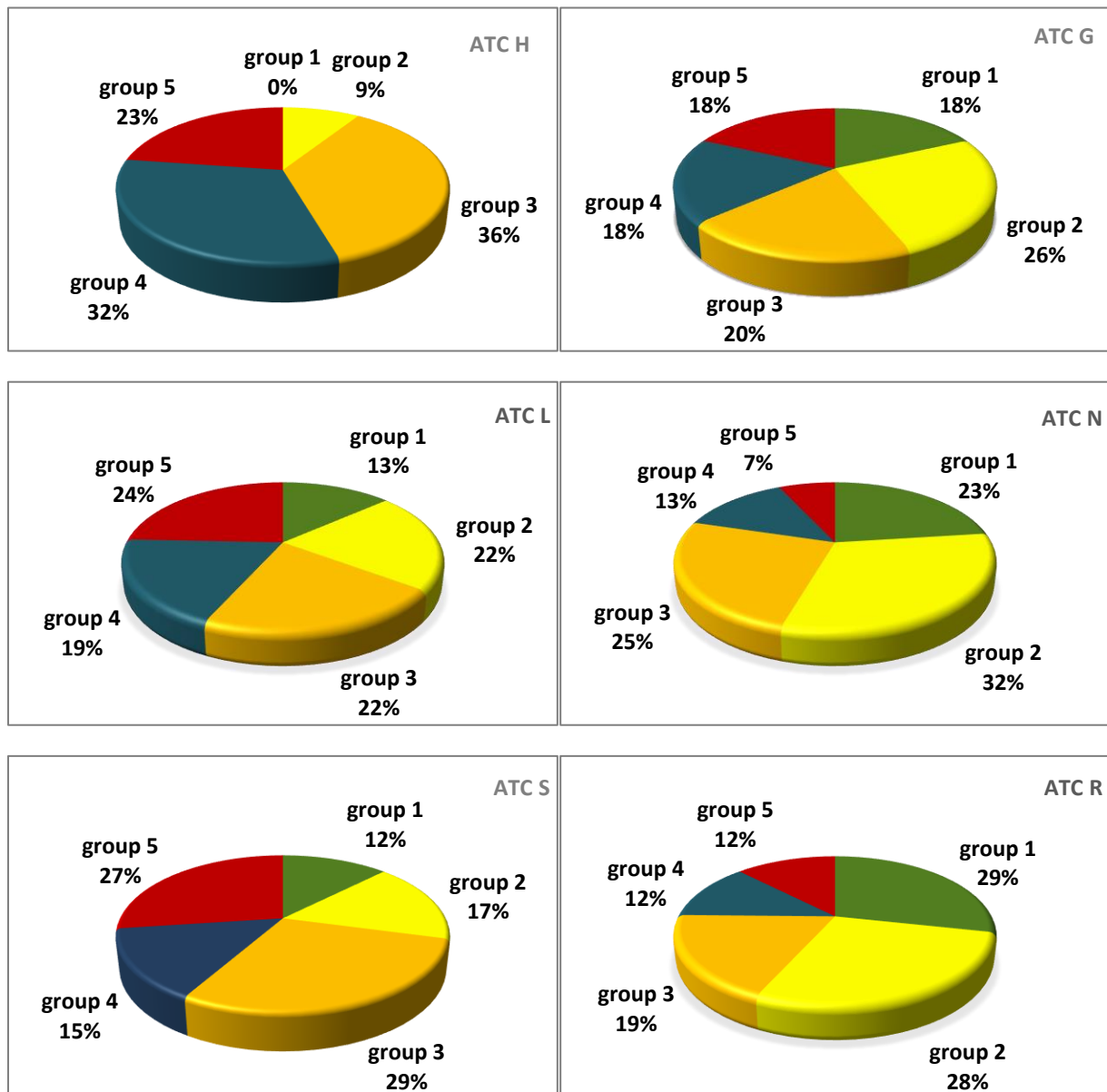


Abbildung 4: PDE-Banding für die ATC-Klassen H, G, L, S, R

Schlussfolgerung

Die Analyse von 1200 PDE-Werten zeigte, dass die toxikologischen und pharmakologischen Eigenschaften jedes einzelnen Wirkstoffs im Rahmen eines PDE-Gutachtens bewertet werden müssen, um gesundheitsbezogene Grenzwerte für Arzneimittelherstellung in Mehrzweckanlagen zu bestimmen. Es ist nicht möglich, das Risiko oder die Toxizität eines Wirkstoffs allein von seiner therapeutischen Klasse abzuleiten. Nicht alle Wirkstoffe mit hoher oder sehr hoher Toxizität gehören den erwartbaren Gruppen an, wie Hormone und zytotoxische Wirkstoffe, und gleichzeitig sind auch nicht alle Wirkstoffe aus diesen Gruppen hochgefährlich (d. h. sie haben keine sehr niedrigen PDE-Werte).

Autorinnen:**Dr. Beatriz Carrero**

Azierta, Contract Scientific Support Consulting S.L.
Madrid, Spanien
E-Mail: bcarrero@azierta.eu

Dr. Sabine Paris

Maas & Peither AG – GMP-Verlag
Schopfheim, Deutschland
E-Mail: sabine.paris@gmp-verlag.de



Maas & Peither kann aktuell für über [1400 Wirkstoffe ein Gutachten für den PDE-Wert](#) liefern. In Kürze sind weitere Gutachten lieferbar.

Folgende Leistungen sind darin enthalten:

- 1. Ausstellung des PDE-Gutachtens**
 - gemäß der EMA Richtlinie in englischer Sprache
 - auf Ihr Unternehmen gemäß der EMA Richtlinie
 - Erstellung durch einen europäischen Toxikologen
- 2. Erläuterung/Kurzschulung des Gutachtens in Englisch (10-15 min)** durch einen Toxikologen nach Lieferung des Gutachtens (über Skype in englischer Sprache)

Weitere Informationen zu unseren Gutachten erhalten Sie [hier](#).