



# Abschlussbericht

Für das durch die Deutsche Bundesstiftung geförderte Projekt

## Entwicklung einer sektorspezifischen Nachhaltigkeitsbewertungsmethodik für die pharmazeutische Produkt- und Verfahrensentwicklung

- SERUM -

Aktenzeichen 33011/01

Marc-William Siegert, Yasmine Emar, Dr. Annekatriin Lehmann,  
Prof. Dr. Matthias Finkbeiner

Berlin

14.12.2019

TECHNISCHE UNIVERSITÄT BERLIN

Fakultät III Prozesswissenschaften  
Institut für Technischen Umweltschutz  
Fachgebiet Sustainable Engineering  
Prof. Dr. rer. nat. Matthias Finkbein



• **Projektkennblatt**  
der  
**Deutschen Bundesstiftung Umwelt**



|                              |                                       |  |   |                      |                     |
|------------------------------|---------------------------------------|--|---|----------------------|---------------------|
| Az                           | <b>33011/01</b>                       | Referat  | <b>31</b>   | Fördersumme          | <b>445.719,00 €</b> |
| <b>Antragstitel</b>          |                                       | <b>Entwicklung einer sektorspezifischen Nachhaltigkeitsbewertungsmethodik für die pharmazeutische Produkt- und Verfahrensentwicklung - SERUM -</b> |   |                      |                     |
| <b>Stichworte</b>            |                                       |  |   |                      |                     |
| Laufzeit                     | Projektbeginn                         | Projektende  | Projektphase(n)   |                      |                     |
| <b>42 Monate</b>             | <b>01.06.2016</b>                     |  |   |                      |                     |
| Zwischenberichte             | 31.05.2017                            | 31.05.2018   | 30.11.2019  |                      |                     |
| <b>Bewilligungsempfänger</b> | Technische Universität Berlin         |  |   | Tel                  | 030 314-21696       |
|                              | Institut für Technischen Umweltschutz |  |   | Fax                  | 030 314-21720       |
|                              | Fachgebiet Sustainable Engineering    |  |   | Projektleitung       |                     |
|                              | 10623 Berlin                          |  |   | Prof. Dr. Finkbeiner |                     |
|                              |                                       |  | Bearbeiter  |                      |                     |
|                              |                                       |  | Dr. Annekatriin Lehmann<br>(Koordination), Marc-William<br>Siegert, Yasmine Emara |                      |                     |
| <b>Kooperationspartner</b>   |                                       |  |   |                      |                     |

### ***Zielsetzung und Anlass des Vorhabens***

Um potentielle Umweltschäden der Pharmaindustrie umfassend quantifizieren zu können, ist es notwendig, den gesamten Lebenszyklus eines pharmazeutischen Produktes zu betrachten. Die Ökobilanzmethodik (engl. Life Cycle Assessment, LCA) erlaubt zwar eine derartige Betrachtung, weist jedoch mehrere methodische Einschränkungen auf, die eine verbreitete Nutzung von LCA im Pharmasektor derzeit erschweren. Um diesen methodischen Herausforderungen entgegenzuwirken, sollte im Rahmen des SERUM-Projekts, eine konsistente, LCA-basierte Nachhaltigkeitsbewertungsmethodik für die pharmazeutische Produkt- und Verfahrensentwicklung entwickelt werden.

### ***Darstellung der Arbeitsschritte und der angewandten Methoden***

Zur Erreichung der oben genannten Zielstellung wurden folgende Arbeitsschritte im Rahmen von 6 Arbeitspaketen (AP) durchgeführt und dabei folgende Methoden angewandt:

- Durchführung einer umfassenden Literaturrecherche, um Empfehlungen für die Harmonisierung der Sachbilanz im Pharmabereich auszuarbeiten, inkl. Ergänzungen der Sachbilanz um pharmarelevante Aspekte (z.B. fehlende Wirkstoffemissionen) (AP 1),
- Semi-quantitative Auswertung bestehender Wirkungsabschätzungsmodelle und -indikatoren, um ein konsistentes und für die Pharmaindustrie geeignetes Indikatoren-Set für die Wirkungsabschätzung (engl. Life cycle impact assessment, LCIA) festzulegen (AP 2)
- In Anlehnung an etablierte Wirkungsabschätzungsmodelle und unter Berücksichtigung von Fachliteratur aus den Bereichen der Umwelt- und Humantoxikologie, (Weiter-)entwicklung von Wirkungsabschätzungsmodellen zur Abbildung fehlender pharma-spezifischer Wirkungspfade (endokrine Wirkung und Antibiotikaresistenzen) (AP 2),
- Durchführung von vier Ökobilanzfallstudien mit Hilfe der Ökobilanzsoftware „GaBi“ zu verschiedenen pharmazeutischen Produkten und Prozessen (z.B. einem etablierten Schilddrüsenmedikament) (AP 3).

- Basierend auf den Ergebnissen der AP 1-3, Entwicklung sektorspezifischer Modellierungsvorschriften (sog. Produktkategorieregeln, PKR) für pharmazeutische Produkte und Verfahren (AP 4).
- Entwicklung eines Konzepts für ein Web-basiertes Tool („PharmLCA“-Tool) am Beispiel einer der in AP4 durchgeführten Fallstudien
- Vorstellung der PKR und des „PharmLCA“ Tools gegenüber den potentiellen Endnutzern und weiteren Interessenten an verschiedenen Konferenzen und Workshops (AP 6).

Weiterhin, wurde im 1. Projektjahr ein Projekt-Begleitkreis aus Vertretern der Industrie, Wissenschaft und Politik etabliert, der durch einen interdisziplinären Wissensaustausch die Robustheit und die Anwendbarkeit der zu entwickelnden Methode sicherstellen soll.

Deutsche Bundesstiftung Umwelt • An der Bornau 2 • 49090 Osnabrück • Tel 0541/9633-0 • Fax 0541/9633-190 • <http://www.dbu.de>

## ***Ergebnisse und Diskussion***

Im Rahmen des SERUM-Projekts wurde der Zielsetzung entsprechend eine konsistente, LCA-basierte, Nachhaltigkeitsbewertungsmethodik – in Form von Produktkategorieregeln (PKR) – für pharmazeutische Produkte und Prozesse entwickelt. Der entwickelte Ökobilanzstandard (PKR) weist einen hohen Reifegrad auf und liefert bei der Erstellung von Ökobilanzen im Pharma-Sektor detaillierte methodische Hilfestellung. Darüber hinaus beschreibt er mögliche Berechnungs- und Abschätzungsansätze für Sachbilanzdaten und beinhaltet Default-Werte für ausgewählte Szenarien. Ein ausgewähltes Indikatoren-Set wurde in die PKR miteinbezogen und stellt sicher, dass relevante Umweltauswirkungen bei zukünftigen „Pharm-LCAs“ abgedeckt sind. Bisher blieben Wirkstoffemissionen während der Nutzung und End-of-life(EoL)-Phase von Pharmazeutika in Ökobilanzfallstudien unberücksichtigt. Ein neu entwickeltes Modell zur Modellierung der Nutzungs- und EoL-Phase von Pharmazeutika erlaubt es, solche Emissionen zu quantifizieren und in die Sachbilanz (und später in die Wirkungsabschätzung) zu integrieren. Somit wird eine genauere Quantifizierung der Umweltlasten pharmazeutischer Produkte ermöglicht. Außerdem erlauben zwei neu entwickelte Wirkungsabschätzungsmodelle die Berücksichtigung fehlender pharmaspezifischer Effekte in LCIA. Mit Hilfe neu berechneter Charakterisierungsfaktoren für ca. 150 endokrine Disruptoren kann in der Zukunft das endokrine Wirkpotential von Produkten und Prozessen bestimmt werden. Ebenso kann mit Hilfe antibiotikaspezifischer „Resistenzpotentiale“ für ca. 130 Antibiotika das Risiko einer Resistenzbildung und -verbreitung in die Wirkungsabschätzung integriert werden.

Die Fallstudien dienen dem Erproben und Verbessern der zu entwickelnden Bewertungsmethodik und ermöglichten es, den Ökobilanzstandard anwendungsorientiert zu gestalten. Des Weiteren wurde basierend auf ein parametrisiertes Ökobilanzmodell aus den Fallstudien ein Konzept für ein Web-basiertes Ökobilanztool („Pharm-LCA Tool“) entwickelt, das die Erstellung pharmazeutischer Ökobilanzen in der Zukunft operativ unterstützen und zugleich vereinfachen soll.

## ***Öffentlichkeitsarbeit und Präsentation***

Das Projekt sowie die Resultate (insbesondere der Ökobilanzstandard) wurden auf verschiedenen Konferenzen vorgestellt (z.B. „Green and Sustainable Chemistry Conference“, „SETAC Europe Annual Meeting“) und in verschiedenen wissenschaftlichen Zeitschriften erfolgreich publiziert. Um die Anwendung der PKR zu erhöhen, wurde außerdem ein Stakeholder-Workshop durchgeführt.

## ***Fazit***

Eine konsistente Umweltbewertungsmethodik für pharmazeutische Produkte und Verfahren wurde im Rahmen des SERUM-Projekts entwickelt, die die Durchführung zukünftiger LCAs in der Pharmabranche harmonisiert und vereinfacht. Somit wird eine umweltfreundlichere Herstellung und Prozess-/Produktentwicklung ermöglicht sowie eine „nachhaltige Pharmazie“ möglichst wissenschaftlich robust und anwendungsorientiert quantifizierbar gemacht. In der Zukunft können Produktkategorieregeln für spezifische Produktkategorien (z.B. Schmerzmittel) entwickelt werden sowie die Methodik auf Tierarzneimittel erweitert werden.

Deutsche Bundesstiftung Umwelt • An der Bornau 2 • 49090 Osnabrück • Tel 0541/9633-0 • Fax 0541/9633-190 • <http://www.dbu.de>

## **Danksagung**

Wir möchten uns bei der „Deutschen Bundesstiftung Umwelt“ (DBU) für die Förderung des Projekts bedanken. Ein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Maximilian Hempel für seine kontinuierliche Betreuung des Projekts sowie Frau Heike Stock für Ihre Unterstützung bei allen verwaltungstechnischen Fragen.

Für die fachliche Unterstützung und die wertvolle Diskussionen danken wir herzlich dem Projektbegleitkreis bestehend aus Prof. Dr. Richard Hirsch (Fachhochschule Köln), Dr. Dana Kralisch (Universität Jena), Dr. Norbert Möller (Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit), Dr. Ines Rönnefahrt (Umweltbundesamt), Carl-Otto Gensch (Öko-Institut e.V.), Dr. Peter Saling (BASF), Pascal Mielke (Berlin-Chemie AG), Dr. Martin Erhardt und Dr. Thorsten Sehl (HERBRAND PharmaChemicals GmbH).

# Inhaltsverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| Abbildungsverzeichnis.....   | ii |
| Tabellenverzeichnis .....  | iv |
| Abkürzungsverzeichnis .....  | iv |
| 1 Einführung und Motivation .....  | 1  |
| 2 Methodisches Vorgehen und Projektablauf .....                            | 2  |
| 2.1 Arbeitspaket 1: Harmonisierung der Sachbilanz.....                     | 6  |
| 2.1.1 AP 1.1: Methodische Festlegungen.....                                | 6  |
| 2.1.2 AP 1.2 Checkliste Verfahren/Produkt .....                            | 7  |
| 2.1.3 AP 1.3 Bilanzierungskonzepte fehlender Sachbilanzflüsse .....        | 7  |
| 2.2 Arbeitspaket 2: Weiterentwicklung Wirkungsabschätzung.....             | 7  |
| 2.2.1 AP 2.1 Recherche bestehender Indikatoren .....                       | 8  |
| 2.2.2 AP 2.2 Bewertung und Auswahl Indikatorenset .....                    | 9  |
| 2.2.3 AP 2.3 Entwicklung pharmaspezifischer Charakterisierungsmodelle..... | 10 |
| 2.3 Arbeitspaket 3: Ökobilanz Fallstudien .....                            | 18 |
| 2.4 Arbeitspaket 4: Ökobilanzstandard.....                                 | 19 |
| 2.4.1 AP 4.1 Auswahl eines Standardisierungssystems .....                  | 20 |
| 2.4.2 AP 4.2 Erstellung des Ökobilanz Branchenstandards .....              | 20 |
| 2.5 AP 5: Konzeption PharmLCA Tool.....                                    | 21 |
| 2.6 AP 6: Workshops und Veröffentlichungen .....                           | 22 |
| 3 Ergebnisse .....   | 23 |
| 3.1 Arbeitspaket 1: Harmonisierung der Sachbilanz.....                     | 23 |
| 3.1.1 AP 1.1: Methodische Festlegungen.....                                | 23 |
| 3.1.2 AP 1.2 Checkliste Verfahren/Produkt .....                            | 25 |
| 3.1.3 AP 1.3 Bilanzierungskonzepte fehlender Sachbilanzflüsse .....        | 26 |
| 3.2 Arbeitspaket 2: Weiterentwicklung Wirkungsabschätzung.....             | 29 |
| 3.2.1 AP 2.1 Recherche bestehender Indikatoren .....                       | 29 |
| 3.2.2 AP 2.2 Bewertung und Auswahl des Indikatorensets .....               | 34 |
| 3.2.3 AP 2.3 Entwicklung pharmaspezifischer Charakterisierungsmodelle..... | 35 |
| 3.3 Arbeitspaket 3: Ökobilanz Fallstudien .....                            | 54 |
| 3.3.1 Aktueller Stand .....  | 54 |
| 3.3.2 Datenerfassung .....   | 57 |
| 3.3.3 Resultate der Fallstudien.....                                       | 59 |
| 3.4 Arbeitspaket 4: Ökobilanzstandards.....                                | 65 |
| 3.4.1 AP 4.1 Auswahl eines Standardisierungssystems .....                  | 65 |
| 3.4.2 AP 4.2 Erstellung des Ökobilanz Branchenstandards .....              | 65 |

|      |  |    |
|------|--|----|
| 3.5  | AP 5 PharmLCA Tool .....   | 69 |
| 3.6  | AP 6: Workshops und Veröffentlichungen .....   | 70 |
| 4    | Veröffentlichungen und Vorträge .....  | 71 |
| 5    | Fazit und Ausblick .....   | 74 |
| 6    | Anhang .....   | 77 |
| 6.1  | Identifizierte LCA-Studien aus dem Pharma-Sektor.....  | 77 |
| 6.2  | Ziel und Untersuchungsrahmen einer Ökobilanz .....   | 79 |
| 6.3  | Liste von Kriterien und Subkriterien zur Bewertung von<br>Wirkungsabschätzungsmodellen ..... | 80 |
| 6.4  | Übersicht relevanter Dokumente zur Erstellung der Ökobilanzstandards .....                   | 81 |
| 6.5  | Checkliste für pharmazeutische Verfahren und Produkte.....                                   | 82 |
| 6.6  | Exemplarische Datenerhebungsblätter für Fallstudien .....                                    | 83 |
| 6.7  | Abstract: 8th International Conference on Life Cycle Management.....                         | 85 |
| 6.8  | Abstract: avniR conference.....  | 86 |
| 6.9  | Abstract: Green & Sustainable Chemistry Conference .....                                     | 87 |
| 6.10 | Abstract: SETAC Europe 28 <sup>th</sup> Annual Meeting .....                                 | 88 |
| 6.11 | Abstract: 4 <sup>th</sup> Green and Sustainable Chemistry Conference .....                   | 91 |
| 6.12 | Abstract: 9 <sup>th</sup> International Conference on Life Cycle Management.....             | 92 |
| 7    | Literaturverzeichnis.....  | 93 |

## Abbildungsverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| Abbildung 1: Projektablaufplan SERUM.....  | 2  |
| Abbildung 2: Projektverlauf Juni 2016 bis Juni 2017 .....  | 3  |
| Abbildung 3: Projektverlauf Juni 2017 bis Juni 2018 .....  | 3  |
| Abbildung 4: Projektverlauf Juni 2018 bis November 2019 .....  | 3  |
| Abbildung 5: Übersicht Arbeitspakete .....   | 4  |
| Abbildung 6: Literaturrecherche Pharma-LCA.....  | 6  |
| Abbildung 7: Methodisches Vorgehen zur Entwicklung eines Charakterisierungsmodells zur Modellierung endokriner Wirkung in LCIA .....   | 13 |
| Abbildung 8: Ursache-Wirkungsketten zur Modellierung von Human- und Ökotoxizität in USEtox.....  | 14 |
| Abbildung 9: Kriterien zur Bewertung von verfügbaren ED-sensiblen toxikologischen Effektdaten.....   | 16 |
| Abbildung 10: Darstellung der Interaktionen zwischen den Arbeitspaketen des SERUM-Projekts .....   | 19 |
| Abbildung 11: Vorgehen bei Erstellung des PKR Entwurfs für pharmazeutische Produkte und Prozesse.....  | 21 |
| Abbildung 12: Lebenszyklus eines pharmazeutischen Produktes (vereinfachte Darstellung).....  | 24 |
| Abbildung 13: Anwendung der Checkliste Verfahren/Produkt .....   | 26 |
| Abbildung 14: Qualitatives Fließbild zur Nutzungs- und End-of-Life-Phase pharmazeutischer Produkte .....   | 27 |
| Abbildung 15: Wirkungsindikatoren in Pharma-LCAs (verschiedene Quellen).....   | 34 |
| Abbildung 16: Relevante Umweltwirkungen des Pharmasektors und deren Berücksichtigung in bestehenden Wirkungsabschätzungsmodellen.....  | 36 |
| Abbildung 17: Beispiele verschiedener Expositionspfade von Menschen und Tieren durch endokrin-wirksame Substanzen.....   | 39 |
| Abbildung 18: Ursache-Wirkungsketten für endokrine Disruptoren .....   | 42 |
| Abbildung 19: Bestehender Ansatz zur Integrierung östrogenen Wirkung in die Wirkungsabschätzung (Ökotoxizität).....  | 43 |
| Abbildung 20: Eintragspfade von Antibiotika in die Umwelt und Fokus im SERUM-Projekt ..  | 50 |
| Abbildung 21: Vereinfachte Ursache-Wirkungsketten für Antibiotika und Fokus im SERUM-Projekt .....   | 52 |
| Abbildung 22: Verteilungen der minimalen selektiven Konzentrationen für einzelne Bakterienspezies (links) und über Bakterienspezies hinweg (rechts) für (a) Ciprofloxacin und (b) Amoxicillin.....   | 54 |
| Abbildung 23: Betrachtetes Produktsystem in der Ökobilanzfallstudie von Propylthiouracil .....   | 56 |
| Abbildung 24: Betrachtete Produktsysteme der vergleichenden Ökobilanzfallstudie zwischen dem nanosierten Produkt (EcoNanoCaps) und der etablierten mikronisierten Fenofibrat-Formulierung (Lipantil Micro). Unterschiedliche upstream Prozesse wurden nicht betrachtet und die gleiche Wirkstoffproduktion sowie galenische Formulierung für beide Produkte angenommen. .... | 57 |
| Abbildung 25: Prozentualer Anteil von API Produktion, Galenischer Formulierung und Verpackung an den Wirkungskategorieergebnissen .....  | 60 |

|   |    |
|---|----|
| Abbildung 26: Beiträge der einzelnen Prozesse/Flüsse zu den Wirkungskategorien im Rahmen der Wirkstoffherstellung.....  | 61 |
| Abbildung 27: Prozentualer Anteil von API Produktion, Galenischer Formulierung, Verpackung und Nutzungs- und End-of-Life an den Wirkungskategorieergebnissen .....                        | 62 |
| Abbildung 28: Absolute Wirkungsabschätzungsergebnisse der Wirkungskategorie „Humantoxizität“ in den einzelnen Lebenszyklusphasen von EcoNanoCaps .....                                    | 63 |
| Abbildung 29: Beiträge der einzelnen Prozesse/Flüsse der Galenik zu den Wirkungskategorien. ....  | 64 |
| Abbildung 30: Vergleich der Wirkungsabschätzungsergebnisse in ausgewählten Kategorien zwischen der "Nano-Formulierung" (EcoNanoCaps) und dem mikronisierten Produkt (Lipantil Micro)..... | 64 |
| Abbildung 31: Granularität der PKR: Horizontale und vertikale Regeln .....  | 66 |
| Abbildung 32: Resultate aus Workshop 1 (Anwendungsmöglichkeiten der SERUM-Methodik) .....   | 72 |
| Abbildung 33: Resultate aus Workshop 2 (künftige Forschungsthemen) .....  | 73 |
| Abbildung 34: Resultate aus Workshop 3 (Rollen & Verantwortlichkeiten) .....  | 73 |
| Abbildung 36: Haupt- und Subkriterien zur Bewertung von im ILCD Handbook empfohlenen Wirkungsabschätzungsmodellen (in Anlehnung an Lehmann et al. 2015) .....                             | 80 |
| Abbildung 36: Datenerhebungsblatt: Produktsteckbrief .....  | 83 |
| Abbildung 37: Datenergebungsblatt: Wirkstoffsynthese .....  | 84 |



## Tabellenverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| Tabelle 1: Begleitkreis im SERUM-Projekt .....   | 4  |
| Tabelle 2: Übersicht bisher erfolgter Begleitkreistreffen und besprochener Inhalte.....  | 5  |
| Tabelle 3: Methodische Festlegungen anhand existierenden Pharma-LCAs.....  | 24 |
| Tabelle 4: API-Flüsse und -emissionen während der Nutzungs- und EoL-Phase.....   | 28 |
| Tabelle 5: Übersicht zu Wirkungskategorien in LCA und empfohlenen Wirkungsabschätzungsmodelle sowie Bewertung der Modellrobustheit und Validität ..... | 31 |
| Tabelle 6: Ausgewähltes Indikatorenset für die Pharmaindustrie und die zu empfehlenden Charakterisierungsmodelle .....                                 | 35 |
| Tabelle 7: Beispiele (potentieller) endokriner Disruptoren aus verschiedenen Stoffkategorien .....   | 38 |
| Tabelle 8: Vergleich beider Ansätze zur Integrierung endokriner Wirkung in LCIA .....  | 46 |
| Tabelle 9: Aktueller Stand der Fallstudien.....  | 55 |
| Tabelle 10: Resultate aus der vereinfachten Sensitivitätsanalyse.....  | 61 |
| Tabelle 11: Struktur des PKR Entwurfs für pharmazeutische Produkte und Prozesse .....  | 65 |
| Tabelle 12: Pharmaspezifische methodische Anforderungen.....   | 68 |
| Tabelle 13: Übersicht zur Erreichung der Meilensteine .....  | 74 |
| Tabelle 14: Identifizierte LCA-Studien aus dem Pharma-Sektor .....   | 77 |
| Tabelle 15: Ziel und Untersuchungsrahmen nach ISO 14044 .....  | 79 |
| Tabelle 16: Übersicht relevanter Dokumente zur Erstellung der Ökobilanzstandards.....  | 81 |
| Tabelle 17: Checkliste Basic, Prozess und Produkt .....  | 82 |

## Abkürzungsverzeichnis

|                        |  |
|------------------------|--|
| <b>A-</b>              | Androgen receptor antagonism             |
| <b>A+</b>              | Androgen receptor agonism                |
| <b>ADP</b>             | Abiotic depletion potential              |
| <b>AP</b>              | Arbeitspaket                             |
| <b>API</b>             | Active Pharmaceutical Ingredient         |
| <b>AR</b>              | Androgen Receptor                        |
| <b>BG</b>              | Bakteriengemeinschaften                  |
| <b>CF</b>              | Charakterisierungsfaktor                 |
| <b>CTU<sub>e</sub></b> | Comparative toxic units - ecotoxicity    |
| <b>CTU<sub>h</sub></b> | Comparative toxic units - human toxicity |
| <b>DALYs</b>           | Disability-adjusted life years           |
| <b>DDD</b>             | Defined daily dose                       |
| <b>E-</b>              | Estrogen receptor antagonism             |
| <b>E+</b>              | Estrogen receptor agonsim                |
| <b>EACs</b>            | Endocrine-active chemicals               |
| <b>ED</b>              | Endocrine disruption                     |
| <b>EDCs</b>            | Endocrine-disrupting chemicals           |
| <b>EDP</b>             | Endocrine Disruption Potential           |
| <b>EF</b>              | Effect factor                            |

|                              |  |
|------------------------------|--|
| <b>EMA</b>                   | European Medicines Agency  |
| <b>EoD</b>                   | Equivalent oral dose   |
| <b>EoL</b>                   | End-of-Life  |
| <b>EPD</b>                   | Environmental Product Declaration                                  |
| <b>ER</b>                    | Estrogen Receptor  |
| <b>FF</b>                    | Fate factor  |
| <b>GWP</b>                   | Global warming potential   |
| <b>HTS</b>                   | High-throughput screening  |
| <b>iF</b>                    | human intake fraction  |
| <b>ILCD</b>                  | International Reference Life Cycle Data System                     |
| <b>IVIVE</b>                 | In vitro-to-in vivo extrapolation                                  |
| <b>JRC-IES</b>               | Joint Research Centre Institute for Environment and Sustainability |
| <b>kg CO<sub>2</sub>-eq.</b> | kilograms of carbon dioxide equivalents                            |
| <b>kg Sb-eq.</b>             | kilograms of antimony equivalents                                  |
| <b>LCA</b>                   | Life cycle assesment   |
| <b>LCIA</b>                  | Life cycle imppect assessment                                      |
| <b>MIC</b>                   | Minimum inhibitory concentration                                   |
| <b>MJ</b>                    | Megajoule  |
| <b>MoA</b>                   | Mode of action   |
| <b>MSC</b>                   | Minimum selective concentration                                    |
| <b>PEC</b>                   | Predicted Environmental concentration                              |
| <b>PEF</b>                   | Product Environmental Footprint                                    |
| <b>PiF</b>                   | Product intake fraction  |
| <b>PKR</b>                   | Produktkategorieregeln   |
| <b>PTU</b>                   | Propylthiouracil   |
| <b>RDR</b>                   | Resistance development risk  |
| <b>SSD</b>                   | Species Sensitivity Distribution                                   |
| <b>STR</b>                   | Inhibition of steroidogenesis                                      |
| <b>THY</b>                   | Inteference with thyroid hormone pathway                           |
| <b>XF</b>                    | Exposure factor  |

## 1 Einführung und Motivation

Im Rahmen der durch die Deutsche Bundesstiftung Umwelt (DBU) geförderten Initiative „Nachhaltige Pharmazie“ werden aktuell verschiedene Forschungsprojekte durchgeführt, die pharmazeutische Produkte und Herstellungsverfahren umweltfreundlicher gestalten und somit zu einer nachhaltigen Entwicklung des Pharma-Sektors beitragen sollen.

Um Umweltauswirkungen durch Veränderungen des Prozess- oder Produktdesigns quantifizieren zu können und Problemverlagerungen innerhalb der Wertschöpfungskette zu vermeiden, ist es notwendig, den gesamten Lebenszyklus eines pharmazeutischen Produktes von der Rohstoffbereitstellung („Wiege“, engl.: „cradle“) bis zur Entsorgung („Bahre“, engl.: „grave“) zu betrachten. Die Ökobilanzmethodik (engl. Life Cycle Assessment, LCA) erlaubt eine solche systematische Analyse entlang des gesamten Lebensweges, ist in der Pharmaindustrie bisher allerdings nicht weit verbreitet (Jiménez-González et al. 2012). Hierfür sind folgende Gründe zu nennen: Zum einen erfordern Ökobilanzen detaillierte Daten zu Prozessparametern entlang globaler Lieferketten sowie zu den komplexen stofflichen Zusammensetzungen pharmazeutischer Produkte (Jiménez-González und Overcash 2014). Dies stellt aufgrund der strengen Geheimhaltungskriterien der Branche eine enorme Herausforderung dar. Zum anderen sind pharmaspezifische Umweltauswirkungen, z.B. endokrine Wirkungen oder Antibiotikaresistenzen, bisher unzureichend oder gar nicht in bestehenden Wirkungsabschätzungsmethoden berücksichtigt. Bestehende Ökobilanzstudien zu pharmazeutischen Produkten und Verfahren weisen große Unterschiede in der Festlegung der Systemgrenzen, der funktionellen Einheit (quantifizierter Nutzen des Produktsystems, z.B. Herstellung von 1 kg Wirkstoff) sowie der Auswahl der Wirkungsindikatoren auf. Diese methodischen Freiheitsgrade führen dazu, dass bestehende Studien nicht oder nur geringfügig vergleichbar sind und unter Umständen widersprüchlichen Aussagen getroffen werden.

Aus diesen Gründen soll eine konsistente, sektorspezifische Nachhaltigkeitsbewertungsmethodik für die pharmazeutische Produkt- und Verfahrensentwicklung (SERUM) entwickelt werden, die eine wissenschaftlich robuste und anwendungsorientierte Darstellung potentieller Umweltauswirkungen von pharmazeutischen Produkten und Herstellungsverfahren unter Berücksichtigung des gesamten Lebensweges ermöglicht. Der Fokus liegt dabei auf pharmazeutischen Produkten und Verfahren für die Humanmedizin. Dies schließt allerdings nicht aus, dass verschiedene Aspekte der zu entwickelnden Methodik grundsätzlich auch für Nachhaltigkeitsbewertungen in der Veterinärpharmazie genutzt werden können.

Der vorliegende Endbericht basiert auf den fortlaufenden Zwischenberichten und umfasst den Projektzeitraum vom 01.06.2016 bis 30.11.2019 sowie die in diesem Zeitraum bearbeiteten Arbeitspakete (AP). Im Folgenden werden der Projektablauf und relevante Ergebnisse dargestellt.

## 2 Methodisches Vorgehen und Projektablauf

Zur Erreichung der oben genannten Zielstellung wurden folgende Arbeitspakete definiert:

- AP 1: Harmonisierung der Sachbilanzierung im Pharmasektor
- AP 2: Harmonisierung & Weiterentwicklung der Umwelt-Wirkungsabschätzung für den Pharmaziebereich
- AP 3: Ökobilanz-Fallstudien für pharmazeutische Produkte
- AP 4: Ökobilanz Branchenstandard für pharmazeutische Produkte und Verfahren<sup>1</sup>
- AP 5: Konzeption Pharm-LCA Tool
- AP 6: Workshops und Veröffentlichungen

Der geplante zeitliche Ablauf des Projektes ist in Abbildung 1 dargestellt, die Projektmeilensteine sind als M1-M16 ausgewiesen. Abbildungen 2, Abbildung 3 und Abbildung 4 zeigen die über die Projektzeit jährlich bearbeiteten Arbeitsschritte. Im Laufe des Projektes führten neu gewonnene Erkenntnisse und Erfahrungen dazu, dass der Projektablaufplan angepasst wurde. Beispielsweise dienten einige Arbeitspakete als Grundlage für darauffolgende Arbeitsschritte und wurden daher vorgezogen, während andere AP über einen längeren Zeitraum und auf einem höheren Detailllevel bearbeitet worden sind. Auf Anpassungen des Projektablaufplans wird in den jeweiligen Kapiteln zu den APs hingewiesen.

|        |                                       | 1. Jahr |    |      |       | 2. Jahr |    |     |       | 3. Jahr |      |       |    |
|--------|---------------------------------------|---------|----|------|-------|---------|----|-----|-------|---------|------|-------|----|
|        |                                       | I       | II | III  | IV    | I       | II | III | IV    | I       | II   | III   | IV |
| AP 1   | Harmonisierung Sachbilanz             |         |    |      |       |         |    |     |       |         |      |       |    |
| AP 1.1 | Methodische Festlegungen              |         |    |      | ◆ M1  |         |    |     |       |         |      |       |    |
| AP 1.2 | Checkliste Verfahren/Produkt          |         |    |      | ◆ M2  |         |    |     |       |         |      |       |    |
| AP 2   | Weiterentwicklung Wirkungsabschätzung |         |    |      |       |         |    |     |       |         |      |       |    |
| AP 2.1 | Recherche bestehender Indikatoren     |         |    | ◆ M3 |       |         |    |     |       |         |      |       |    |
| AP 2.2 | Bewertung & Auswahl Indikatorenset    |         |    | ◆ M4 |       |         |    |     |       |         |      |       |    |
| AP 2.3 | Charakterisierungsmodelle Pharmazie   |         |    |      |       | ◆ M5    |    |     |       | ◆ M6    |      |       |    |
| AP 2.4 | Ergebnisanalyse                       |         |    |      |       |         |    |     |       |         | ◆ M7 |       |    |
| AP 3   | Ökobilanz Fallstudien                 |         |    |      |       |         |    |     | ◆ M8  |         |      |       |    |
| AP 4   | Ökobilanz Standards                   |         |    |      |       |         |    |     |       |         |      |       |    |
| AP 4.1 | Auswahl Standardisierungssystem       |         |    |      |       | ◆ M9    |    |     |       |         |      |       |    |
| AP 4.2 | Erstellung der Ökobilanz Standards    |         |    |      |       |         |    |     | ◆ M10 |         |      |       |    |
| AP 5   | Pharm LCA Tool                        |         |    |      |       |         |    |     |       | ◆ M11   |      | ◆ M12 |    |
| AP 6   | Workshops und Veröffentlichungen      |         |    |      | ◆ M13 | ◆ M14   |    |     |       | ◆ M15   |      | ◆ M16 | ◆  |

Abbildung 1: Projektablaufplan SERUM

<sup>1</sup> Ökobilanzstandard wird im Folgenden synonym mit Produktkategorieregeln (PKR) verwendet

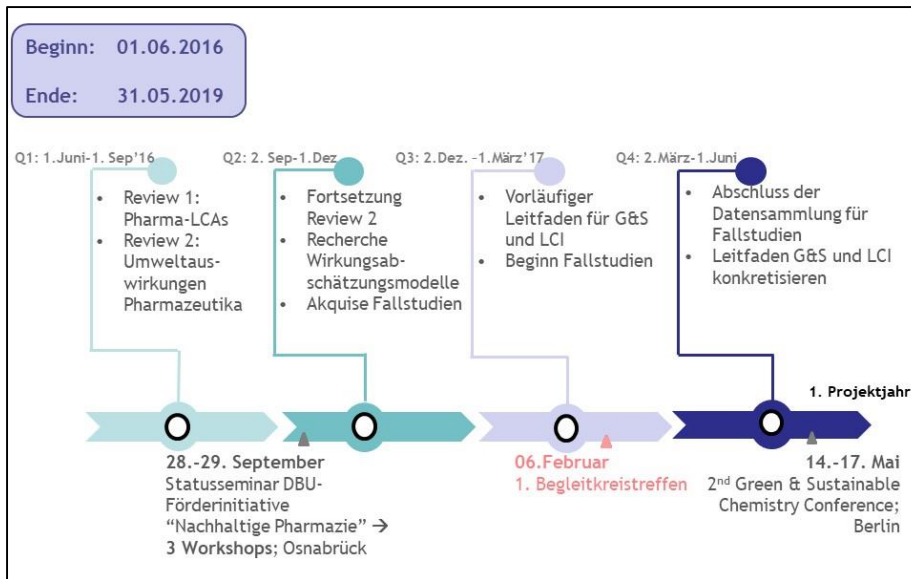


Abbildung 2: Projektverlauf Juni 2016 bis Juni 2017

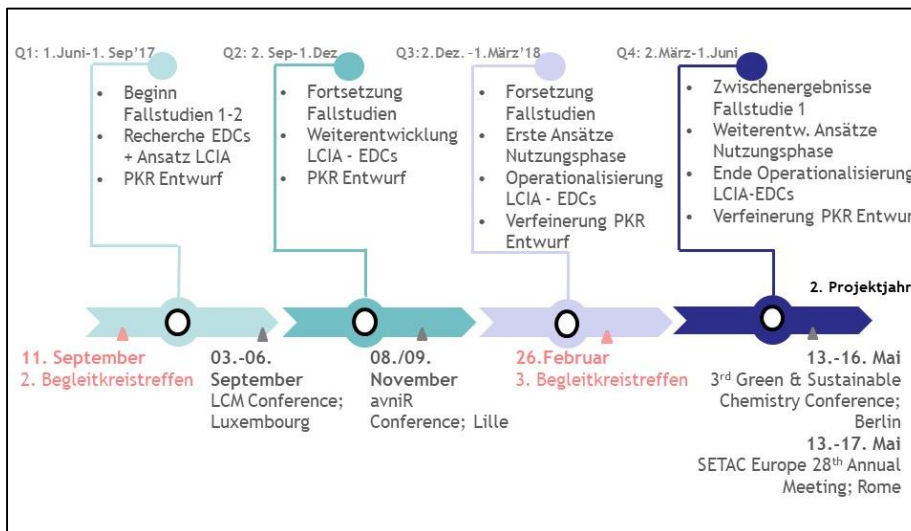


Abbildung 3: Projektverlauf Juni 2017 bis Juni 2018

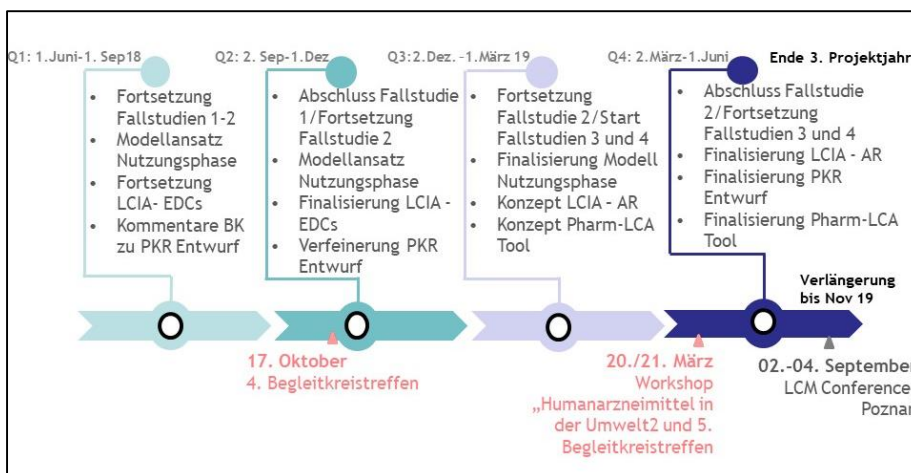


Abbildung 4: Projektverlauf Juni 2018 bis November 2019

Um eine iterative Interaktion zwischen Stakeholdern und Projektverantwortlichen zu ermöglichen, wurde im Sinne eines transdisziplinären Forschungsdesigns ein Begleitkreis etabliert, der von Projektbeginn an alle APs begleitet hat. Der iterative Zusammenhang der einzelnen APs sowie die projektbegleitende Rolle des Begleitkreises sind in Abbildung 5 schematisch dargestellt.

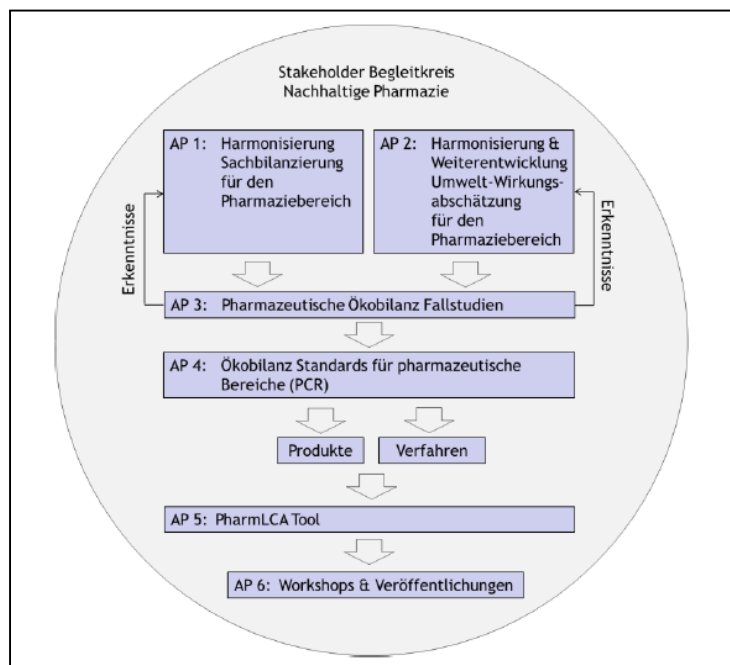


Abbildung 5: Übersicht Arbeitspakete

Für den Begleitkreis wurden, in enger Abstimmung mit der DBU, folgende Experten aus der Wissenschaft, Industrie und Politik gewonnen:

Tabelle 1: Begleitkreis im SERUM-Projekt

| <b>Wissenschaft</b>                  |   |
|--------------------------------------|---|
| Prof. Dr. Richard Hirsch             | Fachhochschule Köln, Campus Leverkusen<br>Fakultät für Angewandte Naturwissenschaften |
| Dr. Dana Kralisch                    | Universität Jena<br>Biologisch - Pharmazeutische Fakultät, Institut für Pharmazie     |
| Carl-Otto Gensch                     | Öko-Institut e.V.   |
| <b>Industrie</b>                     |   |
| Dr. Peter Saling                     | BASF  |
| Pascal Mielke                        | Berlin-Chemie AG  |
| Dr. Martin Erhardt/Dr. Thorsten Sehl | HERBRAND PharmaChemicals GmbH   |
| <b>Politik</b>                       |   |
| Dr. Norbert Möller                   | Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL)                      |
| Dr. Ines Rönnefahrt                  | Umweltbundesamt (UBA)   |

Die Begleitkreistreffen fanden zweimal pro Jahr statt. Zum einen sollten somit neue Erkenntnisse durch Expertenwissen und unterschiedliche Kompetenzen in die Arbeitspakete integriert werden. Zum anderen konnten Zwischenergebnisse vorgestellt und diskutiert werden. Somit ist gewährleistet, dass neben der wissenschaftlichen Robustheit auch die Anwendbarkeit der Methode sichergestellt ist.

Im Folgenden ist eine Übersicht zu den bisher erfolgten Begleitkreistreffen tabellarisch dargestellt:

**Tabelle 2: Übersicht bisher erfolgter Begleitkreistreffen und besprochener Inhalte**

| Begleitkreistreffen                     | Inhalte  |
|---|--|
| 1. Begleitkreistreffen (Februar 2017)   | Siehe 1. SERUM-Zwischenbericht   |
| 2. Begleitkreistreffen (September 2017) | Siehe 2. SERUM-Zwischenbericht   |
| 3. Begleitkreistreffen (Februar 2018)   | Siehe 2. SERUM-Zwischenbericht   |
| 4. Begleitkreistreffen (Oktober 2018)   | <p>PKR:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Berücksichtigung von F&amp;E Aktivitäten</li> <li>- Abschneidekriterien</li> <li>- Auswahl und Gültigkeit von Datenquellen</li> <li>- Default-Werte (z.B. für Kühlung)</li> <li>- Wirkungsabschätzung: Methoden und optionale Bestandteile</li> </ul> <p>Wirkungsabschätzung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ansätze zur Modellierung endokriner Wirkungen und Resultate Datenauswertung (Verfügbarkeit und Anwendbarkeit)</li> <li>- Vorstellung neuer Charakterisierungsfaktoren für endokrin wirksame Substanzen</li> </ul> <p>Fallstudien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anwendbarkeit der PKR auf Fallstudie „Ökobilanzierung von Thiouracil Tabletten (50mg)“</li> <li>- Ansätze zur Abschätzung von Hintergrunddaten</li> </ul> <p>Sonstiges:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diskussion Abschluss-Workshop</li> </ul> |
| 5. Begleitkreistreffen (März 2019)      | <p>Wirkungsabschätzung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ansätze zur Modellierung endokriner Wirkungen und verwendete Datenbanken</li> <li>- Vorstellung neuer Effektfaktoren für endokrin wirksame Substanzen</li> <li>- Ansätze zur Integration von Antibiotikaresistenzen in LCIA</li> </ul> <p>Fallstudien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vorstellung Fallstudie „EcoNanoCaps“</li> <li>- Diskussion der Parametrisierung als Grundlage für das Pharm-LCA Tool</li> </ul> <p>Modell zur Nutzungs- und End-of-Life-Phase</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vorstellung des Sachbilanzmodells</li> <li>- Diskussion von Vereinfachungen/Annahmen</li> </ul> <p>Sonstiges:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Workshop-Recap</li> </ul>   |

Aus Vertraulichkeitsgründen sind detaillierte Ergebnisprotokolle der Begleitkreistreffen ausschließlich in den nicht-öffentlichen Zwischenberichten bereitgestellt worden.

Das methodische Vorgehen zu den Arbeitspaketen und Meilensteinen des Projektes wird in den folgenden Unterkapiteln näher beschrieben.

## 2.1 Arbeitspaket 1: Harmonisierung der Sachbilanz

Ziel von AP1 war es, die methodischen Freiheitsgrade bei der Erstellung von LCA-Sachbilanzen pharmazeutischer Produkte und Verfahren zu minimieren, um somit eine höhere qualitative Vergleichbarkeit und Reproduzierbarkeit von Ökobilanzergebnissen zu erzielen. Dieses AP stand in engem Zusammenhang mit AP4 (Erstellung eines Ökobilanzstandards).

### 2.1.1 AP 1.1: Methodische Festlegungen

Zur Festlegung der methodischen Freiheitsgrade wurde mithilfe einer Online-Suche zunächst eine intensive Literaturrecherche nach bestehenden Ökobilanzstudien sowie Umweltproduktdeklarationen aus dem Pharma-Sektor durchgeführt. Dabei wurden folgende Themenfelder und Begriffe in die Suche miteinbezogen (Auswahl nicht ausschließend):

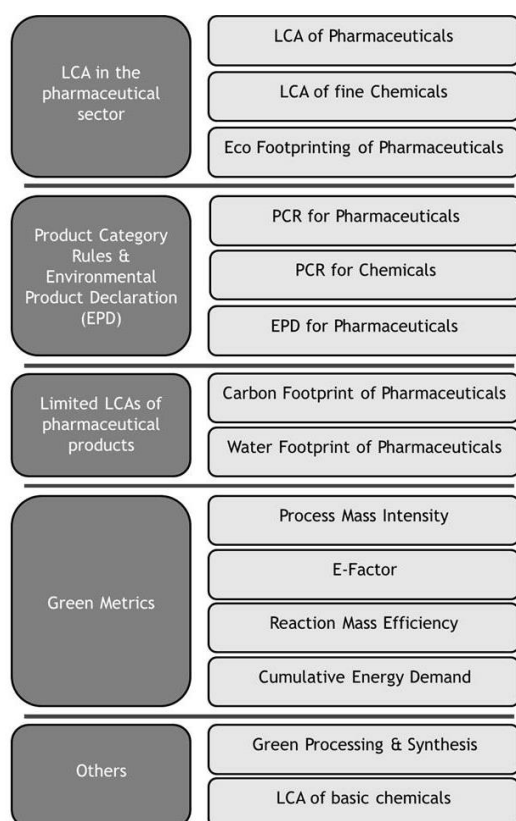


Abbildung 6: Literaturrecherche Pharma-LCA

Eine Liste zu Ökobilanz-Studien aus dem Pharma-Sektor befindet sich in Anhang 6.1.

Die Studien wurden im Anschluss anhand der Bestandteile des „Ziel und Untersuchungsrahmens“ sowie der „Sachbilanz“ als Elemente einer Ökobilanz nach ISO 14044 (siehe Anhang 6.2) miteinander verglichen. Dies ermöglichte einen detaillierten Überblick zu methodischen Unterschieden und Gemeinsamkeiten zwischen den bestehenden Studien.

Die Ergebnisse der Analyse existierender Ökobilanzstudien sind in Kapitel 3.1 beschrieben.



Neben Ökobilanzfallstudien wurde weitere relevante Literatur konsultiert. Dies umfasste beispielsweise allgemeine Leitfäden für die Entwicklung von PKR sowie spezifische Leitfäden für bestimmte Wirkungskategorien und Produkte (z.B. „Life Cycle Metrics for Chemical Products“ (WBCSD 2014)). Diese Dokumente bildeten die Basis für die Erstellung konsistenter Sachbilanzen im pharmazeutischen Bereich (Meilenstein M1) und die Entwicklung des Ökobilanzstandards für pharmazeutische Produkte und Verfahren.

Basierend auf der Literaturrecherche wurde außerdem ein generisches Produktsystem entwickelt (vgl. Abbildung 12), um den allgemeinen Lebenszyklus eines pharmazeutischen Produkts zu veranschaulichen. Das Fließbild stellt die Grundlage für die Erfassung der Sachbilanzdaten im Rahmen der Fallstudien dar.

### **2.1.2 AP 1.2 Checkliste Verfahren/Produkt**

Um festzustellen, ob die Änderung eines pharmazeutischen Herstellungsverfahrens ausschließlich den Produktionsprozess („Gate to Gate“) oder auch andere Abschnitte des Produktlebensweges wie z.B. die Entsorgung („Cradle to Gate“ oder „Cradle to Grave“) beeinflusst, wurde anhand von pharmaspezifischen Fragestellungen eine Checkliste entwickelt (Meilenstein M2), die dem Anwender als Entscheidungshilfe dient und die Festlegung geeigneter Systemgrenze erlaubt (Checkliste Basic). Anhand weiterer Checklisten (Produkt/Prozess) lässt sich anschließend die Relevanz der Veränderungen für die Umweltauswirkungen des betrachteten Systems abschätzen. Die Ergebnisse sind in Kapitel 3.1.2 dargestellt.

### **2.1.3 AP 1.3 Bilanzierungskonzepte fehlender Sachbilanzflüsse**

Obwohl die öko-toxikologische Relevanz von Wirkstoffemissionen Gegenstand zahlreicher Studien ist (z.B. (Kümmerer und Hempel 2010; Li 2014)), werden diese Flüsse in bestehenden Pharma-LCA Studien in der Regel ausgeschlossen. Stattdessen werden vornehmlich ökologische Optimierungsansätze für Produktionsprozesse von Wirkstoffen bewertet. Um den Eintrag von Arzneimittelrückständen in die Umwelt in zukünftigen LCA Studien abbilden zu können, müssen daher zunächst relevante potentielle Eintragungspfade identifiziert (qualitative Ebene) und anschließend Modelle erstellt werden, die eine Quantifizierung dieser Emissionen/Elementarflüsse ermöglichen (quantitative Ebene). Hierzu wurden eine umfassende Literaturrecherche durchgeführt sowie Experten aus unterschiedlichen Teilbereichen der Pharmazie (z.B. für Pharmakokinetik) konsultiert. Das daraus resultierende Modell zur Berücksichtigung der Nutzungs- und End-of-Life Phase von Arzneimitteln (siehe Kapitel 3.1.3 sowie 3.4) wurde in den Ökobilanzstandard integriert.

## **2.2 Arbeitspaket 2: Weiterentwicklung Wirkungsabschätzung**

Bei der Wirkungsabschätzung (engl. Life cycle impact assessment, LCIA) werden Input und Output-Flüsse (Sachbilanzergebnisse) eines Produktsystems in potentielle Umweltwirkungen umgerechnet. Die Wirkungsabschätzung erfolgt über etablierte

Wirkungsabschätzungsmethoden und -modelle (Charakterisierungsmodelle), die bestimmten Wirkungskategorien (z.B. Klimawandel, Eutrophierung) einzelne Energie- und Stoffflüsse zuordnen und deren Einfluss auf den entsprechenden Wirkungsindikator (z.B. Erhöhung des Treibhauspotentials) quantifizieren. Zu diesem Zweck wird mithilfe stoffspezifischer Umrechnungsfaktoren (Charakterisierungsfaktoren (engl. characterization factors, CFs) das relative Potential eines Stoffes, eine bestimmte Umweltauswirkung hervorzurufen, ausgedrückt. Um Wirkungsabschätzungsergebnisse zu erhalten, werden die Sachbilanzergebnisse (ein- und ausgehende Massenströme) mit den entsprechenden Charakterisierungsfaktoren multipliziert und deren Beiträge anschließend zur entsprechenden Wirkungskategorie aggregiert.

Im Rahmen dieses APs wurden aktuelle Wirkungskategorien und Charakterisierungsmodelle recherchiert (AP 2.1) und auf deren Eignung für die Modellierung pharmazeutischer Umweltwirkungen geprüft, um ein geeignetes Indikatorenset für den Pharmasektor festzulegen (AP 2.2). Außerdem wurden mithilfe einer Gap-Analyse pharmaspezifische Umwelteffekte identifiziert, die bisher nicht oder nur unzureichend in etablierten Wirkungsabschätzungsmethoden berücksichtigt werden. Um diese Effekte ebenfalls abbilden zu können, wurden bestehende Methoden erweitert oder neue Charakterisierungsmodelle und Wirkungsindikatoren entwickelt (AP 2.3). Damit wird eine vollständige Quantifizierung der Umweltlasten pharmazeutischer Produkte ermöglicht.

### 2.2.1 AP 2.1 Recherche bestehender Indikatoren

Um bestehende Indikatoren und Charakterisierungsmodelle zu recherchieren, wurde zunächst einschlägige Fachliteratur herangezogen, wie z.B. das „International Reference Life Cycle Data System (ILCD) Handbook“, welches vom „Joint Research Centre Institute for Environment and Sustainability“ (JRC-IES) der EU-Kommission als Leitfaden für LCA-Studien entwickelt wurde (JRC-IES 2011). Im ILCD Handbook werden 15 Wirkungsindikatoren zur Betrachtung in Ökobilanzstudien vorgeschlagen sowie entsprechende Wirkungsabschätzungsmodelle empfohlen. Weiterhin wurden die 2013 von der Europäischen Kommission (EC) veröffentlichte Methode „Product Environmental Footprint“ (PEF) bzw. die im Rahmen der laufenden Pilotphase erfolgten Diskussionen und Empfehlungen hinsichtlich der Wirkungsabschätzungsmodelle berücksichtigt. Im aktuellen Guidance Dokument zur PEF-Pilotphase unterscheiden sich die vorgeschlagenen Modelle für einige Wirkungskategorien von den Empfehlungen des ILCD Handbook (European Commission 2018). Zum Beispiel befürworten die PEF-Experten für die Kategorien „Feinstaub“, „Wasserverbrauch“ und „abiotischer Ressourcenverbrauch“ neue Charakterisierungsmodelle.

Ein weiterer Vorschlag zu Wirkungskategorien und Charakterisierungsmodellen wurde vom Umweltprogramm der Vereinten Nationen (United Nations Environment Programme - UNEP) im Rahmen der sog. UNEP-SETAC Life Cycle Initiative<sup>2</sup> erarbeitet, welcher ebenfalls in der Analyse bestehender Indikatoren berücksichtigt worden ist (UNEP 2016).

---

<sup>2</sup>Das UNEP hat 2002 gemeinsam mit der Society for Environmental Toxicology and Chemistry (SETAC) die UNEP-SETAC Life Cycle Initiative gegründet, um die Methode der LCA weltweit zu fördern und durch einen regelmäßigen Wissensaustausch die praktische Umsetzung des Lebenszyklus-basierten Denkens zu ermöglichen.

Eine Übersicht zu den Wirkungskategorien und den in den oben genannten Studien empfohlenen Wirkungsabschätzungsmodellen findet sich in Kapitel 3.2.1.

Existierende Wirkungsabschätzungsmodelle unterscheiden sich in ihrem Reifegrad, ihrer Praktikabilität und wissenschaftlicher Validität. Deshalb hat das JRC-IES eine Bewertung der bestehenden Indikatoren und Wirkungsabschätzungsmodelle anhand verschiedener Kriterien (u.a. Umweltrelevanz, wissenschaftliche Robustheit, Dokumentation und Transparenz sowie Anwendbarkeit auf LCI Datensätze) durchgeführt und die Ergebnisse ebenfalls im ILCD Handbook veröffentlicht. Die Bewertung des JRC-IES ordnet jedem Modell eine Klassifizierung von I (empfohlen und ohne weiteres anwendbar), II (empfohlen aber verbesserungsbedürftig) oder III (empfohlen, ist jedoch mit Vorsicht anzuwenden) zu. Die Klassifizierung „vorläufig“ gibt an, dass eine Methode als die beste unter den untersuchten Methoden für die jeweilige Wirkungskategorie erachtet wird, diese jedoch noch nicht ausgereift genug ist, um sie zu empfehlen.

Ähnlich zur JRC-IES Bewertung wurde durch (Lehmann et al. 2015) ein Bewertungsschema entwickelt und die im ILCD Handbook empfohlenen Wirkungsabschätzungsmodelle erneut beurteilt. Die Autoren haben insgesamt 4 Hauptkriterien und 14 Unterkriterien zur Bewertung herangezogen (siehe Anhang 6.3). Jedem Charakterisierungsmodell wurde, ähnlich zur Vorgehensweise des JRC-IES, eine Bewertung von 1 (das Modell erfüllt die Anforderungen/ das Subkriterium), 2 (das Modell erfüllt nur teilweise die Anforderungen/ das Subkriterium) oder 3 zugeschrieben (das Modell erfüllt das Subkriterium nicht). Damit wurden für jedes Modell 14 Bewertungen für jedes Subkriterium vergeben.

Da sich die Bewertung von Lehmann et al. (2015) auf die ursprünglich vom ILCD empfohlenen Bewertungsmethoden bezieht, wurden im Rahmen des SERUM-Projekts zusätzlich die neuen, vom PEF empfohlenen Modelle anhand des gleichen Bewertungsschemas (siehe Anhang 6.3) klassifiziert (interne Bewertung).

Die resultierende Einstufung der Modelle nach ihrer wissenschaftlichen Qualität und Anwendbarkeit ist ebenfalls in Kapitel 3.2.1 zusammengefasst (siehe Tabelle 5).

Neben der Recherche bestehender Indikatoren und Wirkungsabschätzungsmodelle, die momentan auf politischer oder wissenschaftlicher Ebene diskutiert werden, wurden weitere neu entwickelte Wirkungsabschätzungsmodelle identifiziert, um den aktuellsten Stand der Wirkungsabschätzung in LCA vollständig zu erfassen und diesen in der Auswahl eines geeigneten Indikatorensets für die Pharmaindustrie zu berücksichtigen. Beispielsweise wurde kürzlich für die Modellierung und Wirkungsabschätzung von Nanomaterialien in Ökobilanzen ein Modell an der ETH Zürich entwickelt (Salieri et al. 2015; Pini et al. 2016), welches auf seine potentielle Eignung für die Wirkungsabschätzung im Pharmasektor im Laufe des Projekts geprüft wird.

### **2.2.2 AP 2.2 Bewertung und Auswahl Indikatorenset**

Die Ergebnisse des AP 2.1 fließen in die Auswahl eines einheitlichen Sets an Wirkungskategorien für die Pharmaindustrie und in die Empfehlung entsprechender Wirkungsabschätzungsmodelle ein. Für die endgültige Auswahl eines geeigneten und relevanten Indikatorensets wurden zusätzlich weitere Informationsquellen herangezogen:

- Ausführliche Literaturrecherche bzgl. relevanter Umweltauswirkungen der Pharmaindustrie
- Empfehlungen des Begleitkreises
- Empfehlungen weiterer Experten aus dem Statusseminar, das im Rahmen der Förderinitiative „Nachhaltige Pharmazie“ im September 2016 durchgeführt wurde
- Erkenntnisse aus den Ökobilanzfallstudien (AP 3)

Für die Fallstudien wurden vorerst alle Wirkungsabschätzungsmodelle, die vom JRC-IES und im Rahmen des PEF-Prozesses empfohlen werden, angewandt. Ursprünglich war geplant, an ausgewählten Fallstudien mehrere alternative Modelle für die Wirkungsabschätzung zu verwenden, wie z.B. „WAVE“ für die Modellierung des Wasserverbrauchs (Berger et al. 2014) oder das aktuelle Modell für die Abschätzung der Versauerung der Ozeane (Bach et al. 2016). Aufgrund der Literaturrecherche zu relevanten Umweltauswirkungen des Pharmasektors sowie des großen Umfangs an Ergebnissen bei Betrachtung etablierter Indikatoren wurde jedoch auf eine Untersuchung alternativer Indikatoren und Modellen verzichtet.

Das finale Indikatorenset wurde in den Ökobilanzstandard integriert.

### **2.2.3 AP 2.3 Entwicklung pharmaspezifischer Charakterisierungsmodelle**

Auf Grundlage der AP 2.1 und 2.2 sowie einer weiteren Konsultation des Begleitkreises erfolgte im 1. Projektjahr die Identifikation (pharmaspezifischer) Wirkungen, die momentan mithilfe bestehender Wirkungsabschätzungsmethoden und -modelle nicht (adäquat) in LCA abgebildet werden. Hierzu zählen u.a.:

- Ressourcenverbrauch biotischer Rohstoffe
- Ökotoxikologische oder humantoxische Effekte von pharmazeutischen Rückständen in der Umwelt (z.B. endokrine Wirkung, Neurotoxizität)
- Resistenzbildung bei Bakterien gegen Antibiotika
- Schaden-Nutzen-Bilanz von Medikamenten.

Aktuelle Ansätze, derartige (pharmaspezifische) Umweltwirkungen zu modellieren oder zu quantifizieren wurden im 1. Projektjahr recherchiert und ebenfalls auf ihre Eignung für eine Anwendung im LCA-Kontext geprüft. Ergebnisse der Recherche und Auswertung sind in Kapitel 3.2.3 zu finden.

Im 2. Projektjahr sollten im Rahmen dieses Arbeitspakets (AP 2.3) Ursache-Wirkungsketten (Umweltmechanismen) für die oben genannten, fehlenden „Pharma-Effekte“ ermittelt werden und diese entweder in bestehende Modelle (z.B. USEtox) integriert oder in neue Charakterisierungsmodelle überführt werden. Angesichts der Komplexität und Vielfältigkeit nicht-berücksichtigter pharmaspezifischer Umweltwirkungen wurde AP 2.3 in mehrere Teilaufgaben untergliedert. Die inhaltliche und zeitliche Bearbeitung dieser Teilaufgaben wurde im Laufe des Projekts an neu gewonnene Erkenntnisse angepasst. Im Folgenden werden diese Teilaufgaben beschrieben und die Anpassungen erläutert.

### 2.2.3.1 AP 2.3.1: *Wirkungsabschätzungsmethode für Ressourcenverbrauch nachwachsender Rohstoffe*

In bestehenden Wirkungsabschätzungsmodellen wird der Verbrauch biotischer Rohstoffe nicht abgebildet, auch wenn hier, wie bei abiotischen Ressourcen, Übernutzungen und Verknappungen vorkommen können. Damit sind im Falle von Pharmazeutika Ressourcenverknappungen durch die Verwendung pflanzlicher Einsatzstoffe oder Wirkstoffe nicht quantifizierbar. Ziel dieser Teilaufgabe war es, einen für die Nutzung in der Pharmaindustrie geeigneten Ansatz zur Berücksichtigung der physischen Knappheit nachwachsender Rohstoffe zu identifizieren und diesen weiterzuentwickeln bzw. an Anforderungen der Pharmaindustrie anzupassen.

Im 2. Projektjahr wurden zur Bearbeitung dieser Teilaufgabe Vorarbeiten zum Thema Ressourcenverknappung am Fachgebiet Sustainable Engineering (FG SEE) der TU Berlin herangezogen. Die am FG entwickelte *BIRD (biotic materials in product systems) Methode* stellt Indikatoren zur Quantifizierung von Auswirkungen biotischer Ressourcennutzung zur Verfügung (Bach et al. 2017). Die Eignung der BIRD Methode zur Anwendung im Pharmasektor wurde überprüft und potentielle Anpassungen/ Verbesserungsmöglichkeiten erarbeitet. Die Ergebnisse hierzu sind in Kapitel 3.2.3.1 zusammengefasst.

### 2.2.3.2 AP 2.3.2: *Wirkungsabschätzungsmethoden für Arzneimittelrückstände in der Umwelt*

Emissionen von gefährlichen Stoffen in Luft, Wasser und/ oder Böden werden in Ökobilanzen traditionell mit den Wirkungskategorien Human- und Ökotoxizität bewertet. Für Arzneimittelrückstände in der Umwelt erscheint eine solche Vorgehensweise auch zielführend zu sein, da die Charakterisierungsmodelle sowohl die Ausbreitung der Stoffe in der Umwelt als auch deren Umweltwirkung berücksichtigen. Solche Modelle bilden jedoch nur traditionelle toxikologische Effekte (z.B. Wachstumshemmung, Schwimmunfähigkeit, Mortalität) ab. Demzufolge werden andere pharmaspezifische Wirkungspfade in aktuellen Wirkungsabschätzungsmodellen vernachlässigt, wie z.B.:

- Endokrine Wirkung (engl. endocrine disruption, ED) durch Exposition gegenüber hormonaktiven Substanzen (engl. endocrine-active/ endocrine-disrupting chemicals, EACs/ EDCs)<sup>3</sup>
- Die Entwicklung von Antibiotikaresistenzen
- Verhaltensbezogene Veränderungen, wie z. B. Änderung des Futterverhaltens im Zuge einer Exposition gegenüber Antidepressiva
- Toxische Effekte von Nanomaterialien

Ziel dieser Teilaufgabe war es, bestehende Charakterisierungsmodelle zu erweitern bzw. neue Modelle zu entwickeln, um die oben genannten pharmaspezifischen Effekte im Rahmen

---

<sup>3</sup> Bei endokriner Disruption handelt es sich nicht um einen ausschließlich pharmaspezifischen toxischen Effekt. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass hormon-aktive Substanzen aus verschiedenen Produktgruppen stammen, (z.B. Pestizide, Plastik, Metalle). Demzufolge ist das zu entwickelnde Charakterisierungsmodell für endokrine Disruptoren für alle anderen Produktgruppen ebenfalls zu verwenden. Die Entwicklung des (erweiterten/ neuen) Modells wurde also nicht nur in Hinblick auf Pharmazeutika durchgeführt.

der Wirkungsabschätzung abbilden zu können und diese zukünftig in „(Pharm)-LCAs“ bewerten zu können.

Pharmaspezifische Literatur sowie Publikationen zum Thema LCA thematisieren vor allem Antibiotikaresistenzen sowie endokrine Disruption und weisen auf die Notwendigkeit der Erweiterung bestehender LCIA-Modelle um diese beiden Effekte hin (Larsen et al. 2007; Lyko et al. 2012; Fantke und Ernstoff 2017; Finkbeiner et al. 2014; De Soete et al. 2017; Fantke et al. 2018). Darüber hinaus sind diese Themen seit Jahren feste Bestandteile der nationalen und internationalen politischen Agenda. Beispielsweise dürfen laut EU Biozid-Verordnung (EU 528/2012) und EU Pestizid-Verordnung (EG 1107/2009) endokrine Disruptoren aufgrund ihrer gefährlichen Eigenschaften nur in Ausnahmefällen zugelassen werden (UBA 2016). Antibiotikaresistenzen wurden von der Weltgesundheitsorganisation als eine der wichtigsten globalen Bedrohungen für die menschliche Gesundheit identifiziert (WHO 2017). In Deutschland liegt seit 2008 mit der Deutschen Antibiotika-Resistenzstrategie (DART 2020) ein Konzept zur internationalen und nationalen Eindämmung antimikrobieller Resistenzen vor.

Im Gegenteil zu den Themen „endokrine Disruption“ und „Antibiotikaresistenz“, sind toxische Wirkmechanismen, welche zu neuro- und verhaltenstoxischen Effekten bei Wildtieren/ Menschen führen, aufgrund ihrer Komplexität und Subtilität schwieriger nachzuweisen und nachzuvollziehen. Es gibt hierzu nur wenige Studien und über populationsrelevante Verhaltensänderungen ist bisher sehr wenig bekannt. Ebenso liegen Zu Umweltwirkungen von Nanopartikeln nur sehr wenige wissenschaftliche Untersuchungen vor. Anders als bei endokrinen Disruptoren liegen den toxischen Effekten von Nanomaterialien mehrere toxische Wirkmechanismen zu Grunde, die es erschweren Wirkungspfade oder Ursache-Wirkungsketten zu ermitteln. Laut Experten im SERUM-Begleitkreis ist die Anwendung von Nanomaterialien im Pharmasektor zudem noch nicht weit fortgeschritten, sodass „Nanotoxizität“ derzeit ein weniger akutes Problem im Zusammenhang mit Pharmazeutika darstellt.

Vor diesem Hintergrund und in enger Abstimmung mit dem Begleitkreis wurde entschieden, sich im Rahmen des SERUM-Projekts auf endokrine Disruption (ED) (AP 2.3.2) und Antibiotikaresistenzen (AP 2.3.4) als fehlende pharmaspezifische Effekte zu konzentrieren und hierfür neue Charakterisierungsmodelle zu entwickeln bzw. bestehende Modelle zu erweitern. Außerdem wurde im Laufe des 2. Projektjahres festgestellt, dass eine sukzessive Bearbeitung der beiden Effekte (ED und AR) zielführender ist, als die ursprünglich geplante parallele Bearbeitung. Daher erfolgte die Bearbeitung von AP 2.3.2 im 2. Projektjahr, während die Entwicklung von Ansätzen zur Integrierung von Antibiotikaresistenzen in LCIA (AP 2.3.4) erst im 3. Projektjahr stattgefunden hat. Arbeitsschritte für letztere Aufgabe sind unter Kapitel 2.2.3.4 näher beschrieben.

Das methodische Vorgehen zur Entwicklung eines Charakterisierungsmodells für EACs/EDCs ist in Abbildung 7 dargestellt. Wie aus der Abbildung ersichtlich ist, erfolgte die Integrierung der Wirkung hormonell wirksamer Substanzen in LCIA über 4 Arbeitsschritte:

1. Review zum Stand des Wissens zur Sachbilanzierung und Charakterisierung pharmazeutischer Wirkstoffe (engl. Active pharmaceutical ingredients, APIs)
2. Ermittlung von Ursache-Wirkungsketten für hormonell wirksame Substanzen
3. Entwicklung (qualitativer) Lösungsansätze zur Integrierung endokriner Wirkung in LCIA

#### 4. Entwicklung Charakterisierungsmodell für hormonell wirksame Substanzen bzw. Integrierung in bestehende Modelle

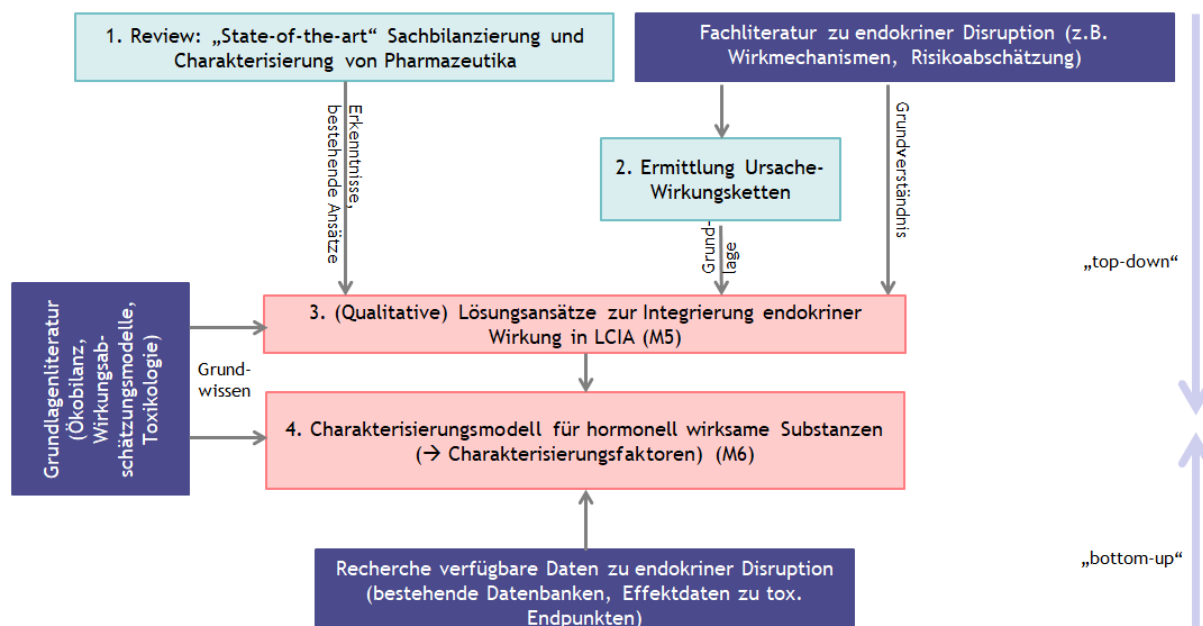


Abbildung 7: Methodisches Vorgehen zur Entwicklung eines Charakterisierungsmodells zur Modellierung endokriner Wirkung in LCIA

Als erstes wurde ein umfassendes Review durchgeführt, um den Stand der Sachbilanzierung und Charakterisierung von Emissionen pharmazeutischer Wirkstoffe (API-Emissionen) in LCA zu erfassen, relevante Forschungslücken zu bestimmen sowie bestehende oder neu entwickelte Ansätze zur Modellierung von APIs in LCA/ LCIA zu identifizieren. Dabei wurden nicht nur LCAs aus dem Pharmabereich, sondern auch LCA-Studien zur Abwasserbehandlung berücksichtigt. Neben relevanten Ökobilanzfallstudien wurden auch Ökobilanzdatenbanken durchsucht sowie Charakterisierungsmodelle analysiert, um die Verfügbarkeit von Ökobilanzdaten zu pharmazeutischen Prozessen und Produkten bzw. von Charakterisierungsfaktoren für APIs vollständig zu überprüfen. Gewonnene Erkenntnisse aus dem Review sollten dabei Impulse und Anregungen für die Entwicklung von Lösungsansätzen zur Modellierung fehlender „Pharma-Effekte“ geben.

Im 2. Arbeitsschritt wurden Ursache-Wirkungsketten ermittelt. Ursache-Wirkungsketten (oder „Umweltmechanismen“) stellen eine Reihe von Ereignissen von der Emission bis hin zum Umwelteffekt dar. Sie repräsentieren somit die ausgelösten „Reaktionen“ in der Umwelt, die aufgrund einer anthropogenen „Aktion“ (z.B. Ölförderung oder Gasemissionen in die Luft) hervorgerufen worden sind. Bestehende Wirkungsabschätzungsmodelle für Öko- und Humantoxizität bilden die Verteilung einer Substanz in der Umwelt (engl. fate), die resultierende Exposition von Menschen/ Wildtieren (engl. exposure) sowie die potentiellen toxischen Effekte auf ausgesetzten Organismen (engl. effect) ab. Der Charakterisierungsfaktor einer Substanz ist dementsprechend das Produkt aus „fate-Faktor“ (FF), „exposure-Faktor“ (XF) und „effect-Faktor“ (EF). Abbildung 8 stellt allgemeine Ursache-Wirkungsketten für die Modellierung von Human- und Ökotoxizität dar, wie sie im Wirkungsabschätzungsmodell „USEtox“ enthalten sind.

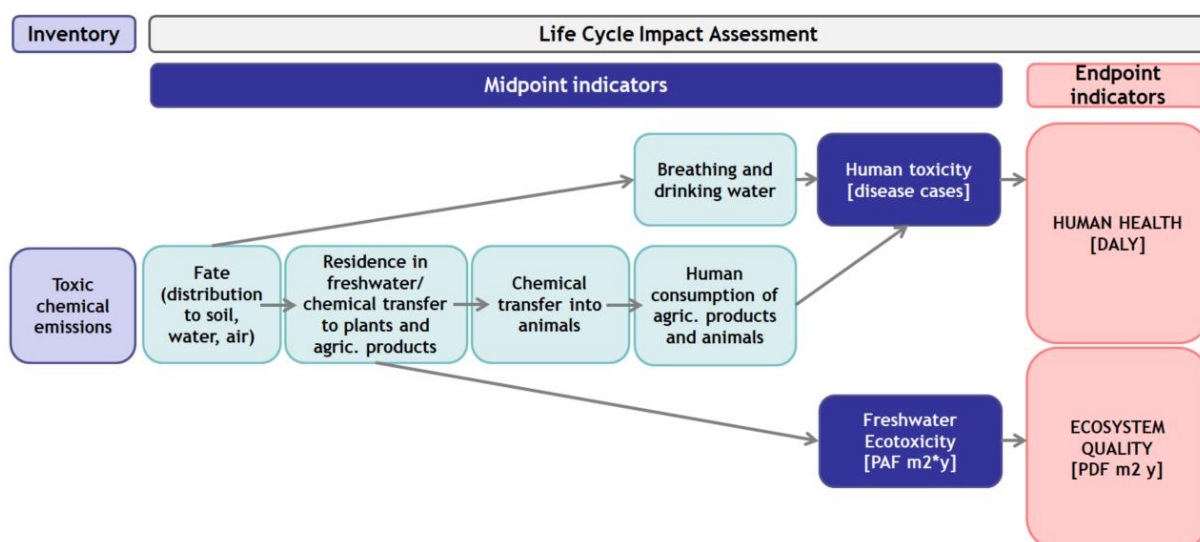


Abbildung 8: Ursache-Wirkungsketten zur Modellierung von Human- und Ökotoxizität in USEtox (Rosenbaum 2017)

Um Ursache-Wirkungsketten für endokrin-wirksame Substanzen zu ermitteln (Arbeitsschritt 2) sowie Lösungsansätze zur Integrierung von ED in LCIA zu entwickeln (Arbeitsschritt 3), wurde zum einen Fachliteratur zum Thema ED konsultiert sowie nach Informationen zur Identifizierung von EDCs und zur Bewertung endokriner Toxizität gesucht („top-down approach“). Die hierfür verwendete Fachliteratur umfasste Berichte internationaler Institutionen, wissenschaftliche Zeitschriftenartikel und regulatorische Vorschriften zur Bewertung endokriner Disruptoren, wie z.B.:

- Aktualisierter Bericht der World Health Organization zum Stand des Wissens über EDCs: „State of the science of endocrine disrupting chemicals - 2012“ (WHO und UNEP 2013)
- Bericht der EU-Kommission: „State of the art assessment of endocrine Disrupters. Final Report“ (Kortenkamp et al. 2011)
- OECD Leitlinien zur Bewertung von EDCs: „Guidance document on standardised test guidelines for evaluating chemicals for endocrine disruption“ (OECD 2012)
- Publikationen der U.S. Umweltbehörde (U.S. Environmental Protection Agency) im Rahmen des „Endocrine Disruptor Screening Program (EDSP)“ (U.S. EPA 2017)
- The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals (Gore et al. 2015)

Zusätzlich wurde auch weitere Literatur zur allgemeinen Toxikologie, Risikoabschätzung und zur Modellierung toxischer Emissionen in LCIA berücksichtigt. Da es sich bei endokriner Disruption um einen human- und ökotoxischen Effekt handelt, basierten die neu entwickelten Ansätze zur Integrierung endokriner Wirkung in LCIA auf dem von der EU-Kommission sowie dem UNEP empfohlenen „USEtox-Modell“ (Rosenbaum et al. 2008). Dabei lag der Fokus im Rahmen des SERUM-Projekts auf den humantoxischen Effekten endokriner Disruptoren. Dies ist zum einen durch die relativ eingeschränkte Verfügbarkeit von Daten zur endokrinen Ökotoxizität im Vergleich zu Daten zur Humantoxizität begründet (siehe Kapitel 3.2.3.2). Zum anderen erschwert die unterschiedliche Empfindlichkeit von Wildtieren gegenüber endokrin wirksamen Substanzen und der damit einhergehende erhöhte Bedarf an toxikologischen Effektdaten die Abbildung endokriner Effekte auf Ökosysteme. Nichtsdestotrotz, können grundlegende Überlegungen sowie das methodische Vorgehen zur Integrierung der endokrinen Wirkung auf Menschen auch auf Ökosysteme übertragen werden.



Wie bereits erwähnt, berücksichtigt das USEtox-Modell bei der Modellierung der Humantoxizität gefährlicher Substanzen die Verteilung der chemischen Substanz in der Umwelt, die Exposition der Menschen sowie die Umweltauswirkung. Dabei werden „Fate“ und „Exposure“ zu einer Aufnahmedosis (engl. intake fraction) zusammengefasst. Somit ist der Charakterisierungsfaktor (CF) einer Substanz „i“ wie folgt zu bestimmen (Fantke et al. 2017):

$$CF_i = FF_i * XF_i * EF_i = iF_i * EF_i \quad \text{Eq. (1)}$$

$FF_i$  = “fate factor”: Verweildauer einer Chemikalie in den verschiedenen Umweltmedien [days]

$XF_i$  = “exposure factor”: Kontakt von Menschen mit Umweltmedien (z.B. Luft und Wasser) [1/day]

$iF$  = “intake fraction”: Aufnahmedosis [ $\text{kg}_{\text{intake}}/\text{kg}_{\text{emitted}}$ ]

$EF$  = “effect factor”: Maß für die Auswirkung auf Menschen [ $\text{cases}/\text{kg}_{\text{intake}}$ ]

Der  $FF$  und  $XF$  werden mit Hilfe von Schadstoffausbreitungsmodellen bestimmt, während der Effektfaktor auf toxikologischen Effektdaten basiert. Für die Bestimmung der Humantoxizität wird der empfindlichste toxikologische Endpunkt (z.B. Lebertoxizität) bei der Modellierung nicht-kanzerogener Effekte verwendet, während mehrere tox. Endpunkte (z.B. Nierenkrebs, Schilddrüsenkrebs) zur Modellierung kanzerogener Effekte verwendet werden. Die endokrine Toxizität wird somit gar nicht oder nur intransparent (d.h. „versteckt“ in den Kategorien kanzerogene/nicht-kanzerogene Effekte) in LCIA abgebildet. Um endokrine Effekte auf Menschen in LCIA modellieren zu können, müssen der Bestimmung des Effektfaktors Effektdaten zugrunde liegen, die auf eine endokrine Wirkung hindeuten, d.h. es müssen ED-sensible Effektdaten verwendet werden. Damit würde der Effektfaktor auch endokrin-relevante Effekte reflektieren und endokrine Disruption kann in das bestehende Charakterisierungsmodell integriert werden.

Zur Operationalisierung der vorgeschlagenen Lösungsansätze und die Überführung in ein anwendbares Charakterisierungsmodell (Arbeitsschritt 4) werden demzufolge toxikologische Effektdaten zur endokrinen Wirkung von Chemikalien benötigt. Daher mussten die „top-down“ erarbeiteten Lösungsansätze (Wirkung EDCs und deren Abbildung in LCIA) durch einen „bottom-up“-Ansatz (Datenverfügbarkeit zu EDCs und deren Eignung bzgl. der Anwendung) erweitert und bewertet werden (siehe Abbildung 7). Deshalb wurde in einem nächsten Schritt die Verfügbarkeit und -anwendbarkeit „ED-sensibler“ toxikologischer Effektdaten geprüft. Die Auswertung der Daten erfolgte nach bestimmten Kriterien, die in Abbildung 9 dargestellt sind. Die Entscheidung über einen geeigneten Lösungsansatz sollte zum einen die wissenschaftliche Robustheit („top-down“) und zum anderen die Praktikabilität/Umsetzbarkeit des (neuen) Charakterisierungsmodells für EDCs („bottom-up“) gewährleisten.

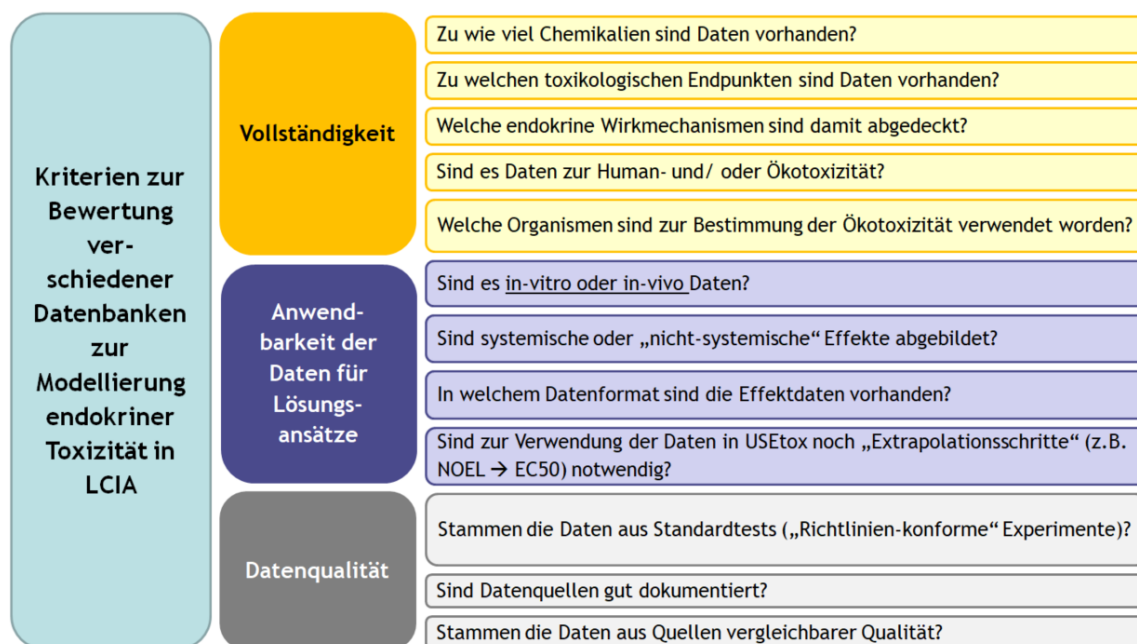


Abbildung 9: Kriterien zur Bewertung von verfügbaren ED-sensiblen toxikologischen Effektdaten

### 2.2.3.3 AP 2.3.3: Erstellung einer Schaden-Nutzen-Bilanz von Medikamenten

Dem gewünschten Nutzen eines Medikamentes stehen i.d.R. unerwünschte aber akzeptierte Nebenwirkungen gegenüber. Zusätzlich zu diesen Nebenwirkungen entstehen aber auch weitere negative Folgen durch die Produktion des Medikaments (z.B. Emission von Treibhausgasen) sowie durch den Eintrag von Arzneimittelrückständen in die Umwelt, die wiederum einen Effekt auf die menschliche Gesundheit haben können. Gleichzeitig können aber auch indirekte positive Gesundheitseffekte durch Arzneimittelinträge entstehen. Durch Umrechnung der nützlichen und schädlichen Wirkungen in die von der WHO entwickelte Einheit DALY (disability adjusted life years) kann der positive Nutzen eines Medikamentes seinen negativen Umweltauswirkungen und Schäden über den kompletten Lebensweg hinweg gegenübergestellt werden. Ziel dieses AP war es, ein vereinfachtes Wirkungsabschätzungsmodell zu entwickeln, das die direkten (und indirekten) positiven Gesundheitseffekte von Medikamenten in die Wirkungsabschätzung integriert. Zu diesem Zweck wurden bereits bestehende Ansätze zur Modellierung positiver Effekte in LCIA recherchiert und auf ihre Eignung für die Nutzung im Pharmasektor hin geprüft. Aufgrund dessen, dass in der Literatur nur sehr wenige Ansätze identifiziert worden sind, die eine solche Betrachtung positiver Effekte in LCIA anstreben, und der damit verbundenen Anzahl offener Fragen, wurden lediglich Möglichkeiten/ Ideen für ein solches Charakterisierungsmodell dargestellt und diskutiert. Ergebnisse der Recherche sind in Kapitel 3.2.3.3 zu finden.

### 2.2.3.4 AP 2.3.4 Risikoscreening Resistenzbildung

In der Umwelt wurden mehrfach multiresistente Mikroorganismen nachgewiesen, z.B. in Fließgewässern unterhalb von Abläufen von Kläranlagen, die oft besonders hohen Antibiotika-Konzentrationen ausgesetzt sind (UBA 2018). Ziel dieses APs war es, ein

Charakterisierungsmodell zu entwickeln, mit dem medikamentenspezifische Resistenzpotentiale ermittelt werden können.

Das Ausmaß der Entstehung und Ausbreitung von Resistenzen in der Umwelt durch den vermehrten Eintrag von Antibiotika ist bislang nicht ausreichend erforscht (Küster et al. 2013). Gleichermaßen ist das Risiko für die menschliche Gesundheit durch erhöhte Antibiotika-Konzentration/ Antibiotikaresistenzen in der Umwelt schwer abzuschätzen. Damit besteht auch für die Ökobilanz die wesentliche Herausforderung, einen Zusammenhang zwischen der funktionellen Einheit (z.B. 1 Tagesdosis Amoxicillin) und der in der Umwelt nachgewiesenen Antibiotikaresistenz bzw. einem erhöhten Gesundheitsrisiko für Menschen herzustellen. Aufgrund dieser Ausgangslage und der Tatsache, dass die Thematik selbst Gegenstand aktueller Grundlagenforschung ist, wurde bereits bei der Projektentwicklung festgestellt (siehe Projektantrag, S.16-17), dass die Entwicklung eines vollständigen Charakterisierungsmodells im Rahmen dieser Teilaufgabe eventuell nicht gewährleistet werden kann. Daher wurde zunächst eine vereinfachte Methode für ein „Risikoscreening“ angestrebt, um die Gefahr von Resistenzbildung beim Einsatz bestimmter Medikamente (qualitativ) vorhersagen zu können.

Das zur Integrierung endokriner Wirkung durchgeführte Review über die Modellierung von pharmazeutischen Wirkstoffen (APIs) und deren Wirkung in Ökobilanzen (siehe Kapitel 2.2.3.2, Arbeitsschritt 1) hat auch hier dazu beigetragen, dass bestehende Ansätze zur Modellierung von AR in Ökobilanzen ermittelt werden konnten. Somit waren zur Entwicklung eines solchen „Risikoscreening-Tools“ (oder eines Charakterisierungsmodells) für Antibiotikaresistenzen - ähnlich wie bei endokrin-wirksamen Substanzen - folgende Arbeitsschritte notwendig:

1. Ermittlung von Ursache-Wirkungsketten für Antibiotika
2. Entwicklung (qualitativer) Lösungsansätze zur Modellierung von Antibiotikaresistenzen in LCIA
3. Entwicklung eines „Risikoscreening-Tools“ (oder eines Charakterisierungsmodells) für Antibiotikaresistenzen

Zur Ermittlung von Ursache-Wirkungsketten für Antibiotika musste auch hier Fachliteratur zum Thema Antibiotikaresistenz ausgewertet werden. Ziel dabei war, zum einen Mechanismen der Resistenzbildung und -verbreitung zu verstehen und zum anderen den Zusammenhang zwischen dem vermehrten Einsatz von Antibiotika und der Resistenzbildung zu erfassen. Grundlagenliteratur aus dem Bereich der Ökobilanzierung und Wirkungsabschätzung diente auch hier der Entwicklung neuer Lösungsansätze zur Modellierung von AR in LCIA. Zusätzlich wurden Ansätze aus anderen Fachbereichen (z.B. Risk Assessment) recherchiert, die es ermöglichen, den Effekt von Antibiotikarückständen auf die Resistenzbildung zu quantifizieren und zu bewerten.

Die Resistenzbildung kann als ökotoxischer Effekt verstanden werden, bei dem bakterielle Gemeinschaften und nicht Wildtiere betroffen sind<sup>4</sup>. Deshalb lehnte sich die Modellierung der Resistenzbildung in LCIA ebenfalls an das USEtox-Modell an, jedoch hier an die Modellierung von Ökotoxizität. Genauso wie bei der Humantoxizität beinhaltet die Modellierung der

---

<sup>4</sup> Es ergibt sich hier natürlich die Frage, ob die Resistenzbildung für die Bakterien selber nicht durchaus als positiver Effekt zu sehen ist. Auf diese Grundsatzdiskussion wird hier verzichtet. Die Resistenzbildung wird als ökologischer Effekt aufgefasst, der zu einem Effekt auf Menschen führen kann und somit im Hinblick auf das Schutzgut „menschliche Gesundheit“ als negativ einzustufen ist.

Ökotoxizität in USEtox die Ausbreitung, die Exposition des Ökosystems und den Effekt. Der Charakterisierungsfaktor einer Substanz  $i$  zur Bestimmung ihres Ökotoxizitätspotentials ist demzufolge folgendermaßen zu bestimmen:

$$CF_i = FF_i * XF_i * EF_i \quad \text{Eq. (2)}$$

FF = “fate factor”: Verweilzeit der Substanz  $i$  im gegebenen Umweltkompartiment

XF = “exposure factor”: für aquatische Organismen bioverfügbare Menge der Substanz  $i$

EF = “effect factor”: Maß des “durchschnittlichen” Effekts auf das Ökosystem

Dabei wird der Effekt auf das Ökosystem (d.h. der Effektfaktor) basierend auf toxikologischen Effektdaten zu einzelnen Spezies (aus mindestens 3 trophischen Ebenen) und auf sog. Artempfindlichkeitsverteilungen (engl. species sensitivity distribution curves; SSD) hergeleitet, um einen „Durchschnittseffekt“ auf ganze Ökosysteme zu modellieren (Larsen und Hauschild 2007).

Durch die Zusammenführung unterschiedlicher Ansätze mit dem USEtox-Modells war es - anders als ursprünglich erwartet - möglich, 1. den Effekt erhöhter Antibiotikakonzentrationen auf die Resistenzbildung in die Wirkungsabschätzung zu integrieren und 2. neue Effektfaktoren/ Charakterisierungsfaktoren zur Bestimmung medikamentenspezifischer „Resistenzbildungspotenziale“ zu berechnen. Details hierzu sind in Kapitel 3.2.3.4 dargestellt. Damit wurde ein neues Charakterisierungsmodell für die Modellierung von Resistenzbildung in LCIA entwickelt, das über eine einfache „Risikoscreening“- Methode hinausgeht. Aufgrund dessen überstieg das neue Charakterisierungsmodell allerdings auch den vorgesehenen Rahmen des SERUM-Projekts und die neuen Effekt- und Charakterisierungsfaktoren konnten bis zur Fertigstellung des Abschlussberichts nicht abgeschlossen werden. In Kapitel 3.2.3.4 wird deshalb das neue Modell dargestellt sowie erste Ergebnisse beispielhaft präsentiert. Es ist vorgesehen, das Modell zusammen mit den finalen Effekt- und Charakterisierungsfaktoren für häufig eingesetzten Antibiotika im Jahr 2020 zu publizieren.

## 2.3 Arbeitspaket 3: Ökobilanz Fallstudien

Das SERUM-Projekt zeichnet sich durch einen iterativen Charakter aus. Die Fallstudien dienen dabei insbesondere der Überprüfung des Sachbilanz-Modellierungsleitfadens hinsichtlich seiner Anwendbarkeit und Vollständigkeit, der Erstellung des Ökobilanzstandards sowie dem Test der neuen Wirkungsabschätzungsmodelle (siehe Abbildung 10).

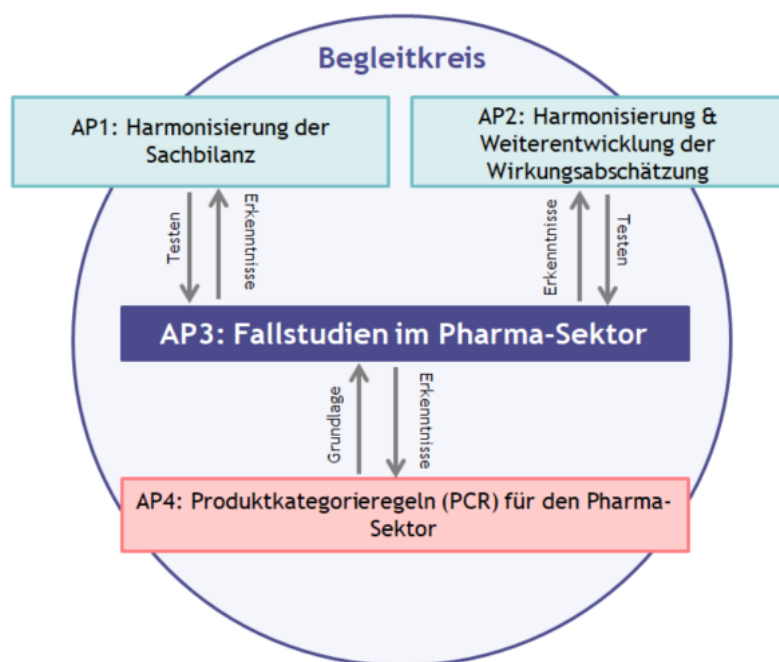


Abbildung 10: Darstellung der Interaktionen zwischen den Arbeitspaketen des SERUM-Projekts

Neben den gemäß Förderantrag angestrebten zwei Fallstudien wurde versucht, weitere Fallstudien mit unterschiedlichen Schwerpunkten (produkt- und prozessbezogen) durchzuführen, um eine höhere Aussagekraft bzgl. der zu definierenden methodischen Festlegungen zu erreichen und die damit verbundene Robustheit des angestrebten Ökobilanzstandards zu erhöhen. Die Auswahl der Fallstudien erfolgte in enger Abstimmung mit der DBU. Im 1. Projektjahr wurden 6 potentielle Fallstudien identifiziert und der Kontakt zu Fallstudienpartnern hergestellt (siehe 1. SERUM-Zwischenbericht, Kapitel 2.3). Im Verlauf des 2. Projektjahres musste die Liste potentieller Fallstudien aufgrund administrativer, inhaltlicher oder praktischer Hürden aktualisiert werden (siehe 2. Zwischenbericht, Tabelle 9, Kapitel 3.3.1). Da es als zielführend erachtet wurde, den Ökobilanzstandards an mehreren unterschiedlichen Fallstudien zu testen, wurden zwei weitere Fallstudien im 3. Projektjahr begonnen. Aufgrund des zeitlichen und inhaltlichen Umfangs konnten diese bis zur Fertigstellung des Abschlussberichts allerdings nicht abgeschlossen werden und sind daher nicht mehr Bestandteil dieses Berichts.

Der aktuelle Stand sowie die Resultate zu den abgeschlossenen Fallstudien sind in Kapitel 3.3 beschrieben.

## 2.4 Arbeitspaket 4: Ökobilanzstandard

Mit der Harmonisierung der Sachbilanz (AP 1) sowie der Weiterentwicklung der Wirkungsabschätzung (AP 2) soll ein von Stakeholdern akzeptierter und wissenschaftlich robuster Ökobilanzstandard entwickelt werden.

### 2.4.1 AP 4.1 Auswahl eines Standardisierungssystems

Ein Ziel des Projekts SERUM war es, einen umfassenden Ökobilanzstandard für pharmazeutische Produkte und Verfahren zu entwickeln, der es erlaubt, mögliche Umweltwirkungen zu erfassen und zu analysieren. Hierbei kann generell unterschieden werden zwischen Standards, die Regeln für eine harmonisierte Bilanzierung potentieller Umweltwirkungen beschreiben (z.B. Sektor-spezifische Standards) und Produktkategorieregeln (PKR) auf Grundlage der (ISO 14025 2006), die neben der Harmonisierung von Ökobilanzen innerhalb definierter Produktkategorien auch der Erstellung von Umweltproduktdeklarationen (engl.: Environmental Product Declarations, EPDs) dienen und damit Vergleiche erlauben.

Im Rahmen des SERUM-Projekts wurde während des 1. Begleitkreises entschieden, einen Standard auf Basis von PKR zu entwickeln (Meilenstein M9). PKR erlauben ein hohes Maß an Flexibilität bzgl. der Ausgestaltung des Ökobilanzstandards. Ergänzt werden diese durch das Konzept der horizontalen und vertikalen Produktregeln nach PEF (vgl. Abbildung 31).

### 2.4.2 AP 4.2 Erstellung des Ökobilanz Branchenstandards

Bei der Erstellung des Ökobilanzstandards wurden neben der Harmonisierung der Sachbilanz (vgl. Kapitel 2.1) folgende Fragen berücksichtigt:

- Allgemeine Struktur der PKR:  
Welche methodischen Festlegungen müssen grundsätzlich in der PKR enthalten sein?
- Detaillierungsgrad der Regeln (Granularität) auf Prozess- und Produktebene:  
Wie kann eine passende allgemeine bzw. spezifische Produktkategorie definiert werden?  
Ist eine eigene Produktkategorie für pharmazeutische Produktionsprozesse zielführend?
- Methodische Anforderungen:  
Wie müssen anwendbare und wissenschaftlich robuste Regeln definiert sein?

Die Fragen wurden auch im Rahmen der Begleitkreistreffen diskutiert. Die Ergebnisse finden sich in Kapitel 3.4.

Des Weiteren wurden Dokumente identifiziert, die zur Erstellung von Produktkategorieregeln hinzugezogen werden können: Bei der Entwicklung von Produktkategorieregeln auf Grundlage der (ISO 14025 2006) kann auf allgemeine und branchenspezifische Ökobilanzstandards, Leitfäden zur Entwicklung von Produktkategorieregeln sowie bestehende Produktkategorieregeln aus dem Pharmabereich zurückgegriffen werden. Eine bereits existierende PKR für Impfstoffe diene neben weiteren Leitfäden (z.B. Life Cycle Metrics for Chemical Products (WBCSD 2014) und Normen (z.B. (ISO 14025 2006) der Erstellung einer ersten Gliederung für den angestrebten Ökobilanzstandard. Dieses Vorgehen ist in der folgenden Abbildung 11 grafisch dargestellt:

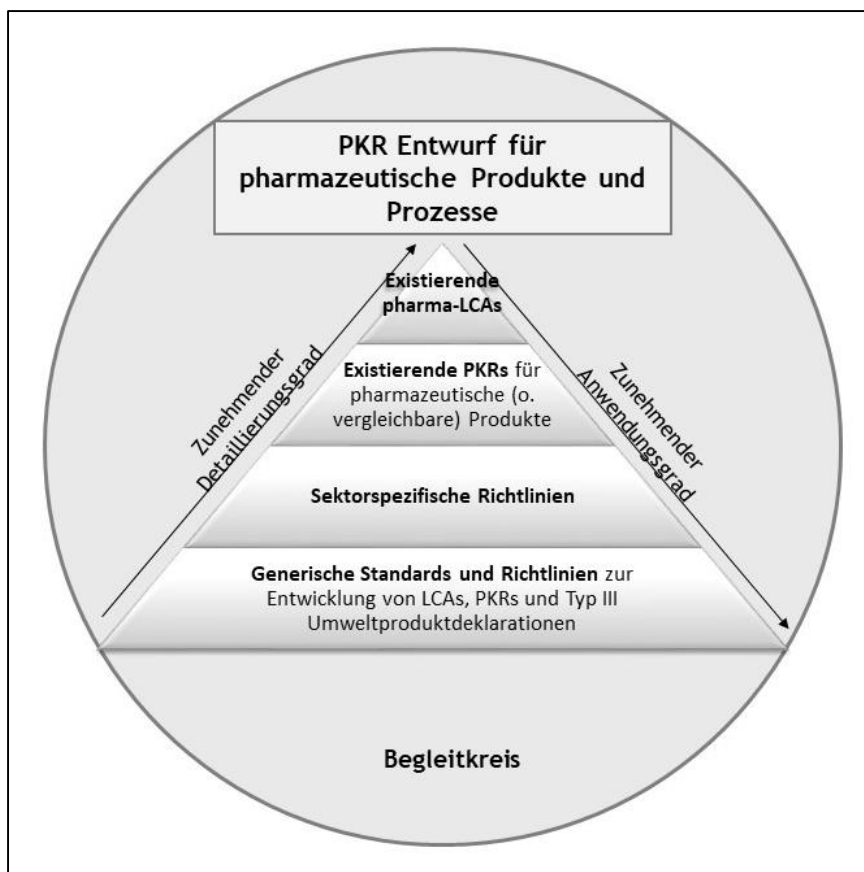


Abbildung 11: Vorgehen bei Erstellung des PKR Entwurfs für pharmazeutische Produkte und Prozesse

Eine Übersicht zu den relevanten Dokumenten findet sich im Anhang 6.4.

Um Gemeinsamkeiten und Unterschiede zwischen den einschlägigen Dokumenten zu identifizieren, wurden diese anschließend anhand der folgenden Aspekte miteinander verglichen:

- Definition der Produktkategorie
- Elemente des Ziel- und Untersuchungsrahmens gemäß ISO 14040/44
- Informationen bzgl. der Sachbilanz (insbesondere zur Nutzungs- und End-of-Life Phase)
- Sonstige Aspekte (z.B. ISO Konformität, zeitliche und geographische Gültigkeit, zusätzliche Umweltinformationen)

Anschließend erfolgten eine Auswertung der Erkenntnisse sowie interne und externe Diskussionen im Rahmen des Begleitkreises zu möglichen methodischen Festlegungen für pharmazeutische Produkte und Prozesse.

## 2.5 AP 5: Konzeption PharmLCA Tool

Die in AP 4 entwickelten Branchenstandards geben das grundsätzliche Vorgehen bei der Erstellung und Auswertung von „Pharm-LCAs“ vor. Dementsprechend können die aus der PKR hervorgehenden Anforderungen in einem „Online-LCA-Tool“ hinterlegt und abgebildet werden. Ziel dieses AP war es, mit Hilfe der PKR sowie den spezifischen Fallstudienbeispielen

aus AP 3 ein generisches Konzept für ein Ökobilanztool zu entwickeln, das die Erstellung pharmazeutischer Ökobilanzen in der Zukunft operativ unterstützen und zugleich vereinfachen soll.

Zur Erstellung eines solchen „PharmLCA-Tools“ musste zunächst ein parametrisiertes Produkt- und Prozessmodell in der Ökobilanzsoftware „GaBi“ entwickelt werden. Parametrisiert wurden dabei relevante Größen, die produkt- oder prozessübergreifend sind (z.B. der Energieverbrauch eines pharmazeutischen Herstellverfahrens oder häufig eingesetzte Hilfsstoffe bei der Galenik), um die Möglichkeit zu schaffen, unterschiedliche Produkte und Verfahren mit dem Tool abzudecken. Das parametrisierte GaBi-Modell wird in einem zweiten Schritt mit der Software „GaBi Envision“ verknüpft, welche ein benutzerfreundliches Interface anbietet, durch das die im „Background-Modell“ definierten Parameter von Nutzern modifiziert werden können. Ausgewählte Ebenen des Modells sind für unterschiedliche „End User“ (z.B. Wirkstoffhersteller) freigeschaltet. Somit sind auch unterschiedliche Parameter, die unter der (direkten) Kontrolle der einzelnen Anwender entlang der Lieferkette liegen, für den jeweiligen Anwender sichtbar. Auf diese Weise ist es möglich das pharmazeutische Produkt/Verfahren auf Basis der Parameter zu verändern und die Veränderung in den Umweltauswirkungen zu bestimmen. Auch können vergleichbare (alternative) Produkte und Verfahren, die sich in ihrer Struktur/Herstellungsweise ähneln, analysiert und verglichen werden. Beispielsweise könnte ein PharmLCA-Tool für „Acetylsalicylsäure basierte Schmerzmittel“ entwickelt werden und zwei Verfahren zur Herstellung eines solchen Schmerzmittels, basierend auf dem parametrisierten GaBi-Modell und dem PharmLCA-Tool, bewertet und verglichen werden. Mit Hilfe von „GaBi Envision“ können schließlich sog. „i-Reports“ erstellt werden, in der die Ergebnisse der Szenarienanalyse graphisch dargestellt und die Analyse der Resultate sowie Handlungsempfehlungen beschrieben werden können Ursprünglich war geplant, das „PharmLCA Tool“ basierend auf zwei Fallstudienbeispielen zu entwickeln. Jedoch wurde im Laufe des Projekts festgestellt, dass die übertragbaren (nicht Fallstudien-spezifische) Teile des Tools für unterschiedliche Studien sehr ähnlich sind. Deshalb wurde das Tool exemplarisch anhand des Beispiels der Fallstudie „EcoNanoCaps“ entwickelt.

Aufgrund der Heterogenität und Vielfalt der pharmazeutischen Produkte und Verfahren bleibt die Übertragungsspannweite des PharmLCA-Tools natürlich begrenzt. Es wäre also nicht möglich, völlig andersartige pharmazeutische Produkte oder Verfahren mit demselben Modell zu bewerten. Das in diesem AP entwickelte generische PharmLCA-Tool sollte deshalb nur als „proof of concept“ fungieren und die Möglichkeit schaffen, weitere Modelle für andere pharmazeutische Produkt- und Verfahrensgruppen zu erstellen.

## 2.6 AP 6: Workshops und Veröffentlichungen

Während des Projektverlaufes wurden die erzielten Forschungsergebnisse regelmäßig publiziert. Hierfür wurden sowohl wissenschaftliche Konferenzen (z.B. SETAC Europe Annual Meeting) als auch Fachzeitschriften (z.B. Environmental Science and Technology) aus den Bereichen der Ökobilanzierung und nachhaltigen Pharmazie genutzt. Um die Anwendung der PKR zu etablieren, wurde außerdem ein Stakeholder-Workshop durchgeführt (siehe Kapitel 4). Alle Konferenzbeiträge und (geplante) Veröffentlichungen sind ebenfalls in Kapitel 4 („Veröffentlichungen und Vorträge“) aufgeführt.



### 3 Ergebnisse

Die folgenden Kapitel beschreiben die Ergebnisse der einzelnen APs aus den verschiedenen Projektjahren.

#### 3.1 Arbeitspaket 1: Harmonisierung der Sachbilanz

##### 3.1.1 AP 1.1: Methodische Festlegungen

Im Rahmen der Harmonisierung der Sachbilanz wurde eine Literaturrecherche durchgeführt und bestehende Pharma-LCAs miteinander verglichen (vgl. Kapitel 2.1). Die Ergebnisse sind im Folgenden zusammengefasst:

- Es wurden bislang 40 Ökobilanzstudien aus dem Pharma-Sektor identifiziert
- Mehr als die Hälfte der Studien untersuchen konkrete pharmazeutische Produkte oder Wirkstoffe
- Die übrigen Studien behandeln wichtige Synthesebestandteile (z.B. Enzyme), Hilfsstoffe (z.B. Lösemittel) oder Verpackungen
- Generell unterscheiden sich die Studien sehr in ihrer Detailtiefe
- Ökobilanzen aus dem Pharma-Sektor sind in der Regel prozessorientiert und bilden Änderungen der Umweltauswirkungen durch Prozessänderungen ab
- Häufig werden europäische Länder als Produktionsstandorte gewählt (z.B. Schweiz, Belgien, Frankreich)
- Die funktionelle Einheit wird in der Regel massenbasiert definiert (z.B. die Herstellung von 1 kg Wirkstoff)
- Nahezu alle Studien betrachten das Produktsystem „cradle to gate“, d.h. von der Rohstoffbereitstellung bis zur Fertigstellung des (Zwischen-)Produkts; die Nutzungsphase und Entsorgung wird in der Regel nicht betrachtet. Eine Ausnahme stellen die Studien von (Cook et al. 2012) und (Sherman et al. 2012) dar, die die Entstehung von Wirkstoffemissionen im Rahmen unterschiedlicher End-of-Life-Szenarien für pharmazeutische Produkte untersuchen.
- Die am häufigsten verwendeten Wirkungsabschätzungsmethoden sind CML und EI 99
- Die betrachteten Wirkungskategorien sind sehr unterschiedlich
- Pharmaspezifische Wirkungen werden in keiner Studie betrachtet
- Die Datenerhebung stellt aufgrund komplexer Lieferketten und Geheimhaltungskriterien eine enorme Herausforderung für den Ersteller der Studie dar

Die folgende Abbildung stellt den, auf Grundlage der Literaturrecherche erstellten generischen Lebenszyklus eines pharmazeutischen Produkts sowie die entsprechenden Systemgrenzen dar:

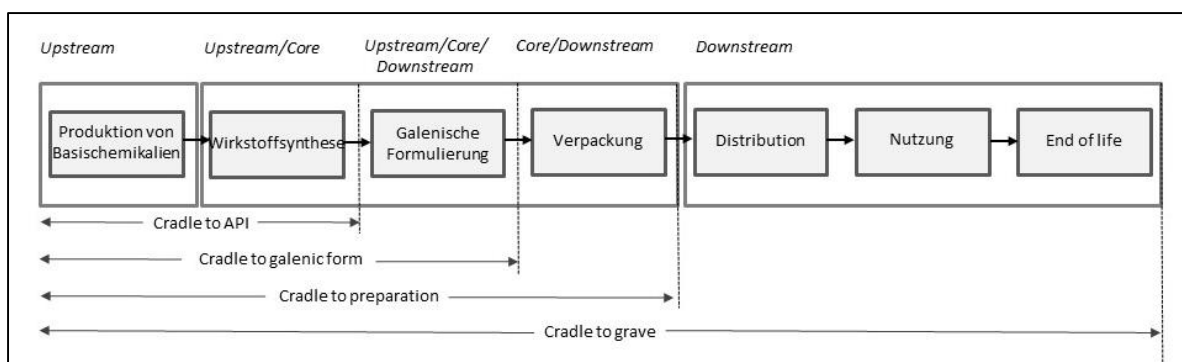


Abbildung 12: Lebenszyklus eines pharmazeutischen Produktes (vereinfachte Darstellung)

Grundsätzlich kann der Lebenszyklus in Upstream-, Core- und Downstream-Module unterteilt werden: Die Herstellung von Basischemikalien wird dabei grundsätzlich als Upstream-System („cradle to gate“), der Vertrieb (Distribution), die Nutzung und Entsorgung hingegen als Downstream-System („gate to grave“) bezeichnet. Differenziert betrachtet werden muss die Definition des Kernsystems („gate to gate“, engl. core), da dies nur Prozesse umfasst, die unter direkter operationeller Kontrolle des Erstellers der Studie stehen. Da Wirkstoffproduktion, Galenische Formulierung und Verpackung jedoch nur in seltenen Fällen von ein und demselben Unternehmen durchgeführt werden, können diese Prozessschritte sowohl dem Kern- als auch dem Upstream- bzw. Downstream-System zugeordnet werden.

Zu diesem Zweck wurden die Systemgrenzen präzisiert und können, abhängig vom Ersteller der Studie, mit dem unter Abbildung 12 aufgeführten Schema beschrieben werden. Eine eindeutige Definition der Systemgrenzen ist nicht nur bei der Erstellung einer Ökobilanz, sondern auch für die unterschiedlichen methodischen Festlegungen im Rahmen des Ökobilanzstandards essentiell.

Die Harmonisierung der Sachbilanz stellt die Basis für die Entwicklung des Ökobilanzstandards dar. Die wesentlichen Gemeinsamkeiten und Unterschiede zwischen den untersuchten Pharma-LCAs geben dabei Aufschluss über den Handlungsbedarf im Hinblick auf die Entwicklung von PKR. Aufgrund der thematischen Überschneidung der AP 1.1 und AP 4.2 werden in Tabelle 3 ausschließlich Gemeinsamkeiten und Unterschiede der betrachteten Pharma-LCAs sowie der entsprechende Handlungsbedarf für die PKR zusammengefasst. Die tatsächlichen methodischen Festlegungen im Rahmen der PKR sind in Kapitel 3.4.2 aufgeführt. Wie im Methodenteil (Kapitel 2.4.2) dargestellt, dient der im Folgenden beschriebene Handlungsbedarf bzgl. der methodischen Festlegung als Grundlage für die weitere Bearbeitung von AP 4.2.

Tabelle 3: Methodische Festlegungen anhand existierenden Pharma-LCAs

| Element der Ökobilanz          | Wesentliche Gemeinsamkeiten und Unterschiede der Fallstudien  | Arbeitsschritt (im Rahmen der PKR-Entwicklung)  |
|--------------------------------|---|---|
| Ziel der Studie                | <ul style="list-style-type: none"> <li>Studien sollen i.d.R. bei Prozessoptimierungen unterstützen</li> <li>Potentielle positive/negative Umweltauswirkungen werden adressiert</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Unterscheidung zwischen Prozess- und Produktoptimierung (siehe auch Systemgrenzen)</li> </ul>          |
| Produktsystem u. Systemgrenzen | <ul style="list-style-type: none"> <li>„Cradle to Gate“</li> <li>Nutzung und Entsorgung in keiner Studie berücksichtigt</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Modellierungsvorschriften für Nutzungs- und Entsorgungsphase wurden erstellt und integriert</li> </ul> |

| Element der Ökobilanz | Wesentliche Gemeinsamkeiten und Unterschiede der Fallstudien  | Arbeitsschritt (im Rahmen der PKR-Entwicklung)  |
|-----------------------|---|---|
|                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Abschneidekriterien wie Masse und Umweltrelevanz finden Anwendung, aber keine quantitativen Aussagen</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Abschneidekriterien sind definiert worden</li> </ul>   |
| Funktionelle Einheit  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Üblicherweise: Herstellung von 1 kg Wirkstoff</li> <li>In Ausnahmefällen: Empfohlene Tagesdosis ohne konkreten zeitlichen Bezug</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Adäquate funktionelle Einheit wurde festgelegt (abh. von Ziel) → unterschiedlich für Produkte und Verfahren, d.h. masse- bzw. wirkungsbezogen</li> <li>Zeitlicher Bezug ist integriert</li> </ul>            |
| Allokation            | <ul style="list-style-type: none"> <li>Wird kaum adressiert</li> <li>In wenigen Studien wird üblicherweise Massenallokation verwendet</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Passende (ggf. pharmaspezifische) Allokationsmethoden wurden geprüft</li> </ul>  |
| Wirkungsabschätzung   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Die betrachteten Wirkungskategorien sind sehr unterschiedlich (abgesehen von Treibhauseffekt)</li> <li>Freisetzung pharmazeutisch wirksamer Substanzen oder andere, pharmaspezifische Wirkungen nicht berücksichtigt (vgl. Arbeitspaket AP 1.3)</li> <li>Häufigste Wirkungsabschätzungsmethoden: CML und EI 99</li> <li>Auch die ReCiPe-Methode und CED (Cumulative Energy Demand) finden Anwendung</li> </ul>                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Pharmaspezifische Effekte wurden integriert. Geeignete Wirkungsabschätzungsmethoden und -kategorien wurden geprüft</li> </ul>  |
| Anforderung an Daten  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Keine Einschränkungen bezüglich des zeitlichen Erfassungsbereiches</li> <li>Geographische und technologische Anforderungen werden zum Teil für die Wirkstoffproduktion sowie die Energiebereitstellung (z.B. Verwendung von aggregierten, länderspezifischen Daten zur Strombereitstellung) beschrieben</li> <li>Konkrete Aussagen zu Präzision/ Unsicherheiten, Vollständigkeit, Repräsentativität und Konsistenz fehlen</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Konkretisierung von Datenanforderungen (z.B. zeitliche und räumliche Definition)</li> </ul>  |
| Annahmen              | <ul style="list-style-type: none"> <li>Die getroffenen Annahmen sind sehr produktionsspezifisch und werden individuell festgelegt</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Anforderungen bzgl. (ggf. pharmaspezifischer) Annahmen sind beschrieben</li> </ul>   |
| Datenerhebung         | <ul style="list-style-type: none"> <li>Primärdaten für Produktionsprozesse durch Produktionsberichte und Messungen (inkl. Analyse der Massenströme)</li> <li>Für Herstellung der Basischemikalien stehen in der Regel keine Primärdaten zur Verfügung → Verwendung verschiedener Ökobilanz-Datenbanken (u.a. GaBi-Datenbank, ecoinvent) oder Expertenwissen</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Hinweise auf mögliche weitere Datenquellen und generische Datenbanken zur Füllung von Datenlücken wurden gegeben</li> <li>Spezifizierung von Prozessen, für die Primärdaten erhoben werden müssen</li> </ul> |
| Datenberechnung       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Berechnungen fehlender Daten anhand mathematischer und/oder thermodynamischer Modelle oder Gleichungen</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Berechnungshilfen sind gegeben</li> </ul>  |

### 3.1.2 AP 1.2 Checkliste Verfahren/Produkt

Das Vorgehen zur Anwendung der Checklisten ist in Abbildung 13 schematisch dargestellt:

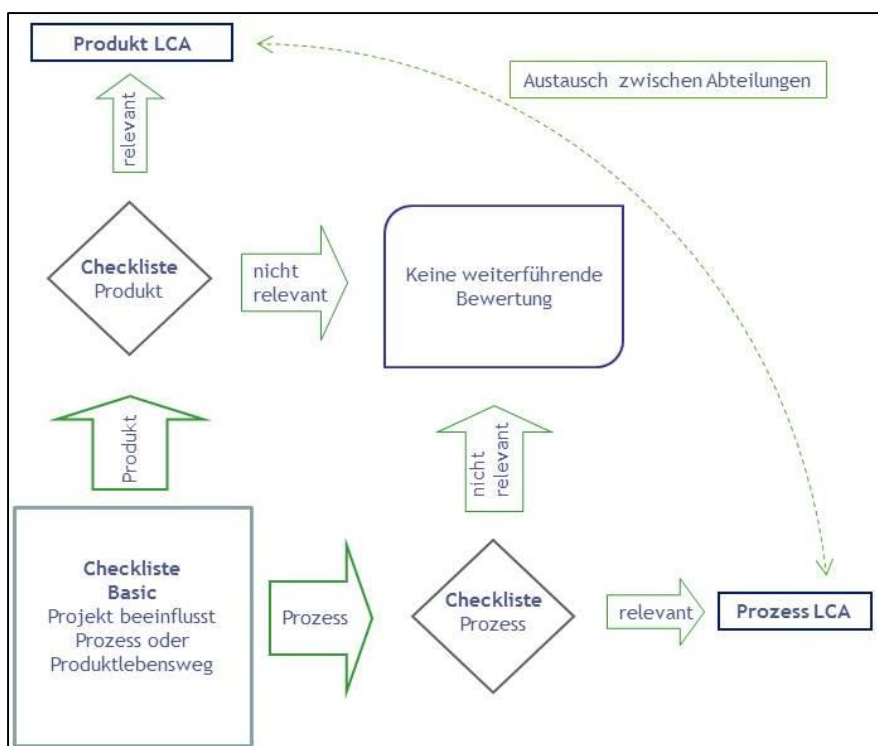


Abbildung 13: Anwendung der Checkliste Verfahren/Produkt

Dabei wird zunächst anhand der Checkliste „Basic“ ermittelt, ob die Änderungen im Produktsystem ausschließlich den veränderten Prozess (z.B. Substitution von Gefahrstoffen in einem Syntheseschritt) oder den gesamten Produktlebensweg (z.B. durch neue galenische Formulierung) beeinflussen. Im nächsten Schritt wird anhand der entsprechenden Checkliste (Produkt bzw. Prozess) ermittelt, ob die Veränderungen so relevant sind, dass eine vollständige Ökobilanz für das Produkt oder den Prozess durchgeführt werden sollte. Die Checklisten finden sich im Anhang (6.5).

### 3.1.3 AP 1.3 Bilanzierungskonzepte fehlender Sachbilanzflüsse

Wie in Kapitel 2.1.3 beschrieben, umfasst dieses AP insbesondere die Berücksichtigung von Wirkstoff-/Arzneimittlemissionen im Rahmen der Nutzungs- (engl. use) und Entsorgungsphase (engl. end-of-life, EoL). Hierbei ist zu unterscheiden zwischen Flüssen innerhalb der Technosphäre (im Folgenden: API-Flüsse) und Flüssen in die Umwelt (Elementarflüsse, im Folgenden: API-Emissionen). Die API-Flüsse (#1-3,4-6) und -emissionen (#3,5,7-11) sind in der folgenden Abbildung qualitativ dargestellt:

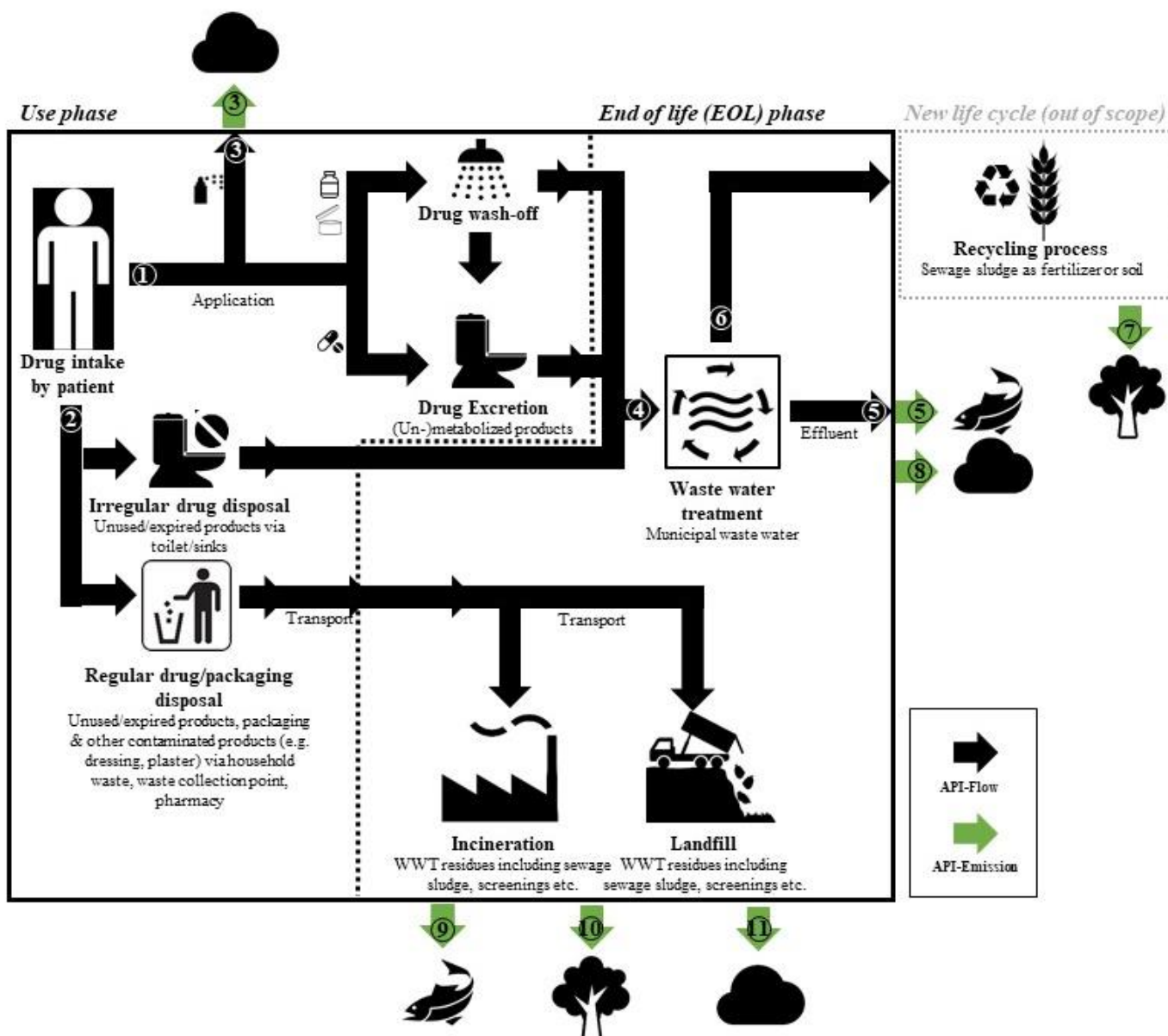


Abbildung 14: Qualitatives Fließbild zur Nutzungs- und End-of-Life-Phase pharmazeutischer Produkte

Die Nutzungsphase umfasst zwei wesentliche Aktivitäten: Die Einnahme von Arzneimitteln und deren pharmakokinetisches Verhalten im Körper des Patienten, sowie die Entsorgung ungenutzter Medikamente. In letzterem Fall wird unterschieden zwischen regulärer Entsorgung über den Hausmüll, Apotheken oder Schadstoffsammlungen, sowie irreguläre Entsorgung über Toiletten oder Spülbecken. Nach der Nutzungsphase tritt das Produkt in die EoL-Phase ein. Auch hier ist zwischen verwendeten und nicht genutzten Produkten zu unterscheiden.

Verwendete Produkte können, je nach galenischer Formulierung bzw. Anwendungsform, abgeatmet, abgewaschen oder ausgeschieden werden. Dabei wurde grundsätzlich zwischen drei verschiedenen Anwendungsformen unterschieden:

- Arzneimittel zur oralen, mukosalen oder parenteralen Anwendung
- Arzneimittel zur pulmonalen Anwendung
- Arzneimittel zur kutanen Anwendung

Diese Unterscheidung ist relevant für die unterschiedlichen potentiellen Eintragungspfade von Wirkstoffen in die Umwelt, die in der Bilanz zu berücksichtigen sind. Die ausgeschiedene bzw. abgewaschene Fraktion wird als Teil des Haushaltsabwassers der Kläranlage zugeführt, in der der Wirkstoff bzw. die entstandenen Metaboliten vollständig oder nur teilweise aus dem Abwasser entfernt werden.

Ungenutzte Medikamente können ebenfalls die Kläranlage über das Abwasser erreichen, wenn sie irregulär entsorgt werden. Im Rahmen der regulären Entsorgung werden Medikamente in der Regel über entsprechende Sammelsysteme der Verbrennung zugeführt, in der sie thermisch zerstört werden.

Alle Flüsse und Emissionen sind in Tabelle 4 zusammengefasst, beschrieben und dem jeweiligen Lebenswegabschnitt zugeordnet:

Tabelle 4: API-Flüsse und -emissionen während der Nutzungs- und EoL-Phase

| Fluss-Nr. | Bezeichnung                 | Beschreibung   | Lebenswegabschnitt                           |
|-----------|-----------------------------|--|--|
| 1         | API <sub>Admin</sub>        | Wirkstoff (Muttersubstanz), der durch Patient eingenommen wird   | Nutzung                                      |
| 2         | API <sub>Unused</sub>       | Wirkstoff (Muttersubstanz), der ungenutzt entsorgt wird  | Nutzung und EoL                              |
| 3         | API <sub>Exhaled</sub>      | Wirkstoff (Muttersubstanz und Metaboliten), der abgeatmet wird   | Nutzung (Elementarfluss)                     |
| 4         | API <sub>Influent</sub>     | Wirkstoff (Muttersubstanz und Metaboliten) in Abwasserstrom (durch Ausscheidung, Entsorgung oder Abwaschen), der die Kläranlage erreicht                 | Nutzung und EoL                              |
| 5         | API <sub>Effluent</sub>     | Wirkstoff (Muttersubstanz und Metaboliten), der Oberflächengewässer nach unvollständiger Entfernung in Kläranlage erreicht                               | EoL (Elementarfluss)                         |
| 6         | API <sub>Solid matter</sub> | Wirkstoff (Muttersubstanz und Metaboliten), der sich in Klärschlamm anreichert   | EoL  |
| 7         | API <sub>Fertilizer</sub>   | Wirkstoff (Muttersubstanz und Metaboliten), der nach Behandlung im Klärschlamm verbleibt und als Dünger auf landwirtschaftliche Flächen aufgebracht wird | Neuer Lebenszyklus (nicht weiter betrachtet) |
| 8         | API <sub>Evaporated</sub>   | Wirkstoff (Muttersubstanz und Metaboliten), der während der Abwasserbehandlung in die Gasphase übergeht  | EoL (Elementarfluss)                         |

| Fluss-Nr. | Bezeichnung                            | Beschreibung   | Lebenswegabschnitt   |
|-----------|--|--|----------------------|
| 9         | API <sub>Waste</sub><br>disposal_water | Wirkstoff (Muttersubstanz), der während der Abfallbehandlung in Oberflächengewässer emittiert wird | EoL (Elementarfluss) |
| 10        | API <sub>Waste</sub><br>disposal_soil  | Wirkstoff (Muttersubstanz), der während der Abfallbehandlung in Böden emittiert wird               | EoL (Elementarfluss) |
| 11        | API <sub>Waste</sub><br>disposal_air   | Wirkstoff (Muttersubstanz), der während der Abfallbehandlung in die Luft emittiert wird            | EoL (Elementarfluss) |

Inwieweit diese Flüsse bereits in vorhandenen Ökobilanzdatenbanken berücksichtigt sind (Gap-Analyse, vgl. Förderantrag S.12) wurde im Rahmen des AP 2 beantwortet (siehe Kapitel 3.2.3.2).

Für jede Anwendungsform wurden anschließend Ansätze identifiziert, die eine Quantifizierung der API-Flüsse und -emissionen ermöglichen. Das daraus resultierende Modell basiert auf der Vorschrift zur Berechnung der „Predicted Environmental Concentration (PEC)“ von Arzneimitteln in Oberflächengewässern, welche durch die Europäische Arzneimittelagentur (engl. European Medicines Agency, EMA) zur Durchführung von Risk Assessments für Arzneimittel veröffentlicht wurde (EMA 2006) und für die Verwendung in LCA angepasst wurde. Das Modell ermöglicht eine Berechnung bzw. Abschätzung der API-Emissionen mithilfe öffentlich verfügbarer Daten zur Pharmakokinetik (z.B. Absorptions- und Metabolisierungsrate) und chemisch-physikalischer Stoffwerte (z.B. Dampfdruck, Molmasse).

Da das Modell zur Berücksichtigung der Nutzungs- und EoL-Phase von Arzneimitteln integraler Bestandteil der PKR ist, wurden es entsprechend für den geographischen Bezugsraum der PKR (d.h. für die Nutzung und Entsorgung von Arzneimitteln in Deutschland) spezifiziert.

Eine detaillierte Beschreibung des Vorgehens, des Modells, der verwendeten Datenquellen und Tools sowie der getroffenen Annahmen und Einschränkungen ist dem Manuskript von Siegert et al. (2019) sowie dem Ökobilanzstandard zu entnehmen.

## 3.2 Arbeitspaket 2: Weiterentwicklung Wirkungsabschätzung

### 3.2.1 AP 2.1 Recherche bestehender Indikatoren

Derzeit werden im politischen und wissenschaftlichen Kontext unterschiedliche Wirkungsindikatoren und Charakterisierungsmodelle zur Anwendung in Ökobilanzstudien diskutiert und empfohlen. Wie im Methodenteil (Kapitel 2.2.1) beschrieben, wird in Tabelle 5 der Vorschlag des JRC-IES für Indikatoren und Charakterisierungsmodelle (Spalte 1 und 2) den Empfehlungen der EU-Kommission aus dem PEF-Prozess (Spalte 3) sowie den

Empfehlungen der UNEP-SETAC Life Cycle Initiative (Spalte 4) gegenübergestellt. Außerdem beinhaltet die Tabelle die Einstufung (Klassifizierung) der empfohlenen Wirkungsabschätzungsmodelle nach ihrer wissenschaftlichen Qualität und Anwendbarkeit gemäß ILCD Handbook (Spalte 5) und zusätzlich in Anlehnung an die Bewertung von Lehmann et al. (2015) (Spalte 6). Bei Unterschieden in der Gesamtbewertung (Lehmann et al. (2015) vs. JRC-IES), wurde die Zelle rot markiert. Spalte 7 zeigt die Ergebnisse der internen Bewertung (vgl. Kapitel 2.2.1).



Tabelle 5: Übersicht zu Wirkungskategorien in LCA und empfohlenen Wirkungsabschätzungsmodelle sowie Bewertung der Modellrobustheit und Validität

| Wirkungskategorie (Wirkungsindikator)   | Empfohlenes Wirkungsabschätzungsmodell (JRC-IES 2011)  | Empfohlenes Wirkungsabschätzungsmodell (European Commission 2018) | Empfohlenes Wirkungsabschätzungsmodell UNEP-SETAC LC Initiative (UNEP 2016)                        | Klassifizierung (JRC-IES 2011) | Klassifizierung (Lehmann et al. 2015) <sup>1,2</sup> | Interne Klassifizierung* |
|---|--|---|--|--------------------------------|--|--------------------------|
| Klimawandel (Radiative forcing as Global Warming Potential)   | Global Warming Potentials (GWP) over a 100 year time horizon (IPCC 2007)   | IPCC update (IPCC 2013)   | Shorter-term climate change (targeting the rate of warming): GWP100 IPCC update (IPCC 2013)        | I                              | I [1]  | -                        |
|   |  |   | Long-term climate change (targeting the longterm temperature rise): GTP100 IPCC update (IPCC 2013) |                                |  |                          |
| Ozonabbau (Ozone depletion potential)   | EDIP model based on ODPs of the World Meteorological Organization (WMO) over an infinite time horizon (WMO 1999) | unverändert   | -  | I                              | I [1]  | -                        |
| Humantoxizität, Krebserkrankung (Comparative Toxic Unit for Humans-CTU <sub>h</sub> )   | USEtox model (Rosenbaum et al. 2008)   | unverändert   | -  | II/III                         | II [1,6]   | -                        |
| Humantoxizität, andere Effekte (Comparative Toxic Unit for humans - CTU <sub>h</sub> )  | USEtox model (Rosenbaum et al. 2008)   | unverändert   | -  | II/III                         | II [1,6]   | -                        |
| Feinstaub/ Anorganische Stoffe mit Auswirkungen auf die Atemwege (Intake fraction for fine particles - kg PM2.5-equivalents/kg) | RiskPoll model (Spadaro und Rabl 2004) (Greco et al. 2007)   | Equivalent to UNEP SETAC recommendations (siehe Spalte 4)         | (Fantke et al. 2015), (Humbert et al. 2015; Humbert et al. 2011)                                   | I                              | II [1,5]   | I [1.5]                  |
| Ionisierende Strahlung, menschliche Gesundheit (Human exposure efficiency relative to U235)                                     | Human health effect model as developed by (Dreicer. et al. 1995) (Frischknecht et al. 2000)                      | unverändert   | -  | II                             | II [1,8]   | -                        |

| Wirkungskategorie (Wirkungsindikator)  | Empfohlenes Wirkungsabschätzungsmodell (JRC-IES 2011)                          | Empfohlenes Wirkungsabschätzungsmodell (European Commission 2018)   | Empfohlenes Wirkungsabschätzungsmodell UNEP-SETAC LC Initiative (UNEP 2016)   | Klassifizierung (JRC-IES 2011) | Klassifizierung (Lehmann et al. 2015) <sup>1,2</sup> | Interne Klassifizierung* |
|--|--|---|---|--------------------------------|--|--------------------------|
| Ionisierende Strahlung, Ökosysteme (-)   | -  | -   | -   | vorläufig                      | -  | -                        |
| Photochemical ozone formation (Tropospheric ozone concentration increase)  | LOTOS-EUROS (van Zelm et al. 2008) as applied in ReCiPe                        | unverändert   | -   | II                             | I [1,3]  | -                        |
| Versauerung, terrestrisch (Accumulate Exceedance)  | Accumulated Exceedance (Seppälä et al. 2006; Posch et al. 2008)                | unverändert   | -   | II                             | II [1,5]   | -                        |
| Eutrophierung, terrestrisch (Accumulated Exceedance)   | Accumulated Exceedance (Seppälä et al. 2006; Posch et al. 2008)                | unverändert   | -   | II                             | II [1,5]   | -                        |
| Eutrophierung, aquatisch (Fraction of nutrients reaching freshwater end compartment (P) or marine end compartment (N)) | EUTREND model (Struijs et al. 2009) as implemented in ReCiPe                   | Marine: EUTREND model (Struijs et al. 2009) as implemented in ReCiPe  | -   | II                             | II [1,5]   | -                        |
|  |  | Freshwater: EUTREND model (Struijs et al. 2009) as implemented in ReCiPe  | -   |                                |  | -                        |
| Ökotoxizität, Süßwasser (Comparative Toxic Unit for Ecosystems - CTU <sub>e</sub> )                                    | USEtox model (Rosenbaum et al. 2008)   | unverändert   | -   | II/III                         | II [1,9]   | -                        |
| Ökotoxizität, terrestrisch und Meereswasser (-)  | -  | -   | -   | -                              | -  | -                        |
| Bodennutzung (siehe Info in den einzelnen Spalten)   | Indicator: soil organic matter based on model from (Milà i Canals et al. 2007) | Indicators:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>□ Soil quality index</li> <li>□ Biotic production</li> <li>□ Erosion resistance</li> <li>□ Mechanical filtration</li> <li>□ Groundwater replenishment; Soil quality index based on LANCA (Beck et al. 2010; Bos et al. 2016)</li> </ul> | Indicator: potential species loss from land use based on the method from (Chaudhary et al. 2015) which builds on a prior model by (de | III                            | II [2,2]   | I [1,5]                  |

| Wirkungskategorie (Wirkungsindikator)  | Empfohlenes Wirkungsabschätzungsmodell (JRC-IES 2011)   | Empfohlenes Wirkungsabschätzungsmodell (European Commission 2018)   | Empfohlenes Wirkungsabschätzungsmodell UNEP-SETAC LC Initiative (UNEP 2016)  | Klassifizierung (JRC-IES 2011) | Klassifizierung (Lehmann et al. 2015) <sup>1,2</sup> | Interne Klassifizierung* |
|--|---|---|--|--------------------------------|--|--------------------------|
|  |   |   | Baan et al. 2013a; de Baan et al. 2013b)   |                                |  |                          |
| Ressourcenverbrauch, Wasser (siehe Info in den einzelnen Spalten)                            | Indicator: Water use related to local scarcity of water<br>Model for water consumption as in Swiss Ecoscarcity (Frischknecht et al. 2009) | Indicator: deprivation-weighted water consumption based on Available WATER REmaining (AWARE100) (Boulay et al. 2018)  | Indicator: deprivation-weighted water consumption based on Available WATER REmaining (AWARE100) (Boulay et al. 2018) | III                            | II [2,4]   | I [1,2]                  |
| Ressourcenverbrauch, Mineralien und fossile Ressourcen (siehe Info in den einzelnen Spalten) | Indicator: scarcity (ADP-reserve base) based on CML2002 (Guinée et al. 2002)  | Minerals & metals: Indicator: ADP-ultimate reserves based on CML 2002 (Guinée et al. 2002) and (van Oers et al. 2002) | -  | II                             | II [2,2]   | II [1,6]                 |
|  |   | Fossils:<br>Indicator: ADP-fossil based on CML 2002 (Guinée et al., 2002) and (van Oers et al. 2002)                  | -  |                                |  | II [1,6]                 |

<sup>1</sup>[Zahl] stellt ungerundetes Gewichtungsergebnis der 14 Bewertungen dar

<sup>2</sup>Aus praktischen Gründen und um die Vergleichbarkeit zu der Bewertung des JRC-IES zu ermöglichen, wurde, basierend auf der Bewertung der einzelnen Subkriterien durch Lehmann et al. (2015), eine Gesamtpunktzahl ausgerechnet, die das Hauptkriterium „Umweltrelevanz“ mit 50% gewichtet, die „Anwendbarkeit“ mit 30% und „Stakeholder-Akzeptanz“ sowie „Dokumentation und Überprüfung“ jeweils mit 10% gewichtet. Allerdings wurden für die interne Bewertung des Wirkungsabschätzungsmodells zur Bestimmung des Ressourcenverbrauchs abiotischer Stoffe folgende Subkriterien als geeigneter erachtet: Relevante Substanzen sind berücksichtigt, Effektmechanismen sind berücksichtigt und alle relevanten Ressourcenbestände sind berücksichtigt. Ebenso wurden für die interne Bewertung des neuen Modells zur Bestimmung des Wasserverbrauchs folgende Subkriterien als geeigneter erachtet: Wasserknappheit, regionale Unterschiede und temporale Unterschiede.

### 3.2.2 AP 2.2 Bewertung und Auswahl des Indikatorensets

Wie im Methodenteil (Kapitel 2.2.2) erwähnt, werden für die Auswahl eines harmonisierten Indikatorensets für die Pharmaindustrie mehrere Informationsquellen in Betracht gezogen, um ein möglichst umfassendes und geeignetes Set festzulegen. Im Rahmen der Recherche nach relevanten Umweltwirkungen der Pharmaindustrie wurden u.a. Ökobilanzstudien im Pharmasektor untersucht. Aus dem Vergleich existierender Pharma-LCAs wurde ersichtlich, dass in den untersuchten Pharma-LCAs ganz unterschiedliche Indikatoren betrachtet sowie unterschiedliche Wirkungsabschätzungsmethoden verwendet wurden (vgl. Tabelle 3 und Abbildung 15).

Der „American Chemical Society Green Chemistry Institute (ACS-GCI) Pharmaceutical Roundtable“ (im Folgenden „Pharmaceutical Roundtable“ genannt) hat 2013 ein vereinfachtes LCA-Tool für die Pharmaindustrie entwickelt, welches die Verwendung von LCA im Sektor ermöglichen und verbreiten soll. In diesem Tool werden insgesamt neun Wirkungsindikatoren vorgeschlagen, die bei Ökobilanzen verschiedener Synthesewege von pharmazeutischen Produkten betrachtet werden sollen. Ebenso wurden, zusammen mit dem Begleitkreis des SERUM-Projekts, acht Wirkungskategorien gewählt, die als besonders relevant für die pharmazeutische Industrie erachtet werden (vgl. Kapitel 2.2.2). Abbildung 15 stellt die Empfehlungen des Pharmaceutical Roundtables den fünf meist verwendeten Wirkungskategorien in existierenden Pharma-LCAs sowie der Vorauswahl des SERUM-Begleitkreises von relevanten Indikatoren gegenüber.

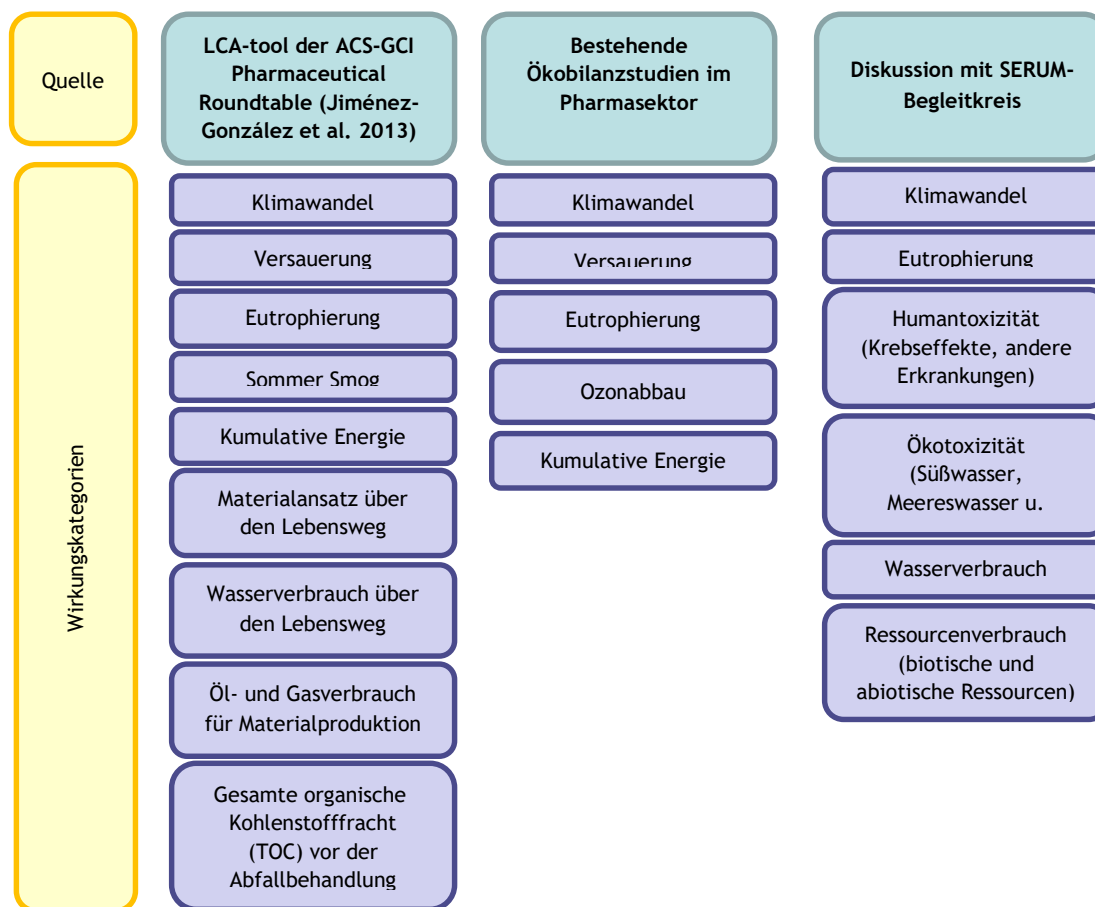


Abbildung 15: Wirkungsindikatoren in Pharma-LCAs (verschiedene Quellen)

Basierend auf den Ergebnissen des AP 2.1 und der bisherigen Literaturrecherche wurden folgende Wirkungskategorien und Charakterisierungsmodelle für eine Harmonisierung der Wirkungsabschätzung in Pharma-LCAs vorgeschlagen:

**Tabelle 6: Ausgewähltes Indikatorenset für die Pharmaindustrie und die zu empfehlenden Charakterisierungsmodelle**

| Nr. | Wirkungskategorie<br>[Wirkungsindikator]   | Charakterisierungsmodell  |
|-----|--|---|
| (1) | Klimawandel [Global Warming Potential GWP]   | Global Warming Potential (GWP) over a 100 year time horizon (IPCC 2007)   |
| (2) | Humantoxizität (kanzerogene Effekte, nicht-kanzerogene Effekte)  | USEtox Modell (Rosenbaum et al. 2008)   |
| (3) | Ökotoxizität (Süßwasser)   | USEtox Modell (Rosenbaum et al. 2008) (eventuell erweitert um pharmaspezifische Wirkungspfade)  |
| (4) | Abiotischer Ressourcenverbrauch [unterteilt in „Abiotic Depletion Potential ADP-fossil“ und „ADP-minerals“]                | Minerals & metals: CML 2002 (Guinée et al., 2002) and van Oers et al. 2002 (ADP-ultimate reserves)  |
|     |  | Fossils: CML 2002 (Guinée et al., 2002) and van Oers et al. 2002 (ADP-fossil)   |
| (5) | Neue Wirkungskategorien für pharmaspezifische Umweltwirkungen, die bei bestimmten therapeutischen Gruppen zu beachten sind | Neue Charakterisierungsmodelle, die bspw. im Rahmen des SERUM-Projekts entwickelt wurden, um endokrine Wirkung oder Antibiotikaresistenz abzubilden |

Das empfohlene Indikatorenset wurde in die PKR für den Pharmasektor integriert (siehe Kapitel 3.4.2) und soll eine, den Mindestanforderungen entsprechenden Wirkungsabschätzung in zukünftigen Pharm-LCAs gewährleisten.

Das Thema „Nanomaterialien“ oder „Nanotoxizität“ wurde vom Begleitkreis als weniger relevant in Bezug auf den Pharmasektor erachtet (vgl. Kapitel 2.2.3.2). Zum einen handelt es sich bei „Nano-Pharmazeutika“ noch um ein sehr junges Forschungsgebiet und es existieren nur sehr wenige Produkte. Dadurch fehlen auch entsprechende Toxizitätsdaten. Zum anderen werden Nanopartikel im Körper von Menschen zu größeren Agglomeraten. Es ist deshalb eher unwahrscheinlich, dass sie in „Nanoform“ in die Umwelt gelangen. Das neue, an der ETH entwickelte Charakterisierungsmodell für Nanomaterialien (Salieri et al. 2015; Pini et al. 2016) wurde somit im Rahmen des Projekts nicht weiter betrachtet.

### 3.2.3 AP 2.3 Entwicklung pharmaspezifischer Charakterisierungsmodelle

Wie aus Abbildung 15 ersichtlich wird, werden toxische Effekte von pharmazeutischen Emissionen in Ökobilanzstudien aus dem Pharmasektor oft nicht betrachtet. Bei dem Großteil der 40 untersuchten Pharma-LCAs wurde keine vollständige Cradle-to-Grave Analyse durchgeführt. Somit werden in der Regel ökotoxikologische oder humantoxische Effekte pharmazeutischer Emissionen, die heute in zahlreichen Studien nachgewiesen worden sind, derzeit nicht in Ökobilanzen abgebildet. Prinzipiell kann jede Umweltauswirkung in die Analyse eingeschlossen werden, sofern die erforderlichen Daten und ein geeignetes Modell zur Bestimmung der Wirkung vorhanden sind.

Nach aktuellem Wissensstand liegt die Gesamtzahl der heute berücksichtigten pharmazeutischen Substanzen in bestehenden Ökotoxizitäts- und Humantoxizitätsmodellen (z.B. USEtox und USES-LCA) bei ca. 100 Substanzen, die aus verschiedenen therapeutischen

Klassen (z. B. Östrogene, Antiepileptika und Antidepressiva) stammen. Wie bereits im Methodenteil erwähnt (vgl. Kapitel 2.2.3.2), wurden für die Bestimmung dieser Charakterisierungsfaktoren Daten aus Toxizitätstests verwendet, die nur traditionelle Endpunkte (z.B. Wachstumshemmung, Schwimmunfähigkeit, Mortalität) beurteilen. Demzufolge werden andere pharmaspezifische Wirkungspfade (siehe Abbildung 16) in aktuellen Wirkungsabschätzungsmethoden vernachlässigt (z.B. endokrine Disruption).

Ziel dieses AP war es, fehlende pharmaspezifische Wirkungspfade in bestehende Charakterisierungsmodelle zu integrieren oder in neu entwickelte Modelle zu überführen. Im Folgenden werden die Ergebnisse des AP 2.3 dargestellt (vgl. Kapitel 2.2.3).

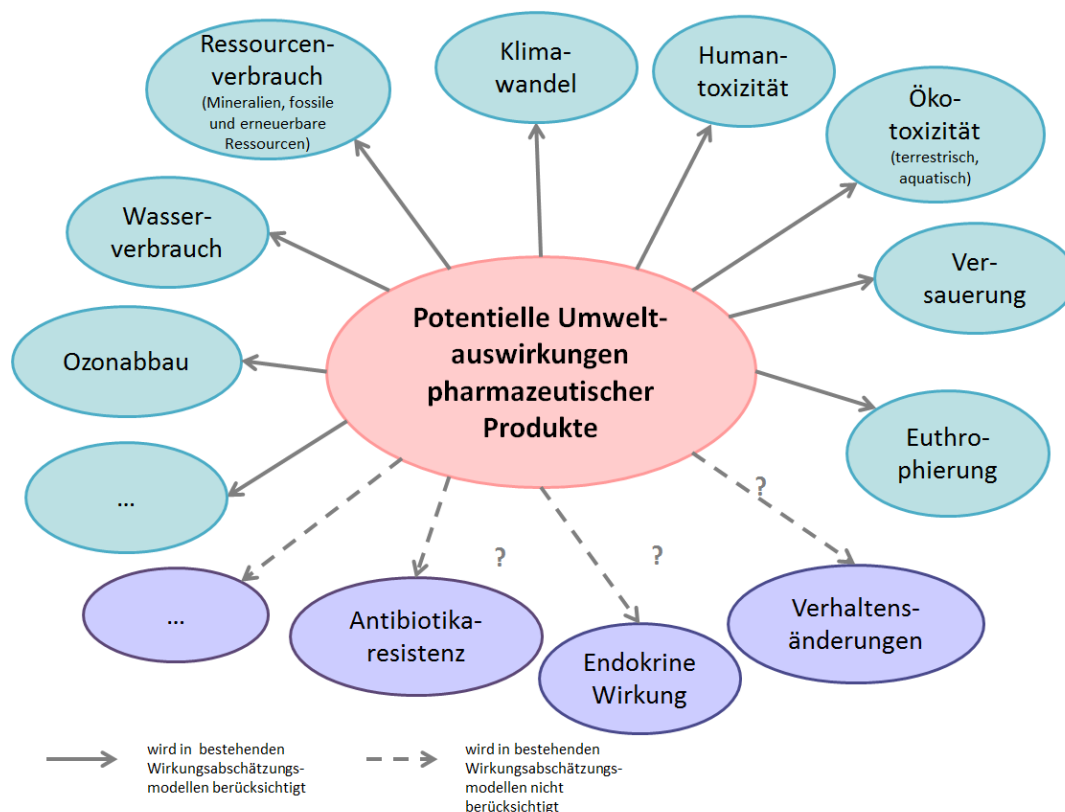


Abbildung 16: Relevante Umweltwirkungen des Pharmasektors und deren Berücksichtigung in bestehenden Wirkungsabschätzungsmodellen

### 3.2.3.1 AP 2.3.1: Wirkungsabschätzungsmethode für Ressourcenverbrauch nachwachsender Rohstoffe

Die Bewertung von Umweltauswirkungen durch die Nutzung (bzw. den Anbau und die Ernte) biotischer Ressourcen, erfolgte im Kontext der Ökobilanz bisher überwiegend mithilfe etablierter Wirkungskategorien (z. B. Treibhausgas-, Versauerungs- oder Eutrophierungspotenzial). In der LCIA-Methode BIRD werden auch die Verfügbarkeit von Ressourcen sowie gesellschaftliche Auswirkungen adressiert. Die Verfügbarkeit von biotischen Ressourcen wird dabei unterteilt in die physische und sozio-ökonomische Verfügbarkeit. Die physische Verfügbarkeit bezieht sich auf das lang- und mittelfristige Vorhandensein der betrachteten Ressourcen sowohl in der Ökosphäre als auch in der Technosphäre und ist beeinflusst durch die Erneuerungsrate und anthropogenen Vorkommen.

Die sozio-ökonomische Verfügbarkeit adressiert das kurz- und mittelfristige Vorhandensein biotischer Ressourcen, die von geopolitischen (z.B. gesetzlichen Vorgaben zur Förderung biotischer Ressourcen), politischen (z.B. politische Stabilität) und sonstigen Rahmenbedingungen (z.B. Infrastrukturaspekte) beeinflusst wird. Arbeitsbedingungen sowie lokale Umweltauswirkungen des An- und Abbaus biotischer Ressourcen werden bewertet, um die gesellschaftlichen Auswirkungen der Nutzung biotischer Ressourcen abzubilden.

Im Rahmen des SERUM-Projekts wurde festgestellt, dass die BIRD-Methode prinzipiell auch im pharmazeutischen Sektor angewendet werden kann und keine pharmaspezifischen Anpassungen notwendig sind. Jedoch gibt es bei BIRD - wie bei allen anderen Wirkungsabschätzungsmethoden - einige Einschränkungen, die sich u.a. auch bei der Bewertung pharmazeutischer Produkte widerspiegeln. Dazu zählt die Bewertung der physischen Verfügbarkeit pharmazeutischer Arzneipflanzen, für die vor allem die Entnahme aus naturbelasseneren Gebieten wie dem Regenwald bisher nur sehr bedingt adressiert ist. Des Weiteren müsste die BIRD-Methode in der Lage sein, noch stärker die Bedeutung der verwendeten Landflächen, deren Konkurrenz mit anderen Nutzungsformen (z.B. Anbau von Nahrungspflanzen) und die entsprechende regionale und globale Bedeutung herauszustellen.

### **3.2.3.2 AP 2.3.2: Wirkungsabschätzungsmethoden für Arzneimittelrückstände in der Umwelt**

Wie bereits im Methodenteil erwähnt, lag der Fokus dieses Teilabschnitts auf der Betrachtung endokriner Disruption. Ergebnisse der vier Arbeitsschritte zur Entwicklung eines Charakterisierungsmodells für EDCs (vgl. Kapitel 2.2.3.2 und Abbildung 7) sind im Folgenden dargestellt.

#### ***Arbeitsschritt 1: Review zum Stand des Wissens bzgl. der Sachbilanzierung und Charakterisierung pharmazeutischer Wirkstoffe***

Das Review wurde in zwei Teile untergliedert: Betrachtung der Sachbilanz-Ebene und der Wirkungsabschätzungsebene. Die entscheidenden Ergebnisse jeder Review-Ebene sind in diesem Kapitel zusammengefasst. Ausführliche Ergebnisse sind der entsprechenden Publikation (Emara et al. 2019c) zu entnehmen.

Auf der Sachbilanzebene sind folgende Forschungslücken und methodische Herausforderungen festzuhalten:

- Fehlende Sachbilanzdaten (Prozessdatensätze und/ oder Elementar- und Produktflüsse) zu pharmazeutischen Wirkstoffen in Ökobilanzdatenbanken
- API-Flüsse zwischen einzelnen Prozessen des Produktsystems eines pharmazeutischen Produktes und schlussendlich API-Emissionen in die Umwelt werden in bestehenden Pharma-LCAs vernachlässigt (unvollständige Sachbilanz)

Auf der Wirkungsabschätzungsebene sind folgende Forschungslücken und methodische Herausforderungen festzuhalten:

- Begrenzte Verfügbarkeit von Charakterisierungsfaktoren (CFs) für Arzneimittel in bestehenden LCIA Modellen

- Fehlende pharmaspezifische Wirkungspfade bzw. Charakterisierungsmodelle (vgl. Abbildung 16)

### **Arbeitsschritt 2: Ermittlung von Ursache-Wirkungsketten für hormonell wirksame Substanzen**

Die WHO definiert endokrine Disruptoren als Chemikalien oder Mischungen von Chemikalien, die die natürliche biochemische Wirkweise von Hormonen stören und dadurch schädliche Effekte hervorrufen (WHO und UNEP 2013). Hormone sind Signalmoleküle, die meistens über das Blut transportiert werden und so im gesamten Organismus Reaktionen hervorrufen. Hormone sind vor allem an der Steuerung der Entwicklung, des Wachstums, der Reproduktion und des Verhaltens von Tieren und Menschen beteiligt. Damit können endokrin-wirksame Substanzen bei ausgesetzten Organismen zu gravierenden Effekten auf Wachstum und Entwicklung führen, die die Fortpflanzung negativ beeinflussen und eine erhöhte Anfälligkeit für spezielle Erkrankungen (z.B. Krebserkrankungen) verursachen (WHO und UNEP 2013; Gore et al. 2015; UBA 2016).

Endokrin-wirksame Substanzen repräsentieren eine sehr heterogene Gruppe von Chemikalien. Stoffkategorien und Beispiele endokriner Disruptoren sind in Tabelle 7 aufgelistet. Aufgrund der Tatsache, dass EDCs in verschiedenen Produkten enthalten sein können und für unterschiedliche Zwecke eingesetzt werden, existieren dementsprechend auch zahlreiche unterschiedliche Emissionsquellen für EDCs in die Umwelt. Demzufolge können bei Ökobilanzen zahlreicher Produkte hormonell wirksame Substanzen in der Sachbilanz auftreten. Bei pharmazeutischen Produkten ist der wichtigste Eintragspfad hormonaktiver Wirkstoffe in die Umwelt die Ausscheidung von Patienten und die Einleitung in Kläranlagen, wo die Wirkstoffe nur unvollständig entfernt werden und mit behandeltem Abwasser oder mit in der Landwirtschaft eingesetztem Klärschlamm in Oberflächengewässer, Grundwasser und Böden gelangen.

**Tabelle 7: Beispiele (potentieller) endokriner Disruptoren aus verschiedenen Stoffkategorien (Kabir et al. 2015; Gore et al. 2015; Schug et al. 2016)**

| Kategorie  | Beispiele   |
|--|---|
| Natürlich-vorkommende Chemikalien                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• In Nahrungsmittel z.B. Phytoöstrogene (Genistein und Cumestrol)</li> <li>• Natürliche Hormone (z. B. 17-beta-Estradiol, Estron, Testosteron);</li> </ul> |
| Lösungsmittel oder Schmiermittel und deren Nebenprodukte | polychlorierte Biphenyle (PCBs), polybromierte Biphenyle (PBBs), Dioxine  |
| Kunststoffe  | Bisphenol A   |
| Weichmacher. Reinigungsmittel und Additive               | Phthalate, Phthalsäureester, Triphenylphosphat, Diethylhexyladipat, Butylbenzole, Triclocarban, Butylhydroxyanisol, Alkylphenols und p-Nonyl-phenol   |
| Pestizide  | Dichlordiphenyltrichlorethan (DDT)  |
| Fungizide  | Vinclozolin   |
| Metalle  | Arsen, Cadmium  |
| Pharmazeutika und Kosmetika                              | diethylstilbestrol (DES), naproxen, metoprolol und clofibrate, anti-Kontrazeptiva, Schilddrüsenmedikamente, Tamoxifen, Fluoxetin, Flutamid  |



Nachdem endokrin-wirksame Substanzen in die Umwelt gelangen, verteilen sie sich zwischen den verschiedenen Umweltmedien (Wasser, Boden und Luft) in Abhängigkeit von ihren physikalisch-chemischen Eigenschaften (z.B. Lipophilizität oder Bioabbaubarkeit) und den umgebenden Umständen. Die endokrine Bioaktivität hormonaktiver Substanzen hat keinen Einfluss auf ihre Verteilung in der Umwelt.

Angesichts dessen, dass EDCs aus verschiedenen Produktgruppen stammen/ natürlich vorkommen, sind Menschen und Tiere endokrinen Disruptoren über verschiedene Expositionspfade ausgesetzt (siehe Abbildung 17). Die unterschiedlichen Expositionspfade führen bei Menschen zu oraler (z.B. über Nahrungsmittel) und dermalen (z.B. über Kosmetik) Exposition, Inhalationsexposition (z.B. flüchtige Weichmacher) und Exposition von Föten durch eine Übertragung von der Mutter (Yang et al. 2015). Wildtiere sind hauptsächlich Emissionen von EDCs aus Kläranlagen in Oberflächengewässer/ Grundwasser sowie durch Luftemissionen unterschiedlichster ökonomischer Aktivitäten (z.B. Verwendung von Pestiziden) ausgesetzt. Außerdem besitzen viele EDCs eine hohe Bioakkumulationsrate und können somit in die Nahrungskette gelangen.

Die „Exposure“-Analyse pharmazeutischer Substanzen unterscheidet sich von anderen toxischen Emissionen dadurch, dass in Bezug auf Humantoxizität ein direkter Expositionspfad besteht (der Patient ist der Substanz direkt ausgesetzt), was in bisherigen Verteilungsmodellen in LCA nicht berücksichtigt wird. Nur mit Hilfe neu entwickelter, erweiterter Fate-Modelle kann die direkte Exposition von Konsumenten gegenüber im Produkt enthaltenen Chemikalien durch die sog. „product intake fraction“ (PiF) bei der Charakterisierung des Humantoxizitätspotentials von Chemikalien berücksichtigt werden (Ernststoff et al. 2019; Ernststoff et al. 2016). Dies ist momentan jedoch noch nicht weit verbreitet und muss noch auf den spezifischen Fall von Pharmazeutika (100% Exposition von Patienten gegenüber dem Wirkstoff) angewandt werden.

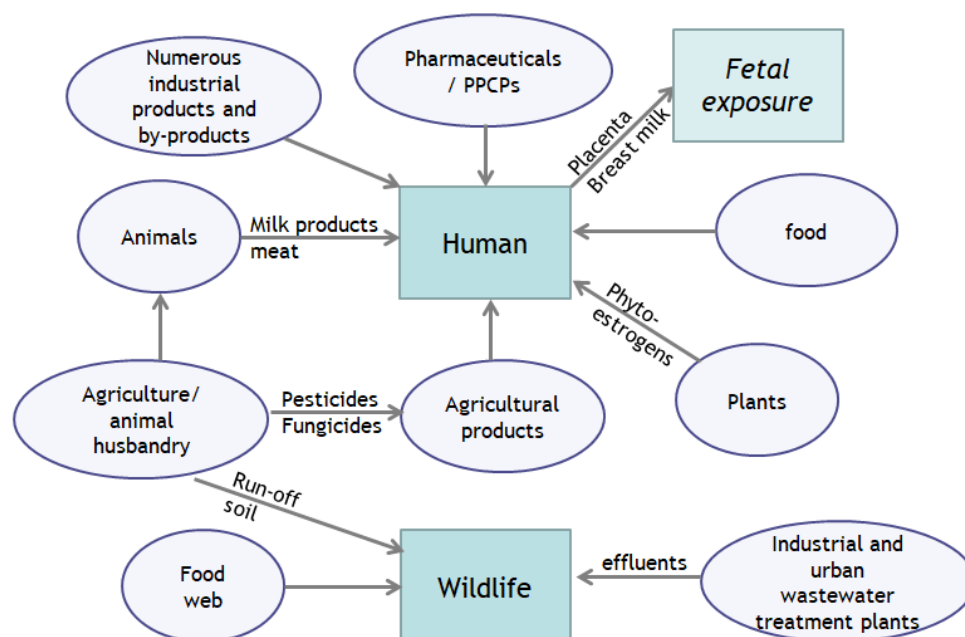


Abbildung 17: Beispiele verschiedener Expositionspfade von Menschen und Tieren durch endokrin-wirksame Substanzen (Yang et al. 2015)

Neben der Verteilung in der Umwelt und der Exposition von Menschen und Tieren muss schließlich der Effekt als letzter Bestandteil der Ursache-Wirkungskette toxischer Emissionen berücksichtigt werden.

EDCs stören die natürliche Hormonwirkung auf vier unterschiedliche Weisen (UBA 2016):

- Interaktion mit Hormonrezeptoren (Hemmung/ Aktivierung)
- Veränderung der Rezeptoraktivität
- Beeinflussung der Hormonsynthese/ des Hormonabbaus durch Aktivierung/ Hemmung von Enzymen
- Beeinflussung der Freisetzung und des Hormontransports

Die daraus resultierenden und am meisten untersuchten endokrinen Wirkmechanismen (engl. modes of action, MoAs) sind im Folgenden aufgeführt (OECD 2012):

- Estrogen receptor (ER) (ant)agonism (E+, E-)
- Androgen receptor (AR) (ant)agonism (A+, A-)
- Interference with thyroid hormone pathways (THY)
- Inhibition of steroidogenesis (STR)

Die vier bekanntesten endokrinen Wirkmechanismen werden im Englischen auch „*EATS-modalities*“ genannt und weisen auf molekulare Störungen des Hormonsystems hin, die zu adversen Effekten bei Menschen und Tieren führen können (*jedoch nicht müssen*). Die wissenschaftliche Bewertung bzw. die Vorhersage endokriner Toxizität erfolgt mit Hilfe unterschiedlicher (oft standardisierter) Tests (engl. bioassays), die es erlauben, Effekte einer Hormonsystemstörung nachzuweisen. Die „Effekt-Messung“ kann auf molekularer, zellulärer oder Organ-, Organismus- oder Populationsebene stattfinden. Je nachdem, auf welcher Ebene biologischer Organisation die Effekte getestet werden, werden unterschiedliche toxikologische Endpunkte untersucht. Nachgewiesene Effekte auf molekularer/ zellulärer Ebene (z.B. Rezeptorbindung) führen nicht zwangsläufig zu einem adversen toxischen Effekt (systemischer Effekt) auf Organismus-Ebene (z.B. Veränderung der Fruchtbarkeit). Demzufolge muss auch zwischen *endokriner Aktivität* (engl. endocrine activity) oder einem endokrinen Wirkmechanismus (engl. endocrine mode of action, MoA), die mit *in-vitro* Tests bereits nachgewiesen werden können, und *endokriner Disruption (ED)* oder *EATS-vermittelter Adversität* unterschieden werden, welche erst durch *in-vivo* Tests bestimmt werden können. Hormonaktive Substanzen (engl. endocrine-active chemicals, EACs) sind demzufolge Chemikalien, die zwar mit der biochemischen Wirkweise von Hormonen interagieren (*in-vitro* Effekt nachweisbar), wobei diese Wechselwirkung nicht zwangsläufig zu einem schädlichen Effekt auf den gesamten Organismus führen muss (kein *in-vivo* Effekt feststellbar) (UBA 2016). Ein endokriner Disruptor (engl. endocrine-disrupting chemical, EDC) hingegen liegt vor, wenn (1) ein endokriner Wirkmechanismus (endocrine MoA) nachgewiesen ist, (2) ein adverser Effekt auf systemischer Ebene beobachtet wird und (3) ein kausaler Zusammenhang zwischen beiden Beobachtungen hergestellt werden kann (Andersson et al. 2018; WHO und UNEP 2013).

Die Effekt-Modellierung in LCA strebt eine Modellierung des adversen Effekts an. Zu diesem Zweck werden typischerweise in USEtox toxikologische Effektdaten verwendet, die aus *in-vivo* Tests stammen, d.h. Effekte auf Organ-/ Organismusebene messen und einen adversen Effekt auf apikale Endpunkte darstellen. Um den Effekt endokriner Disruption auf Menschen

in LCIA zu modellieren, bräuchte man also optimalerweise ED-sensible Effektdaten mit folgenden Charakteristika:

- Daten zur menschlichen Gesundheit (epidemiologische Daten oder Daten aus Tiermodellen)
- *in vivo* Effektdaten, die die *externe* Expositionskonzentration angeben (weil nur dann die Effektdaten mit der modellierten „intake fraction“ (iF) integriert werden können)
- Daten zu apikalen Endpunkten, die den „eigentlichen“ Gesundheitsschaden (den adversen Effekt)- verursacht durch einen endokrinen Wirkmechanismus - abbilden
- Daten, die auf einen oder mehrere endokrine Wirkmechanismen hinweisen

Basierend auf den aus der Fachliteratur zu ED gewonnen Erkenntnissen, konnten wenige substanzübergreifende Faktoren innerhalb der Ursache-Wirkungskette für hormonell wirksame Chemikalien identifiziert werden. Abbildung 18 stellt Ursache-Wirkungsketten für EDCs mit Hilfe von Beispielen vereinfacht dar. Bei EDCs müssen einige substanzspezifische Aspekte in der Modellierung von Ursache-Wirkungsketten berücksichtigt werden, wie z.B.:

- Verwendungszweck und Produktionsmengen (→ Einfluss auf die Sachbilanz, auf Emissionsquellen und Expositionspfade)
- Physikalisch-chemische Eigenschaften der hormon-wirkenden Substanz (→ Einfluss auf die Verteilung in der Umwelt und im Organismus im Zuge einer Exposition)
- Wirkmechanismus: Eine endokrin-wirkende Substanz kann einen oder mehrere Wirkmechanismen aufweisen (→ Einfluss auf AOP)
- Endokrine Wirksamkeit: die relative Wirksamkeit einer hormonaktiven Substanz, zum einen mit Hormonrezeptoren zu interagieren (engl. mechanistic potency) und zum anderen einen adversen Effekt hervorzurufen (engl. toxic potency) (→ Einfluss auf potentielle Effekte in der Umwelt)

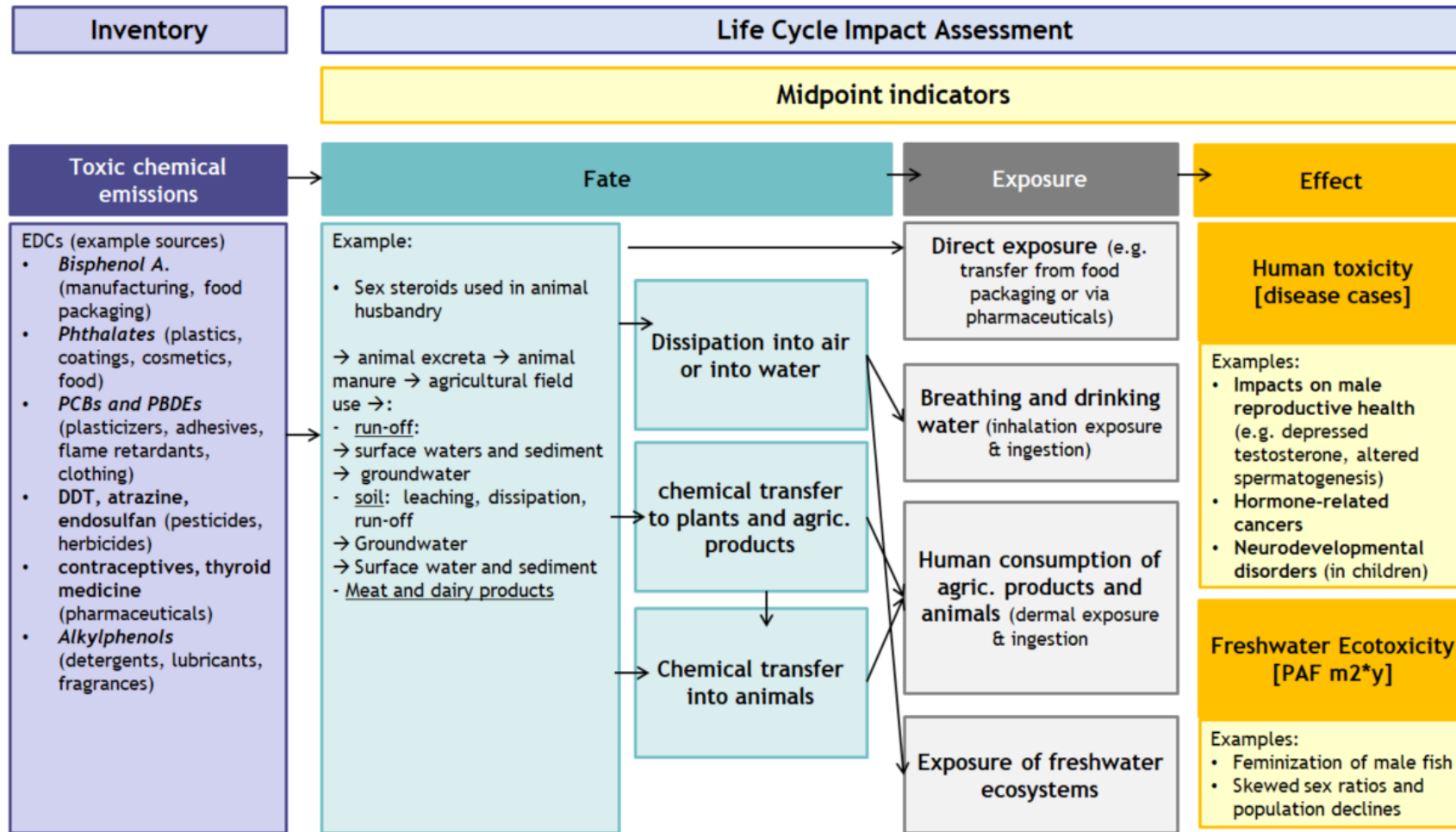


Abbildung 18: Ursache-Wirkungsketten für endokrine Disruptoren

### Arbeitsschritt 3: Entwicklung methodischer Lösungsansätze zur Integrierung endokriner Wirkung in LCIA

Im Rahmen des Reviews (Arbeitsschritt 1) wurde ein erster Ansatz identifiziert, um die endokrine Wirkung hormonaktiver Substanzen in LCA zu integrieren. Larsen et al. (2009) empfehlen, Effektdaten zum toxikologischen Endpunkt „Verschiebung des Geschlechterverhältnisses“ bei der Bestimmung von CFs für EDCs zu verwenden, um damit bestehende Charakterisierungsmodelle für die Wirkungskategorie „Ökotoxizität“ um die östrogene Wirkung endokriner Disruptoren zu erweitern (Larsen et al. 2009). Der bestehende Ansatz von Larsen et al. (2009) ist in Abbildung 19 dargestellt. Die Verschiebung des Geschlechterverhältnisses in einer Fischpopulation zählt laut dem OECD-Framework zu den toxikologischen Endpunkten, die zwar potentiell auf einen endokrinen MoA reagieren, jedoch nicht spezifisch für endokrine Wirkmechanismen sind (OECD 2012b). Somit könnte die Verschiebung des Geschlechterverhältnisses ggf. andere toxische Wirkmechanismen abbilden. Damit ist die Verschiebung des Geschlechterverhältnisses alleine als Grundlage zur Integrierung endokriner Wirkung in LCIA mit hohen Unsicherheiten verbunden. Des Weiteren werden durch diesen toxikologischen Endpunkt nicht alle sechs Wirkmechanismen endokriner Disruptoren und deren adverse Effekte abgedeckt.

Wie bereits im Methodenteil erwähnt (siehe Kapitel 2.2.3.2), wurde im Rahmen des SERUM-Projekts eine Integrierung der Wirkung endokriner Disruptoren auf *Menschen* angestrebt. In Anlehnung an den Ansatz von Larsen et al. (2009) und unter Berücksichtigung der oben genannten Schwächen des Ansatzes sowie basierend auf weiteren Ergebnissen der Literaturrecherche zum Verhalten und der Wirkung endokriner Disruptoren (Arbeitsschritt 2) wurden 2 Ansätze zur Charakterisierung von humantoxischen Effekten von EDCs in LCIA entwickelt (Arbeitsschritt 3). Aufgrund von Erkenntnissen, die im Laufe des 2. Projektjahres gewonnen worden sind, mussten die ursprünglich entwickelten Lösungsansätze (vgl. 2. SERUM-Zwischenbericht, Kapitel 3.2.3.2) angepasst werden. Deshalb unterscheiden sich Inhalt und die Ergebnisse dieses Arbeitsschrittes wesentlich vom 2. Zwischenbericht.

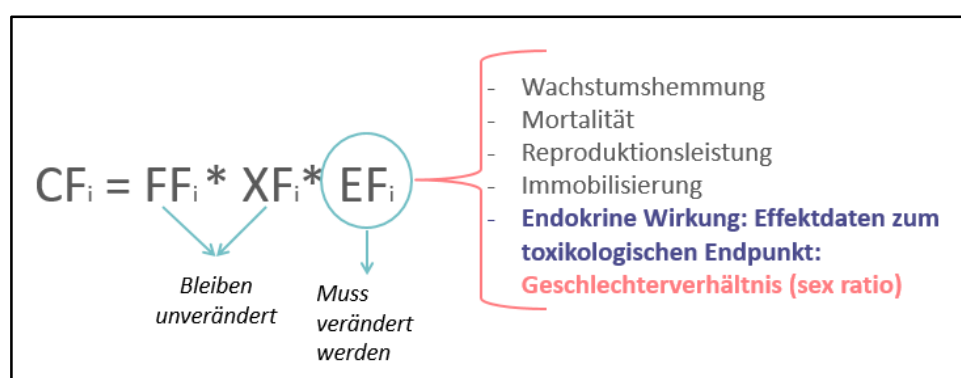


Abbildung 19: Bestehender Ansatz zur Integrierung östrogenen Wirkung in die Wirkungsabschätzung (Ökotoxizität) (Larsen et al. 2009)

Es wurden zwei Ansätze entwickelt, um jeweils aus *in vivo* und aus *in vitro* ED-sensiblen Effektdaten neue Effektfaktoren – und letztendlich neue Charakterisierungsfaktoren – für EDCs herzuleiten. In beiden Ansätzen bleibt USEtox das zugrundeliegende Wirkungsabschätzungsmodell. Die zwei Ansätze zielen darauf ab, den EF so zu erweitern/verbessern, dass die endokrine Toxizität ebenfalls abgebildet wird. Dabei soll durch den EF eine möglichst vollständige und gleichzeitig anwendbare Modellierung adverser Effekte

durch die sechs bekanntesten Wirkmechanismen endokriner Disruptoren gewährleistet werden. Im Folgenden werden beide Ansätze kurz beschrieben. Genauere Details finden sich in (Emara et al. 2019b).

Zur Umsetzung beider Ansätze mussten verschiedene Datenquellen für ED-sensiblen toxikologischen Effektdaten recherchiert und nach den in Kapitel 2.2.3.2 aufgelisteten Kriterien bewertet werden (siehe Abbildung 9). Beispielsweise wurden folgende Datenquellen geprüft und bewertet (vgl. (Emara et al. 2019b):

- In-vitro und in-vivo Datenbank der U.S. Food and Drug Administration (FDA): Estrogenic Activity Database (Shen et al. 2013)
- In-vitro und in-vivo Datenbank der EU-Kommission: Endocrine Disruptors database (Okkerman und van der Putte 2002)
- ToxCast in vitro High-Throughput-Screening (HTS)-Daten zur Interaktion mit dem Östrogenrezeptor (engl. Estrogen receptor, ER) und dem Androgenrezeptor (engl. Androgen receptor, AR)

### ***Ansatz 1: Herleitung von Effektfaktoren aus in vivo Daten***

Im ersten Ansatz wurden *in vivo* Daten verwendet, um neue Effektfaktoren für EACs/EDCs zu bestimmen, die deren endokrines toxisches Wirkpotential ausdrücken. Da *in vivo* Daten verwendet werden, sind die Effektfaktoren konsistent mit den bisherigen Datenanforderungen des USEtox-Modells (siehe Arbeitsschritt 2) und können direkt mit substanzspezifischen Expositionen (iF) aus dem USEtox Modell verbunden werden. Die *in vivo* Daten stammten aus der frei-verfügbaren „Endocrine Disruptors Database“ (EDS) der europäischen Kommission (Groshart und Okkerman 2000), in der Daten aus der Literatur zu ED-sensiblen Effekten auf die menschliche Gesundheit für 373 Substanzen enthalten sind ([http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/strategy/substances\\_en.htm](http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/strategy/substances_en.htm)). Die Daten stammen in erster Linie aus Tierversuchen; sowohl *in vitro* als auch *in vivo*.

Aus Daten zu 109 verschiedenen Chemikalien wurden neue Effektfaktoren basierend auf Bestimmungen und Empfehlungen des USEtox-Modells (Fantke et al. 2017) bestimmt. Pro Chemikalie und Expositionsweg wurde die *kleinste* Effektdosis nach (1) Extrapolation von akut zu chronisch, (2) Bestimmung des geometrischen Mittelwerts der Beobachtungen über dieselbe Art und (3) Extrapolation von Spezies zum Menschen verwendet. Basierend auf dieser Effektdosis wird letztendlich der Effektfaktor bestimmt, der das endokrine Wirkpotential der Chemikalien abbildet.

Die praktische Umsetzung des 1. Ansatzes wird teilweise durch die begrenzte Verfügbarkeit von konsistenten, ED-sensiblen Effektdaten eingeschränkt sowie durch die Tatsache, dass man aus toxikologischen Daten zu apikalen Endpunkten (z.B. Reproduktion oder Entwicklung) alleine keine definitive Aussage treffen kann, ob der Effekt EATS-vermittelt war (d.h. durch einen endokrinen MoA verursacht worden ist) oder durch andere (nicht-spezifische) toxische Wirkmechanismen hervorgerufen worden ist (vgl. Arbeitsschritt 2). Die Bewertung müsste zusammen mit den *in vivo* Daten *in vitro* Daten heranziehen und in einem „Weight-of Evidence“-Ansatz erfolgen. Dies erfordert ein Verständnis endokriner Toxizität und toxikologischer Daten, das bei vielen LCA-Anwendern nicht vorhanden ist.

### ***Ansatz 2: Herleitung von Effektfaktoren aus in vitro Daten***

Anders als in Ansatz 1, wurden in Ansatz 2 *in vitro* Daten verwendet, um neue Effektfaktoren für EACs/EDCs herzuleiten. *In vitro* Effektdaten beziehen sich jedoch auf eine interne Exposition (oder Plasmakonzentration) anstelle einer externen Exposition (oder „intake dose“), wie sie derzeit in USEtox modelliert wird. Um Dosiswerte, die mit den modellierten Expositionswerten in USEtox (d.h. mit den „intake fractions (iFs)“) übereinstimmen, zu erhalten, musste in Ansatz 2 eine *in vitro*-zu-*in vivo*-Extrapolation (engl. *in vitro*-to-*in vivo* extrapolation, IVIVE) durchgeführt werden und „äquivalente orale Dosen“ (engl. equivalent oral dose, EOD) bestimmt werden. Die EOD [mg/kg/Tag] bezieht sich dann auf eine Einnahmedosis (externe Exposition) und entspricht somit der in USEtox modellierten Exposition.

In Ansatz 2 werden zur Bestimmung von EODs *in vitro* Daten aus Hochdurchsatz-Screening (engl. High-Throughput-Screening, HTS) Tests verwendet, die aus dem Toxicity Forecaster™-Programm (Dix et al. 2007; Judson et al. 2010) des US-amerikanischen Umweltbundesamtes (U.S. EPA) stammen. Ca. 1.800 Chemikalien wurden in 18 bzw. 11 *in vitro* HTS-Tests untersucht, die Störungen an mehreren Punkten entlang des ER- und AR-Wirkungspfad (engl. ER-pathway, AR-pathway), wie z.B. Rezeptorbindung, transkriptionelle Aktivierung und Zellproliferation, testen. Dadurch dass die *in vitro* Daten mehrere biologische Prozesse entlang der Ursache-Wirkungskette (oder „adverse outcome pathway“) abdecken, deuten die ToxCast HTS Daten mit erhöhter Sicherheit (z.B. verglichen mit Bindungstests) auf eine endokrine Aktivität (einen endokrinen Wirkmechanismus) hin und liefern damit eine zuverlässigere Grundlage für die Vorhersage adverser Effekte auf systemischer Ebene (z.B. Reproduktion oder Entwicklung) (Kleinstreuer et al. 2017).

Nachdem aus den *in vitro* HTS Daten EODs bestimmt worden sind, wurden entsprechend Ansatz 1 Effektdosen über die gesamte Lebensdauer hinweg bestimmt, d.h. von Tagesdosen auf lebenslange Dosen extrapoliert. Es wurden insgesamt *in vivo* Effektdosen für 99 ER-aktive Substanzen und 198 AR-aktive Substanzen bestimmt.

Insgesamt wurden 51 Chemikalien, sowohl als ER- als auch als AR-aktive Chemikalien eingestuft, d.h. sie haben die Fähigkeit, mit beiden Rezeptoren zu interagieren und Aktivität in beiden Pfaden („ER- und AR-pathway“) auszulösen. Für solche Chemikalien wurden zwei unterschiedliche Effektdosen bestimmt, eine für jeden endokrinen Wirkmechanismus, und die kleinere Effektdosis als Basis für die EF-Bestimmung verwendet (konservativer Ansatz). Basierend auf den extrapolierten Effektdosen für Menschen über die gesamte Lebensdauer wurden auch hier Effektfaktoren berechnet, die das endokrine Wirkpotential der Chemikalien ausdrücken. Dabei ist zu beachten, dass die Effektfaktoren auf *in vitro* Daten basieren, welche Effekte auf molekularer und zellulärer Ebene reflektieren, d.h. Effekte, die endokrine Aktivität oder einen endokrinen Wirkmechanismus nachweisen aber noch nicht als Nachweis endokriner Disruption interpretiert werden können. D.h., die berechneten Effektfaktoren - anders als in Ansatz 1 - drücken das „endokrine Aktivitätspotential“ einer Chemikalie aus und weniger ihr Potential, endokrine Disruption (ED-bedingte, adverse Gesundheitsschäden) hervorzurufen.

Insgesamt wurden, basierend auf Ansatz 1 und 2, Effektfaktoren für 331 Chemikalien bestimmt, 109 basierend auf *in vivo* Daten, 72 auf ER-bezogenen *in vitro* Daten und 150 auf AR-bezogenen *in vitro* Daten.

#### Arbeitsschritt 4: Entwicklung eines Charakterisierungsmodells für hormonell wirksame Substanzen

Im letzten Arbeitsschritt wurden die berechneten Effektfaktoren - sei es aus in vivo oder in vitro Daten - mit „intake fractions (iFs)“ aus USEtox integriert und Charakterisierungsfaktoren, die ein relatives Potential endokriner Disruption ausdrücken (engl. „endocrine disruption potential“, EDP), bestimmt. Da es heute noch keine Faktoren im USEtox-Modell gibt, die die Krankheitsschwere von endokrin-bedingten Krankheitsfällen (d.h. disability adjusted life years per endocrine-related disease, DALYs) beschreiben, kann das EDP einer Chemikalie noch nicht mit kanzerogenen und nicht-kanzerogenen Effekten zusammengeführt werden. D.h. mit dem neuen Charakterisierungsmodell werden EACs/EDCs zunächst separat charakterisiert und das EDP eines analysierten Produktsystems in LCA als neue „Subkategorie“ der Humantoxizität kommuniziert. Somit wird „endokrine Disruption“ ins bestehende Charakterisierungsmodell (hier: USEtox) integriert und in Zukunft die Charakterisierung endokriner Wirkung in LCIA ermöglicht.

Alle berechneten Effekt- und Charakterisierungsfaktoren sowie nähere Details zum Charakterisierungsmodell können der entsprechenden Publikation entnommen werden (Emara et al. 2019b).

Die folgende Tabelle stellt eine Zusammenfassung der wichtigsten Charakteristika der einzelnen Ansätze dar:

**Tabelle 8: Vergleich beider Ansätze zur Integrierung endokriner Wirkung in LCIA**

| <b>Charakteristikum</b>                                | <b>Ansatz 1</b>  | <b>Ansatz 2</b>   |
|--|--|---|
| <b>Anzahl an abgedeckten Chemikalien</b>               | 109  | 99 ER-aktive Substanzen,<br>198 AR-aktive Substanzen          |
| <b>Datenquelle</b>                                     | Endocrine Disruptors data-base (Okkerman und van der Putte 2002)       | ToxCast High-throughput screening (HTS) Daten (U.S. EPA 2019) |
| <b>Test-Typ</b>  | in vivo  | in vitro  |
| <b>Abgedeckter Abschnitt der Ursache-Wirkungskette</b> | Mollekulare, zellulare Effekte, Effekte auf Organ- und Organismusebene | Mollekulare, zellulare Effekte                                |
| <b>Abgedeckte endokrine Wirkmechanismen</b>            | E+, E-, A+, A-, THY, STR   | E+, E-, A+, A-  |
| <b>Charakterisierungsfaktoren - Interpretation</b>     | “Endocrine Disruption Potential”                                       | “Endocrine Activity Potential”                                |



### 3.2.3.3 AP 2.3.3: *Erstellung einer Schaden-Nutzen-Bilanz von Medikamenten*

Pharmazeutika haben einen direkten positiven Effekt auf die menschliche Gesundheit sowie negative Effekte, die während ihrer Herstellung und aufgrund von Wirkstoffemissionen über ihren Lebensweg hinweg entstehen können. Außerdem könnten durch Arzneimittelrückstände auch indirekt positive Effekte auf gesunde Menschen entstehen. Jedoch wird letzteres als weniger wichtig erachtet, da es fraglich ist, inwieweit ein medikamentöser Effekt gegen eine bestimmte Krankheit bei einer gesunden Person, die unter dieser gegebenen Krankheit allerdings nicht leidet, von Nutzen ist. Deshalb lag in diesem AP der Fokus auf dem direkten Nutzen von Medikamenten (also dem Nutzen für die Patienten) sowie auf den schädlichen Konsequenzen ihrer Herstellung/ Nutzung auf „Nicht-Patienten“.

Es wurde zunächst eine Literaturrecherche durchgeführt, um bestehende Ansätze zur Integrierung positiver Effekte in LCIA zu identifizieren und diese auf ihre Eignung für die Anwendung im Pharmasektor hin zu prüfen. Ein Ansatz verglich den ernährungsphysiologischen Nutzen durch den Verzehr einer zusätzlichen Milchportion mit den über den Lebensweg entstandenen negativen Effekten auf die menschliche Gesundheit; beide ausgedrückt in DALYs (Stylianou et al. 2016). Zur Bestimmung des Nutzens wurden epidemiologische Daten über die Verminderung des Risikos für Dickdarmkrebs und eines Schlaganfalls („risk ratio“) durch die Aufnahme einer zusätzlichen Portion Milch verwendet und somit „vermeidene DALYs“ bestimmt. Zur Bestimmung der Gesundheitsschäden entlang des Lebenswegs wurden „reguläre“ Wirkungsabschätzungsmodelle eingesetzt. Die vermiedenen DALYs wurden dann der verursachten Belastung auf die menschliche Gesundheit („positive DALYs“) gegenübergestellt. Eine solche Vorgehensweise wird auch im Pharmasektor als sinnvoll erachtet, da man mit Hilfe von Daten aus klinischen Studien zu (neu zugelassenen) Medikamenten die Effektivität des Medikaments, eine bestimmte Krankheit zu behandeln („vermeidene DALYs“), bestimmen kann und diese mit krankheitsbezogenen DALYs (wie sie bspw. mit Hilfe von USEtox für ein Produktsystem berechnet werden) vergleichen kann. Dabei besteht das Ziel ausdrücklich nicht darin, die positiven Effekte (die medikamentöse Wirkung) von den negativen Umweltfolgen abzuziehen, sondern darin, die potentielle Größenordnung zu verstehen und eine umfassendere Schaden-Nutzen-Bilanz für Medikamente zu erstellen.

Ein weiterer Ansatz drückte den Gesundheitsnutzen eines Medikaments in QALYs (Quality-Adjusted Life Years) aus und setzte sie in Beziehung zu den Gesundheitsschäden in DALYs (Debove et al. 2016). Die Bestimmung des Nutzens einer pharmazeutischen Intervention mit Hilfe von QALYs ist gängige Praxis. Der Nachteil bei dieser Vorgehensweise liegt darin, dass kein direkter Vergleich zwischen dem Nutzen und Schaden des Medikaments ermöglicht wird (DALYs vs. QALYs). Alternativ könnte man hier die DALYs und QALYs in monetäre Größen umwandeln und diese dann vergleichen.

Welcher der beiden Ansätze letztendlich im Pharmasektor umgesetzt werden soll hängt von der Datenverfügbarkeit und Stakeholder-Akzeptanz ab. Diese sollten in Zukunft weiter untersucht werden, um einen vollständigen Ansatz für die Erstellung einer Schaden-Nutzen-Bilanz für Pharmazeutika zu schaffen.

### 3.2.3.4 AP 2.3.4: Risikoscreening Resistenzbildung

Aufgrund neu gewonnener Erkenntnisse im Laufe des Projektes konnte ein vereinfachtes Charakterisierungsmodell für Antibiotikaresistenzen entwickelt werden, das sich zum Teil aus dem bestehenden USEtox-Modell zur Modellierung der Ökotoxizität in LCIA speist und zum Teil auf weiteren Ansätzen aus der Literatur zur Modellierung des Zusammenhangs zwischen Antibiotikarückständen und -resistenzen basiert. Demzufolge mussten einige Aussagen aus dem 2. Zwischenbericht angepasst und aktualisiert werden. Es ist jedoch weiterhin festzuhalten, dass das Vorgehen bei der Integrierung von endokriner Wirkung in LCIA, d.h. die Erweiterung der durch den Effektfaktor abgebildeten toxikologischen Endpunkten durch ED-sensible Endpunkte, nicht direkt für die Integrierung von AR in LCIA übernommen werden kann. In diesem Fall muss der Effektfaktor das Risiko der Resistenzbildung aufgrund erhöhten Vorkommens von Antibiotikarückständen in der Umwelt abbilden.

#### *Arbeitsschritt 1: Ermittlung von Ursache-Wirkungsketten für Antibiotika*

Antibiotika sind Substanzen, die einen hemmenden Einfluss auf den Stoffwechsel von Mikroorganismen haben und diese so abtöten. Antibiotikaresistenz bezeichnet die Fähigkeit von Mikroorganismen (Bakterien), der Wirkung von einem oder mehreren Antibiotika zu widerstehen. In Europa sterben jedes Jahr 33.000 Menschen an einer Infektion durch antibiotikaresistente Bakterien. Die Infektionsbelastung mit antibiotikaresistenten Bakterien in der europäischen Bevölkerung ist vergleichbar mit der von Influenza, Tuberkulose und HIV /AIDS zusammen (ECDC 2018).

Die Resistenz von Bakterien gegenüber Antibiotika kann eine natürliche Eigenschaft sein. (primäre oder intrinsische Resistenz). Primäre Resistenz kann innerhalb einer Bakterienspezies durch den vertikalen Gentransfer, d.h. Vererbung des Genmaterials an Nachkommen, weitergegeben werden. Resistenz kann aber auch erworben sein oder erworben werden. Sekundäre oder „erworbene Resistenz“ kann spontan durch Mutation oder durch Übertragung von Resistenzgenen zwischen *verschiedenen* Bakterienarten (horizontaler Gentransfer) entstehen.

Generell ist die Entstehung von (sekundärer) Antibiotikaresistenz ein besonders komplexer Prozess, der heute immer noch nicht vollständig verstanden werden kann (Kümmerer 2009a). Nichtsdestotrotz herrscht breiter Konsens über den Zusammenhang zwischen dem (übermäßigen) Einsatz von Antibiotikawirkstoffen in der Human- und Tiermedizin und der Entstehung und Verbreitung von Antibiotikaresistenzen (UBA 2018). Hinter diesem Zusammenhang steckt ein einfacher Mechanismus. Lebt bspw. im Darm eines Menschen ein resistentes Bakterium und findet dann eine Behandlung mit Antibiotika statt, werden nicht-resistente Bakterien abgetötet, während sich der resistente Bakterienstamm ungestört weiter vermehren kann. Resistente Bakterien haben also durch den Antibiotikaeinsatz einen Überlebensvorteil („Selektionsvorteil“) gegenüber nicht resistenten Bakterien. Tritt eine Resistenz während der Behandlung zufällig durch Mutation auf, wird diese ebenfalls durch den Antibiotikaeinsatz bevorzugt/ „selektiert“. In beiden Szenarien ist das Ergebnis gleich: resistente Bakterien verbreiten sich schneller und sind im Zuge der Behandlung in der Überzahl.

Der gleiche Mechanismus findet auch in der Umwelt statt, obgleich dieser schlechter nachgewiesen und gerade bei den geringen Antibiotikakonzentrationen in der Umwelt

umstritten ist (Kümmerer 2009a). Es besteht jedoch Grund zu der Annahme, dass der Eintrag von Antibiotika in die Umwelt ebenfalls als Schlüsselparameter für die Selektion von Resistenzen gilt. Der massive Antibiotikaeinsatz in der Human- und Tiermedizin führt zu hohen Konzentrationen an Antibiotikawirkstoffen in der Umwelt, die hier wiederum resistenten Bakterien einen Selektionsvorteil gegenüber nicht-resistenten Bakterien verschaffen. Damit wird die Umwelt zu einem sich stetig vergrößernden Reservoir für Resistenzen und übertragbare Resistenzgene (Lehmann und Schönfeld 2015). Die Selektion kann durch weitere Umweltschadstoffe wie z. B. Biozide, Schwermetalle (Zink, Kupfer) und Antibiotikamischungen begünstigt werden. Zudem ist die bakterielle Besiedlungsdichte in nährstoffreichen Abwässern, Klärschlämmen und Gülle oft sehr hoch, was den horizontalen Gentransfer zusätzlich fördern kann. Treffen mehrere dieser Faktoren an den Eintragungspfaden von Antibiotika zeitgleich auf, fördert dies die Entstehung und Verbreitung von antibiotikaresistenten Bakterien in der Umwelt (UBA 2018)

Die wichtigsten Quellen und Eintragungspfade von Antibiotikawirkstoffen in die Umwelt sind folgende (siehe Abbildung 20):

- Natürliches Vorkommen (z.B.  $\beta$ -Lactam-Antibiotika, Streptomycin und Aminoglycoside)
- Produktion von Antibiotika
- Einsatz von Antibiotika in die Humanmedizin (Krankenhäuser und zu Hause)
- Einsatz von Antibiotika in der Tiermedizin

In dem Moment, wo die „Technosphäre“ verlassen wird, Antibiotika also in die Umwelt eingetragen werden und dort eine Wirkung auf die Resistenzbildung haben, entsteht ein Effekt auf die „Ökosphäre“, der in Ökobilanzen abgebildet werden soll. Da der Fokus im SERUM-Projekt auf der Humanmedizin liegt, waren bei der Entwicklung eines Charakterisierungsmodells für Antibiotika Emissionen aus der Wirkstoffherstellung sowie die Nutzungsphase bei Menschen die wichtigen Eintragungspfade. Dahingegen wurde die Resistenzbildung in Menschen, welche in Behandlung sind, zunächst als Prozess definiert, der innerhalb der Technosphäre stattfindet und somit außerhalb der Modellierungsgrenze liegt

In diesem Zusammenhang ist zu beachten, dass nicht nur Antibiotika durch die oben genannten Eintragungspfade in die Umwelt gelangen, sondern auch bereits resistente Bakterien, die in Menschen und Tieren leben, direkt (z.B. über Gülle) oder indirekt (z.B. über Abwasser) in die Umwelt gelangen können. Während Antibiotikarückstände Resistenzen durch den Selektionsdruck fördern, übertragen resistente Bakterien ihre Resistenzgene über den vertikalen und horizontalen Gentransfer auf Bakterien der gleichen Art und über Artgrenzen hinweg und führen somit zu einer zusätzlichen Verbreitung der Resistenzen in der Umwelt. Die Frage danach, welcher dieser beiden Flüsse – Emissionen von Antibiotika oder von bereits resistenten Bakterien – primär zur Resistenzproblematik in der Umwelt beiträgt, ist Gegenstand aktueller Forschung. Um das Resistenzproblem vollständig in Ökobilanzen abzubilden, müsste man auch den Fluss resistenter Bakterien als „Elementarfluss“ in LCA betrachten und modellieren sowie seinen Effekt auf die Verbreitung von Resistenzen in der Umwelt in das neue Charakterisierungsmodell miteinbeziehen. Jedoch unterscheiden sich Emissionen resistenter Bakterien grundsätzlich von Schadstoffemissionen und es fehlen bislang Ansätze in der Ökobilanz, wie man Emissionen von Bakterien oder anderen Krankheitserregern in die Wirkungsabschätzung integrieren könnte. Beispielsweise würde

sich die Modellierung der Verbreitung von Antibiotikaresistenzen durch den Gentransfer wesentlich von der „klassischen“ Verbreitung toxischer Emissionen (also die „klassische“ Fate-Analyse) unterscheiden. Aufgrund der Komplexität von Mechanismen des Resistenztransfers sowie die damit verbundenen Herausforderungen einer Integration in LCIA, wurde der Fluss bereits resistenter Bakterien in die Umwelt im Rahmen des SERUM-Projekts nicht weiter betrachtet.

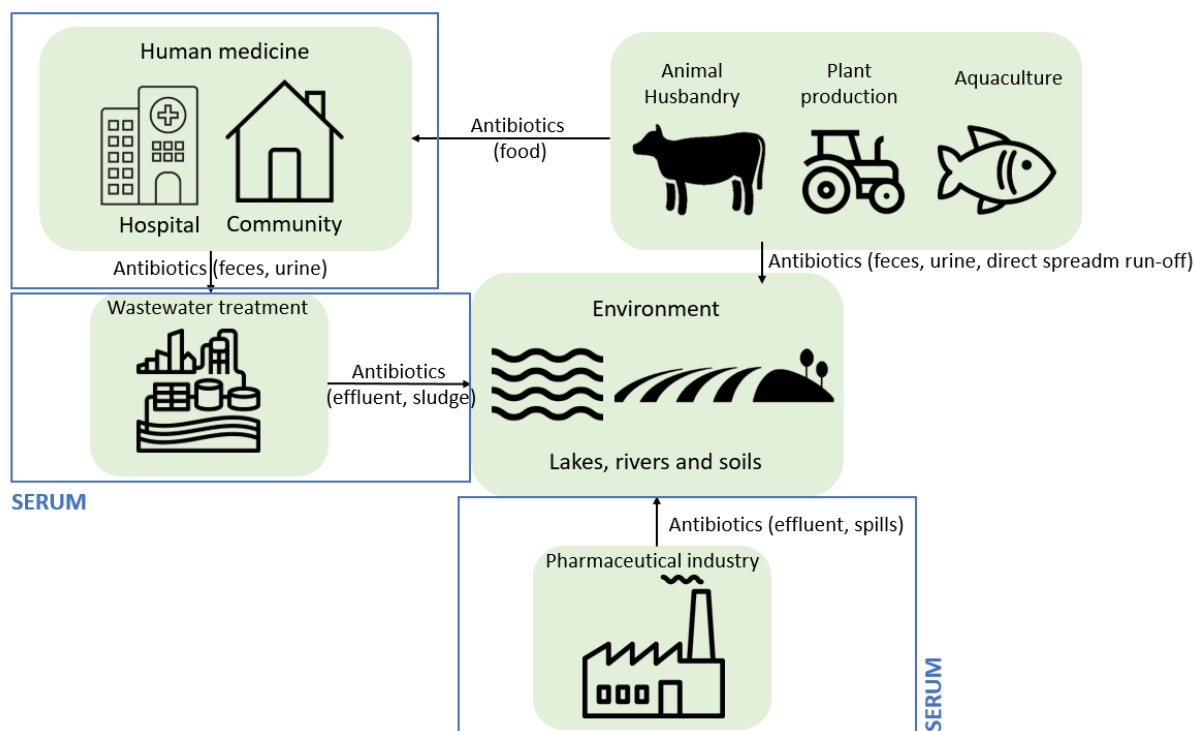


Abbildung 20: Eintragungspfade von Antibiotika in die Umwelt und Fokus im SERUM-Projekt (basierend auf Andersson and Hughes 2014)<sup>5</sup>

Antibiotika, die in die Umwelt gelangen, können dort unterschiedliche Auswirkungen haben und somit verschiedene „Schutzgüter“ gefährden. Dabei beginnen Ursache-Wirkungsketten für Antibiotika wie bei allen anderen Schadstoffemissionen mit der Verbreitung in der Umwelt und der (indirekten) Exposition von Menschen über beispielsweise Fleischprodukte oder Trinkwasser (siehe Abbildung 8 und Abbildung 20). Sie unterscheiden sich jedoch beim Effekt: Emissionen von Antibiotika in die Umwelt haben einen direkten Effekt auf Bakteriengemeinschaften (BG) (z.B. im Boden oder in Gewässer) sowie einen direkten Effekt auf Ökosysteme (z.B. Algen), wobei Effekte auf höhere Wasserorganismen erst bei relativ hohen Konzentrationen beobachtet werden (Kümmerer 2009b)(siehe Abbildung 21). Direkte Umweltrisiken auf Bakteriengemeinschaften/ Ökosysteme, die von der Anwendung von (neu zuzulassenden) Antibiotika ausgehen, werden grundsätzlich in der gesetzlichen Umweltrisikobewertung für Human- und Tierarzneimittel bewertet. Solche Effekte können prinzipiell in Ökobilanzen mit Hilfe bestehender Charakterisierungsmodelle abgebildet werden. Man müsste hierfür lediglich die toxikologischen Effektdaten aus den jeweiligen

<sup>5</sup> Symbole:

- entnommen aus www.flaticon.com: Traktor erstellt durch Freepik, Haus durch smashicons, Fisch durch Those Icons, Abwasserbehandlungsanlage durch namepong, Fluss Freepik, Fabrik durch srip
- entommen aus the Noun Project: Kuh erstellt durch Andrew Doane , Boden durch Evan Caughey

Experimenten zur Umweltrisikobewertung (z.B. Wachstumshemmung bei Algen und Cyanobakterien oder Reproduktion bei Daphnien) in die Modellierung ökotoxischer Effekte (konkret in die Herleitung des Effektfaktors) integrieren. Dahingegen ist die Modellierung von Effekten auf BG in LCIA weniger eindeutig. In USEtox werden ökotoxische Effekte gefährlicher Emissionen zunächst für einzelne Spezies (z.B. Algen oder Daphnien) bestimmt und dann mit Hilfe von Artempfindlichkeitsverteilungen (engl. Species sensitivity distribution) ein „Durchschnittseffekt“ auf das Ökosystem (repräsentiert durch Spezies aus mindestens 3 trophischen Ebenen) hergeleitet. BG können nicht als einzelne Spezies betrachtet werden. Demzufolge wäre eine Zusammenführung toxischer Effekte auf BG mit anderen ökotoxischen Effekten auf weitere Wildtiere kompliziert. Des Weiteren werden bei Toxizitätstests eher Funktionen von BG getestet (z.B. verminderte Bodenphosphataseaktivität), was sich von klassischen Endpunkten in der Toxikologie (z.B. Wachstumshemmung) unterscheidet.

Neben direkten Auswirkungen auf Bakteriengemeinschaften und Ökosysteme leisten Antibiotikarückstände einen Beitrag zur Resistenzbildung und -verbreitung in der Umwelt. Werden die Resistenzen von Umweltbakterien auf pathogene Bakterien übertragen, so ist die menschliche Gesundheit gefährdet. Für ihre Übertragung resistenter Bakterien auf den Menschen existieren mehrere Wege. Sie können überall dort auf den Menschen übertragen werden, wo ein Kontakt mit kontaminiertem Wasser oder Boden stattfindet. Dies kann beim Baden in Gewässern mit schlechter Wasserqualität oder auch über Lebensmittel geschehen, etwa durch Salat, wenn dieser mit kontaminiertem Wasser beregnet oder auf einen Boden mit Klärschlammasbringung angebaut wurde. Durch erhöhte Exposition gegenüber resistenten Keimen können Infektionsraten steigen sowie die daraus resultierenden Todesfälle (siehe Abbildung 21). Inwiefern und wie schnell Resistenzen von Umweltbakterien auf Krankheitserreger (pathogene Bakterien) übertragen werden können, wurde bislang nur ansatzweise untersucht. Welche Rolle die Übertragung von Resistenzen auf den Menschen über die Umwelt im Vergleich zur Entstehung in der Klinik bzw. in der Tierhaltung und der Übertragung durch direkten Kontakt oder Konsum von Lebensmitteln spielt, ist ebenfalls Gegenstand aktueller Forschung (UBA 2018). Demzufolge ist ein direkter Zusammenhang zwischen Emissionen von Antibiotikarückständen und der Gefährdung menschlicher Gesundheit derzeit schwer abzuschätzen und kaum quantifizierbar. Aufgrund dessen lag der Fokus im SERUM-Projekt auf dem ersten Teil der Ursache-Wirkungskette von Antibiotika, nämlich die Emission in die Umwelt, die Verteilung und das dadurch erhöhte Risiko an Resistenzbildung (siehe Abbildung 21). In Zukunft müsste man den Effekt erhöhter Resistenzbildung auf die menschliche Gesundheit auch in LCIA abbilden, d.h. den Effekt in „disability adjusted life years“ ausdrücken (DALYs).

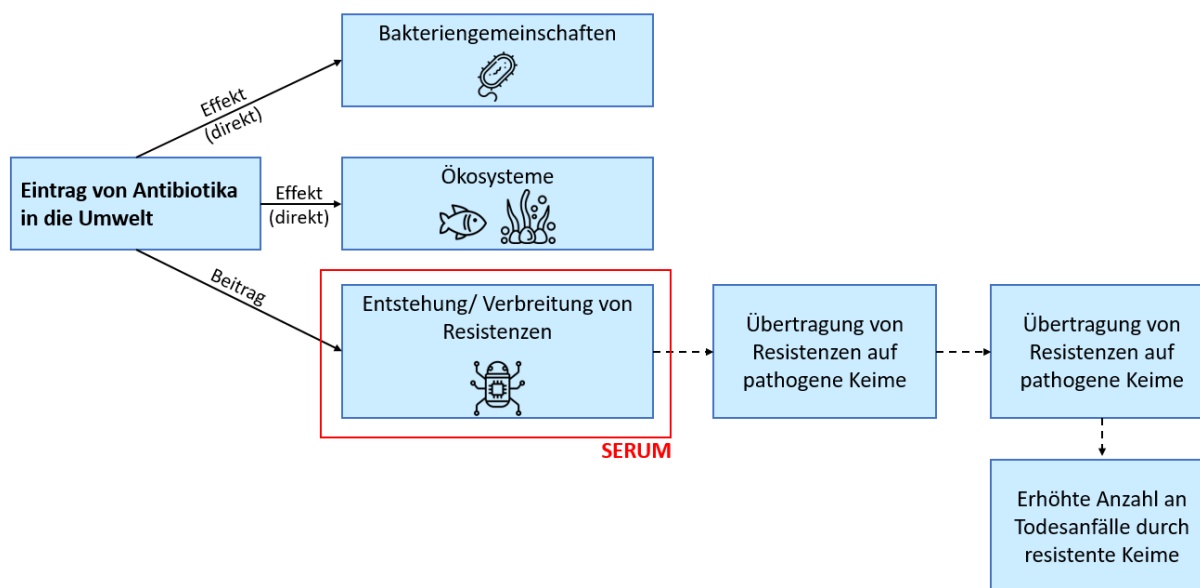


Abbildung 21: Vereinfachte Ursache-Wirkungsketten für Antibiotika und Fokus im SERUM-Projekt<sup>6</sup>

### Arbeitsschritt 2: Entwicklung (qualitativer) Lösungsansätze zur Modellierung von Antibiotikaresistenzen in LCIA

Wie bereits im Methodenteil erwähnt (siehe Kapitel 2.2.3.4) wurde eine Literaturrecherche durchgeführt, um bestehende Ansätze und Modelle, die den Zusammenhang zwischen Antibiotika-Emissionen und Resistenzbildung abbilden, zu identifizieren und diese auf ihre Eignung zur Nutzung in LCIA geprüft. Der weitaus bekannteste Ansatz wurde von (Bengtsson-Palme und Larsson 2016) entwickelt, die basierend auf Daten der minimalen Hemmkonzentration (engl. minimal inhibitory concentration, MIC) für 111 häufig verwendete Antibiotika abgeschätzte Nicht-Effekt-Konzentrationen (engl. predicted no effect concentration) bestimmt haben, welche dann als medikamentenspezifische Emissionsgrenzwerte zur Minimierung des Resistenzbildungspotentials verwendet werden können. In Anlehnung an den Ansatz von Bengtsson-Palme und Larsson (2016) haben (Rico et al. 2017) ein quantitatives Risikobewertungsmodell entwickelt, um das Risiko einer Verbreitung resistenter Bakterien in der Umwelt durch Antibiotikarückstände einzuschätzen, und dieses beispielhaft an der Welsproduktion in Vietnam demonstriert.

Rico et al. (2017) nutzen das Konzept der minimalen Hemmkonzentration (MIC) und der minimalen selektiven Konzentration (engl. minimal selective concentration, MSC), um substanzspezifische „Resistenzschwellen“ in der Umwelt zu bestimmen. MIC ist die niedrigste Konzentration, bei der das Wachstum eines Bakteriums gerade noch gehemmt wird und wird zum Testen der Effektivität von Antibiotika verwendet. Dahingegen ist die MSC die niedrigste Konzentration, bei der resistente Bakterien anfangen einen Selektionsvorteil („Überlebensvorteil“) gegenüber nicht resistenten Bakterien zu haben. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass resistente Bakterien bereits bei sub-inhibitorischen Konzentrationen einen Überlebensvorteil haben (Gullberg et al. 2011). Dementsprechend sind antibiotikaspezifische MSCs kleiner als ihre MICs.

<sup>6</sup> Symbole aus [www.flaticon.com](http://www.flaticon.com):

Fish erstellt durch Those Icons, Algen durch surang, Bakterien durch Freepik, resistente Bakterien durch smashicons

Um ein substanzspezifisches Resistenzentwicklungsrisiko (engl. resistance development risk, RDR) zu bestimmen, haben die Autoren modellierte Antibiotika-Expositionen in der Umwelt mit Antibiotikakonzentrationen, die Resistenzen auswählen (d.h. exposure und MSCs), kombiniert. Für die Bestimmung Letzterer wurden Daten zu den MICs verschiedener Antibiotika aus der frei-verfügbaren „EUCAST<sup>7</sup> Datenbank“ (<https://mic.eucast.org/Eucast2/>) verwendet. Die Datenbank beinhaltet experimentelle MICs zu 122 klinisch-relevanten Antibiotika und 170 Bakterienspezies. Aus MIC-Daten wurden Verteilungen der minimalen selektiven Konzentration abgeleitet. MSC-Verteilungen stellen gewissermaßen eine „Artempfindlichkeitsverteilung“ (SSD) dar, die den selektiven Druck von einem Antibiotikum auf Bakteriengemeinschaften charakterisieren. Das RDR für jedes Antibiotikum wurde dann als Wahrscheinlichkeit berechnet, dass die Expositionsverteilung die MSC-Verteilung überschreitet

Wie bereits im Methodenteil erwähnt (siehe Kapitel 2.2.3.4) werden in USEtox ebenfalls Artenempfindlichkeitskurven (SSD) verwendet, um von Effekten auf einzelne Spezies auf eine Belastung („Durchschnittseffekt“) des gesamten Ökosystem zu schließen und Effektfaktoren zur Charakterisierung des ökotoxischen Effekts gefährlicher Substanzen zu bestimmen. Dabei drückt der Effektfaktor die Veränderung der „potentially affected fraction“ im Ökosystem aufgrund einer Veränderung der Konzentration von Substanz *i* in der Umwelt aus. Nach den gleichen Ansätzen kann man auch hier mit Hilfe von MSC-Verteilungen von einem Effekt von Antibiotika auf einzelne Bakterienspezies zu einem Effekt auf die gesamte Bakteriengemeinschaft kommen und somit neue Effektfaktoren für Antibiotika bestimmen. Der Effektfaktor drückt in diesem Falle die Erhöhung des Selektionsdrucks (und damit die potentielle Resistenzausbreitung) in der ausgesetzten Bakteriengemeinschaft aufgrund einer Veränderung der Umweltkonzentration des Antibiotikums aus.

### *Arbeitsschritt 3: Entwicklung eines Charakterisierungsmodells (oder „Risikoscreening-Tools“) für Antibiotikaresistenzen*

Wird wieder der neue Effektfaktor (wie bei EDCs) mit dem FF und XF aus USEtox verbunden liegen alle notwendigen Bestandteile der Wirkungsabschätzung toxischer Emissionen in LCIA vor und neue Charakterisierungsfaktoren können bestimmt werden, die die Verteilung des Antibiotikums in der Umwelt, die Exposition von Bakteriengemeinschaften und den erhöhten Selektionsdruck, also ein Resistenzbildungspotential, darstellen. Eine Veröffentlichung mit genaueren Details zur Herleitung der MSC-Verteilungskurven und der Bestimmung der Effektfaktoren wird momentan vorbereitet (Ebara et al. 2019a).

Es wurden für 131 Antibiotika anhand von MIC-Daten aus der EUCAST-Datenbank MSC-Verteilungen zunächst für jedes „Antibiotikum-Bakterienspezies-Paar“ bestimmt und danach eine MSC-Verteilungskurve für jedes Antibiotikum über alle getesteten Bakterienspezies hinweg ermittelt. Basierend auf der MSC-Verteilungskurve für die gesamte Bakteriengemeinschaft wurden neue Effektfaktoren berechnet. Abbildung 22 zeigt beispielhaft die MSC-Verteilungen für Ciprofloxacin und Amoxicillin.

---

<sup>7</sup> European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

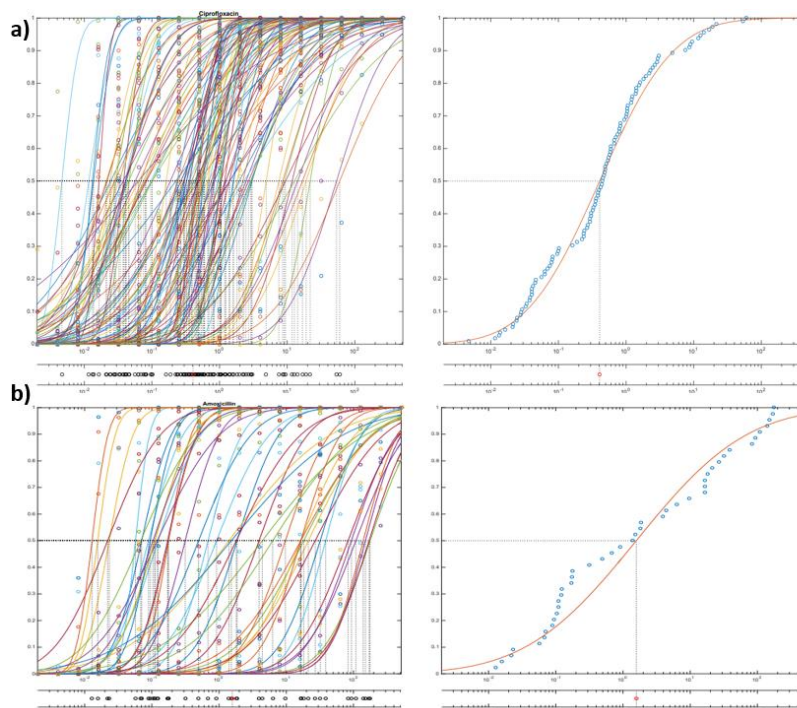


Abbildung 22: Verteilungen der minimalen selektiven Konzentrationen für einzelne Bakterienspezies (links) und über Bakterienspezies hinweg (rechts) für (a) Ciprofloxacin und (b) Amoxicillin

Zur Bestimmung neuer Charakterisierungsfaktoren mussten für die 131 Antibiotika auch FF und XF aus USEtox extrahiert werden. Da nur 18 Antibiotika bereits in der USEtox-Datenbank vorhanden waren, wurden für die restlichen 113 Antibiotika neue fate- und exposure Faktoren berechnet. Dafür müssen eine Reihe von Parametern vorliegen (wie z.B. Henry coefficient, degradation rates in water and soil), die in das USEtox Modell eingegeben werden. Die Parameter für die restlichen Antibiotika wurden aus unterschiedlichen Quellen gesammelt (z.B. PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>), das EPI Suite Programm (<https://www.epa.gov/tsc-screening-tools/epi-suite-estimation-program-interface>) und die Comptox Datenbank (<https://comptox.epa.gov/dashboard>)).

Damit wurde ein neues (vereinfachtes) Charakterisierungsmodell entwickelt, mit dem antibiotikaspezifische „Resistenzpotentiale“ bestimmt werden können und eine neue Wirkungskategorie „Resistenzbildung“ in die Wirkungsabschätzung integriert werden kann. Charakterisierungsfaktoren werden für 131 häufig eingesetzten Antibiotika berechnet und zeitnah publiziert (Emara et al. 2019a).

### 3.3 Arbeitspaket 3: Ökobilanz Fallstudien

#### 3.3.1 Aktueller Stand

Der aktuelle Stand der Fallstudien ist in der folgenden Tabelle zusammengefasst:



Tabelle 9: Aktueller Stand der Fallstudien

| Fallstudie  | Status        | Bemerkung  |
|---|---------------|--|
| LCA von Propylthiouracil (Partner: Anonymisiert)  | Abgeschlossen | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Datenerfassung bei Fallstudienpartner und Modellierung abgeschlossen</li> <li>• Weitere Informationen und Resultate sind in den Kapiteln 3.3.2 und 3.3.3 zusammengefasst</li> <li>•</li> </ul>  |
| EcoNanoCaps (Partner: MJR Pharmjet GmbH/ Fraunhofer Institut für Molekularbiologie und angewandte Ökologie IME) | Abgeschlossen |  |
| LCA von Ibuprofen (Partner: Berlin-Chemie AG)   | Laufend       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Datenerfassung bei Fallstudienpartner abgeschlossen</li> <li>• Datenlücken in der Sachbilanz (z.B. Herstellung der Basischemikalien und Energieverbrauch) werden derzeit adressiert</li> <li>• Modellierung in GaBi begonnen</li> </ul> |
| LCA von Ibuprofen (Partner: BASF)   | Laufend       |  |

Die zwei abgeschlossenen Fallstudien haben sich wesentlich in ihren Zielen und Eigenschaften unterschieden. Beispielsweise handelt es sich bei der Studie zu Propylthiouracil (PTU) um eine produktbezogene Studie, bei der ein etabliertes und am Markt befindliches Arzneimittel modelliert wird. Dabei umfasst das Kernsystem die Wirkstoffsynthese, d.h. die entsprechenden Prozesse fanden beim Fallstudienpartner „in-house“ statt. Ziel der Studie war es, die potentiellen Umweltwirkungen von PTU zu bestimmen, die „Hotspots“ entlang des Lebenswegs von PTU zu analysieren und Möglichkeiten zur Verbesserung des Umweltprofils zu identifizieren (interne Nutzung der Ergebnisse für Prozess-/ Produktoptimierung).

Im Gegensatz dazu ist die Studie zu EcoNanoCaps produkt- und prozessbezogen und beschäftigte sich mit der „Nanonisierung“ von Fenofibrat. Der dabei betrachtete Prozess ist im Labormaßstab und gehört nicht zur Wirkstoffsynthese sondern ist bereits Teil der Galenik (siehe Abbildung 24). Somit stellt die galenische Formulierung das Kernsystem dar, während der komplette Lebensweg von der Rohstoffherstellung über die Wirkstoffsynthese und Galenik bis hin zur Nutzung und End-of-life modelliert worden ist. Das in AP 1.3 neu entwickelte Modell für die Nutzungs- und End-of-life-Phase von Pharmazeutika (siehe Kapitel 3.1.3) wurde in dieser Fallstudie angewandt und getestet. Die EcoNanoCaps Fallstudie ist primär eine „Hotspot-Analyse“, bei der Möglichkeiten zur Verbesserung des Umweltprofils identifiziert werden und direkt in die Prozessentwicklung integriert werden sollen. Des Weiteren wurde eine vereinfachte vergleichende Analyse durchgeführt, bei der Umweltvorteile der Nanopartikel-Formulierung (EcoNanoCaps) gegenüber dem etablierten mikronisierten Produkt (Lepantil Micro) aufgezeigt wurden. Durch die erhöhte Bioverfügbarkeit von Nanopartikeln verringert sich die empfohlene Tagesdosis (engl. Defined daily dose). Damit entstehen zur Behandlung des gleichen Krankheitsbildes geringere Umwelteffekte (weniger Arzneimittelrückstände in der Umwelt). Aufgrund von fehlenden Sachbilanzdaten zur Herstellung des etablierten mikronisierten Produkts wurde jedoch die gleiche Herstellung für beide Produkte angenommen, was die unterschiedlichen Galenikprozesse (Nanonisierung vs. Mikronisierung) vernachlässigt und nur die Änderung in der Tagesdosis (und damit die Stoffeinsparung) sowie Änderungen in der Nutzungsphase

(und damit die veränderte Metabolisierungs- und Ausscheidungsrate) berücksichtigt. Um einen Vergleich zwischen beiden Produkten zu ermöglichen wurde die funktionelle Einheit folgendermaßen definiert: „Behandlung eines durchschnittlichen Patienten mit Hyperlipoproteinämie in Deutschland über 10 Jahre“. Bei einer empfohlenen Tagesdosis von 115 mg (1 Kapsel EcoNanoCaps) entspricht der Referenzfluss 3650 Kapseln oder 419.750 mg Fenofibrat. Anders als bei klassischen Umweltstrategien im Pharmasektor (z.B. Ersetzen umweltschädlicher Lösemittel im Herstellungsprozess) repräsentiert die EcoNanoCaps-Fallstudie einen alternativen Ansatz der „green pharmacy“ und könnte Aufschluss über das Potential solcher Ansätze geben (Umweltvorteile vs. unerwartete Umweltkosten).

Die betrachteten Lebenszyklusphasen für die jeweiligen Fallstudien sind in den folgenden Abbildungen dargestellt:

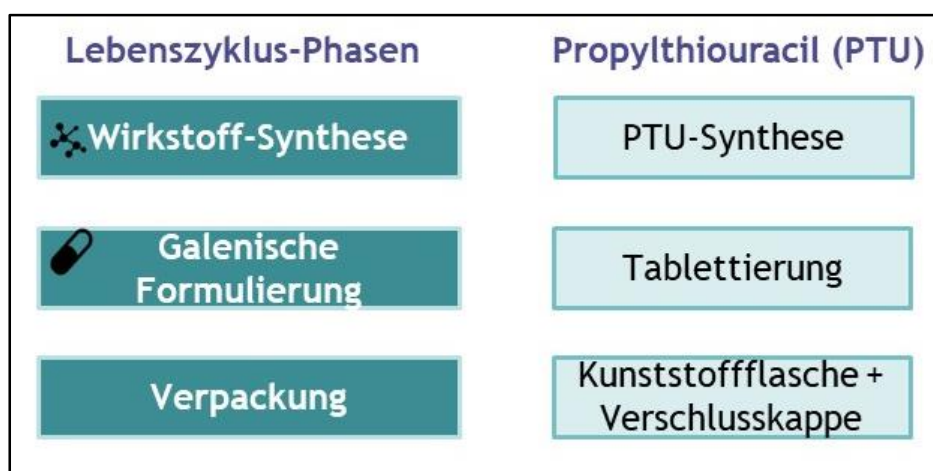


Abbildung 23: Betrachtetes Produktsystem in der Ökobilanzfallstudie von Propylthiouracil

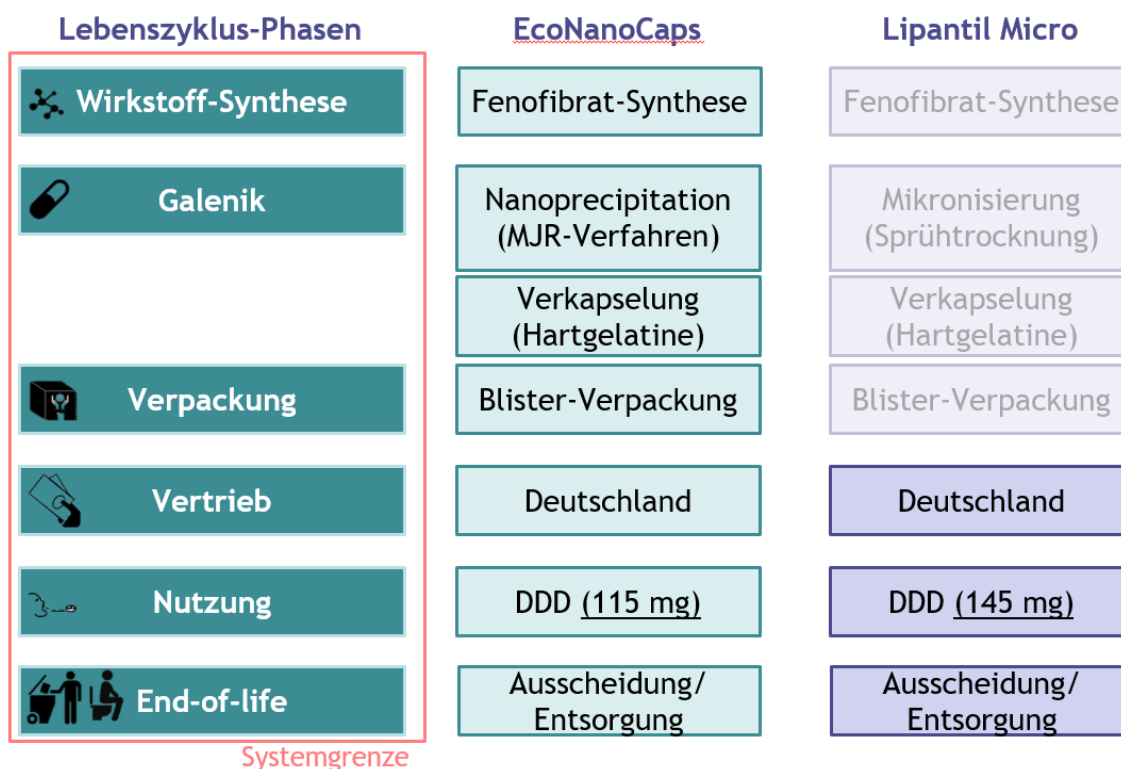


Abbildung 24: Betrachtete Produktsysteme der vergleichenden Ökobilanzfallstudie zwischen dem nanosierten Produkt (EcoNanoCaps) und der etablierten mikronisierten Fenofibrat-Formulierung (Lipantil Micro). Unterschiedliche upstream Prozesse wurden nicht betrachtet und die gleiche Wirkstoffproduktion sowie galenische Formulierung für beide Produkte angenommen.

### 3.3.2 Datenerfassung

Zur Erfassung der Sachbilanzdaten wurde ein Datentemplate erstellt und den Fallstudienpartnern übermittelt, in dem alle relevanten In- und Outputs über den gesamten Lebenszyklus der betrachteten pharmazeutischen Produkte eingetragen und zur weiteren Modellierung aufbereitet werden (Anforderungen nach ISO 14044 zur „Datenerhebung“ wurden berücksichtigt). Das Datentemplate (siehe Anhang 6.6) umfasste folgende Informationen:

- Produktsystem: Beschreibung des Produktsystems und Darstellung mithilfe eines Fließbildes; Ausweisung des Kernsystems
- Produktsteckbrief: Allgemeine Informationen wie bspw. Handelsname, Packungsgröße, galenische Formulierung, ATC-Code und Wirkstoffkonzentration
- Wirkstoffproduktion: Inputs (Substrate, Reagenzien, Lösemittel, Katalysatoren, sonst. Hilfsstoffe, Betriebsstoffe, Infrastruktur, Energieinput) und Outputs ((Neben-)Produkte, Abfälle, Abwasser, Emissionen); Angaben zu Transport
- Galenische Formulierung: Inputs (Wirkstoff, Lösemittel, Katalysatoren, sonst. Hilfsstoffe, Betriebsstoffe, Infrastruktur, Energieinput) und Outputs ((Neben-)Produkte, Abfälle, Abwasser, Emissionen); Angaben zu Transport
- Verpackung:

Inputs (Stoffliche Inputs, Betriebsstoffe, Infrastruktur, Energieinput) und Outputs ((Neben-)Produkte, Abfälle, Abwasser, Emissionen); Angaben zu Transport

- Lagerung und Vertrieb:  
Absatzmarkt und -mengen, Lagerhinweise/-temperatur, Angaben zu Transport
- Nutzung und EoL:  
Anwendungsgebiet, definierte Tagesdosis, Behandlungsdauer, Angaben zu Lagerung und Entsorgung, pharmakokinetische Daten (z.B. Ausscheidungs- und Absorptionsrate, Metabolisierungsrate und Metaboliten), chemisch-physikalischen Eigenschaften (z.B. Molmasse, Dampfdruck, Henry-Koeffizient etc.)

Der umfassendste und zeitintensivste Schritt stellt die Sachbilanzierung da. Für Prozesse des Kernsystems, d.h. Prozesse, die direkt durch den Fallstudienpartner beeinflusst werden können, wurde das Datentemplate genutzt, um Primärdaten zu sammeln. Für die Herstellung der Basischemikalien und die Modellierung anderer Hintergrundprozesse (upstream und „downstream“) wurden hingegen in der Regel Sekundärdaten verwendet.

Sekundärdaten für vorgelagerte (upstream) Prozesse zur Produktion (cradle-to-gate) wurden folgendermaßen erfasst:

- Vorhandene Datensätze aus Ökobilanz-Datenbanken (GaBi und ecoinvent) identifizieren und verwenden
- Bei nicht vorhandenen Datensätzen werden für eingesetzten Chemikalien „chemical trees“ aufgebaut („Retrosynthese“). Dabei werden Synthesewege von Einsatzchemikalien durch Literaturrecherche „rekonstruiert“. Datenquellen hierfür umfassten u.a.:
  - Patente
  - Scifinder
  - Römpp Enzyklopädie
  - Experteninterviews

Die eingesetzten Mengen an Chemikalien für die im „chemical tree“ einer Substanz aufgefassten Syntheseschritte werden anschließend über die Stöchiometrie berechnet. Mengen von Hilfs-/Betriebsstoffen, die nicht direkt an der Reaktion beteiligt sind (z.B. Katalysatoren) sowie der Energiebedarf in den Vorketten, Emissionen und Abfälle müssen jedoch anderweitig erhoben werden. Hierfür wurden, sofern möglich, bestehende Ansätze (z.B. (Hischier et al. 2005)) verwendet, welche eine Abschätzung entsprechender Sachbilanzdaten ermöglichen. Diese Ansätze wurden auch in den Ökobilanzstandard integriert, um den Anwendern Möglichkeiten aufzuzeigen, Datenlücken zu schließen. Es wurden außerdem unterschiedliche Software-Lösungen wie das „FineChem tool“ oder „ASPEN Plus“ zur Bestimmung des Energieverbrauchs in „background-Prozessen“ untersucht. Diese wurden allerdings aufgrund ihrer Zielstellung<sup>8</sup> oder Komplexität im Rahmen der Fallstudien nicht verwendet.

Für nachgelagerte („downstream“) Prozesse (d.h. Vertrieb, Nutzung und Entsorgung;) im Rahmen der EcoNanoCaps-Studie wurden ebenfalls hauptsächlich Sekundärdaten verwendet. Da das Produkt nur im Labormaßstab produziert worden ist, wurde zunächst für die Vertriebsphase die Annahme getroffen, dass das Produkt in Deutschland vertrieben wird und wie Lipantil Micro in Frankreich produziert wird. Es wurden außerdem Default-Werte für die

<sup>8</sup> z.B. liefert das FineChem-Tool Wirkungsabschätzungsergebnisse und keine Sachbilanzdaten

Modellierung von Transportwegen von organischen Chemikalien hinzugezogen, die in der PKR zusammengefasst sind. Die qualitative und quantitative Darstellung der Nutzung und Entsorgung ist Bestandteil des AP 1.3 und wurde bereits in Kapitel 3.1.3 beschrieben. Metabolisierungs- und Ausscheidungsdaten für das nanosierte Fenofibrat sowie für das Vergleichsprodukt wurden vom Fallstudienpartner zur Verfügung gestellt. Weitere Parameter, die bei der Modellierung der Nutzungs- und EoL-Phase gemäß PKR benötigt werden (z.B. der „Octanol-water partition coefficient“ oder „Henry coefficient“) wurden für Fenofibrat sowie für sein Metabolit „Fenofibrinsäure“ aus verschiedenen Quellen (z.B. PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>), das EPI Suite Programm (<https://www.epa.gov/tsc-screening-tools/epi-suite-program-interface>) und die Comptox Datenbank (<https://comptox.epa.gov/dashboard>)) zusammengetragen.

Die Modellierung der beiden Fallstudien erfolgte im 2. Projektjahr auf Basis des bereits erstellten Ökobilanzstandards und mit Hilfe der Ökobilanzsoftware GaBi. Die finalen Ergebnisse (inklusive der Nutzungs- und Entsorgungsphase) sind im Folgenden zusammengefasst.

### 3.3.3 Resultate der Fallstudien

Die Wirkungsabschätzung erfolgte mit einer kommerziellen Ökobilanzsoftware (GaBi) auf Basis der Sachbilanzierung, die gemäß Kapitel 3.3.2 für beide Fallstudien durchgeführt wurde. Um die Geschäftsgeheimnisse der Fallstudienpartner zu wahren, wurden Namen, Materialien und Flüsse teilweise anonymisiert.

#### 3.3.3.1 *Thiouracil Tablets*

Für die Wirkungsabschätzung wurden die Charakterisierungsmodelle, Wirkungskategorien und -indikatoren genutzt, die in der PKR als vorläufiges Indikatorenset zur Verfügung gestellt wurden (siehe Kapitel 3.2.2):

- Klimawandel [Global Warming Potential, GWP]
- Humantoxizität (kanzerogener Effekt, andere Erkrankungen)
- Ökotoxizität (Süßwasser)
- Abiotischer Ressourcenverbrauch [unterteilt in Abiotic Depletion Potential ADP-fossil und ADP-minerals]

Die Ergebnisse für die jeweiligen Wirkungskategorien und Lebenswegabschnitte (API-Produktion, Galenische Formulierung und Verpackung) sind im Folgenden grafisch dargestellt:

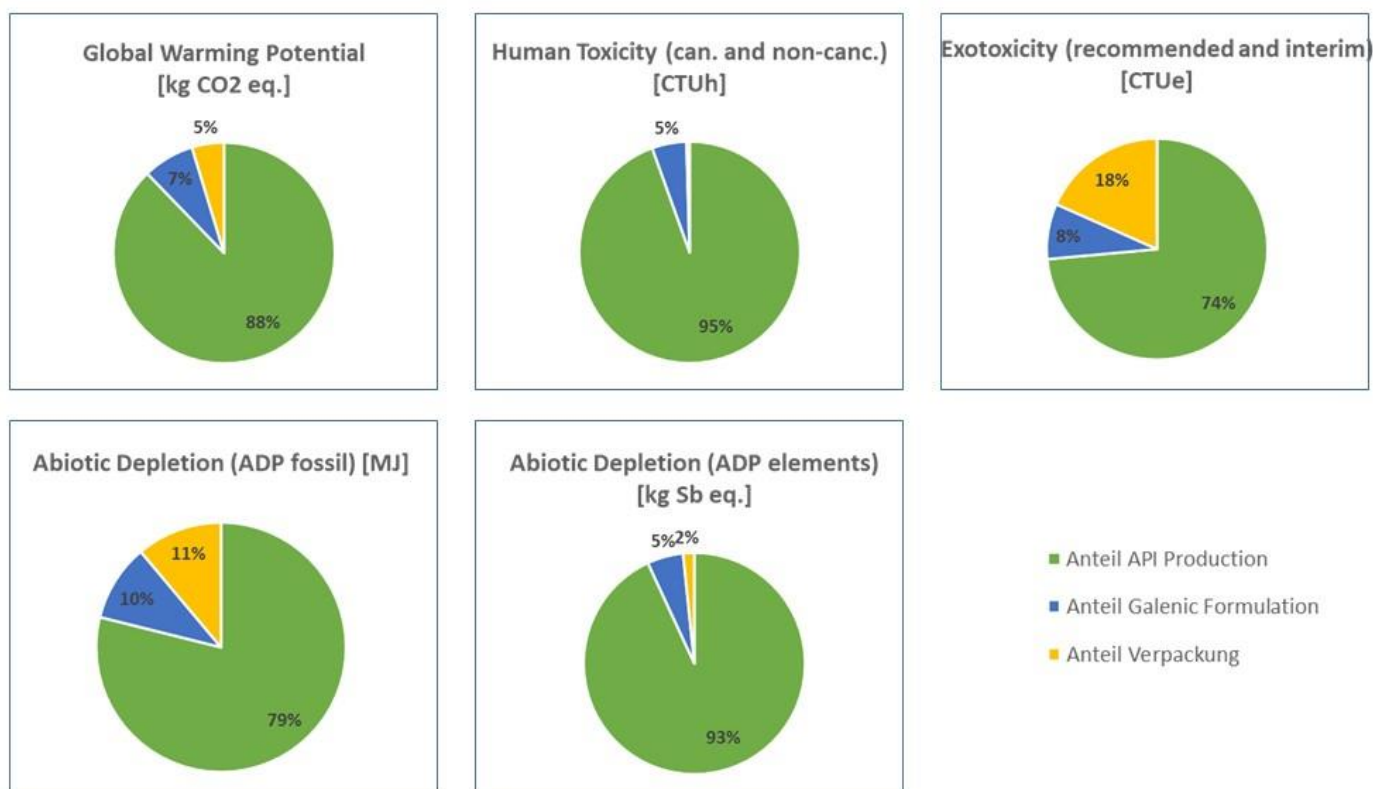


Abbildung 25: Prozentualer Anteil von API Produktion, Galenischer Formulierung und Verpackung an den Wirkungskategorieergebnissen

Es ist festzustellen, dass die Wirkstoffsynthese in allen betrachteten Wirkungskategorien den Großteil der Auswirkungen verursacht, während Galenische Formulierung und Verpackung nur einen geringen Beitrag zu den einzelnen Wirkungen leisten. Dies kann durch die Komplexität der Wirkstoffsynthese sowie der Vielzahl an eingesetzten Chemikalien begründet werden. Allerdings ist auch die Datenverfügbarkeit zu berücksichtigen. Während für das Kernsystem (API-Produktion) zahlreiche, detaillierte Primärdaten vorlagen, mussten die Hintergrundprozesse (Galenische Formulierung und Verpackung) mit aggregierten Datensätzen und Abschätzungsmodellen quantifiziert werden, was möglicherweise zu einer Unterschätzung dieser Prozesse geführt hat.

Um Optimierungspotentiale innerhalb der Wirkstoffproduktion zu identifizieren, wurden diese Prozesse einer weiteren Analyse unterzogen. Dabei wurden alle Prozesse innerhalb der Wirkstoffproduktion berücksichtigt und anhand der o.g. Wirkungskategorien bewertet. Die Ergebnisse sind im folgenden Diagramm dargestellt:

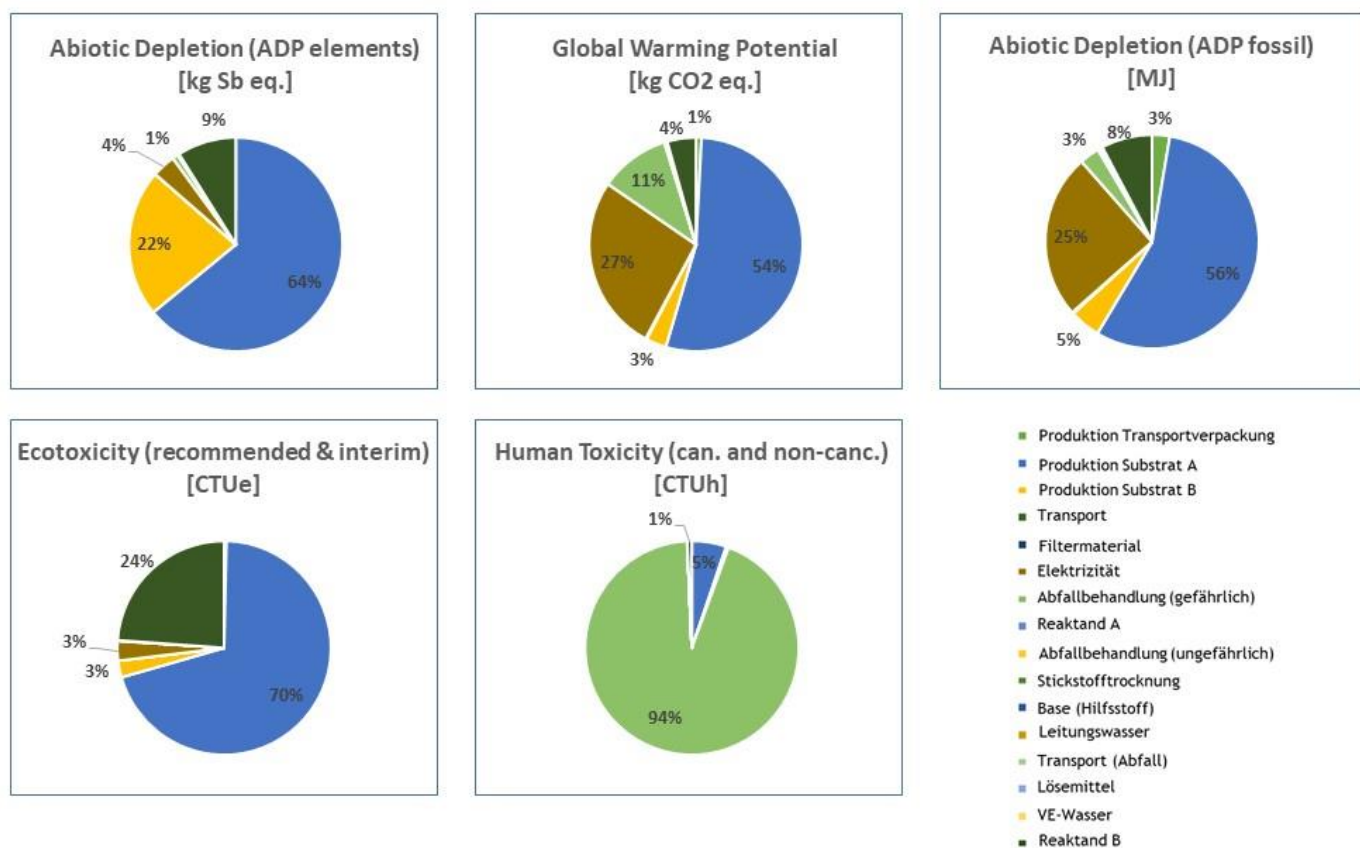


Abbildung 26: Beiträge der einzelnen Prozesse/Flüsse zu den Wirkungskategorien im Rahmen der Wirkstoffherstellung

Innerhalb der API-Herstellung stellen die Herstellung der Substrate A und B (anonymisiert) sowie des Reaktanden B, die Bereitstellung der Elektrizität und die Entsorgung gefährlicher Abfälle die Hot Spots über die betrachteten Wirkungskategorien dar. Der Einsatz von Lösemitteln, Transporte, sowie die Entsorgung ungefährlicher Abfälle sind hingegen vergleichsweise vernachlässigbar gering.

Um die Signifikanz der einzelnen Parameter festzustellen, wurde die Beiträge zu den Wirkungskategorien im Rahmen einer vereinfachten Sensitivitätsanalyse betrachtet. Die wichtigsten Aussagen sind im Folgenden zusammengefasst. Die Reduktionsszenarien basierten dabei auf Einschätzungen der Fallstudienpartner zu möglichen Reduktionspotentialen:

Tabelle 10: Resultate aus der vereinfachten Sensitivitätsanalyse

| Prozessparameter/-änderung  | Änderung des Indikatorergebnisses  |
|---|--|
| Einsatz von Ökostrom  | Reduzierung des GWPs um 26%  |
| Reduzierung des entstehenden gefährlichen Abfalls um 50%          | Reduzierung des Humantox.-Potentials um 47%                              |
| Reduzierung des Lösemittels zur Herstellung von Substrat A um 33% | Senkung des GWPs um 13%, ADPelements um 14% und Ökotox-Potentials um 10% |



### 3.3.3.2 EcoNanoCaps

Auch hier wurden für die Wirkungsabschätzung die Charakterisierungsmodelle und Wirkungskategorien genutzt, die in der PKR als vorläufiges Indikatorenset empfohlen sind (siehe Kapitel 3.2.2):

- Klimawandel [Global Warming Potential, GWP]
- Humantoxizität (kanzerogener Effekt, andere Erkrankungen)
- Ökotoxizität (Süßwasser)
- Abiotischer Ressourcenverbrauch [unterteilt in Abiotic Depletion Potential ADP-fossil und ADP-minerals]

Die Ergebnisse für die jeweiligen Wirkungskategorien und Lebenswegabschnitte (API-Produktion, Galenische Formulierung, Verpackung und Nutzungs- und EoL-Phase) pro funktionelle Einheit sind in Abbildung 27 grafisch dargestellt.

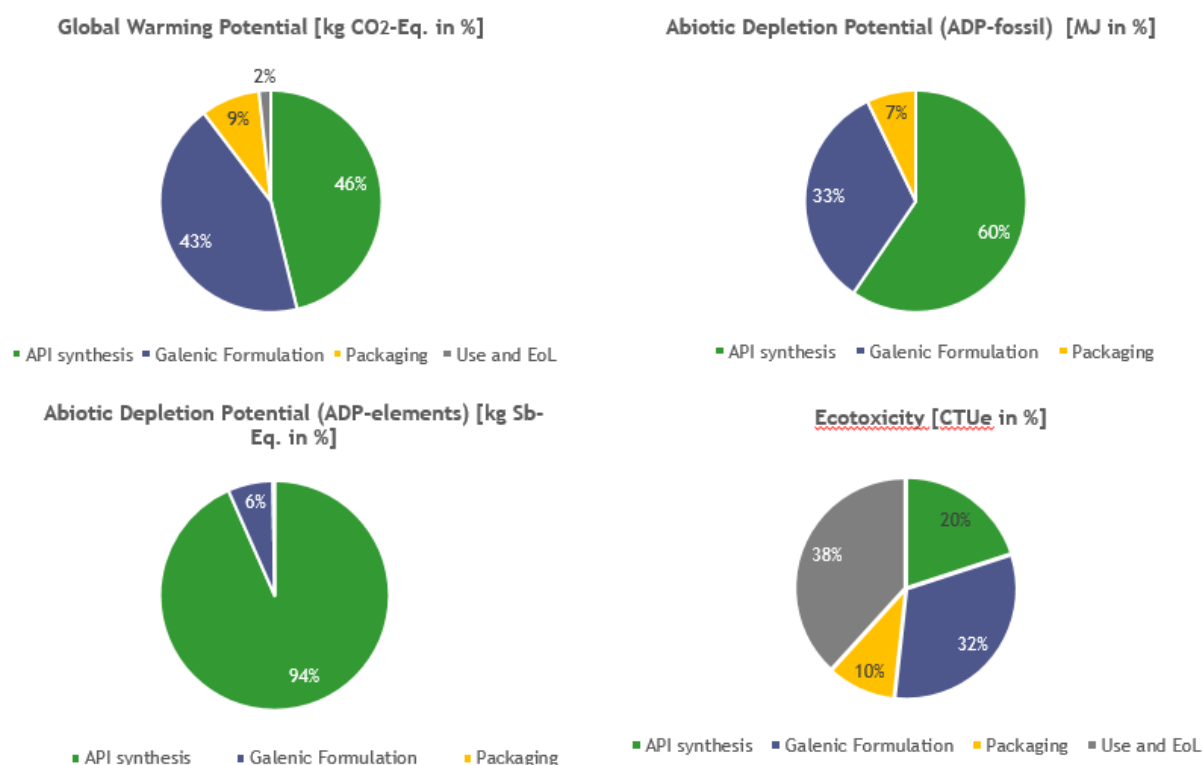


Abbildung 27: Prozentualer Anteil von API Produktion, Galenischer Formulierung, Verpackung und Nutzungs- und End-of-Life an den Wirkungskategorieergebnissen

Die galenische Formulierung beinhaltet den Nanonisierungsprozess sowie die Herstellung der Kapselschale und die Kapselfüllung. Die Nutzungs- und End-of-Life-Phase beinhaltet zum einen den Vertrieb (Transport zum Patienten), die Entsorgung der Verpackung sowie positive „Credits“ für die Verbrennung der Verpackung und Erzeugung von Energie aus der Abfallverbrennungsanlage. Zum anderen umfasste die Nutzungs- und EoL-Phase die Emissionen von Fenofibrat und Fenofibrinsäure (Metabolit), die durch die Ausscheidung über Kläranlagen in die Umwelt gelangen und einen öko- und humantoxischen Effekt in der Umwelt hervorrufen können. Aufgrund der „Credits“ bei der Nutzungs- und EoL-Phase war



diese in den Wirkungskategorien „ADP-fossil“ und „ADP-elements“ mit negativen Auswirkungen assoziiert, weswegen sie in Abbildung 31 nicht abgebildet ist (d.h. Wirkstoffsynthese + Galenik + Verpackung = 100%). Während die Wirkstoffsynthese und Galenik ähnliche Beiträge zu den Wirkungskategorien GWP und „ADP-fossil“ leisten, dominiert die Wirkstoffsynthese das Ergebnis in der Kategorie „ADP-elements“. Der größte Beitrag hierzu ist auf den Einsatz von isopropyl- 2.-bromo-isobutyrate in der Wirkstoffsynthese zurückzuführen. Die Bromproduktion zu Beginn der Lieferkette von isopropyl- 2.-bromo-isobutyrate führt zu einem signifikanten Ressourcenverbrauch. Interessant ist der Beitrag der Nutzungs- und EoL-Phase zur Wirkungskategorie „Ökotoxizität“, da hier zum ersten Mal in „Pharm-LCAs“ die Wirkstoff- und Metabolitemissionen modelliert und deren Effekt auf die Umwelt quantifiziert wurden. Trotz „Credits“ durch die Verbrennung der Verpackung, leistet die Nutzungs- und EoL-Phase den größten Beitrag zur Ökotoxizität des gesamten Systems (38%), mehr als der Chemikalieneinsatz bei der Wirkstoffsynthese und der Galenik. Dies veranschaulicht die Relevanz von Wirkstoffemissionen bei der Betrachtung von Umweltauswirkungen durch Pharmazeutika. Es bestätigt außerdem die Notwendigkeit, solche Emissionen in zukünftigen Pharm-LCAs zu berücksichtigen. Die negativen Auswirkungen der API-Emissionen während der Nutzungsphase werden durch die Wirkungskategorie „Humantoxizität“ noch deutlicher. Hier leistete die Nutzungsphase den weitaus größten Beitrag (>99%) zum humantoxischen Effekt des gesamten Lebenswegs. Abbildung 28 zeigt die absoluten Wirkungsabschätzungsergebnisse der einzelnen Lebenszyklusphasen als Balkendiagramm. Das Humantoxizitätspotential, welches durch die Nutzungs- und EoL-Phase (und hier hauptsächlich durch die API-Emissionen) verursacht wird, liegt 3-4 Größenordnungen über dem Potential anderer Lebenszyklusphasen.

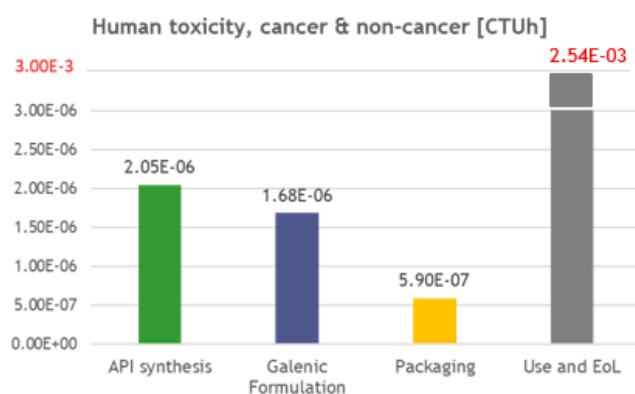


Abbildung 28: Absolute Wirkungsabschätzungsergebnisse der Wirkungskategorie „Humantoxizität“ in den einzelnen Lebenszyklusphasen von EcoNanoCaps

Um Optimierungspotentiale innerhalb der Galenik (das Kernsystem) zu identifizieren, wurden diese Prozesse einer weiteren Analyse („Contribution Analysis“) unterzogen. Die Ergebnisse sind in [Abbildung 29](#) dargestellt. Wie aus den Ergebnissen ersichtlich ist spielen einige Einsatzchemikalien die größte Rolle bei den meisten Wirkungen. Substrat A wird zum einen für den Nanonisierungsprozess benutzt aber auch für die Reinigung der eingesetzten Maschinen. Da beide gemeinsam in allen Kategorien außer ADP-fossils den größten Beitrag leisten, könnte die Verwendung einer anderen Chemikalie zumindest für die Reinigung eine wesentliche Verbesserung des Umweltprofils bedeuten. Des Weiteren spielt die Herstellung der Kapselschale und das Füllen („Encapsulation“) eine wichtige Rolle. Der Beitrag der Verkapselung zum Ressourcenverbrauch (ADP-elements) ist auf die Einsatzchemikalie

Erythrosine, die bei der Herstellung der Kapselschale verwendet wird, zurückzuführen. Die Beiträge zum GWP und dem fossilen Ressourcenverbrauch (ADP-fossil) sind primär auf die Gelatineherstellung, welche ebenfalls in die Kapselherstellung eingesetzt wird, zurückzuführen. Eine Änderung der Darreichungsform (z.B. Tablette) wäre hier denkbar (wenn dabei die Produktqualität nicht beeinflusst wird). Man müsste jedoch beide Darreichungsformen modellieren und die Umwelteffekte vergleichen.

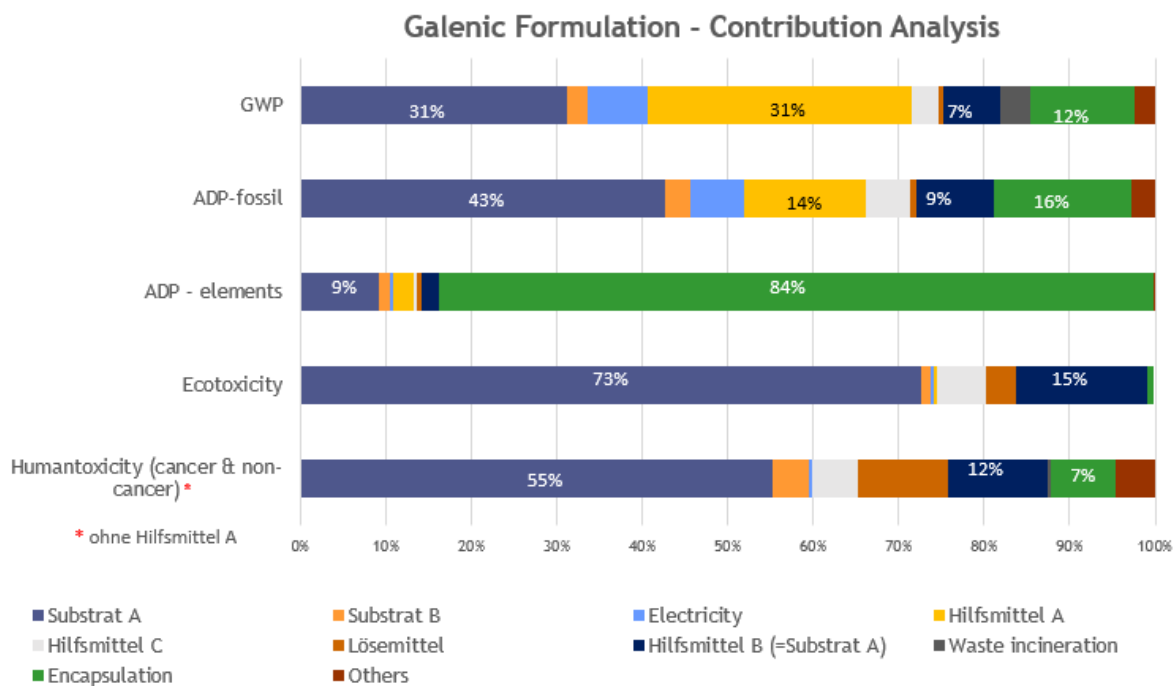


Abbildung 29: Beiträge der einzelnen Prozesse/Flüsse der Galenik zu den Wirkungskategorien. Unter „Others“ wurden Wasser für die Reaktion und für die Reinigung, der Transport, die Abwasserbehandlung und zwei weitere Betriebsmittel zusammengefasst.

Wie bereits erwähnt, wurde noch eine vereinfachte vergleichende Analyse durchgeführt, bei der Umweltvorteile der Nanopartikel-Formulierung (EcoNanoCaps) gegenüber dem etablierten mikronisierten Produkt („Lipantil Micro“) aufgezeigt wurden. Ergebnisse des Vergleichs sind im Folgenden dargestellt:

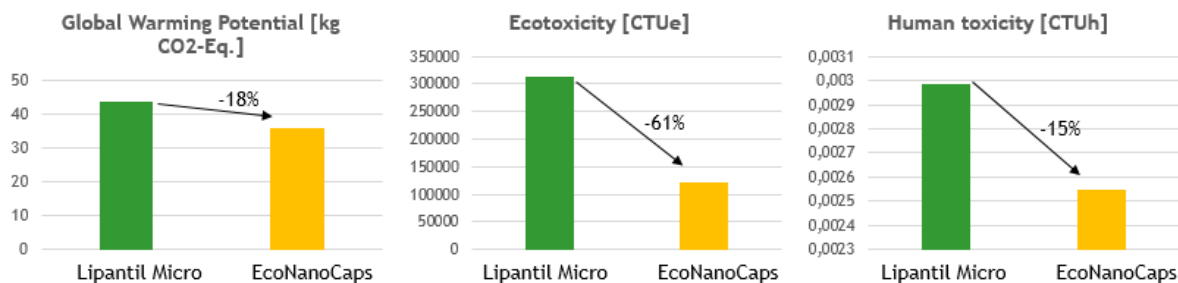


Abbildung 30: Vergleich der Wirkungsabschätzungsergebnisse in ausgewählten Kategorien zwischen der „Nano-Formulierung“ (EcoNanoCaps) und dem mikronisierten Produkt (Lipantil Micro)

Da die gleichen Prozesse „upstream“ (Wirkstoffherstellung und Galenik) bei beiden Produkten angenommen worden sind (was jedoch nicht der Realität entspricht) sind die Ergebnisse des Vergleichs mit Vorsicht zu interpretieren. Die Effekte des Vergleichsprodukts

bzw. die Umweltvorteile von EcoNanoCaps könnten also gegebenenfalls leicht überschätzt oder unterschätzt sein. Durch die vereinfachte Analyse wurde lediglich der Unterschied in der Tagesdosis – 145 mg vs. 115 mg (und damit die Wirkstoffeinsparung) – modelliert sowie die Unterschiede in der Pharmakokinetik der beiden Produkte, die letztendlich zu einer Veränderung der Wirkstoffemissionen in die Umwelt während der Nutzungsphase führen.

### 3.4 Arbeitspaket 4: Ökobilanzstandards

Die Ergebnisse aus Arbeitspaket 4 sind im Folgenden dargestellt. Weiterführende Informationen zur Vorgehensweise sowie zu den methodischen Festlegungen sind außerdem in (Siegert et al. 2019) dargestellt.

#### 3.4.1 AP 4.1 Auswahl eines Standardisierungssystems

Produktkategorieregeln wurden als geeignetes Standardisierungssystem im Rahmen der Entwicklung eines Ökobilanzstandards für pharmazeutische Produkte und Herstellungsverfahren festgelegt (vgl. Kapitel 2.4.1).

#### 3.4.2 AP 4.2 Erstellung des Ökobilanz Branchenstandards

Ergänzend zu der in Tabelle 2 dargestellten Auswertung bestehender Pharma-LCAs wurden die im Anhang 6.4 aufgeführten Dokumente unter Berücksichtigung der in Kapitel 2.4.2 genannten Kriterien ausgewertet und miteinander verglichen. Darüber hinaus wurden die folgenden strukturellen und methodischen Festlegungen mit dem Begleitkreis diskutiert und anschließend definiert.

##### 3.4.2.1 Struktur der PKR

Die generelle Struktur der PKR umfasst die Elemente des Ziels und Untersuchungsrahmens nach (ISO 14044 2006) sowie PKR spezifische Informationen nach GPCRD (2013). Die Struktur ist in der folgenden Tabelle dargestellt:

Tabelle 11: Struktur des PKR Entwurfs für pharmazeutische Produkte und Prozesse

| Inhalt  |
|---|
| 1. Allgemeine Informationen (z.B. zeitliche und geographische Gültigkeit, Konformität mit Standards, Produktkategorie und -klassifizierung)                       |
| 2. PCR Review und Hintergrundinformationen (z.B. existierende PKR für dieselbe Produktkategorie, zugrundeliegende Ökobilanzstudien)                               |
| 3. Ziel und Untersuchungsrahmen (z.B. Ziel der Studie, funktionelle Einheit, Content declaration, Beschreibung des Produktsystems, allgemeine Datenanforderungen) |
| 4. Sachbilanz (z.B. Anforderungen an Primär- und Sekundärdaten, Spezifikationen bzgl. der Modellierung der Nutzungs- und End-of-Life-Phase, Allokationsmethoden)  |
| 5. Wirkungsabschätzung (z.B. Festlegung der Wirkungskategorien und Abschätzungsmethoden)  |

|   |
|---|
| 6. Ergebnisse und Interpretation (z.B. Beschreibung und Interpretation der Resultate) |
| 7. Zusätzliche Umweltinformationen (z.B. Nebenwirkungen)                              |

Des Weiteren beinhaltet der Anhang des Dokuments eine Übersicht zu allen Dokumenten, die für die Entwicklung der PKR genutzt wurden, eine Matrix, um die Konformität der PKR mit bestehenden Normen und anderen Publikationen darzustellen sowie das Datenblatt zur Erhebung der Sachbilanzdaten.

### 3.4.2.2 Granularität, Produktkategorie und Klassifizierung der PKR

Basierend auf der Auswertung der Literaturrecherche sowie dem Expertenwissen aus den Begleitkreistreffen wurden mögliche Produktkategorien definiert. Als Produktkategorie wird dabei eine Gruppe von Produkten bezeichnet, die eine äquivalente Funktion erfüllen. Demnach sollte die Indikation und somit der eigentliche Nutzen (in der Ökobilanz ausgedrückt durch die Funktionelle Einheit) eines Wirkstoffs bzw. Präparates (z.B. Entzündungshemmer) bei der Auswahl der Produktkategorie berücksichtigt werden. Spezifika wie Nebenwirkungen oder (Un-)Verträglichkeit sollten bei der Definition der funktionellen Einheit nicht berücksichtigt werden. Da sie aber relevant sind, enthält die PKR einen entsprechenden Verweis dazu, dass sie, zusätzlich zu den Ökobilanzergebnissen, als zusätzliche Umweltinformationen ausgewiesen werden sollten.

Ein weiterer essentieller Bestandteil der Entwicklung des Ökobilanz Branchenstandards ist außerdem die Frage nach der Detailtiefe der Produktkategorieregeln („Granularität“). Hierbei kann grundsätzlich eine Unterteilung nach horizontalen (allgemeingültigen) und vertikalen (spezifischen) Produktkategorieregeln erfolgen. Dieses Vorgehen ist in der folgenden Abbildung schematisch dargestellt:

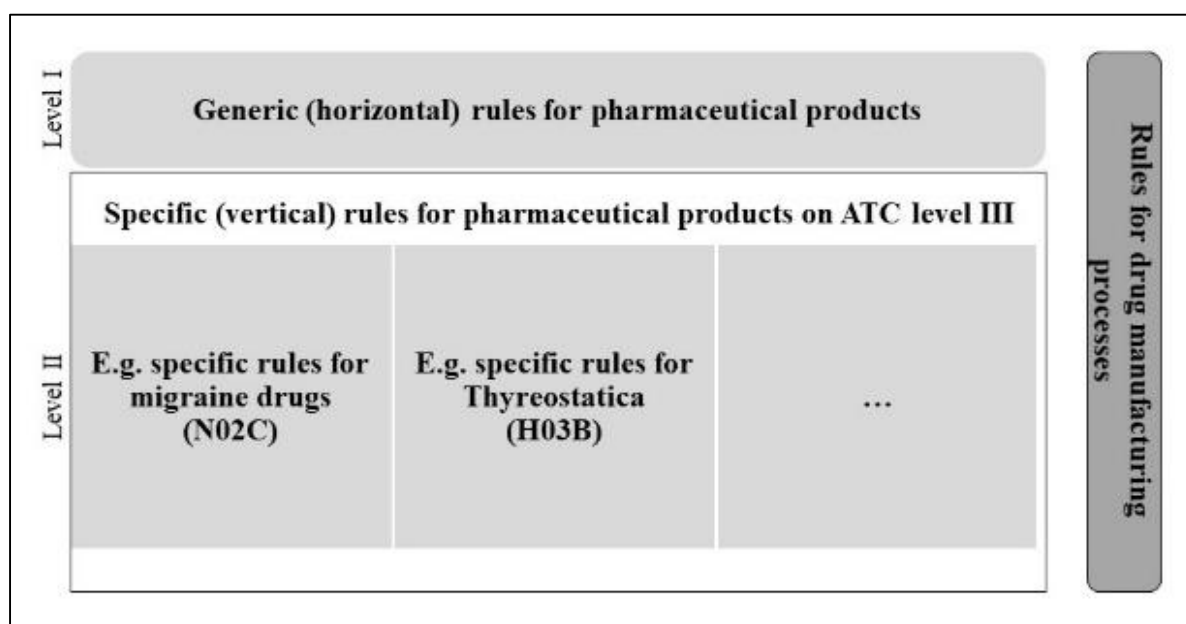


Abbildung 31: Granularität der PKR: Horizontale und vertikale Regeln

Vorteile allgemein gültiger (horizontaler) PKR liegen in der breiten Anwendungsmöglichkeit der Regeln für verschiedene Wirkstoff- und Arzneimittelklassen. Für ein breites Feld an

Pharmazeutika wurden damit harmonisierte -wenn auch teilweise nicht sehr spezifische- Vorgaben zur Erstellung einer Ökobilanz gemacht. Ergänzend zu allgemein gültigen Regeln sollten daher zusätzlich spezifische (vertikale) Regeln für Produkte entwickelt werden. Die PKR enthält entsprechende Hinweise, wenn spezifische Festlegungen für eine bestimmte Arzneimittelgruppe als notwendig erachtet werden.

Im Rahmen der PKR-Entwicklung wurde beschlossen, dass Produktkategorieregeln für einzelne Wirkstoffe oder Präparate aufgrund der Vielzahl der Wirkstoffe und Präparate nicht zielführend sind. Es wurde daher entschieden, die Granularität auf 2 Ebenen zu definieren:

- Level 1: Generische („horizontale“) Regeln für alle Humanarzneimittel gemäß der Definition durch die European Union (EC 2001). Eine Klassifizierung erfolgt durch das Central Product Classification System der Vereinten Nationen (Subdivision 3526: Medikamente für therapeutische oder prophylaktische Zwecke) (UN 2015). Dieses Schema wird bereits in bestehenden PKR zur Klassifizierung unterschiedlicher Produktkategorien verwendet. Allerdings wird hier keine Aussage über den therapeutischen Nutzen des Produkts getroffen oder spezifiziert, ob es sich um ein Humanarzneimittel oder Produkt aus der Veterinärmedizin handelt. Daher ist es notwendig, die Produktkategorie zu spezifizieren und Unterkategorien anhand der therapeutischen Funktion der dazugehörigen Produkte zu definieren.
- Level 2: Spezifische („vertikale“) Regeln für Wirkstoffe innerhalb etablierter Wirkstoffgruppen. Diese Gruppen basieren auf der ATC-DDD<sup>9</sup>-Klassifizierung der Weltgesundheitsorganisation (WHO). Diese Regeln können insbesondere bei dem Vergleich verschiedener Wirkstoffe auf Basis ihrer pharmazeutischen Wirkung genutzt werden. Das Klassifizierungsschema wird bereits durch die WHO genutzt, um Wirkstoffe anhand ihrer therapeutischen und chemischen Eigenschaften eindeutig zu definieren (Fricke et al. 2016).  
Es wurde entschieden, die 3. Gliederungsebene des ATC Klassifizierungssystems für die Definition pharmazeutischer Unterkategorien zu verwenden, da bis zu dieser Ebene eine Aussage zum therapeutischen Nutzen des Wirkstoffs getroffen werden. Die 4. und 5. Gliederungsebenen hingegen beschreiben chemische Eigenschaften.

Die Unterteilung in prozess- und produktbezogene PKR stellte den ersten Entwurf der Unterteilung eines möglichen Ökobilanzstandards dar. Dieses Vorgehen wurde im weiteren Projektverlauf hinsichtlich seiner Praktikabilität diskutiert und beschlossen, dass keine eigenen Regeln auf Prozessebene erstellt werden, da eine eigene Produktkategorie „Pharmazeutische Herstellungsprozesse“ zu feingranular wäre. Um die Modellierung verschiedener Herstellungsprozesse allerdings zu erleichtern, wurden prozessspezifische Regeln ergänzt und in der PKR entsprechend darauf hingewiesen. Somit wurde keine eigene PKR für Prozesse erstellt, sondern methodische Spezifikationen für Prozesse in die PKR auf Produktebene integriert.

---

<sup>9</sup> ATC-DDD (engl. Anatomic Therapeutic Chemical-Defined Daily Dose)

### 3.4.2.3 Methodische Anforderungen

Für bestimmte methodische Anforderungen wurden Regeln aus bestehenden Standards (z.B. ISO 14044) übernommen. Allerdings war es notwendig, diese um pharmaspezifische Regeln zu ergänzen. Diese Regeln sind im Folgenden tabellarisch zusammengefasst.

Tabelle 12: Pharmaspezifische methodische Anforderungen

| Methodische Anforderung         | Beschreibung  |
|---------------------------------|---|
| Produktsystem und Systemgrenzen | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Für Studien auf Produktebene müssen cradle to gate-Studien durchgeführt werden</li> <li>▪ Für Studien auf Prozesseben können cradle to gate-Studien erstellt werden<br/>Dabei müssen die Systemgrenzen gemäß Abbildung 12 eindeutig definiert werden</li> <li>▪ Die Verwendung von Abschneidekriterien sollte generell vermieden werden</li> </ul>   |
| Funktionelle Einheit (FE)       | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Auf Produktebene muss die FE effekt-basiert definiert werden, d.h. als die Behandlung eines (oder mehrerer) Patienten (Erwachsener oder Kind) in einer bestimmten Region mit einer definierten Krankheit<sup>10</sup> über eine vordefinierte Behandlungszeit</li> <li>▪ Auf Prozessebene (und in Ausnahmefällen auch auf Produktebene) muss die FE massen-basiert definiert werden, d.h. als die Produktion von X kg Wirkstoff (oder X definierten Tagesdosen)</li> </ul>   |
| Nutzungs- und End of life-Phase | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Auf Produktebene müssen Vertrieb, Nutzung und End-of-Life berücksichtigt werden. Dies umfasst z.B. den Transport zu Vertriebszentren, Apotheken und Krankenhäusern, die Einnahme durch den Patienten (sowie Zubehör, das zur Verabreichung benötigt wird), die Ausscheidung des Wirkstoffs, die Abwasserbehandlung, die Behandlung der Rückstände, die Entsorgung von Verpackungen und nicht verwendeten Medikamenten sowie sämtliche Emissionen in die Umwelt, die mit diesen Prozessen verbunden sind. Ein entsprechendes Modell wurde für die Anwender entwickelt und bereitgestellt.</li> <li>▪ Zur Modellierung können durchschnittliche Daten (z.B. zu Metabolisierungs- und Ausscheidungsraten) verwendet werden</li> <li>▪ Die Berechnung erfolgt anhand verschiedener Szenarien. Die Definition dieser Szenarien hängt dabei von verschiedenen Parametern (z.B. Wirkstoff und definierte Tagesdosis, Behandlungszeit, und Nutzerverhalten) ab</li> <li>▪ Auf Prozessebene können Vertrieb, Nutzung und End-of-Life vernachlässigt werden</li> </ul> |
| Wirkungsabschätzung             | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Auf Produkt- und Prozessebene müssen mindestens die folgenden Wirkungskategorien berücksichtigt werden:</li> </ul>   |

<sup>10</sup> Die Spezifikation der Krankheit muss dabei die spezifische Produktkategorie (d.h. das 3. ATC Level) widerspiegeln

|                                 |  |
|---------------------------------|--|
|                                 | Klimawandel, Humantoxizität, Ökotoxizität, Ressourcenverknappung<br>▪ Darüber hinaus müssen pharma-spezifische Wirkungen auf Produktebene berücksichtigt werden, sofern Wirkungsabschätzungsmodelle für diese existieren (sofern keine Modelle existieren, müssen sie qualitativ als zusätzliche Umweltinformation aufgeführt werden)            |
| Zusätzliche Umweltinformationen | Auf Produktebene sollen die folgenden zusätzlichen Umweltinformationen zur Verfügung gestellt werden, : Nebenwirkungen, multiple pharmakologische Wirkungen und pharma-spezifische Wirkungen (sofern nicht in der Wirkungsabschätzung berücksichtigt), zusätzliche Bewertung der Human- und Ökotoxizität, Information zu Kohlenstoff-Speicherung |

Der finale Ökobilanzstandard wird zeitnah über die Universitätsbibliothek der TU Berlin veröffentlicht.

### 3.5 AP 5 PharmLCA Tool

Die Entwicklung des PharmLCA Tools wird hier beispielhaft an der Fallstudie „EcoNanoCaps“ demonstriert. Wie bereits im Methodenteil erwähnt (siehe Kapitel 2.5) wurde ein parametrisiertes Modell in der Ökobilanz-Software „GaBi“ für EcoNanoCaps entwickelt, das dann als Basis für das Konzept des PharmLCA Tools verwendet worden ist.

Parametrisiert wurden bei der Wirkstoffherstellung und Galenik alle Inputs, wobei nur „generische“ Inputs wie die Menge an eingesetzter Energie oder deionisiertem Wasser auf andere Pharm-LCAs übertragen werden können. Bei der Galenik ist dies besonders der Fall für Arzneiträgerstoffe, die sehr häufig in der Pharmaindustrie eingesetzt werden (z.B. Laktose, Glukose, Cellulose, Fettsäuren, Crospovidone und Farbstoffe). Wichtig war weiterhin die Parametrisierung der Verpackung sowie der Nutzungs- und EoL-Phase. Es wurden beispielsweise verschiedene Blistergrößen modelliert (10, 20 und 30 Kapseln/ Tabletten) und die Inputs/Outputs des Prozesses parametrisiert, so dass sie sich an die gewählte Blistergröße anpassen. Je nach Blistergröße würde sich im Modell ein anderer Referenzfluss zur Erfüllung der funktionellen Einheit (z.B. 100 Tabletten) ergeben (10 x 10er-Blister oder 5 x 20er-Blister). Das gleiche Prinzip wurde bei der sekundären Verpackung (Karton) angewandt, was wiederum ermöglicht, unterschiedliche Verpackungsgrößen zu modellieren.

Die Parameter des neu entwickelten Modells für die Nutzungs- und EoL von pharmazeutischen Produkten (siehe Kapitel 3.1.3) wurden ebenfalls alle in das GaBi-Modell eingegeben und sind über GaBi-Envision durch den End User modifizierbar. Das parametrisierte Modell der Nutzungs- und EoL-Phase eignet sich hervorragend für ein produktübergreifendes PharmLCA Tool, da hier die Parameter (z.B. Metabolisierungsrate oder Emissionen mit Abwasser vs. Klärschlamm) in allen cradle-to-grave Pharm-LCAs festgelegt werden müssen.

In Zukunft können weitere Stoffflüsse/Prozesse in das PharmLCA Tool integriert werden, die zumindest über bestimmte Produktkategorien hinweg (z.B. alle Schmerzmittel oder Zytostatika) identisch sind.

### **3.6 AP 6: Workshops und Veröffentlichungen**

Siehe hierzu Kapitel 4 („Veröffentlichungen und Vorträge“).



## 4 Veröffentlichungen und Vorträge

Das Projekt sowie (Zwischen-)Ergebnisse wurden über den gesamten Projektzeitraum verschiedenen Vertretern aus Politik, Forschung und Industrie auf folgenden Konferenzen präsentiert:

- 2nd - Green and Sustainable Chemistry Conference (Mai 2017; Berlin, Deutschland)
- 8<sup>th</sup> International Conference on Life Cycle Management (September 2017; Luxemburg, Luxemburg)
- 7th avniR conference (November 2018; Lille, Frankreich)
- SETAC Europe 28th Annual Meeting (Mai 2018; Rom, Italien)
- 3<sup>rd</sup> Green and Sustainable Chemistry Conference (Mai 2018; Berlin, Deutschland)
- 9<sup>th</sup> International Conference on Life Cycle Management (September 2019, Poznań, Polen)

Die Abstracts für die verschiedenen Konferenzen finden sich im Anhang (6.7-6.10).

Darüber hinaus wurden zum Zeitpunkt der Berichterstattung folgende Publikationen erstellt:

- Emara, Yasmine; Siegert, Marc-William; Lehmann, Annekatriin; Finkbeiner, Matthias (2018): Life Cycle Management in the Pharmaceutical Industry Using an Applicable and Robust LCA-Based Environmental Sustainability Assessment Approach. In: Enrico Benetto, Kilian Gericke und Mélanie Guiton (Hg.): *Designing Sustainable Technologies, Products and Policies. From Science to Innovation*. Cham: Springer International Publishing; Imprint: Springer, S. 79-88.
- Emara, Yasmine; Lehmann, Annekatriin; Siegert, Marc-William; Finkbeiner, Matthias (2019): Modeling pharmaceutical emissions and their toxicity-related effects in life cycle assessment (LCA): A review. In: *Integrated environmental assessment and management* 15 (1), S. 6-18. DOI: 10.1002/ieam.4100.
- Siegert, Marc-William; Lehmann, Annekatriin; Emara, Yasmine; Finkbeiner, Matthias (2019): Harmonized rules for future LCAs on pharmaceutical products and processes. In: *Int J Life Cycle Assess* 24 (6), S. 1040-1057. DOI: 10.1007/s11367-018-1549-2.
- Siegert, Marc-William; Lehmann, Annekatriin; Emara, Yasmine; Finkebiner, Matthias (2019): Product Category Rules (PCR) for pharmaceutical products and processes (wird zeitnah über die Universitätsbibliothek veröffentlicht)
- Das Modell zur Nutzungs- und End-of-Life-Phase (siehe Kapitel 2.1.3 und 3.1.3) wurde als wissenschaftlicher Artikel mit dem Titel „Addressing the use and end-of-life phase of pharmaceutical products in life cycle assessment“ beim International Journal of Life Cycle Assessment eingereicht (Status: under review)
- Das Charakterisierungsmodell zur Integrierung von endokrin wirksamen Substanzen in die Wirkungsabschätzung wird zeitnah als wissenschaftlicher Artikel mit dem Titel „Integrating endocrine-related health effects into human toxicity characterization“ beim Journal „Science of the Total Environment“ eingereicht

Um die Resultate des Projekts auch anderen Stakeholder-Gruppen aus dem Pharma-Sektor zugänglich zu machen, wurde außerdem am 20.03.2019 in Berlin ein geschlossener Workshop zum Thema „Humanarzneimittel in der Umwelt – Bewertungsmethoden für

eine nachhaltige Pharmazie“ abgehalten. An diesem Workshop nahmen folgende Interessensvertreter teil:

- Krankenkassen (AOK Baden-Württemberg Hauptverwaltung)
- Verbände (ABDA - Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände, ProGenerika e.V., Bundesverband der pharmazeutischen Industrie e.V.)
- Politik (Umweltbundesamt, Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Senatsverwaltung für Umwelt, Verkehr und Klimaschutz)
- Industrie (BASF, Bayer AG, Berlin Chemie, Herbrand PharmaChemicals, EuRA AG)
- Weitere (Berliner Wasserbetriebe, DBU)

Neben verschiedenen Impulsvorträgen wurden potentielle Anwendungsmöglichkeiten der SERUM-Methodik in der Pharmaindustrie, künftige Forschungsthemen sowie Maßnahmen und Rollen von Stakeholdern bei einer ganzheitlichen Betrachtung von nachhaltiger Pharmazie diskutiert.

Einige Ergebnisse sind in den folgenden Abbildungen dargestellt:

| Stakeholder  | Anwendungsmöglichkeiten   |
|--|---|
| Pharmaunternehmen (API-Produktion, Galenik, Lieferanten) | <p>Interne Anwendung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ökol. Produktbewertung</li> <li>• Hotspot - Analyse und Identifizierung von Reduktionspotentiale</li> <li>• Vergleich Alternativen (z.B. Lösemittel, Synthesewege)</li> <li>• Integrierung in F + E</li> <li>• Unterstützung im Rahmen des UMS</li> </ul> <p>Externe Anwendung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Externe Kommunikation (Webseite, CSF)</li> <li>• Eco-labelling</li> <li>• Environmental product declarations (EP)</li> <li>• Vergleich alternativer Produkte</li> </ul> |
| Ärzte  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auswahl umweltfreundlicher Medikamente</li> </ul>  |
| Apotheker  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auswahl umweltfreundlicher Medikamente</li> <li>• umweltfreundliche Beschaffung</li> </ul>   |
| Patienten  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auswahl umweltfreundlicher Medikamente</li> </ul>  |
| Krankenkassen  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Integrierung ökologischer Aspekte in Bonusprogramme/ Rabattverträge/ Erstattung etc.</li> <li>• Integrierung ökologischer Aspekte in die Zulassung</li> </ul>  |
| .....  |   |

Abbildung 32: Resultate aus Workshop 1 (Anwendungsmöglichkeiten der SERUM-Methodik)

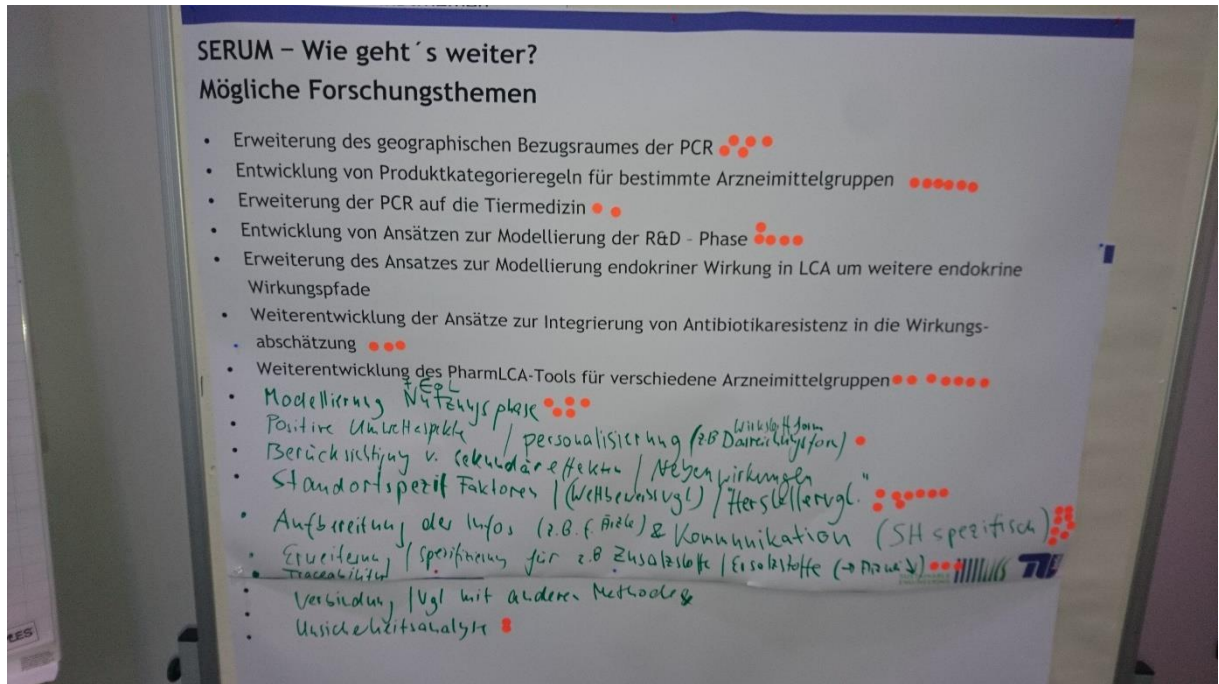


Abbildung 33: Resultate aus Workshop 2 (künftige Forschungsthemen)

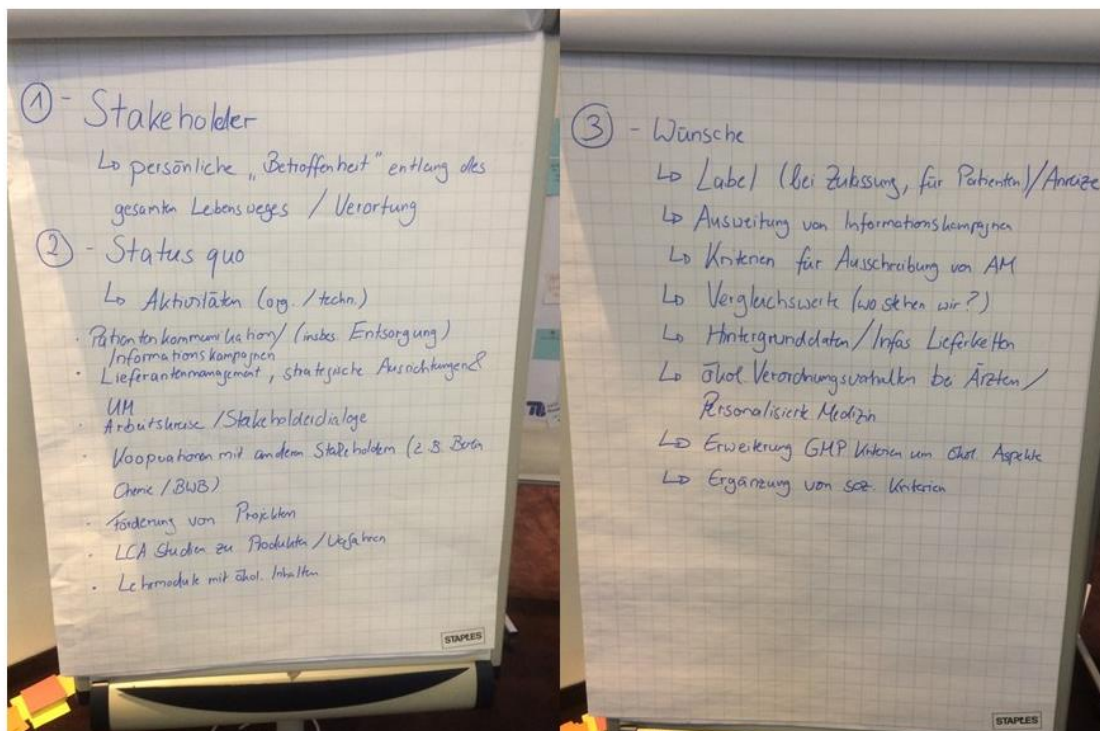


Abbildung 34: Resultate aus Workshop 3 (Rollen &amp; Verantwortlichkeiten)

## 5 Fazit und Ausblick

Das folgende Kapitel fasst die Projektergebnisse (Meilensteine) zusammen und gibt einen Ausblick auf weiteren Forschungsbedarf.

Tabelle 13: Übersicht zur Erreichung der Meilensteine

| Meilenstein   | Kurzbeschreibung Ergebnis  | Status                             |
|---|--|------------------------------------|
| <i>M1: Modellierungsleitfäden zur Erstellung konsistenter Sachbilanzen im pharmazeutischen Bereich sind erstellt</i>          | Die methodischen Festlegungen sind abgeschlossen; erste Empfehlungen zur Harmonisierung der Sachbilanz wurden erstellt und werden im weiteren Projektverlauf iterativ geprüft/ angepasst   | Meilenstein erreicht ✓             |
| <i>M2: Checkliste zur Unterscheidung ob ein Verfahren auch den Lebensweg beeinflusst ist erstellt</i>                         | Eine vorläufige Checkliste ist erstellt und wird im Projektverlauf (u.a. durch Rücksprachen mit den Fallstudien-Partnern auf ihre Praktikabilität hin überprüft und ggf. angepasst.  | Meilenstein erreicht ✓             |
| <i>M3: Aktuelle Wirkungskategorien und Charakterisierungsmodelle sind recherchiert und aufbereitet</i>                        | Die wichtigsten und aktuellsten Wirkungsindikatoren und Charakterisierungsmodelle, die momentan in der Politik und/ oder der Wissenschaft entwickelt und empfohlen werden, wurden recherchiert und aufbereitet. Empfohlene Modelle werden in den Ökobilanzfallstudien getestet, um eine wissenschaftlich fundierte, endgültige Auswahl an Indikatoren und Modellen für Pharma-LCAs zu treffen. | Meilenstein erreicht ✓             |
| <i>M4: Evaluierung bestehender Methoden und Auswahl des Indikatorensets abgeschlossen</i>                                     | Bestehende Bewertungen etablierter Methoden wurden berücksichtigt sowie durch eine interne Bewertung für neu entwickelte Methoden ergänzt. Ein (vorläufiges) Indikatorenset und entsprechende Wirkungsabschätzungsmodelle wurden vorgeschlagen.  | Meilenstein erreicht ✓             |
| <i>M5: Methodische Lösungsansätze zur Bewertung von für Pharmazie relevanten Umweltwirkungen sind erarbeitet</i>              | Ursache-Wirkungsketten für im Pharmasektor relevanten Umweltauswirkungen wurden erstellt und darauf basierend Lösungsansätze zur Integrierung fehlender Pharma-Effekte in LCIA entwickelt  | Meilenstein erreicht ✓             |
| <i>M6: Aus Ansätzen wurden Wirkungsabschätzungsmodelle entwickelt, Charakterisierungsfaktoren liegen vor</i>                  | Zwei Wirkungsabschätzungsmodelle für pharmaspezifische Effekte (endokrine Wirkung und Antibiotikaresistenzen) wurden entwickelt und Charakterisierungsfaktoren für ausgewählte Pharmazeutika berechnet → weitere CFs können noch berechnet werden  | Meilenstein (teilweise) erreicht ✓ |
| <i>M7: Methode zum Umgang mit Zielkonflikten in pharmazeutischen Ökobilanzen ist erarbeitet</i>                               | Aufgrund des ausgesuchten Indikatorensets mit 5 Wirkungskategorien sollen Zielkonflikte bei pharmazeutischen Ökobilanzen minimiert werden. Nichtsdestotrotz könnten noch weitere pharmaspezifische Kriterien zur Gewichtung verschiedener Wirkungskategorien entwickelt werden   | Meilenstein (teilweise) erreicht ✓ |
| <i>M8: Leitlinien zur Sachbilanzmodellierung und Indikatoren für Wirkungsabschätzungen sind in realen Fallstudien erprobt</i> | Die Leitlinien zur Sachbilanzmodellierung sowie das im 2. Projektjahr gewählte Indikatoren-Set wurden bei den laufenden Fallstudien getestet. Die neuen Wirkungsabschätzungsmodelle müssen noch getestet werden.   | Meilenstein (teilweise) erreicht ✓ |

|   |   |                        |
|---|---|------------------------|
| <i>M9: Ein zielführendes Standardisierungssystem für Ökobilanzen wurde entwickelt</i>   | Als Standardisierungssystem für Ökobilanzen wurden Produktkategorieregeln bestätigt. Bestehende Literatur, die für die Erstellung des Standards als Grundlage dient, wurde recherchiert und ausgewertet.  | Meilenstein erreicht ✓ |
| <i>M10: Ökobilanz Standards für pharmazeutische Produkte, Verfahren und evtl. Unternehmen liegen vor</i>                      | Unter Berücksichtigung von M9 wurde ein Ökobilanzstandard in Form einer PKR für pharmazeutische Produkte und Prozesse entwickelt. Der Inhalt und Detaillierungsgrad bzgl. bestimmter Regeln (z.B. Datenanforderungen) wurde final mit dem Begleitkreis abgestimmt. Der Ökobilanzstandard wurde außerdem in den beiden abgeschlossenen Fallstudien auf seine Anwendbarkeit hin geprüft und überarbeitet. Des Weiteren dient er als Grundlage für zwei weitere Fallstudien. | Meilenstein erreicht ✓ |
| <i>M11: Parametrisierte Ökobilanzen liegen vor</i>  | Ein parametrisiertes Modell wurde für eine der Fallstudien in GaBi erstellt   | Meilenstein erreicht ✓ |
| <i>M12: Ökobilanz Tool PharmLCA ist fertig gestellt und kann online genutzt werden</i>  | Basierend auf dem parametrisierten Modell wurde ein Konzept für das PharmLCA Tool entwickelt. Jedoch wurde hierfür nicht die web-basierte Version von GaBi Envision verwendet sondern eine Desktop-Software welche für die Anwendung des Tools benötigt wird  | Meilenstein erreicht ✓ |
| <i>M13: Leitfäden zur Sachbilanzmodellierung und kriterienbasierter Vergleich von Wirkungsabschätzungsmethoden publiziert</i> | Das Projekt sowie die Resultate (insbesondere der Ökobilanzstandard inkl. Ansätze zur Harmonisierung der Sachbilanz sowie Wirkungsabschätzungsmodelle für endokrine Wirkung und Antibiotikaresistenz wurden auf verschiedenen Konferenzen sowie einem Workshop zu Humanarzneimitteln in der Umwelt vorgestellt. Des Weiteren wurden die Ergebnisse in verschiedenen wissenschaftlichen Zeitschriften erfolgreich publiziert.  | Meilenstein erreicht ✓ |

Während nahezu alle Meilensteine der vergangenen drei Projektjahre erreicht und die Arbeitspakete erfolgreich abgeschlossen werden konnten, wurden im Rahmen des Projektes auch offene Themen und Herausforderungen identifiziert, die in zukünftigen Forschungsvorhaben adressiert werden sollten. Diese sind im Folgenden ausgeführt:

- *Pharmaspezifische Charakterisierungsmodelle (AP 2)*
  - Erweiterung von Charakterisierungsmodellen um weitere (pharmaspezifische) Effekte (z.B. Neurotoxizität) sowie Kalkulierung von neuen Charakterisierungsfaktoren für mehr Chemikalien zur Bestimmung ihres endokrinen Wirkpotentials/ ihres Resistenzpotentials
- *Ökobilanzstandard (AP 3)*

Die PKR für pharmazeutische Produkte und Prozesse weist einen hohen Reifegrad auf und liefert bei der Erstellung von Ökobilanzen im Pharma-Sektor detaillierte methodische Hilfestellung. Darüber hinaus beschreibt er mögliche Berechnungs- und Abschätzungsansätze



für Sachbilanzdaten und beinhaltet Default-Werte für ausgewählte Szenarien. Im Rahmen der Begleitkreisdiskussionen wurden allerdings auch folgende offene Themen identifiziert:

- Berücksichtigung von Forschung und Entwicklung (F&E)  
Diese Aktivitäten sind in der Regel durch lange Zeiträume und kosten-/ressourcenintensive Prozesse gekennzeichnet. Außerdem können in dieser Phase bereits wichtige Entscheidungen bzgl. der zukünftigen ökologischen Performance eines Produktes getroffen werden (siehe bspw. „benign-by-design“- Konzept (Leder et al. 2015))). Aus methodischer Sicht bleibt allerdings offen, wie diese Aktivitäten einem einzelnen Produkt zugewiesen werden können und wie verlässliche Daten erhoben werden können.
  - Geographische Gültigkeit  
Die meisten Wirkstoffe werden in Nicht-EU-Ländern wie Indien, China oder Pakistan produziert. Daher repräsentiert die PKR mit dem derzeitigen geographischen Bezugsraum „Europa“ nur einen geringen Anteil an Produktionsstätten. Es ist zwar davon auszugehen, dass viele der methodischen Festlegungen auch für Länder außerhalb der EU gelten. Dennoch wird empfohlen, den geographischen Bezugsraum der PKR perspektivisch um andere Länder zu erweitern und länderspezifische methodische Vorgaben ggf. zu ergänzen.
  - Erweiterung der Produktgruppe  
Im Rahmen dieses Projektes wurde ausschließlich die Umweltrelevanz von Humanarzneimitteln betrachtet. Aufgrund der steigenden ökologischen Relevanz von Tierhaltung sowie dem damit verbundenen Einsatz von Arzneimitteln in der Veterinärmedizin wird empfohlen, die PKR auf Tierarzneimittel zu erweitern.
  - Spezifikation von bestimmten Arzneimittelgruppen  
Die PKR stellt eine gute Grundlage dar, um verschiedenste pharmazeutische Produkte im Rahmen einer Ökobilanz zu modellieren und zu bewerten. Dennoch kann es sein, dass besondere Arzneimittelgruppen methodische Spezifikationen benötigen. Dies wurde aufgrund der Vielzahl an Wirkstoffklassen und Arzneimittelgruppen im Rahmen des Projektes nur teilweise umgesetzt (z.B. neue Charakterisierungsfaktoren für bestimmte Pharmazeutika).
- *PharmLCA Tool (AP 5)*
    - Weiterentwicklung des PharmLCA Tools für andere Arzneimittelgruppen

## 6 Anhang

### 6.1 Identifizierte LCA-Studien aus dem Pharma-Sektor

Tabelle 14: Identifizierte LCA-Studien aus dem Pharma-Sektor

| <b>Ökobilanzen zu pharmazeutischen Produkten</b>  |                                       |
|---|---------------------------------------|
| Optimierung des Prozessdesigns für die Herstellung von Penicillin V                           | <i>(Brunet et al. 2014)</i>           |
| Analyse der Umweltauswirkungen durch die Herstellung von PREZISTA 800 mg                      | <i>(De Soete et al. 2014)</i>         |
| Vergleich verschiedener Synthesewege für die Herstellung von Sertraline                       | <i>(Jimenez-Gonzalez 2000)</i>        |
| Analyse der Umweltauswirkungen bei der Synthese eines typischen pharmazeutischen Wirkstoffs   | <i>(Jiménez-González et al. 2004)</i> |
| Analyse der Umweltauswirkungen von Exelon   | <i>De Jonge (2003)</i>                |
| Analyse der Umweltauswirkungen von Tegretol   | <i>De Jonge (2003)</i>                |
| Optimierung der Umweltauswirkungen bei der Herstellung eines Krebsmedikaments                 | <i>(Ott et al. 2014)</i>              |
| Ökologische Bewertung eines bio-pharmazeutischen Herstellungsprozesses                        | <i>(Ramasamy et al. 2015)</i>         |
| Analyse der Umweltauswirkungen bei der Wirkstoffherstellung für verschiedene Systemgrenzen    | <i>Van der Vorst (2011)</i>           |
| Vergleichende Analyse der Wirkstoffherstellung eines Alzheimer-Medikaments                    | <i>Van der Vorst (2013)</i>           |
| Bewertung der Produktion verschiedener Wirkstoffe   | <i>De Soete et al. 2014</i>           |
| Hot Spot Analyse der Produktion von Paracetamol   | <i>Raju et al. 2016</i>               |
| Bewertung der potentiellen Umweltwirkungen durch unterschiedliche Herstellungswege von Viagra | <i>Cespi et al. 2015</i>              |
| Ökobilanz zur Herstellung von Rufinamid   | <i>Ott et al. 2016</i>                |
| Vergleich verschiedener Herstellungsrouten von Cephalexin                                     | <i>Bruggink und Nossin 2006</i>       |
| Ökobilanz zu Morphin  | <i>McAlister et al. 2016</i>          |
| Ökobilanz von Narkosegasen  | <i>(Sherman et al. 2012)</i>          |
| Analyse der Treibhausgasemissionen durch Anästhetika  | <i>(Parvatker et al. 2019)</i>        |
| Ökobilanz von $\alpha$ -tocopherol Tabletten  | <i>(Marco et al. 2019)</i>            |
| <b>Eingeschränkte Ökobilanzen</b>   |                                       |

| <b>(Wirkungsabschätzung fehlt oder betrachtet nur eine Kategorie)</b>  |                                       |
|--|---------------------------------------|
| Sachbilanz zur Produktion von Vancomycin Hydrochlorid  | <i>(Ponder und Overcash 2010)</i>     |
| Exergetische Analyse des Herstellungsverfahrens für Tramacet unter Berücksichtigung verschiedener Prozessführungen                           | <i>De Soete et al. (2013)</i>         |
| Leitfaden zur Identifizierung möglicher Umweltauswirkung im Rahmen der Prozessoptimierung bei der Herstellung von pharmazeutischen Produkten | <i>(Wernet et al. 2010)</i>           |
| Exergetische Analyse verschiedener Separierungsprozesse in der pharmazeutischen Industrie  | <i>Van der Vorst et al. 2009</i>      |
| <b>Ökobilanzen relevanter Synthesebestandteile</b>   |                                       |
| Umweltauswirkungen bei der Herstellung von Enzymen für die Anwendung in pharmazeutischen Produkten   | <i>(Kim et al. 2009)</i>              |
| Prozessvergleich zur Herstellung des Zwischenprodukts (S)-2,3-Dihydro-1H-Indol-2-Carboxylsäure für pharmazeutische Anwendungen               | <i>Poehlauer et al. (2010)</i>        |
| Analyse der Umweltauswirkung von Lösemittelrückgewinnung bei pharmazeutischen Herstellungsverfahren  | <i>(Raymond et al. 2010)</i>          |
| Vergleichende Ökobilanz eines industriellen Prozesses zur Herstellung eines pharmazeutischen Zwischenprodukts                                | <i>Yaseneva et al. (2016)</i>         |
| Bewertung der potentiellen Umweltwirkungen unterschiedlicher Lösemittel bei der Herstellung von Acetylsalicylsäure                           | <i>Alviz und Alvarez 2017</i>         |
| Vergleichende Bewertung zwischen Batchweiser und kontinuierlicher Prozessführung bei der Herstellung eines pharmazeutischen Zwischenprodukts | <i>Lee et al. 2016</i>                |
| Vergleichende Ökobilanz verschiedener industrieller Prozesse zur Herstellung eines pharmazeutischen Zwischenprodukts                         | <i>Jödicke et al. 1999</i>            |
| Vergleich von chemischen und bio-katalytischen Syntheserouten zur Herstellung eines pharmazeutischen Zwischenprodukts                        | <i>Henderson et al. 2008</i>          |
| Umweltauswirkungen bei der Herstellung von Enzymen für pharmazeutische Anwendungen   | <i>Nielsen et al. 2007</i>            |
| Bewertung verschiedener Herstellungsprozesse für mAbs  | <i>Bunnak et al. 2016</i>             |
| Vergleichende Studie zum Einsatz verschiedener Prozesstechnologien bei der Herstellung von Antikörpern                                       | <i>Pietrzykowski et al. 2012</i>      |
| <b>Sonstige Ökobilanzen aus dem Pharma-Sektor</b>  |                                       |
| Vergleich verschiedener Entsorgungsmöglichkeiten für ungebrauchte Medikamente  | <i>Cook et al. (2012)</i>             |
| Lebenszyklusanalyse verschiedener Verpackungen für pharmazeutische Produkte  | <i>Belboom et al. (2011)</i>          |
| Bewertung der Umweltauswirkung bei der Herstellung von zwei verschiedenen Verpackungsformen für Tabletten (PVC- und Aluminium-Blister)       | <i>(Raju et al. 2016)</i>             |
| Hot Spot Analyse bei der Herstellung einer pharmazeutischen Verpackung   | <i>Llano 2012</i>                     |
| Entwicklung eines LCA Tools mit Fallstudie   | <i>Jimenez-Gonzalez et al. (2013)</i> |
| Entwicklung eines LCA Tools mit Fallstudie   | <i>Mata et al. (2012)</i>             |



## 6.2 Ziel und Untersuchungsrahmen einer Ökobilanz

Tabelle 15: Ziel und Untersuchungsrahmen nach ISO 14044

| Element der Ökobilanz           | Beschreibung der Elemente  |
|---------------------------------|--|
| Ziel der Studie                 | Beabsichtigte Anwendung (Prozess-/Produktbezug), Gründe für Durchführung sowie Zielgruppe  |
| Produktsystem und Systemgrenzen | Definition des Produkts, Beschreibung des Produktsystems sowie aller zugehörigen Module, Erstellung eines Fließbildes; Festlegung, welche Prozessmodule in der Ökobilanz enthalten sein müssen; Definition von Abschneidekriterien (z.B. nach Masse, Energie oder Umweltrelevanz) und Begründung |
| Funktionelle Einheit            | Festlegung einer Bezugsgröße, auf die alle In- und Outputs bezogen werden  |
| Allokation                      | Allokationen treten bei Koppelprodukten oder dem Einsatz von Sekundärmaterial auf; Allokationen sollten vermieden werden oder ein geeignetes Verfahren (Allokationsregeln) gewählt werden  |
| Wirkungsabschätzung             | Auswahl der Wirkungskategorien, Wirkungsindikatoren, Charakterisierungsmodelle und Wirkungsabschätzungsmethoden in Übereinstimmung mit dem Ziel der Studie   |
| Anforderungen an Daten          | Zu berücksichtigen sind der zeitliche, geographische und technologische Erfassungsbereich; weiterhin müssen Präzision/ Unsicherheiten, Vollständigkeit, Repräsentativität, Konsistenz und die hinzugezogenen Datenquellen geprüft werden   |
| Datenerhebung                   | Für qualitative und quantitative Daten; erfolgt durch Messungen, Berechnungen oder Schätzungen; Sofern vorhanden, sollten spezifische Daten (Primärdaten) verwendet werden. Datenlücken können durch Sekundärdaten (z.B. Ökobilanz-Datenbanken) geschlossen werden                               |
| Datenberechnung                 | Berechnungsverfahren (z.B. anhand thermodynamischer Modelle)   |
| Annahmen                        | Welche Annahmen (z.B. bei Datenlücken) müssen getroffen werden   |

### 6.3 Liste von Kriterien und Subkriterien zur Bewertung von Wirkungsabschätzungsmodellen

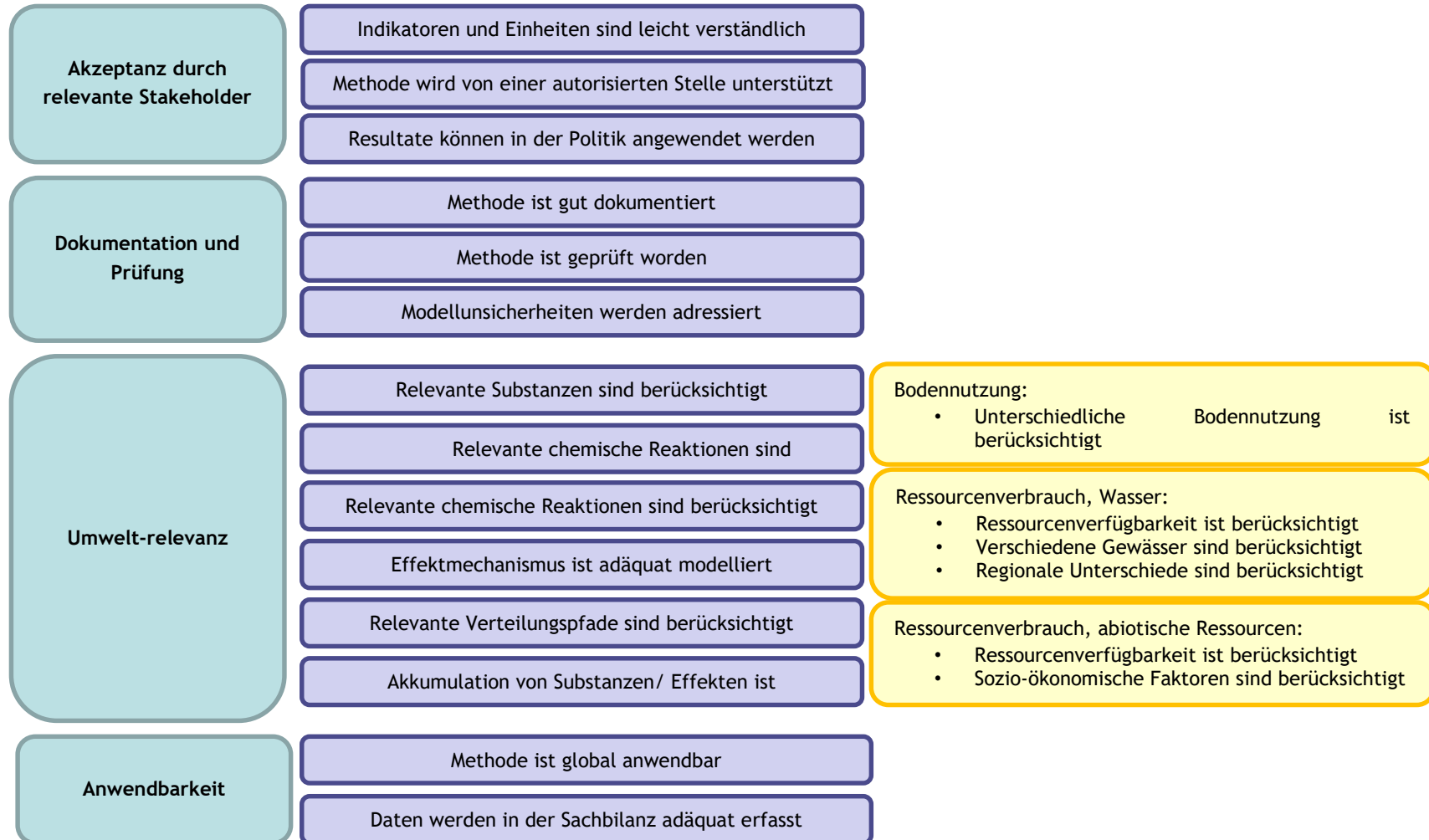


Abbildung 35: Haupt- und Subkriterien zur Bewertung von im ILCD Handbook empfohlenen Wirkungsabschätzungsmodellen (in Anlehnung an Lehmann et al. 2015)



## 6.4 Übersicht relevanter Dokumente zur Erstellung der Ökobilanzstandards

Tabelle 16: Übersicht relevanter Dokumente zur Erstellung der Ökobilanzstandards

| Dokumententyp                      | Referenz  |
|------------------------------------|---|
| Generische Standards und Leitfäden | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ISO 14025 (ISO 2006a)</li> <li>▪ ISO 14040/44 (ISO 2006b, 2006c)</li> <li>▪ ISO TS 14027 (ISO 2017)</li> <li>▪ Guidance for Product Category Rule Development (GPCRD) (GPCRD 2013)</li> <li>▪ Product Environmental Footprint Category Rules Guidance (PEFCRG) (European Commission 2017)</li> </ul> |
| Sektor-spezifische Leitfäden       | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ GHG Protocol Product Life Cycle Accounting and Reporting Standard (NHS 2012)</li> <li>▪ Greenhouse Gas Accounting Sector Guidance for Pharmaceutical Products and Medical Devices (NHS 2015)</li> <li>▪ Life Cycle Metrics for Chemical Products (WBCSD 2014)</li> </ul>                             |
| Bestehende PKR                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PCR for Vaccine for human or veterinary medicine, whether or not put up as medicaments (IES 2014)</li> </ul>   |
| Bestehende Pharma-LCA Studien      | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pharma-LCAs (siehe Anhang 6.1)</li> </ul>  |

## 6.5 Checkliste für pharmazeutische Verfahren und Produkte

Tabelle 17: Checkliste Basic, Prozess und Produkt

| <b>Checkliste Basic: Beeinflussung des Herstellungsverfahrens oder des Produktlebensweges</b>  |                                  |
|--|----------------------------------|
| Ändert sich die chemische Zusammensetzung eines Edukts oder Zwischenprodukts?  | Ja/Nein                          |
| Ändern sich die Stoffeigenschaften (z.B. chemisch-physikalische Parameter wie Molmasse oder Löslichkeit, Metabolisierung, Toxizität, Nebenwirkungen)?  | Ja/Nein                          |
| Ändert sich die galenische Formulierung?   | Ja/Nein                          |
| <b>Checkliste Prozess: Vergleich mit bisherigem Verfahren</b>  |                                  |
| Verändert sich die Zahl der Syntheseschritte?<br>Ist die Anzahl der Syntheseschritte geringer o. größer?   | Ja/Nein/k.A.<br>< ; >            |
| Führt das Verfahren zu einer signifikanten Änderung des Energieverbrauchs?<br>Ist der Energieverbrauch größer oder geringer?   | Ja/Nein/k.A.<br>< ; >            |
| Führt das Verfahren zu einer Veränderung des Materialauschusses?<br>Ist der Materialauschuss niedriger oder höher?   | Ja/Nein/k.A.<br>< ; >            |
| Führt das Verfahren dazu, dass vor-/nachgelagerte Prozesse entfallen/hinzukommen?<br>Ist die Anzahl der zu durchlaufenden Prozessschritte geringer o. größer?  | Ja/Nein/k.A.<br>< ; >            |
| Führt das Verfahren zu einer signifikanten Änderung des Einsatzes von Lösemitteln?<br>Ist der Lösemittelverbrauch geringer oder größer?  | Ja/Nein/k.A.<br>< ; >            |
| Führt das Verfahren zu einer Änderung des Einsatzes von weiteren Gefahrstoffen (Prozess- Betriebs- und Hilfsstoffen)?<br>Ist der Einsatz geringer oder größer?<br>Werden andere Gefahrstoffe eingesetzt?                                       | Ja/Nein/k.A.<br>< ; ><br>Ja/Nein |
| Führt das Verfahren zu einer signifikanten Änderung des Einsatzes von Wasser?<br>Ist die Wassernutzung geringer oder größer?   | Ja/Nein/k.A.<br>< ; >            |
| Führt das Verfahren zu einer signifikanten Änderung von direkt aus dem Prozess resultierenden Emissionen in Luft, Wasser oder Abfällen?<br>Sind Emissionen und/oder Abfälle geringer oder größer?<br>Entstehen andere Emissionen oder Abfälle? | Ja/Nein/k.A.<br>< ; ><br>Ja/Nein |
| Ergebnis: Relevanzstufe <sup>1</sup>   |                                  |
| <b>Checkliste Produkt: Relevanz des Produktlebensweges</b>   |                                  |
| Kommt ein neu entwickelter Wirkstoff zum Einsatz?  | Ja/Nein/k.A.                     |
| Kommt eine neu entwickelte galenische Formulierung zum Einsatz?  | Ja/Nein/k.A.                     |
| Ändert sich der Einsatz verfahrenskritischer Rohstoffe?<br>Ist der Einsatz verfahrenskritischer Rohstoffe geringer oder größer?<br>Werden andere verfahrenskritische Rohstoffe eingesetzt?   | Ja/Nein/k.A.<br>< ; ><br>Ja/Nein |
| Ändert sich der Einsatz gefährlicher Stoffe (nach CLP- oder REACH-VO) im pharmazeutischen Produkt?<br>Ist der Einsatz geringer oder größer?<br>Werden andere gefährliche Stoffe eingesetzt?  | Ja/Nein/k.A.<br>< ; ><br>Ja/Nein |
| Ändert sich der Anteil von Sekundär- oder nachwachsenden Rohstoffen im Produkt?<br>Ist der Anteil geringer oder größer?  | Ja/Nein/k.A.<br>< ; >            |
| Ändern sich die pharmakokinetischen Eigenschaften des Produktes?<br>Führen diese zu einer erhöhten Mobilität des Wirkstoffs in der Umwelt?   | Ja/Nein/k.A.<br>Ja/Nein          |
| Ändert sich die Toxizität/ die Nebenwirkungen des Produktes?<br>Wird die Toxizität des Produktes erhöht oder verringert?   | Ja/Nein/k.A.<br>< ; >            |
| Ändert sich die Tagesdosis?<br>Wird die Tagesdosis erhöht oder verringert?   | Ja/Nein/k.A.<br>< ; >            |
| Ändert sich die Verpackung des Produktes?<br>Wird die Masse an einzelnen Verpackungsmaterialien erhöht oder verringert?  | Ja/Nein/k.A.<br>< ; >            |
| Ergebnis: Relevanzstufe    |                                  |

<sup>1</sup>Die Relevanzstufe ergibt sich aus der Beantwortung der Fragen der jeweiligen Checklisten und gibt an, ob Änderungen eines Produktsystems als relevant (6) oder weniger relevant (1) für die Umweltauswirkungen zu beurteilen sind.

## 6.6 Exemplarische Datenerhebungsblätter für Fallstudien

| Handelspräparat  |  |
|--|--|
| Abbildung:   |  |
| Allgemeine Informationen                                   |  |
| Präparatsname (Deutschland):                               |  |
| Pharmazentralnummer (PZN) oder nationale Zulassungsnummer: |  |
| Packungsgröße:   |  |
| Darreichungsform:  |  |
| Wirkstoffkonzentration:                                    |  |
| Rezeptpflichtig (Ja/Nein):                                 |  |
| Wirkstoff  |  |
| Name:  |  |
| CAS-Nummer:  |  |
| ATC-Code:  |  |
| Wirkmechanismus:   |  |

Abbildung 36: Datenerhebungsblatt: Produktsteckbrief

| Syntheseschritt/ Nummer     | (Kurz-)bezeichnung des Syntheseschrittes |  |  |  |   |   |
|-----------------------------|--|--|--|--|---|---|
| <b>Inputs</b>               |  |  |  |  |   |   |
| <b>Substrate</b>            |  |  |  |  |   |   |
| (Substrat A)                |  |  |  |  |   |   |
| <b>Reagenzien</b>           |  |  |  |  |   |   |
|                             |  |  |  |  |   |   |
| <b>Lösungsmittel</b>        |  |  |  |  |   |   |
|                             |  |  |  |  |   |   |
| <b>Katalysatoren</b>        |  |  |  |  |   |   |
|                             |  |  |  |  |   |   |
| <b>Sonstige Hilfsstoffe</b> |  |  |  |  |   |   |
|                             |  |  |  |  |   | (Bei Nutzung von Wasser sollten Sie - sofern bekannt - die Wasserquelle und Wasserqualität angeben (z.B. Oberflächenwasser oder Grundwasser sowie Trinkwasser, destilliertes Wasser oder aufbereitetes Abwasser). Bitte unterscheiden Sie zwischen Wasser für die Synthese und Wasser für andere Prozesse (z.B. Kühlwasser). Geben Sie nur die Menge an Wasser an, die das System verlässt (z.B. durch Dampferzeugung, Wasser, das in das Produkt eingeht). |
| <b>Betriebsstoffe</b>       |  |  |  |  |   |   |
|                             |  |  |  |  |   |   |
| <b>Infrastruktur</b>        |  |  |  |  |   |   |
| (z.B. Reaktor X)            |  |  |  |  |   |   |
| (z.B. Reaktor Y)            |  |  |  |  |   |   |
| (z.B. Betriebsgelände)      |  |  |  |  |   |   |
| <b>Energieinputs</b>        |  |  |  |  |   |   |
| (z.B. Elektrizität)         |  |  |  |  | Energieerzeugung                          | Weitere Kommentare  |
| (z.B. Wärme)                |  |  |  |  | (z.B. Erdgas-KWK oder deutscher Strommix) |   |
| (z.B. Dampf)                |  |  |  |  |   |   |
| (z.B. Diesel)               |  |  |  |  |   |   |
|                             |  |  |  |  |   |   |
|                             |  |  |  |  |   |   |
|                             |  |  |  |  |   |   |

Abbildung 37: Datenerhebungsblatt: Wirkstoffsynthese

## 6.7 Abstract: 8th International Conference on Life Cycle Management (Luxembourg, September 2017)

**Titel: LCM in the pharmaceutical industry using an applicable and robust LCA-based environmental sustainability assessment approach**

Over the last decade, the input and ecotoxicological effects of pharmaceutical substances in the environment as well as the resource- and energy-intensity of pharmaceutical production processes have generated steadily growing concerns. Despite the importance of a life cycle perspective to comprehensively evaluate these different impacts of pharmaceutical products, so far, few studies have performed a life cycle assessment (LCA) of pharmaceuticals. These studies have demonstrated considerable opportunities to reduce the environmental impact of healthcare, while also revealing several methodological shortcomings regarding the use of LCA in the pharma sector (e.g. the choice of consistent system boundaries or of impact categories). Furthermore, available life cycle impact assessment (LCIA) methods fail to include some pharma-specific effects such as the impacts of endocrine disrupters or development of antimicrobial resistance.

This project aims at developing a robust and applicable LCA-based approach for assessing environmental impacts of pharmaceutical manufacturing processes and medicinal products. On the basis of a review of the scientific literature (including LCA studies) on the harmful environmental effects of pharmaceuticals, first recommendations for product category rules (PCRs), i.e. specified methodological requirements regarding e.g. appropriate system boundaries or suitable impact categories, will be made along with suggestions to harmonize the inventory analysis phase in future pharma-LCAs. Additionally, new characterization models for pharma-specific impacts will be developed. In order to test and improve the first draft PCR and the new characterization models, several product- and process-related case studies (e.g. development of a sustainable antibiotic, new synthesis routes for amines) will be performed. The whole project is supported and evaluated by an accompanying group of experts from politics, science, industry as well as non-governmental organizations. The final PCRs delivered for the pharma sector, as well as a web-based "PharmaLCA"-tool, will enable and enhance the practical implementation of LCA - and hence of life cycle management (LCM) - in that sector, thereby allowing pharmaceutical companies to comprehensively analyse the environmental performance of their products and identify impact (& cost) reduction opportunities along their supply chains.

This LCM conference will be used to share first results of the project - e.g. a first PCR draft incl. a preliminary list of recommended impact categories - with the international LCA community and with other interested parties, e.g. from the pharmaceutical and/or chemical industry.

*Keywords:* green pharmacy; environmental sustainability assessment; life cycle impact assessment, product category rules

## 6.8 Abstract: avniR conference (Lille, November 2017)

### **Titel: Strengthening Life Cycle Thinking Through a Harmonized LCA Approach for Manufacturing Processes and Products of the Pharmaceutical Industry**

Rising pressures on pharmaceutical companies to improve their energy- and resource-intensive production processes have prompted the industry to integrate green engineering principles into its process designs and daily operations. Life cycle assessment (LCA) provides companies with a framework to evaluate the environmental impacts of products and processes. Despite its potential to enable a more targeted and effective 'greening' & optimization process, only few studies have carried out an LCA of pharmaceutical products, galenic formulation processes or different synthesis routes of active pharmaceutical ingredients. This scant implementation of LCA in the pharmaceutical industry lies in a number of methodological challenges impeding its full adoption (e.g. definition of consistent system boundaries and complex life cycle inventory modelling of unit processes with numerous operation parameter variations).

This project aims at developing a robust and applicable LCA-based approach for assessing environmental impacts of drug manufacturing processes as well as the finished pharmaceutical products. On the basis of a review of the scientific literature (including LCA studies) on the harmful environmental effects of pharmaceuticals and their production processes, preliminary product category rules (PCRs) - i.e. sector-specific guidelines for appropriate LCA modelling - for pharmaceutical processes and products will be developed. Additionally, new characterization models for pharma-specific impacts (e.g. endocrine disruption) will be designed.

In order to test and refine the draft-PCRs and the new characterization models, several process- and product related case studies (e.g. new synthesis routes for amines and flurbiprofen) will be performed. The whole project is supported and evaluated by an accompanying group of experts from politics, science, industry as well as non-governmental organizations. Final PCRs will enhance the practical implementation of LCA in the pharmaceutical sector, thereby allowing companies to comprehensively analyse the environmental performance of their products over their full life cycle and thus illustrate the influence of process design and selection as well as optimization approaches on environmental impacts.

The avniR conference will be used to share first results of the project - e.g. process optimization potentials within the case studies - with the international LCA community and with other interested parties.



## 6.9 Abstract: Green & Sustainable Chemistry Conference (Berlin, Mai 2018)

**Titel: Enabling ‘green’ pharmacy through an applicable and robust LCA-based environmental sustainability assessment approach for the pharmaceutical industry**

Growing concern over the environmental impacts of the pharmaceutical industry has prompted the sector to increasingly integrate green chemistry and green engineering principles into their product designs and manufacturing processes. In order to environmentally evaluate process optimization concepts and ‘greener’ drug designs, a comprehensive assessment of the full life-cycle impacts of pharmaceuticals is indispensable. However, the few case studies which have performed a life cycle assessment (LCA) of pharmaceutical products revealed several methodological shortcomings regarding the use of LCA in that sector (e.g. inconsistent system boundaries or the lack of life cycle impact assessment methods covering pharma-specific effects such as the development of antimicrobial resistance).

This study aims at developing a robust and applicable LCA-based approach for environmental assessments of pharmaceutical manufacturing processes and medicinal products. On the basis of a review of scientific literature on the environmental effects of pharmaceuticals, first recommendations for product category rules (PCRs), i.e. specified methodological requirements regarding appropriate system boundaries or suitable impact categories, will be made along with suggestions to harmonize the inventory analysis phase in future pharma-LCAs. Additionally, new characterization models for pharma-specific impacts will be developed. To test and improve the proposed approach, several case studies (e.g. development of a sustainable antibiotic) will be conducted. The whole project is supported and evaluated by an accompanying group of experts from politics, science and industry. The final PCRs delivered for the pharma sector, as well as a web-based “PharmaLCA-tool”, will enable the practical implementation of LCA - and hence of greener manufacturing and drug design - in that sector.

This presentation will be used to share first results of the project - e.g. a first PCR draft - with the international community from academia and industry and other interested parties, seeking to make a collective contribution to achieving green and sustainable chemistry.

*Keywords:* green pharmacy; environmental sustainability assessment; life cycle impact assessment, product category rules

## 6.10 Abstract: SETAC Europe 28<sup>th</sup> Annual Meeting (Rom, Mai 2018)

### Titel: Integrating endocrine disruption into life cycle impact assessment

#### 1. Introduction

Over the last decade, the release of chemical pollutants into the environment capable of interfering with the endocrine (hormone) system of living organisms - known as '*endocrine-disrupting chemicals*' (EDCs) - has become a matter of unprecedented public and scientific debate. Mounting experimental evidence links exposure to EDCs to increased incidence of endocrine-related diseases and disorders in *both* humans and wildlife such as obesity, diabetes, reproductive dysfunctions and hormone-sensitive cancers [1].

Existing life cycle impact assessment (LCIA) models which help characterize the potential toxicity-related impacts of chemical emissions on humans and ecosystems have not yet integrated endocrine toxicity into their modelling [2]. The aim of this work is to propose and test a novel approach to model endocrine disruption (ED) as a new *impact pathway* within LCIA, thereby enabling a more accurate quantification of potential toxic effects of product systems and services on humans and ecosystems.

#### 2. Materials and methods

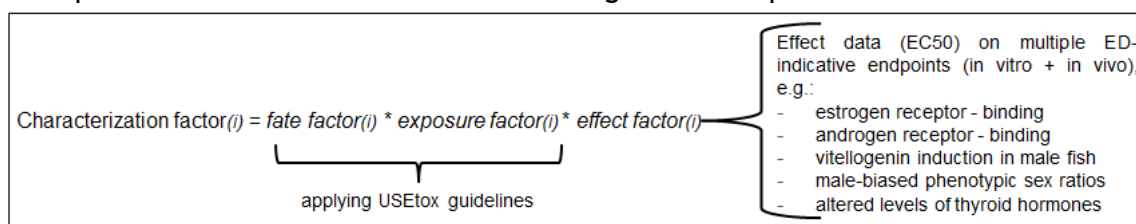
Given the variety of chemicals suspected to exhibit endocrine-disrupting characteristics (more than 1,000) [3], the uniqueness of ED as a specific toxic mode of action and the plethora of adverse endocrine-mediated outcomes on humans and wildlife [1], it is suggested to model ED within LCIA *separate* from other human- and eco-toxic impacts. Consequently, two new impact categories and related indicators are defined: '*human endocrine disruption potential*' (EDP<sub>h</sub>) and '*wildlife endocrine disruption potential*' (EDP<sub>w</sub>); with future possibility to sum up endocrine impacts with other eco-toxic/ human toxic effects.

The proposed approach relies on the scientific consensus model, USEtox, which combines *fate, exposure and effect* into substance-specific characterization factors (CFs) to express the potential contribution of chemicals to human toxicity and freshwater ecotoxicity [4]. Considering that the fate of chemicals in the environment (and the subsequent exposure of humans/ wildlife) is not affected by their endocrine-disrupting characteristics, the proposed approach targets a new calculation method of the *effect factor (EF)* to characterize effects of EDCs.

#### 3. Results and discussion

The goal of the proposed approach is to establish new EFs (whether for ecotoxicological/ wildlife or human effects) reflecting the six main mechanisms by which EDCs are now known to interfere with the endocrine system: estrogen receptor (ER) (ant)agonism, androgen receptor (AR) (ant)agonism, interference with th thyroid hormone pathways and inhibition of steroidogenesis; also known as EATS modalities [1]. As set forth by the USEtox model, the proposed approach determines the EF of an EDC based on values of the half maximal effective concentration (EC50) for ecotoxicological effects and the median toxic dose (TD50) for human effects. However, the EFs to characterize endocrine effects on humans and on aquatic organisms are calculated using effect data on selected *ED-sensitive* (i.e. indicative of ED) *endpoints only* instead of using multiple endpoints (e.g. mortality & reproduction for

ecotoxicity and lung & kidney cancer for human cancerogenic effects). The selection of suitable ED-responsive assays and related diagnostic endpoints for wildlife and human effects is based on the Guidance Document (GD) No. 150 on standardized test guidelines for evaluating chemicals for endocrine disruption published by the Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) [5]. Depending on characteristics of the EDC at hand, i.e. whether it was experimentally proven to act via *one or more* of the above mentioned EATS modalities, one or several (mechanism-specific) endpoint(s) can be selected to determine the substance-specific EF. A balance between biomarker endpoints (e.g. ER receptor-binding) which only indicate bioactivity and apical endpoints (e.g. sex ratios) indicating population-relevant toxicity is pursued. Figure 1 illustrates the proposed approach in determining CFs for EDCs, exemplified for characterizing impacts on wildlife.



**Figure 1: Approach to determine the characterization factor of an endocrine-disrupting chemical (i), expressing its contribution to the “wildlife endocrine disruption potential” (EDP<sub>w</sub>).**

Sources for effect data on selected endpoints are currently being investigated as well as available information from reliable quantitative structure-activity relationship (QSAR) models (e.g. the publically available Oasis LMC QSAR (<http://oasis-lmc.org/>) containing ER and AR binding affinity QSARs). Lack of sufficient in vivo, chronic data on individual endpoints indicative of the different EATS modalities for the many potentially endocrine-active chemicals is suspected to emerge as the primary constraint on the applicability of the herein proposed approach. However, the United States Environmental Protection Agency (US EPA) is increasingly using high-throughput in-vitro screening (HTS) assays and computational models to evaluate the endocrine bioactivity of chemicals, providing so far related ER/ AR agonist and antagonist results for ca. 2,000 chemicals [6, 7]. As the US EPA expands this basic approach to incorporate more ED pathways (e.g. thyroid-related bioactivity) and rapidly screen more chemicals, effect data will become more readily available for use in the context of LCIA as suggested in the present work.

#### 4. Conclusions

A new approach has been proposed to model endocrine disruption as a new impact pathway within LCIA, targeting a new calculation method of the ‘effect factor’ in the characterization of endocrine-active chemicals and their potential adverse effects on humans and wildlife. Future research steps encompass exploring data availability, calculating new characterization factors for known EDCs and testing the reliability of the proposed approaches in predicting the endocrine disruption potential of chemical emissions in an LCIA context.

#### 5. References

[1] Gore, A. C.; Chappell, V. A.; Fenton, S. E.; Flaws, J. A.; Nadal, A.; Prins, G. S.; Toppari, J.; Zoeller, R. T. 2015. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals, *Endocrine reviews*, Vol. 36, No. 6, E1-E150.

- [2] Fantke, P.; Ernstoff, A. 2017. LCA of Chemicals and Chemical Products, Chapter 31. *Life Cycle Assessment: Theory and Practice*, Hauschild, M. Z., Rosenbaum, R. K., Olsen, S. I. (Eds.). Springer International Publishing. pp 783-815.
- [3] TEDX. 2017. TEDX List of Potential Endocrine Disruptors. <https://endocrinedisruption.org/interactive-tools/tedx-list-of-potential-endocrine-disruptors/search-the-tedx-list>. Accessed 72.11.2017.
- [4] Rosenbaum, R. K.; Bachmann, T. M.; Gold, L. S.; Huijbregts, M. A. J.; Jolliet, O.; Juraske, R.; Koehler, A.; Larsen, H. F.; MacLeod, M.; Margni, M.; McKone, T. E.; Payet, J.; Schuhmacher, M.; van de Meent, D.; Hauschild, M. Z. 2008. USEtox—the UNEP-SETAC toxicity model: Recommended characterisation factors for human toxicity and freshwater ecotoxicity in life cycle impact assessment. *Int J Life Cycle Assess*, Vol. 13, No. 7. 2008. pp 532-546.
- [5] OECD. 2012. Guidance Document on standardized test guidelines for evaluating chemicals for endocrine disruption: OECD Environment, Health and Safety Publications. Series on Testing and Assessment. No. 150, ENV/JM/MONO(2012)22.
- [6] Judson, R. S.; Magpantay, F. M.; Chickarmane, V.; Haskell, C.; Tania, N.; Taylor, J.; Xia, M.; Huang, R.; Rotroff, D. M.; Filer, D. L.; Houck, K. A.; Martin, M. T.; Sipes, N.; Richard, A. M.; Mansouri, K.; Setzer, R. W.; Knudsen, T. B.; Crofton, K. M.; Thomas, R. S. 2015. Integrated Model of Chemical Perturbations of a Biological Pathway Using 18 In Vitro High-Throughput Screening Assays for the Estrogen Receptor, *Toxicological sciences*, Vol. 148, No. 1. pp 137-154.
- [7] Kleinstreuer, N. C.; Ceger, P.; Watt, E. D.; Martin, M.; Houck, K.; Browne, P.; Thomas, R. S.; Casey, W. M.; Dix, D. J.; Allen, D.; Sakamuru, S.; Xia, M.; Huang, R.; Judson, R. 2017. Development and Validation of a Computational Model for Androgen Receptor Activity, *Chemical research in toxicology*, Vol. 30, No. 4, pp 946-964.

*Acknowledgement* - The authors thank the German Federal Environmental Foundation (DBU)

## 6.11 Abstract: 4<sup>th</sup> Green and Sustainable Chemistry Conference (Dresden, May 2019)

Titel: Harmonized rules for conducting Life Cycle Assessments of pharmaceuticals and their manufacturing processes to facilitate greener pharmacy

### Abstract

Rising pressures on pharmaceutical companies to improve drug designs as well as complex production processes have prompted the industry to integrate sustainability aspects into daily operations. Life cycle assessment (LCA) allows companies to evaluate environmental impacts of products and processes along the whole value chain. However, despite its potential to enable a more targeted and effective 'greening' & optimization process, only few LCA case studies on pharmaceuticals, galenic formulation processes or synthesis routes of active pharmaceutical ingredients are available. This scant implementation of LCA in the pharmaceutical industry lies in a number of methodological challenges (e.g. definition of consistent system boundaries and complex life cycle inventory modelling due to numerous operation parameter variations).

To overcome these bottlenecks, a robust and applicable LCA-based assessment framework is needed. For this purpose, product category rules (PCR) - i.e. applicable, harmonized sector-specific rules to conduct LCAs - for pharmaceutical processes and products are currently developed. Initially, methodological requirements were set based on an extended review of existing LCA standards, product-specific guidelines and LCA case studies in the pharma-sector. The resulting draft-PCR was then discussed with experts from science, industry, politics and non-governmental organizations. In order to test and refine the draft-PCR, several case studies (e.g. hot spot analysis of the production of a thyroid medicine) are currently performed. The harmonized rules, i.e. the final PCRs will enhance green pharmacy by facilitating the practical implementation of LCA in the sector and thereby allow pharmaceutical companies to comprehensively analyse the environmental performance of their products over their full life cycle. In addition, the influence of process design and mode selection on environmental impacts can be illustrated.

The green and sustainable chemistry conference will be used to share and discuss the new draft-PCR with experts for green and sustainable pharma from academia, industry and with other interested parties.

### Keywords

Life cycle assessment, environmental evaluation of pharmaceutical products, green pharmacy, product category rules

## 6.12 Abstract: 9<sup>th</sup> International Conference on Life Cycle Management (Poznan, September 2019)

Titel: Enabling sustainable healthcare through LCM in the pharmaceutical industry

### Abstract

Over the last few decades, a global rise in pharmaceutical consumption led to a parallel increase in the presence of pharmaceuticals in the environment and fuelled concern over the environmental impacts of human medicinal use. The use of life cycle thinking and life cycle assessment (LCA) in the pharmaceutical industry is afflicted with several methodological shortcomings, as there are inconsistencies in LCA application to pharmaceutical products and processes (e.g. regarding the choice of system-boundaries or impact categories) and - at the current state of affairs - the methodology fails to include relevant flows (e.g. pharmaceutical emissions during the use- and end-of-life (EoL) phase) and several pharma-specific impacts (e.g. endocrine disruption or antimicrobial resistance).

The aim of this project is to develop a robust and applicable LCA-based approach for assessing environmental impacts of pharmaceutical products and processes. On the basis of a review of the scientific literature (including LCA studies) on the harmful environmental effects of pharmaceuticals, first recommendations for product category rules (PCRs) are made. As part of the PCRs, a new approach to help model the use- and EoL of pharmaceutical products is under development, establishing a framework for modelling pharmaceutical emissions after the consumption phase. Additionally, new characterization models for endocrine disrupting chemicals as well as for antibiotics are developed in order to integrate their effects into the existing LCIA framework. The “draft PCR” and the new characterization models are tested in several product- and process-related case studies (e.g. production of an established pharmaceutical, development of a new nano-pharmaceutical). The whole project is supported and evaluated by an accompanying group of experts from politics, science, industry as well as non-governmental organizations. The final PCRs delivered for the pharma sector enable and enhance the practical implementation of LCA - and hence of life cycle management (LCM) - in that sector, thereby allowing pharmaceutical companies to comprehensively analyse the environmental performance of their products and providing input to sustainable healthcare systems.

This LCM conference will be used to share first results of the project - the PCR draft, new characterization model(s), use and EoL model - with the international LCA community and with other interested parties, e.g. from the pharmaceutical and/or chemical industry.

*Keywords:* green pharmacy; environmental sustainability assessment; life cycle impact assessment, product category rules

## 7 Literaturverzeichnis

Andersson, Niklas; Arena, Maria; Auteri, Domenica; Barmaz, Stefania; Grignard, Elise; Kienzler, Aude et al. (2018): Guidance for the identification of endocrine disruptors in the context of Regulations (EU) No 528/2012 and (EC) No 1107/2009. In: *EFSA Journal* 16 (6), S. 135. DOI: 10.2903/j.efsa.2018.5311.

Bach, Vanessa; Berger, Markus; Finogenova, Natalia; Finkbeiner, Matthias (2017): Assessing the Availability of Terrestrial Biotic Materials in Product Systems (BIRD). In: *Sustainability* 9 (1), S. 137. DOI: 10.3390/su9010137.

Bach, Vanessa; Möller, Franziska; Finogenova, Natalia; Emara, Yasmine; Finkbeiner, Matthias (2016): Characterization model to assess ocean acidification within life cycle assessment. In: *Int J Life Cycle Assess* 21 (10), S. 1463-1472. DOI: 10.1007/s11367-016-1121-x.

Beck, T.; Bos, U.; Wittstock, B.; Baitz, M.; Fischer, M.; Sedlbauer, K. (2010): LANCA. Land use indicator value calculation in life cycle assessment. Stuttgart: Fraunhofer Verlag.

Bengtsson-Palme, Johan; Larsson, D. G. Joakim (2016): Concentrations of antibiotics predicted to select for resistant bacteria: Proposed limits for environmental regulation. In: *Environment international* 86, S. 140-149. DOI: 10.1016/j.envint.2015.10.015.

Berger, Markus; van der Ent, Ruud; Eisner, Stephanie; Bach, Vanessa; Finkbeiner, Matthias (2014): Water accounting and vulnerability evaluation (WAVE): considering atmospheric evaporation recycling and the risk of freshwater depletion in water footprinting. In: *Environmental Science & Technology* 48 (8), S. 4521-4528. DOI: 10.1021/es404994t.

Bos, Ulrike; Horn, Rafael; Beck, Tabea; Lindner, Jan Paul; Fischer, Matthias (2016): LANCA - Characterization Factors for Life Cycle Impact Assessment. Version 2.0. Stuttgart: Fraunhofer Verlag. Online verfügbar unter <http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:0011-n-3793106>.

Boulay, Anne-Marie; Bare, Jane; Benini, Lorenzo; Berger, Markus; Lathuilière, Michael J.; Manzardo, Alessandro et al. (2018): The WULCA consensus characterization model for water scarcity footprints: assessing impacts of water consumption based on available water remaining (AWARE). Submitted to. In: *The International Journal of Life Cycle Assessment* 23 (2), S. 368-378. DOI: 10.1007/s11367-017-1333-8.

Brunet, Robert; Guillén-Gosálbez, Gonzalo; Jiménez, Laureano (2014): Combined simulation-optimization methodology to reduce the environmental impact of pharmaceutical processes. Application to the production of Penicillin V. In: *Journal of Cleaner Production* 76, S. 55-63. DOI: 10.1016/j.jclepro.2014.02.012.

Chaudhary, A.; Verones, Fa; de Baan, L.; Hellweg, S. (2015): Quantifying Land Use Impacts on Biodiversity: Combining Species-Area Models and Vulnerability Indicators. In: *Environmental Science & Technology* 49 (16), S. 9987-9995. DOI: 10.1021/acs.est.5b02507.

Cook, Sherri M.; VanDuinen, Bryan J.; Love, Nancy G.; Skerlos, Steven J. (2012): Life cycle comparison of environmental emissions from three disposal options for unused pharmaceuticals. In: *Environ. Sci. Technol.* 46 (10), S. 5535-5541. DOI: 10.1021/es203987b.

de Baan, L.; Alkemade, R.; Koellner, T. (2013a): Land use impacts on biodiversity in LCA. A global approach. In: *Int J Life Cycle Assess* 18 (6), S. 1216-1230. DOI: 10.1007/s11367-012-0412-0.

de Baan, L.; Mutel, C. L.; Curran, M.; Hellweg, S.; Koellner, T. (2013b): Land use in life cycle assessment: global characterization factors based on regional and global potential species extinction. In: *Environmental Science & Technology* 47 (16), S. 9281-9290. DOI: 10.1021/es400592q.

De Soete, W.; Boone, Lieselot; Willemse, Filip; Meyer, Erik de; Heirman, Bert; van Langenhove, Herman; Dewulf, Jo (2014): Environmental resource footprinting of drug manufacturing. Effects of scale-up and tablet dosage. In: *Resources, Conservation and Recycling* 91, S. 82-88. DOI: 10.1016/j.resconrec.2014.08.002.

De Soete, W.; Jiménez-González, C.; Dahlin, P.; Dewulf, J. (2017): Challenges and recommendations for environmental sustainability assessments of pharmaceutical products in the healthcare sector. In: *Green Chem* 19 (15), S. 3493-3509. DOI: 10.1039/C7GC00833C.

Debaveye, Sam; Soete, Wouter de; Meester, Steven de; Vandijck, Dominique; Heirman, Bert; Kavanagh, Shane; Dewulf, Jo (2016): Human health benefits and burdens of a pharmaceutical treatment: Discussion of a conceptual integrated approach. In: *Environmental research* 144 (Pt A), S. 19-31. DOI: 10.1016/j.envres.2015.10.027.

Dix, David J.; Houck, Keith A.; Martin, Matthew T.; Richard, Ann M.; Setzer, R. Woodrow; Kavlock, Robert J. (2007): The ToxCast program for prioritizing toxicity testing of environmental chemicals. In: *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology* 95 (1), S. 5-12. DOI: 10.1093/toxsci/kfl103.

Dreicer., M.; Tort, V.; Manen, P. (1995): ExternE: Externalities of Energy. Vol. 5 Nuclear. Luxembourg: European Commission DGXII, Science, Research and development (ExternE: External costs of Energy). Online verfügbar unter <http://bookshop.europa.eu/en/-pbCGNA16524/>.

EC (2001): DIRECTIVE 2001/83/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use.

ECDC (2018): Antibiotic resistance - an increasing threat to human health. Infographic. European Center for Disease Prevention and Control. Online verfügbar unter <https://antibiotic.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antibiotic-resistance-increasing-threat-human-health>, zuletzt geprüft am 25.04.2019.

EMA (2006): Guideline on the Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use. First version. Hg. v. European Medicines Agency. London. Online verfügbar unter <https://www.ema.europa.eu/en/environmental-risk-assessment-medicinal-products-human-use>, zuletzt geprüft am 04.12.2018.

Emara, Y.; Arnaud, H.; Siegert, M. W.; Finkbeiner, M. (2019a): Integrating the risk of antibiotic resistance development into life cycle impact assessment. In: *in preparation*.

Emara, Y.; Judson, R. J.; Chang, X.; Lehmann, A.; Siegert, M. W.; Finkbeiner, M.; Fantke, P. (2019b): Integrating endocrine-related health effects into human toxicity characterization. In: *in preparation*.

Emara, Yasmine; Lehmann, Annkatrin; Siegert, Marc-William; Finkbeiner, Matthias (2019c): Modeling pharmaceutical emissions and their toxicity-related effects in life cycle assessment (LCA): A review. In: *Integrated environmental assessment and management* 15 (1), S. 6-18. DOI: 10.1002/ieam.4100.



Ernstoff, Alexi; Niero, Monia; Muncke, Jane; Trier, Xenia; Rosenbaum, Ralph K.; Hauschild, Michael; Fantke, Peter (2019): Challenges of including human exposure to chemicals in food packaging as a new exposure pathway in life cycle impact assessment. In: *Int J LCA* 24 (3), S. 543-552. DOI: 10.1007/s11367-018-1569-y.

Ernstoff, Alexi S.; Fantke, Peter; Csiszar, Susan A.; Henderson, Andrew D.; Chung, Susie; Jolliet, Olivier (2016): Multi-pathway exposure modeling of chemicals in cosmetics with application to shampoo. In: *Environment international* 92-93, S. 87-96. DOI: 10.1016/j.envint.2016.03.014.

European Commission (2017): Environmental Footprint Pilot Guidance document - Guidance for the implementation of the EU Product Environmental Footprint (PEF) during the Environmental Footprint (EF) pilot phase, version 6.1.

European Commission (2018): PEFCR Guidance document, - Guidance for the development of Product Environmental Footprint Category Rules (PEFCRs). Version 6.3 - May 2018. European Commission, zuletzt geprüft am 23.05.2017.

Fantke, P.; Ernstoff, A. (2017): LCA of Chemicals and Chemical Products. In: M. Z. Hauschild, R. K. Rosenbaum und S. I. Olsen (Hg.): *Life Cycle Assessment: Theory and Practice*. Cham (CH): Springer International Publishing, S. 783-815.

Fantke, P. (Ed.); Bijster, M.; Guignard, C.; Hauschild, M.; Huijbregts, M.; Jolliet, O. et al. (2017): *USEtox® 2.0 Documentation (Version 1)*. Lyngby (DK): Usetox International Center, zuletzt geprüft am 15.11.2017.

Fantke, Peter; Aylward, Lesa; Bare, Jane; Chiu, Weihsueh A.; Dodson, Robin; Dwyer, Robert et al. (2018): Advancements in Life Cycle Human Exposure and Toxicity Characterization. In: *Environmental Health Perspectives* 126 (12), S. 125001. DOI: 10.1289/EHP3871.

Fantke, Peter; Jolliet, Olivier; Evans, John S.; Apte, Joshua S.; Cohen, Aaron J.; Hänninen, Otto O. et al. (2015): Health effects of fine particulate matter in life cycle impact assessment. Findings from the Basel Guidance Workshop. In: *Int J Life Cycle Assess* 20 (2), S. 276-288. DOI: 10.1007/s11367-014-0822-2.

Finkbeiner, Matthias; Ackermann, Robert; Bach, Vanessa; Berger, Markus; Brankatschk, Gerhard; Chang, Ya-Ju et al. (2014): Challenges in Life Cycle Assessment. An Overview of Current Gaps and Research Needs. In: Walter Klöpffer (Hg.): *Background and future prospects in life cycle assessment*. Dordrecht (NL): Springer (LCA compendium - the complete world of life cycle assessment), S. 207-258.

Fricke, Uwe; Günther, Judith; Niepraschk-von Dollen, Katja; Zawinell, Anette (2016): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt gemäß §73 Abs. 8 Satz 5 SGB V.

Frischknecht, R.; Braunschweig, A.; Hofstetter, P.; Suter, P. (2000): Human health damages due to ionising radiation in life cycle impact assessment. In: *Environmental Impact Assessment Review* 20 (2), S. 159-189. DOI: 10.1016/S0195-9255(99)00042-6.

Frischknecht, R.; Steiner, R.; Jungbluth, N. (2009): *Methode der ökologischen Knappheit - Ökofaktoren 2006. Methode für die Wirkungsabschätzung in Ökobilanzen*. Bern: Bundesamt für Umwelt BAFU (Umwelt-Wissen Nr. 0906), zuletzt geprüft am 28.04.2017.

Gore, A. C.; Chappell, V. A.; Fenton, S. E.; Flaws, J. A.; Nadal, A.; Prins, G. S. et al. (2015): EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. In: *Endocrine reviews* 36 (6), E1-E150. DOI: 10.1210/er.2015-1010.

GPCRD (2013): Guidance for product category rule development. PCR Guidance Development Initiative.

Greco, Susan L.; Wilson, Andrew M.; Spengler, John D.; Levy, Jonathan I. (2007): Spatial patterns of mobile source particulate matter emissions-to-exposure relationships across the United States. In: *Atmospheric Environment* 41 (5), S. 1011-1025. DOI: 10.1016/j.atmosenv.2006.09.025.

Groshart, Ch.; Okkerman, P. C. (2000): Towards the establishment of a priority list of substances for further evaluation of their role in endocrine disruption. preparation of a candidate list of substances as a basis for priority setting. Final report for the European Commission DG ENV. BKH Consulting Engineers. Delft, the Netherlands, zuletzt geprüft am 21.06.2018.

Guinée, J. B.; Gorrée, M.; Heijungs, R.; Huppes, G.; Kleijn, R.; Koning, A. de et al. (2002): Handbook on life cycle assessment. Operational guide to the ISO standards. I: LCA in perspective. IIa: Guide. IIb: Operational annex. III: Scientific background. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers (Eco-efficiency in industry and science, 7).

Gullberg, Erik; Cao, Sha; Berg, Otto G.; Ilbäck, Carolina; Sandegren, Linus; Hughes, Diarmaid; Andersson, Dan I. (2011): Selection of resistant bacteria at very low antibiotic concentrations. In: *PLoS pathogens* 7 (7), e1002158. DOI: 10.1371/journal.ppat.1002158.

Hischier, Roland; Hellweg, Stefanie; Capello, Christian; Primas, Alex (2005): Establishing Life Cycle Inventories of Chemicals Based on Differing Data Availability (9 pp). In: *Int J Life Cycle Assessment* 10 (1), S. 59-67. DOI: 10.1065/lca2004.10.181.7.

Humbert, S.; Fantke, P.; Jolliet, O. (2015): Particulate matter formation. In: Michael Hauschild und Mark A. J. Huijbregts (Hg.): Life cycle impact assessment. Dordrecht: Springer (LCA compendium, the complete world of life cycle assessment), S. 97-113.

Humbert, Sebastien; Marshall, Julian D.; Shaked, Shanna; Spadaro, Joseph V.; Nishioka, Yurika; Preiss, Philipp et al. (2011): Intake fraction for particulate matter: recommendations for life cycle impact assessment. In: *Environmental Science & Technology* 45 (11), S. 4808-4816. DOI: 10.1021/es103563z.

IES (2014): Product Category Rules UN CPC 35270 Vaccines for Human or Veterinary Medicine, whether or not put up as medicaments. The International EPD® System.

IPCC (2007): Climate Change 2007: Synthesis Report. Contribution of Working Groups I, II and III to the Fourth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change. Pachauri, R.K; Reisinger, A. [eds.]. Geneva: IPCC. Online verfügbar unter [http://www.ipcc.ch/pdf/assessment-report/ar4/syr/ar4\\_syr.pdf](http://www.ipcc.ch/pdf/assessment-report/ar4/syr/ar4_syr.pdf).

IPCC (2013): Climate change 2013: The Physical Science Basis. Contribution of Working Group I to the Fifth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change. [Stocker, T.F.; D. Qin, G.-K. Plattner, M. Tignor, S.K. Allen, J. Boschung, A. Nauels, Y. Xia, V. Bex and P.M. Midgley]. Cambridge, United Kingdom and New York, USA: Cambridge University Press, zuletzt geprüft am 04.05.2017.

ISO (2006a): Environmental labels and declarations - Type III environmental declarations - Principles and procedures (ISO 14025:2006). International Organization for Standardization.

ISO (2006b): Environmental management - Life cycle assessment - Principles and framework (ISO 14040:2006). International Organization for Standardization.

ISO (2006c): Umweltmanagement - Ökobilanz - Anforderungen und Anleitungen (ISO 14044:2006). International Organization for Standardization.

ISO (2017): Environmental labels and declarations – Development of product category rules (ISO/TS 14027:2017 (E)). International Organization for Standardization.

ISO 14025 (2006): Environmental labels and declarations – Type III environmental declarations – Principles and procedures, S. 2-3.

ISO 14044 (2006): Umweltmanagement - Ökobilanz - Anforderungen und Anleitungen (ISO 14044:2006); Deutsche und Englische Fassung EN ISO 14044:2006, S. 15-16, zuletzt geprüft am 09.05.2017.

Jimenez-Gonzalez, Concepcion (2000): Life Cycle Assessment in Pharmaceutical Applications.

Jiménez-González, C.; Constable, D. C.J.; Ponder, C. S. (2012): Evaluating the "greenness" of chemical processes and products in the pharmaceutical industry--a green metrics primer. In: *Chemical Society reviews* 41 (4), S. 1485-1498. DOI: 10.1039/c1cs15215g.

Jiménez-González, Concepción; Overcash, Michael R. (2014): The evolution of life cycle assessment in pharmaceutical and chemical applications - a perspective. In: *Green Chem.* 16 (7), S. 3392. DOI: 10.1039/c4gc00790e.

Jiménez-González, Concepción; Curzons, Alan D.; Constable, David J. C.; Cunningham, Virginia L. (2004): Cradle-to-gate life cycle inventory and assessment of pharmaceutical compounds. In: *Int J LCA* 9 (2), S. 114-121. DOI: 10.1007/BF02978570.

JRC-IES (2011): International Reference Life Cycle Data System (ILCD) Handbook - Recommendations for Life Cycle Impact Assessment in the European context. First edition November 2011. EUR 24571 EN. Publications Office of the European Union. Luxembourg, zuletzt geprüft am 22.05.2017.

Judson, Richard S.; Houck, Keith A.; Kavlock, Robert J.; Knudsen, Thomas B.; Martin, Matthew T.; Mortensen, Holly M. et al. (2010): In vitro screening of environmental chemicals for targeted testing prioritization: the ToxCast project. In: *Environmental Health Perspectives* 118 (4), S. 485-492. DOI: 10.1289/ehp.0901392.

Kabir, Eva Rahman; Rahman, Monica Sharfin; Rahman, Imon (2015): A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. In: *Environmental toxicology and pharmacology* 40 (1), S. 241-258. DOI: 10.1016/j.etap.2015.06.009.

Kim, Seungdo; Jiménez-González, Concepción; Dale, Bruce E. (2009): Enzymes for pharmaceutical applications—a cradle-to-gate life cycle assessment. In: *Int J Life Cycle Assess* 14 (5), S. 392-400. DOI: 10.1007/s11367-009-0081-9.

Kleinstreuer, Nicole C.; Ceger, Patricia; Watt, Eric D.; Martin, Matthew; Houck, Keith; Browne, Patience et al. (2017): Development and Validation of a Computational Model for Androgen Receptor Activity. In: *Chemical research in toxicology* 30 (4), S. 946-964. DOI: 10.1021/acs.chemrestox.6b00347.

Kortenkamp, A.; Martin, O.; Faust, M.; Evans, R.; McKinlay, R.; Orton, F.; Rosivatz, E. (2011): State of the art assessment of endocrine disrupters. Final Report. Project Contract Number: 070307/2009/550687/SER/D3. Online verfügbar unter [http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/pdf/sota\\_edc\\_final\\_report.pdf](http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/pdf/sota_edc_final_report.pdf), zuletzt geprüft am 16.07.2017.

Kümmerer, K. (2009a): Antibiotics in the aquatic environment--a review--part II. In: *Chemosphere* 75 (4), S. 435-441. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2008.12.006.

Kümmerer, Klaus (2009b): Antibiotics in the aquatic environment--a review--part I. In: *Chemosphere* 75 (4), S. 417-434. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2008.11.086.

Kümmerer, Klaus; Hempel, Maximilian (Hg.) (2010): Green and Sustainable Pharmacy. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg. Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-05199-9>.

Küster, A.; Lehmann, S.; Hein, A.; Schönefeld, J. (2013): Antibiotika in der Umwelt - Wirkung mit Nebenwirkung. In: *UMID* 1, S. 18-28.

Larsen, H. F.; Hauschild, M. Z. (2007): Evaluation of Ecotoxicity Effect Indicators for Use in LCIA. In: *Int J Life Cycle Assessment* 12 (1), S. 24-33. DOI: 10.1065/lca2006.12.287.

Larsen, H. F.; Hauschild, M. Z.; Wenzel, H.; Almemark, M. (2007): Deliverable 4.1 Homogeneous LCA methodology agreed by NEPTUNE and INNOWATECH. EU FP6 project, deliverable 4.1. Technical University of Denmark. Lyngby (DK), zuletzt geprüft am 30.04.2017.

Larsen, H. F.; Olsen, S. I.; Hauschild, M. Z.; Laurent, A. (2009): New sustainable concepts and processes for optimization and upgrading municipal wastewater and sludge treatment. Deliverable 4.2. Methodology for including specific biological effects and pathogen aspects into LCA. NEPTUNE · Contract-No. 036845 (FP6 project). Technical University of Denmark. Lyngby (DK), zuletzt geprüft am 10.05.2017.

Leder, Christoph; Rastogi, Tushar; Kümmerer, Klaus (2015): Putting benign by design into practice-novel concepts for green and sustainable pharmacy: Designing green drug derivatives by non-targeted synthesis and screening for biodegradability. In: *Sustainable Chemistry and Pharmacy* 2, S. 31-36. DOI: 10.1016/j.scp.2015.07.001.

Lehmann, A.; Bach, V.; Finkbeiner, M. (2015): Product environmental footprint in policy and market decisions: Applicability and impact assessment. In: *Integr Environ Assess Manag* 11 (3), S. 417-424, zuletzt geprüft am 30.04.2017.

Lehmann, S.; Schönefeld, J. (2015): Antibiotikaresistenzen in der Umwelt. Fortbildung für den Öffentlichen Gesundheitsdienst 2015. Umweltbundesamt, 2015. Online verfügbar unter <https://mobil.bfr.bund.de/cm/343/antibiotikaresistenzen-in-der-umwelt.pdf>.

Li, W. C. (2014): Occurrence, sources, and fate of pharmaceuticals in aquatic environment and soil. In: *Environmental pollution (Barking, Essex : 1987)* 187, S. 193-201. DOI: 10.1016/j.envpol.2014.01.015.

Lyko, S.; Nafo, I.; Evenblij, H.; Benetto, E.; Cornelissen, A.; Igos, E. et al. (2012): Pharmaceutical Input and Elimination from local sources. Final report of the European cooperation project PILLS. Emschergenossenschaft (DE). Online verfügbar unter [https://www.researchgate.net/profile/Karin\\_Helwig/publication/290451422\\_Pharmaceutical\\_input\\_and\\_elimination\\_from\\_local\\_sources/links/573b1f7e08ae9f741b2d773f/Pharmaceutical-input-and-elimination-from-local-sources.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Karin_Helwig/publication/290451422_Pharmaceutical_input_and_elimination_from_local_sources/links/573b1f7e08ae9f741b2d773f/Pharmaceutical-input-and-elimination-from-local-sources.pdf), zuletzt geprüft am 15.08.2017.

Marco, Iolanda de; Riemma, Stefano; Iannone, Raffaele (2019): Life cycle assessment of supercritical impregnation. Starch aerogel +  $\alpha$ -tocopherol tablets. In: *The Journal of Supercritical Fluids* 143, S. 305-312. DOI: 10.1016/j.supflu.2018.09.003.

Milà i Canals, Llorenç; Romanyà, Joan; Cowell, Sarah J. (2007): Method for assessing impacts on life support functions (LSF) related to the use of 'fertile land' in Life Cycle Assessment (LCA). In: *Journal of Cleaner Production* 15 (15), S. 1426-1440. DOI: 10.1016/j.jclepro.2006.05.005.

NHS (2012): Greenhouse Gas Accounting Sector Guidance for Pharmaceutical Products and Medical Devices. National Health Service.

NHS (2015): Care Pathways: Guidance on Appraising Sustainability. National Health Service.

OECD (2012): Guidance Document on standardized test guidelines for evaluating chemicals for endocrine disruption. OECD Environment, Health and Safety Publications. Series on Testing and Assessment. No. 150. ENV/JM/MONO(2012)22. Organisation for Economic Co-operation and Development.

Okkerman, P. C.; van der Putte, I. (2002): Endocrine Disruptors: Study on Gathering Information on 435 Substances with insufficient Data. Final Report. Reference EU DG Environment: B4-3040/2001/325850/MAR/C2. RPS BKH Consultants B.V.

Ott, Denise; Kralisch, Dana; Dencic, Ivana; Hessel, Volker; Laribi, Yosra; Perrichon, Philippe D. et al. (2014): Life cycle analysis within pharmaceutical process optimization and intensification: case study of active pharmaceutical ingredient production. In: *ChemSusChem* 7 (12), S. 3521-3533. DOI: 10.1002/cssc.201402313.

Parvatker, Abhijeet G.; Tunceroglu, Huseyin; Sherman, Jodi D.; Coish, Philip; Anastas, Paul; Zimmerman, Julie B.; Eckelman, Matthew J. (2019): Cradle-to-Gate Greenhouse Gas Emissions for Twenty Anesthetic Active Pharmaceutical Ingredients Based on Process Scale-Up and Process Design Calculations. In: *ACS Sustainable Chem. Eng.* 7 (7), S. 6580-6591. DOI: 10.1021/acssuschemeng.8b05473.

Pini, Martina; Salieri, Beatrice; Ferrari, Anna Maria; Nowack, Bernd; Hischer, Roland (2016): Human health characterization factors of nano-TiO<sub>2</sub> for indoor and outdoor environments. In: *Int J Life Cycle Assess* 21 (10), S. 1452-1462. DOI: 10.1007/s11367-016-1115-8.

Ponder, Celia; Overcash, Michael (2010): Cradle-to-gate life cycle inventory of vancomycin hydrochloride. In: *The Science of the total environment* 408 (6), S. 1331-1337. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2009.10.057.

Posch, Maximilian; Seppälä, Jyri; Hettelingh, Jean-Paul; Johansson, Matti; Margni, Manuele; Jolliet, Olivier (2008): The role of atmospheric dispersion models and ecosystem sensitivity in the determination of characterisation factors for acidifying and eutrophying emissions in LCIA. In: *Int J Life Cycle Assess* 13 (6), S. 477-486. DOI: 10.1007/s11367-008-0025-9.

Raju, Geo; Sarkar, Prabir; Singla, Ekta; Singh, Harpreet; Sharma, Rachit Kumar (2016): Comparison of environmental sustainability of pharmaceutical packaging. In: *Perspectives in Science* 8, S. 683-685. DOI: 10.1016/j.pisc.2016.06.058.

Ramasamy, Sri Vaitheki; Titchener-Hooker, Nigel J.; Lettieri, Paola (2015): Life cycle assessment as a tool to support decision making in the biopharmaceutical industry. Considerations and challenges. In: *Food and Bioproducts Processing* 94, S. 297-305. DOI: 10.1016/j.fbp.2014.03.009.

Raymond, Michael J.; Slater, C. Stewart; Savelski, Mariano J. (2010): LCA approach to the analysis of solvent waste issues in the pharmaceutical industry. In: *Green Chem.* 12 (10), S. 1826. DOI: 10.1039/c003666h.

Rico, Andreu; Jacobs, Rianne; van den Brink, Paul J.; Tello, Alfredo (2017): A probabilistic approach to assess antibiotic resistance development risks in environmental compartments and its application to an intensive aquaculture production scenario. In: *Environmental pollution (Barking, Essex : 1987)* 231 (Pt 1), S. 918-928. DOI: 10.1016/j.envpol.2017.08.079.

Rosenbaum, R. (2017): USEtox Context and interpretation. Presentation at USEtox PhD Summer School. 12-16 June 2017. Technical University of Denmark (DTU). IRSTEA France. Technical University of Denmark, 2017.

Rosenbaum, Ralph K.; Bachmann, Till M.; Gold, Lois Swirsky; Huijbregts, Mark A. J.; Jolliet, Olivier; Juraske, Ronnie et al. (2008): USEtox—the UNEP-SETAC toxicity model. Recommended characterisation factors for human toxicity and freshwater ecotoxicity in life cycle impact assessment. In: *Int J Life Cycle Assess* 13 (7), S. 532-546. DOI: 10.1007/s11367-008-0038-4.

Salieri, Beatrice; Righi, Serena; Pasteris, Andrea; Olsen, Stig Irving (2015): Freshwater ecotoxicity characterisation factor for metal oxide nanoparticles: a case study on titanium dioxide nanoparticle. In: *The Science of the total environment* 505, S. 494-502. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2014.09.107.

Schug, Thaddeus T.; Johnson, Anne F.; Birnbaum, Linda S.; Colborn, Theo; Guillette, Louis J.; Crews, David P. et al. (2016): Minireview: Endocrine Disruptors: Past Lessons and Future Directions. In: *Molecular endocrinology (Baltimore, Md.)* 30 (8), S. 833-847. DOI: 10.1210/me.2016-1096.

Seppälä, Jyri; Posch, Maximilian; Johansson, Matti; Hettelingh, Jean-Paul (2006): Country-dependent Characterisation Factors for Acidification and Terrestrial Eutrophication Based on Accumulated Exceedance as an Impact Category Indicator (14 pp). In: *Int J Life Cycle Assessment* 11 (6), S. 403-416. DOI: 10.1065/lca2005.06.215.

Shen, Jie; Xu, Lei; Fang, Hong; Richard, Ann M.; Bray, Jeffrey D.; Judson, Richard S. et al. (2013): EADB: an estrogenic activity database for assessing potential endocrine activity. In: *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology* 135 (2), S. 277-291. DOI: 10.1093/toxsci/kft164.

Sherman, Jodi; Le, Cathy; Lamers, Vanessa; Eckelman, Matthew (2012): Life cycle greenhouse gas emissions of anesthetic drugs. In: *Anesthesia and analgesia* 114 (5), S. 1086-1090. DOI: 10.1213/ANE.0b013e31824f6940.

Siegert, Marc-William; Lehmann, Annetkatrin; Emara, Yasmine; Finkbeiner, Matthias (2019): Harmonized rules for future LCAs on pharmaceutical products and processes. In: *Int J Life Cycle Assess* 24 (6), S. 1040-1057. DOI: 10.1007/s11367-018-1549-2.

Spadaro, Joseph V.; Rabl, Ari (2004): Pathway analysis for population-total health impacts of toxic metal emissions. In: *Risk analysis : an official publication of the Society for Risk Analysis* 24 (5), S. 1121-1141. DOI: 10.1111/j.0272-4332.2004.00514.x.

Struijs, J.; Beusen, A.; van Jaarsveld, H.; Huijbregts, M. A.J. (2009): Aquatic Eutrophication. Chapter 6. In: M. Goedkoop, R. Heijungs, M. A.J. Huijbregts, An. De Schryver, J. Struijs und R. van Zelm (Hg.): ReCiPe 2008. A life cycle impact assessment method which compromises

harmonised category indicators at the midpoint and endpoint level. Report I: Characterisation. First edition.

Stylianou, Katerina S.; Heller, Martin C.; Fulgoni, Victor L.; Ernstoff, Alexi S.; Keoleian, Gregory A.; Jolliet, Olivier (2016): A life cycle assessment framework combining nutritional and environmental health impacts of diet: a case study on milk. In: *The International Journal of Life Cycle Assessment* 21 (5), S. 734-746. DOI: 10.1007/s11367-015-0961-0.

U.S. EPA (2017): Endocrine Disruptor Screening Program Overview. U.S. Environmental Protection Agency. Online verfügbar unter <https://www.epa.gov/endocrine-disruption/endocrine-disruptor-screening-program-edsp-overview>, zuletzt geprüft am 02.08.2017.

U.S. EPA (2019): ToxCast Database (invitroDBv3.1). Online verfügbar unter <https://www.epa.gov/chemical-research/toxicity-forecaster-toxcasttm-data>, zuletzt geprüft am 03.07.2019.

UBA (2016): Endokrine Disruptoren. Umweltbundesamt. Online verfügbar unter <https://www.umweltbundesamt.de/endokrine-disruptoren#textpart-1>, zuletzt geprüft am 20.12.2017.

UBA (2018): Antibiotika und Antibiotikarresistenzen in der Umwelt. Hintergrund, Herausforderungen und Handlungsoptionen. Umweltbundesamt. Online verfügbar unter [https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/479/publikationen/181012\\_uba\\_hg\\_antibiotika\\_bf.pdf](https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/479/publikationen/181012_uba_hg_antibiotika_bf.pdf), zuletzt geprüft am 21.04.2019.

UN (2015): Central Product Classification (CPC), Version 2.1. United Nations.

UNEP (2016): Global Guidance for life cycle impact assessment indicators. Volume 1. UNEP/SETAC Life Cycle Initiative. Hg. v. R. Frischknecht und O. Jolliet. United Nations Environment Programme, zuletzt geprüft am 22.05.2017.

van Oers, L.; Koning, A. de; Guinée, J. B.; Huppes, G. (2002): Abiotic resource depletion in LCA. Improving characterization factors for abiotic resource depletion as recommended in the new Dutch LCA Handbook. Ministerie van Verkeer en Waterstaat. Road and Hydraulic Engineering Institute. Amsterdam, zuletzt geprüft am 29.05.2017.

van Zelm, Rosalie; Huijbregts, Mark A.J.; den Hollander, Henri A.; van Jaarsveld, Hans A.; Sauter, Ferd J.; Struijs, Jaap et al. (2008): European characterization factors for human health damage of PM10 and ozone in life cycle impact assessment. In: *Atmospheric Environment* 42 (3), S. 441-453. DOI: 10.1016/j.atmosenv.2007.09.072.

WBCSD (2014): Life Cycle Metrics for Chemical Products. A guideline by the chemical sector to assess and report on the environmental footprint of products, based on life cycle assessment. World Business Council for Sustainable Development. Geneva, Switzerland.

Wernet, Gregor; Conradt, Sarah; Isenring, Hans Peter; Jiménez-González, Concepción; Hungerbühler, Konrad (2010): Life cycle assessment of fine chemical production. A case study of pharmaceutical synthesis. In: *Int J Life Cycle Assess* 15 (3), S. 294-303. DOI: 10.1007/s11367-010-0151-z.

WHO (2017): Antimicrobial resistance. Fact sheet. [cited 2017 July 02]. World Health Organization. Online verfügbar unter <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>.

WHO; UNEP (2013): State of the science of endocrine disrupting chemicals - 2012. An assessment of the state of the science of endocrine disruptors. [edited by: Bergman, A.; Heindel, J.J.; Jobling, S.; Kidd, K.A.; Zoeller, R.T. Geneva: United Nations Environment Programme and World Health Organization.

WMO (1999): Scientific assessment of ozone depletion: 1998. Geneva: World Meteorological Organization (Report / World Meteorological Organization, Global Ozone Research and Monitoring Project, no. 44).

Yang, Oneyeol; Kim, Hye Lim; Weon, Jong-Il; Seo, Young Rok (2015): Endocrine-disrupting Chemicals: Review of Toxicological Mechanisms Using Molecular Pathway Analysis. In: *Journal of cancer prevention* 20 (1), S. 12-24. DOI: 10.15430/JCP.2015.20.1.12.