

## Excipients – Risiken und deren Bewertung



von Dr. *Stephanie Blum*

Hilfsstoffe übernehmen vielfältige Aufgaben im Hinblick auf die Funktion eines Arzneimittels und sind von essentieller Bedeutung für dessen Qualität. Seit Anfang 2013 spiegelt sich dies stärker als bislang in den gesetzlichen Anforderungen an die Arzneimittelherstellung wider. Jeder Arzneimittelhersteller muss seitdem mittels einer Risikobewertung die Eignung von Hilfsstoffen zur Herstellung von Humanarzneimitteln sicherstellen.

### Hilfsstoffe – Lieferantenqualifizierung und Risikobewertung

Die AMWHV [1] regelt diesbezüglich in § 11 Abs. 2 Folgendes: „Zur Sicherstellung der Geeignetheit der Hilfsstoffe für die Herstellung von Arzneimitteln, die zur Anwendung beim Menschen bestimmt sind, muss [die Lieferantenqualifizierung] eine formalisierte Risikobewertung durch den Arzneimittelhersteller vorsehen. Die Risikobewertung muss insbesondere die Nachprüfung der Einhaltung der Regelungen einer angemessenen guten Herstellungspraxis bei der Herstellung der Hilfsstoffe, deren Herkunft und die beabsichtigte Verwendung sowie etwaige Kenntnisse über Vorkommnisse der Vergangenheit beinhalten.“

Zwar sind konkrete Anforderungen an diese Risikobewertung bislang nicht verbindlich festgelegt, entsprechende Leitlinien finden in § 3 Abs. 2 der AMWHV jedoch bereits Erwähnung. Diese Leitlinien [2] liegen zwar auch mehr als ein Jahr nach ihrer Veröffentlichung im Februar 2013 lediglich im Entwurf vor. Keinesfalls jedoch sollte man sich dadurch dazu verleitet sehen, die erforderliche Risikobewertung aufzuschieben. Auch wenn die Leitlinien selbst bislang nicht in Kraft sind – die geänderte AMWHV ist seit dem 2. Januar 2013 gültig und die dort enthaltene Forderung nach einer „formalisierten Risikobewertung“ somit verbindlich. Wie ist dabei nun also vorzugehen? Erfreulicherweise ist der Leitlinienentwurf bei der Durchführung der Risikobewertung eine ausgezeichnete Hilfe.

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

## Risikobewertung

Der Leitlinienentwurf stellt die folgenden grundlegenden Anforderungen an die Risikobewertung von Hilfsstoffen zur Herstellung von Humanarzneimitteln:

- Das Verfahren zur Risikobewertung von Hilfsstoffen muss integraler Bestandteil des Qualitätsmanagementsystems des Arzneimittelherstellers sein.
- Die Risikobewertung ist je Hilfsstoff zu erstellen.
- Die Durchführung der Risikobewertung soll in Übereinstimmung mit den in ICH Q9 „Quality Risk Management“ [3] beschriebenen Prinzipien erfolgen.

## Risk Assessment

Im ersten Schritt (Risk Assessment) ermittelt der Arzneimittelhersteller denkbare Risiken im Hinblick auf die Qualität, Sicherheit und Funktion eines Hilfsstoffs.

Der Leitlinienentwurf macht dazu konkrete Vorschläge:

- Transmissible spongiforme Enzephalopathie (TSE)
- Mögliche Kontaminationen (viraler oder mikrobieller Natur oder mit Endotoxinen oder Pyrogenen)
- Mögliche Verunreinigungen aus den zur Herstellung des Hilfsstoffes verwendeten Rohstoffen (z. B. Aflatoxine, Pestizide)
- Mögliche Prozesskontaminanten (z. B. Restlösemittel oder Katalysatoren)
- Falls zutreffend Sicherstellung der Sterilität
- Herstellung in Sonderbereichen oder Verwendung zweckgebundener Ausrüstung (dedicated equipment / facilities)
- Kontrolle der Umgebungsbedingungen, Lagerungsbedingungen

Außerdem sollen folgende Aspekte im Hinblick auf die Verwendung und Funktion des Hilfsstoffs berücksichtigt werden:

- Darreichungsform des Arzneimittels
- Funktion des Hilfsstoffs in der Formulierung (z. B. Gleitmittel/Presszusatz einer Tablette oder Konservierungsmittel einer flüssigen Darreichungsform)
- Mengenmäßiger Anteil an der Darreichungsform
- Tägliche Aufnahme des Hilfsstoffs durch den Patienten
- Bereits bekannte Qualitätsmängel des Hilfsstoffs (auf Firmenebene oder global)
- Einzelsubstanz oder Gemisch
- Mgl. Einfluss auf die kritischen Qualitäts-Attribute des Arzneimittels

Zum einen werden im Zuge des Risk Assessments also die unmittelbar mit dem Hilfsstoff selbst assoziierten Risiken betrachtet, zum andern geht es um Risiken, die sich aus der vorgesehenen Verwendung des Hilfsstoffs ergeben.

## Risk Control

Im nächsten Schritt (**Risk Control**) definiert der Arzneimittelhersteller nun geeignete GMP-Elemente zur Kontrolle der ermittelten Risiken. Laut Leitlinienentwurf sollen dabei die folgenden GMP-Elemente Berücksichtigung finden:

- Effektives Qualitätsmanagementsystem
- Kompetentes und qualifiziertes Personal in ausreichender Zahl, Stellenbeschreibungen, Schulungsprogramme
- Angemessene Räumlichkeiten und Ausrüstung
- Dokumentationssystem für Prozesse und Spezifikationen aller Herstellungs- und Qualitätstätigkeiten einschließlich der Aufbewahrung von Aufzeichnungen
- System zur Kodierung und Identifizierung von Ausgangsmaterialien, Zwischenprodukten und Hilfsstoffen zwecks eindeutiger Rückverfolgbarkeit
- Unabhängige Qualitätskontrolle
- Aufbewahrung von Rückstellmustern der Hilfsstoffe
- Verträge für ausgelagerte Aktivitäten
- Effektives System zum Management von Beanstandungen und ggf. erforderlichen Rückrufen
- Regelmäßige Selbstinspektionen

An die Festlegung der erforderlichen GMP-Elemente schließt sich sodann eine Gap Analysis an. Dabei evaluiert der Arzneimittelhersteller den Hersteller des Hilfsstoffs im Hinblick auf die Einhaltung dieser GMP-Elemente und ermittelt so dessen Risikoprofil. Die dabei festgestellten Lücken sind zu dokumentieren. Auf dieser Basis legt der Arzneimittelhersteller dann seine Risikominimierungsstrategie einschließlich der zugehörigen Kontrollmaßnahmen fest. Deren Bandbreite reicht von Akzeptanz des Hilfsstoffherstellers auf Basis geeigneter Kontrollmaßnahmen bis hin zur Sperrung des Hilfsstoffherstellers aufgrund inakzeptabler Mängel. Als Kontrollmaßnahmen schlägt der Leitlinienentwurf Elemente wie z. B. Audits, Anforderung von Dokumentation oder Inhouse-Analytik vor.

## Risk Communication

Essentieller Bestandteil aller Risikomanagementprozesse ist die **Risikokommunikation**. (Der Leitlinienentwurf enthält hierzu keine konkreten Vorgaben.) Für den Erfolg der definierten Risikokontrollmaßnahmen ist es natürlich unabdingbar, dass diese an die richtigen Stellen kommuniziert werden. Das sind zuallererst diejenigen Personen, die für die Umsetzung dieser Maßnahmen zuständig sind. Also etwa die Qualitätskontrolle, falls bestimmte Tests oder Analysen zur Prüfung eingehender Hilfsstoffe festgelegt wurden oder der Wareneingang, falls dem angelieferten Hilfsstoff konkrete Lieferdokumentation routinemäßig beiliegen soll. Nicht zuletzt sollte selbstverständlich der Hilfsstoffhersteller selbst angesprochen und aufgefordert werden, geeignete Abstellmaßnahmen zur Schließung festgestellter Lücken zu implementieren.

## Risk Review

Im letzten Schritt, dem **Risk Review**, wird die Wirksamkeit der Risikokontrollmaßnahmen fortlaufend verifiziert; der Leitlinienentwurf schlägt vor, hierbei Folgendes zu berücksichtigen:

- Anzahl der Mängel erhaltener Hilfsstoffchargen
- Art / Schwere der Mängel
- Verlust einer bestehenden QM-Zertifizierung des Hilfsstoffherstellers
- Ggf. festgestellte Trends bei den Qualitätsattributen des Arzneimittels
- Ergebnisse von Audits beim Hilfsstoffhersteller.

Es erscheint außerdem sinnvoll, in diesem Zuge die eigene Risikostrategie zu verifizieren. Hierfür sollten die ursprünglich festgelegten erforderlichen GMP-Elemente und die eigene Kontrollstrategie auf ihre Wirksamkeit hin überprüft und erforderlichenfalls angepasst werden.

## Gute Herstellungspraxis für Hilfsstoffe – aber welche?

Zwar macht der Leitlinienentwurf deutlich, welche Elemente eines QM-Systems bei der Risikobewertung berücksichtigt werden sollen. Zur konkreten Ausgestaltung dieser Elemente gibt es jedoch keine Vorgaben. Das mag manchem als beklagenswerter Mangel erscheinen, eröffnet den Arzneimittelherstellern de facto jedoch wertvolle Entscheidungsspielräume, die es nun sinnvoll zu nutzen gilt. Dazu steht gleich eine ganze Reihe von Regularien zur Auswahl.

An erster Stelle ist sicher „The Joint IPEC-PQG Good Manufacturing Practices Guide“ [4] zu nennen. Dieses Dokument wurde in seiner derzeit aktuellen Version im Jahr 2006 gemeinsam von IPEC und PQG (Product Quality Group) veröffentlicht. Auf dieser Basis und unter Federführung der IPEC wurden in einem weiteren Schritt die EXCiPACT-Zertifizierungsrichtlinien [5] entwickelt, welche die entsprechende Zertifizierung des Hilfsstoffherstellers durch eine unabhängige Akkreditierungsstelle ermöglichen.

Die seitens der Industrie entwickelten IPEC-PQG-Richtlinien haben im Lauf der Jahre eine breite Akzeptanz bei Herstellern und Anwendern von Hilfsstoffen gefunden und auch die US-amerikanischen Behörden überzeugt: Mit wenigen redaktionellen Änderungen wurden sie als informatives Kapitel <1078> der USP publiziert [6]. Die IPEC hat darüber hinaus eine Reihe weiterer hilfreicher Veröffentlichungen herausgebracht [7]. Und natürlich kann auch auf die entsprechenden WHO-Richtlinien zurückgegriffen werden [8].

Außerdem kann der Arzneimittelhersteller natürlich auch einzelne Anforderungen des EU-GP-Leitfadens (Teile I – III) zu Grunde zu legen. (Der Leitlinienentwurf verweist ohnehin explizit auf die Teile I und II und einzelne Anhänge des EU-GMP-Leitfadens. Und auch IPEC und PQG machen in ihrer Richtlinie deutlich, dass Hilfsstoffe für besondere Anwendungen wie z. B. für parenterale Arzneimittel, aber auch für Ophthalmika, Inhalativa und Arzneimittel zur Anwendung auf offenen Wunden, sowie alle Hilfsstoffe, die als steril und pyrogenfrei deklariert werden, außerhalb des Geltungsbereichs der IPEC-PQG-Richtlinie liegen. IPEC und PQG empfehlen in diesem Fall ausdrücklich, die für die entsprechenden Arzneimittel geltenden Richtlinien zu konsultieren und diese in geeigneter Form an den betreffenden Hilfsstoff anzupassen.)

## **Festlegung der GMP-Anforderungen**

Der Arzneimittelhersteller hat im Rahmen seiner Risikobewertung die Pflicht, aber eben auch die Freiheit, die aus seiner Sicht angemessenen GMP-Anforderungen an den Hilfsstoff und dessen Herstellung zu definieren. Diese Freiheit gilt es nun sinnvoll zu nutzen und maßgeschneidert genau diejenigen GMP-Standards festzulegen, welche die Sicherheit und Qualität des betreffenden Hilfsstoffs gewährleisten. So steht die Patientensicherheit im Fokus, ohne dass Hilfsstoffhersteller unbillig durch etwaig überzogene Anforderungen belastet werden. Angemessen ist gute Herstellungspraxis genau dann: wenn zielgerichtete Maßnahmen die Herstellung hochwertiger Hilfsstoffe und damit die Sicherheit des Patienten gewährleisten.

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

## Literatur

- [1] *Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung vom 3. November 2006 (BGBl. I S. 2523) die zuletzt durch Artikel 3 der Verordnung vom 11. Februar 2013 (BGBl. I S. 188) geändert worden ist.*  
<http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/amwhv/gesamt.pdf>
- [2] *Guidelines on the formalised risk assessment for ascertaining the appropriate good manufacturing practice for excipients of medicinal products for human use, SANCO/D/6/SF/mg/ddg1.d.6(2013)17926.*  
[http://ec.europa.eu/health/files/gmp/2013-02\\_guidelines\\_excipients\\_cons.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/gmp/2013-02_guidelines_excipients_cons.pdf)
- [3] *ICH Harmonised Tripartite Guideline Quality Risk management Q9, 09.11.2005.*  
[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9_Guideline.pdf)
- [4] *The Joint IPEC-PQG Good Manufacturing Practices Guide for Pharmaceutical Excipients, IPEC, 2006.* <http://www.ipec-europe.org/page.asp?pid=59>
- [5] *Certification Standards for Pharmaceutical Excipient Suppliers: Good Manufacturing Practices, Good Distribution Practices, Requirements for Auditor Competency and 3rd Party Audit Organizations Providing Certification of the Management System, 2012.*  
<http://www.excipact.org/assets/Excipact-Standards.pdf>
- [6] *USP-NF <1078> Good Manufacturing Practices for Bulk Pharmaceutical Excipients.*
- [7] <http://www.ipec-europe.org/page.asp?pid=59>
- [8] *Good manufacturing practices: supplementary guidelines for the manufacture of pharmaceutical excipients. WHO Technical Report Series No. 885, 1999, Annex 5.*  
[http://apps.who.int/prequal/info\\_general/documents/TRS885/WHO\\_TRS\\_885-Annex5.pdf](http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS885/WHO_TRS_885-Annex5.pdf)
- Alle URL-Angaben vom 30.03.2014.

### Autorin:

Dr. Stephanie Blum  
cirQum, Frankfurt  
Email: [stephanie.blum@cirQum.de](mailto:stephanie.blum@cirQum.de)