

GMP nach Maß – Risikobewertung für Excipients

Teil 2^{*)}

Dr. Stephanie Blum

cirQum, Frankfurt

3. Gute Herstellungspraxis für Hilfsstoffe – aber welche?

Zwar macht der Leitlinienentwurf (Guidelines on the formalised risk assessment for ascertaining the appropriate good manufacturing practice for excipients of medicinal products for human use" [4]) deutlich, welche Elemente eines QM-Systems bei der Risikobewertung berücksichtigt werden sollen. Zur konkreten Ausgestaltung dieser Elemente gibt es jedoch keine Vorgaben. So soll der Arzneimittelhersteller u. a. sicherstellen, dass der Hilfsstoffhersteller über angemessene Räume und Ausrüstungen, ein Dokumentationssystem und geschulte Mitarbeiter verfügt. Was aber heißt „angemessen“ und welche Anforderungen sind an das Dokumentations- und Schulungssystem des Hilfsstoffherstellers konkret zu stellen? Antworten auf diese Fragen sucht der Leser des Leitlinienentwurfs vergeblich. 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.

■ 3.1 GMP-Regularien für Hilfsstoffe

An erster Stelle ist sicher „The Joint IPEC-PQG Good Manufacturing Practices Guide“ [13] 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 [14] entwickelt. Diese ermöglichen die entsprechende Zertifizierung des Hilfsstoffherstellers durch eine unabhängige Akkreditierungsstelle. Allerdings wird das entsprechende Zertifikat nur im Zusammenhang mit einer (bestehenden oder gleichzeitig erworbenen) ISO-9001-Zertifizierung erteilt. Für Hilfsstoffhersteller, die an einer Zertifizierung nach ISO 9001 nicht interessiert sind, wurde mit der ANSI NSF 363 eine eigene Norm auf Basis der ursprünglichen IPEC-PQG-Richtlinien entwickelt.

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 (rein redaktionellen) Änderungen wurden sie als informatives Kapitel <1078> der USP publiziert [15]. Die IPEC hat darüber hinaus eine Reihe weiterer hilfreicher Veröffentlichungen herausgebracht, die hier nicht alle einzeln aufgeführt werden sollen, aber auf der IPEC-Homepage heruntergeladen werden können [16]. (Diese IPEC-Publikationen betreffen nicht nur die gute Herstellungspraxis für Hilfsstoffe, sondern auch entsprechende GDP-Anforderungen, auf die im Rahmen des hier vorliegenden Beitrags jedoch nicht weiter eingegangen werden soll.) Und natürlich

kann auch auf die entsprechenden WHO-Richtlinien aus der Technical Report Series zurückgegriffen werden [17].

Unabhängig von all diesen speziell auf pharmazeutische Hilfsstoffe zugeschnittenen Dokumenten steht es dem Arzneimittelhersteller natürlich frei, ggf. auch die Anforderungen des EU-GMP-Leitfadens (Teile I – III) zu Grunde zu legen. (Der Leitlinienentwurf verweist wie weiter oben bereits ausgeführt 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 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.) Der Arzneimittelhersteller hat im Rahmen seiner Bewertung des Hilfsstoffherstellers nun die Pflicht, aber eben auch die Freiheit, basierend auf der Vielzahl vorhandener Richtlinien die aus seiner Sicht angemessenen GMP-Anforderungen an den Hilfsstoff und dessen Herstellung zu definieren.

Eine vollständige vergleichende Betrachtung dieser Richtlinien würde den Rahmen dieses Beitrags

^{*)} Teil 1 s. Pharm. Ind. 2014; 76(6):888-892

■ **Tabelle 1**

Anforderungen an die Wareneingangsprüfungen.

IPEC-PQG-Leitfaden 2006, (GMP für Hilfsstoffe)	EU-GMP-Leitf., Teil II 7.20 (GMP für Wirkstoffe)	EU-GMP-Leitf., Teil I 5.3, 5.27 (GMP für Arzneimittel)
-	Jedes Behältnis oder jede Gruppe von Behältnissen visuell zu überprüfen auf <ul style="list-style-type: none"> • korrekte Kennzeichnung (einschließlich Korrelation der vom Lieferanten verwendeten Materialbezeichnung mit der im eigenen Betrieb verwendeten Bezeichnung, sofern sich diese unterscheiden) • Beschädigung von Behältnissen oder Verschlüssen/Siegeln • Hinweise auf Manipulation oder Kontamination 	Eingehende Materialien <ul style="list-style-type: none"> • zu überprüfen, um sicherzustellen, dass die Lieferung der Bestellung entspricht. • Behältnisse erforderlichenfalls zu reinigen und mit den vorgeschriebenen Angaben zu kennzeichnen Bei jeder Lieferung ist zu prüfen, dass die Behältnisse und ihre Verschlüsse/Siegel unversehrt sind und dass die Angaben auf den Etiketten und dem Lieferschein übereinstimmen.

■ **Tabelle 2**

Anforderungen an die Identitätsprüfung von Ausgangsstoffen.

IPEC-PQG-Leitfaden 2006, 7.4.3 (GMP für Hilfsstoffe)	EU-GMP-Leitf., Teil II 7.30 (GMP für Wirkstoffe)	EU-GMP-Leitf., Teil I 5.30 (GMP für Arzneimittel)
<ul style="list-style-type: none"> • Qualitätskritische Materialien sollten vor ihrer Verwendung in der Produktion getestet oder anderweitig verifiziert werden. • Verifizierung sollte Überprüfung des vorhandenen Analysenzertifikats beinhalten und wo immer möglich einen Identitätstest. 	<ul style="list-style-type: none"> • Mindestens ein Identitätstest je Charge (Ausnahmen siehe Kapitel 7.32 des EU-GMP Leitfadens) 	Geeignete Verfahren oder Maßnahmen, um die Identität des Inhalts eines jeden Behältnisses sicherzustellen.

bei weitem sprengen. Im Folgenden sollen daher weder die einzelnen Richtlinien exzerpiert noch sämtliche der dort festgelegten Anforderungen im Detail miteinander verglichen werden. Stattdessen soll anhand einiger Beispiele dargelegt werden, wie sehr sich die GMP-Anforderungen für Hilfsstoffe teilweise von denen für Arzneimittel und Wirkstoffe unterscheiden. Dieser kurze, ausdrücklich weder vollständige noch repräsentative Überblick soll verdeutlichen, wie wichtig es ist, dass Arzneimittelhersteller für ihre Risikobewertung nicht alleine die ihnen

bereits bekannten GMP-Regeln für Wirkstoffe oder gar für Arzneimittel zugrunde legen. Zusätzlich ist es sinnvoll, sich im Detail auch mit

■ **Tabelle 3**

Anforderungen an die Qualifizierung von Ausrüstung.

EXCiPACT 2012, 6.3 (GMP für Hilfsstoffe)	EU-GMP-Leitf., Teil II, 12.3 (GMP für Wirkstoffe)	EU-GMP-Leitf., Annex 15 (GMP für Arzneimittel)
Ausrüstung mit Einfluss auf die Hilfsstoffqualität sollte vor der ersten Verwendung in Betrieb genommen werden, um sicherzustellen, dass sie wie vorgesehen funktioniert.	<ul style="list-style-type: none"> • Plan • Risikoanalyse • DQ, IQ, OQ, PQ • Aufzeichnungen u. Bericht 	<ul style="list-style-type: none"> • Plan • Risikoanalyse • DQ, IQ, OQ, PQ • Aufzeichnungen u. Bericht

den für Hilfsstoffe anwendbaren Richtlinien zu befassen. Dies gilt natürlich insbesondere dann, wenn man, beispielsweise im Rahmen eines Audits, beim Hilfsstoffhersteller die Einhaltung der GMP-Anforderungen verifizieren will: Welche Anforderungen sind an die Wareneingangskontrollen zu stellen und müssen Ausgangsstoffe je Gebinde auf Identität geprüft werden? Welche Vorgaben gibt es für die Kennzeichnung von Hilfsstoffen und wie lange müssen eigentlich Dokumentation und Rückstellmuster aufbewahrt werden?

■ **3.2 GMP-Anforderungen im Vergleich – Hilfsstoffe, Wirkstoffe, Arzneimittel**

Bereits die Vorgaben zur Überprüfung der Lieferung im Rahmen des Wareneingangs unterscheiden sich erheblich (Tab. 1). So gibt Teil I des EU-GMP-Leitfadens u. a. vor, eingehende Materialien auf ihre Übereinstimmung mit der Bestellung zu prüfen. Dabei müssen auch die Angaben auf den Etiketten auf ihre Übereinstimmung mit denen des Lieferscheins geprüft werden. Der EU-GMP-Leitfaden, Teil II, fordert zusätzlich ausdrücklich, dabei auch die Korrelation der vom Lieferanten verwendeten Materialbezeichnung mit der im eigenen Betrieb verwendeten Bezeichnung zu verifizieren, sofern sich diese unterscheiden. Wer so gerüstet zum Audit seines Hilfsstoffherstellers reist, wird eine Überraschung erleben: Die IPEC-PQG- und EXCiPACT-Richtlinien für Hilfsstoffe enthalten diesbezüglich keinerlei Vorgaben. Entsprechende

Zur Verwendung mit freundlicher Genehmigung des Verlages / For use with permission of the publisher

■ **Tabelle 4****Anforderungen an die Kennzeichnung von Fertigprodukten.**

IPEC-PQG-Leitfaden 2006, 7.5.3.3 (GMP für Hilfsstoffe)	EU-GMP-Leitf., Teil II 9.42 – 9.43 (GMP für Wirkstoffe)	AMG (GMP für Arzneimittel)
Etiketten sollten mindestens folgende Angaben enthalten: <ul style="list-style-type: none"> • Produktbezeichnung und (falls zutreffend) Qualität, Chargennummer, ggf. besondere Lagerbedingungen • Name des Herstellers oder Lieferanten • ggf. besondere Transportanforderungen, gesetzliche Vorgaben 	Etiketten für Wirkstoffe und Zwischenprodukte mit Angabe von: <ul style="list-style-type: none"> • Produktbezeichnung oder Artikelnummer, Chargenbezeichnung, ggf. besondere Lagerbedingungen • Name und Adresse des Herstellers • Menge, besondere Transportanforderungen, gesetzliche Vorgaben • falls zutreffend: Retestdatum (Angabe entweder auf dem Analysenzertifikat <u>oder</u> dem Etikett*) • falls zutreffend: Verfalldatum (Angabe auf dem Analysenzertifikat <u>und</u> dem Etikett) 	Kennzeichnung in Übereinstimmung mit den Vorgaben des AMG und der Zulassung.

* Gemäß § 24 Abs. 2 Nr. 5 AMWHV ist auch ein Retestdatum zwingend auf dem Etikett anzugeben.

Instruktionen setzen dort erst einen Schritt später an, nämlich bei der Qualitätskontrolle von Ausgangsstoffen (Tab. 2). Hier fordert die IPEC-PQG-Richtlinie, dass qualitätskritische Materialien (die EXCiPACT-Richtlinie stellt klar, dass dazu auch vorgedruckte Etiketten gehören) vor ihrer Verwendung in der Produktion zu prüfen oder anderweitig zu verifizieren sind. Zu diesem Zweck soll das Analysenzertifikat des Herstellers geprüft und ein Identitätstest durchgeführt werden. Diese Forderung nach einer Identitätsprüfung je Charge gilt auch für Ausgangsstoffe zur Wirkstoffherstellung. Die Anforderungen an Ausgangsstoffe zur Arzneimittelherstellung gehen dagegen viel weiter: Gemäß EU-GMP-Leitfaden, Teil I, und Annex 8 [18] muss jedes einzelne Behältnis einer angelieferten Charge auf Identität geprüft werden. (Alle Richtlinien erlauben unter bestimmten Umständen auch Ausnahmen von der jeweiligen Regel.)

Besonders augenfällig sind die unterschiedlichen GMP-Anforderungen

im Hinblick auf die Qualifizierung von Ausrüstung (Tab. 3). In Wirkstoff- und Arzneimittelbetrieben haben sich diesbezüglich die Vorgaben des Annex 15 [19] als Standard etabliert. Anders bei Hilfsstoffen: Die EXCiPACT-Richtlinien fordern lediglich, dass Ausrüstung, welche einen Einfluss auf die Hilfsstoffqualität hat, vor der ersten Verwendung auf ordnungsgemäße Funktion geprüft werden soll. Während also Wirkstoff- und Arzneimittelhersteller umfangreiche Qualifizierungsprogramme implementiert haben, sind für Ausrüstungen zur Herstellung von Hilfsstoffen initiale Funktionstests gefordert. Und auch die Anforderungen an die Prozessvalidierung unterscheiden sich erheblich. Zwar befinden sich die diesbezüglichen Anforderungen für Arzneimittel gerade im Umbruch [20], bislang war jedoch für Arzneimittel wie Wirkstoffe ein klar umschriebener Prozess mit Risikoanalyse, Plan, Durchführung und Bericht üblich. In der Hilfsstoffindustrie sind stattdessen Prozessfähigkeitsstudien weit verbreitet, um nach-

zuweisen, dass der Herstellungsprozess durchweg geeignet ist, ein spezifikationskonformes Produkt zu produzieren.

Kleine, aber feine Unterschiede gibt es im Hinblick auf die Kennzeichnung des Fertigprodukts (Tab. 4). Fertigarzneimittel sind ohnehin in Übereinstimmung mit den Vorgaben des AMG und der Zulassung zu kennzeichnen, weshalb sich in den GMP-Richtlinien diesbezüglich keine weiteren Vorgaben finden. Wirk- und Hilfsstoffe müssen mit der Produktbezeichnung und der Chargennummer gekennzeichnet sein und falls besondere Lager- oder Transportbedingungen erforderlich sind, müssen diese sowie ggf. gesetzlich erforderliche Angaben ebenfalls Bestandteil der Kennzeichnung sein. Während es gemäß IPEC-PQG-Richtlinien für Hilfsstoffe jedoch ausreichend ist, den Namen des Herstellers auf dem Etikett zu präsentieren, muss bei Wirkstoffen gemäß EU-GMP-Leitfaden, Teil II, auch die Adresse des Herstellers angegeben sein. Außerdem muss bei Wirkstoffen mit Verfalldatum dieses zwingend auf dem Etikett vermerkt sein, während ein Retestdatum wahlweise entweder auf dem Etikett oder auf dem Analysenzertifikat (oder an beiden Stellen) angegeben werden kann. (§ 24 AMWHV fordert allerdings auch für Wirkstoffe mit Retestdatum, dieses auf dem Etikett anzugeben.) Bei Hilfsstoffen dagegen muss laut IPEC-PQG-Richtlinien weder das Verfall- noch das Retestdatum auf dem Etikett angegeben werden.

Zu guter Letzt noch ein Blick auf die Anforderungen zur Aufbewahrung von Rückstellmustern (Tab. 5) und von Dokumentation (Tab. 6). Bei Arzneimitteln ist die Sache einfach: Rückstellmuster sind für mindestens ein Jahr über das Verfalldatum hinaus aufzubewahren. Bei Wirkstoffen ist es dagegen komplizierter: Die Aufbewahrungsdauer ist davon abhängig, ob es sich um einen Wirkstoff mit Verfalldatum oder mit Retestdatum handelt. Rückstellmus-

■ **Tabelle 5**

Anforderungen an die Aufbewahrungsdauer von Rückstellmustern des Produkts.

IPEC-PQG-Leitfaden 2006 8.2.4.4 (GMP für Hilfsstoffe)	EU-GMP-Leitf., Teil II, 11.71 § 28 AMWHV (GMP für Wirkstoffe)	EU-GMP-Leitf., Annex 19, 3.1 § 18 Abs. 1 AMWHV (GMP für Arzneimittel)
<ul style="list-style-type: none"> • Wenn praktikabel sollte ein Rückstellmuster aufbewahrt werden. • Die Aufbewahrungsdauer sollte dem Verfall- oder Retestdatum des Hilfsstoffs angemessen sein. 	<p>Wirkstoffe mit <u>Verfalldatum</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufbewahrung für mindestens ein Jahr über Ablauf des Verfalldatums hinaus oder bis drei Jahre nach dem Vertrieb der Charge, wobei der längere Zeitraum gilt. <p>Wirkstoffe mit <u>Retestdatum</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufbewahrung bis drei Jahre nach dem vollständigen Vertrieb der Charge. 	<p>Aufbewahrung für mindestens ein Jahr über Ablauf des Verfalldatums hinaus.</p>

■ **Tabelle 6**

Anforderungen an die Archivierungsfristen für Dokumentation.

IPEC-PQG-Leitf. 2006, 4.2.4 EXCiPACT 2012, 4.2.4 (GMP für Hilfsstoffe)	EU-GMP-Leitf., Teil II, 6.13 § 29 Abs. 1 AMWHV (GMP für Wirkstoffe)	EU-GMP-Leitf., Teil I, 4.11 § 20 Abs. 1 AMWHV (GMP für Arzneimittel)
<p>IPEC-PQG 2006: Aufzeichnungen sollten für einen definierten Zeitraum aufbewahrt werden. Die Aufbewahrungsdauer sollte dem Verfall- oder Retestdatum des Hilfsstoffs angemessen sein. EXCiPACT 2012: Die Aufbewahrungsdauer für Aufzeichnungen sollte nicht kürzer sein als ein Jahr nach Ablauf des Verfall- oder des ersten Retestdatums. Gibt der Hersteller kein solches Datum an, sollte die Aufbewahrungsdauer fünf Jahre ab dem Datum der Herstellung betragen.</p>	<p>Wirkstoffe mit <u>Verfalldatum</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufbewahrung für mindestens ein Jahr über Ablauf des Verfalldatums der betreffenden Charge hinaus. (EU-GMP-Leitf.) • Aufbewahrung mindestens bis ein Jahr nach Ablauf des Verfalldatums, jedoch nicht weniger als fünf Jahre. (AMWHV) <p>Wirkstoffe mit <u>Retestdatum</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufbewahrung mindestens drei Jahre über den vollständigen Vertrieb (AMWHV: das vollständige Inverkehrbringen) der Charge hinaus. 	<ul style="list-style-type: none"> • Aufbewahrung für mindestens ein Jahr über Ablauf des Verfalldatums der betreffenden Charge hinaus oder für mindestens fünf Jahre nach der Chargenzertifizierung durch die Sachkundige Person, wobei der längere Zeitraum gilt. (EU-GMP-Leitfaden) • Aufbewahrung mindestens bis ein Jahr nach Ablauf des Verfalldatums, jedoch nicht weniger als fünf Jahre. (AMWHV)

ter von Wirkstoffen mit Retestdatum müssen bis drei Jahre nach dem vollständigen Abverkauf der Charge aufbewahrt werden. Bei Wirkstoffen mit Verfalldatum ist dies lediglich eine von zwei Optionen, alternativ sind die Muster bis ein Jahr nach dem Verfalldatum aufzubewahren; dabei ist der längere Zeitraum zu wählen. Von Hilfsstoffen wiederum sollen zwar (wenn praktikabel) ebenfalls Rückstellmuster genommen werden.

Zur Aufbewahrungsdauer legen die IPEC-PQG-Richtlinien jedoch lediglich fest, dass diese dem Verfall- oder Retestdatum des Hilfsstoffs angemessen sein soll; weitergehende Vorgaben fehlen. Auch bei der Archivierung von Dokumentation sind die Vorgaben für Arzneimittel vergleichsweise einfach: Die AMWHV gibt vor, dass Aufzeichnungen gemäß § 20 AMWHV mindestens bis ein Jahr nach Ablauf des Verfalldatums, je-

doch nicht weniger als fünf Jahre aufbewahrt werden müssen. Ergänzend macht der EU-GMP-Leitfaden, Teil I, darüber hinaus deutlich, von welchem Datum aus der Fünfjahreszeitraum zu berechnen ist: Startpunkt ist demgemäß das Datum der Chargenzertifizierung durch die sachkundige Person. Bei Wirkstoffen ist die Aufbewahrungsdauer für Aufzeichnungen gemäß § 28 AMWHV wiederum davon abhängig, ob es sich um einen Wirkstoff mit Verfall- oder Retestdatum handelt (Details siehe Tab. 6). Die Aufbewahrungsdauer für sonstige GMP-relevante Dokumentation ist gemäß Teil II des EU-GMP-Leitfadens vom Betrieb selbst festzulegen. (Die APIC hat in ihrem How-to-Do-Dokument [21] die Sache dahingehend vereinfacht, dass sie einheitlich eine Aufbewahrungsdauer von sieben Jahren für alle chargenbezogenen Dokumente sowie für die Schulungsdokumentation vorschlägt. Sonstige Dokumentation, also etwa Qualifizierungs- und Validierungsdokumentation, aber auch z. B. Chargendokumentation zu Wirkstoffen für klinische Prüfungen soll demnach ein Jahr über die Dauer des Lebenszyklus hinaus aufbewahrt werden.)

Für Hilfsstoffe schließlich gibt es je nach zugrunde gelegter Richtlinie sogar unterschiedliche Anforderungen. Die IPEC-PQG-Richtlinie legt lediglich fest, dass Aufzeichnungen aufzubewahren sind und dass die Aufbewahrungsdauer dem Verfall- oder Retestdatum angemessen sein soll. Die EXCiPACT-Richtlinie wird da konkreter und fordert die Aufbewahrung für ein Jahr über das Verfall- oder Retestdatum hinaus. (Diese Aufbewahrungsfrist findet sich denn auch im Leitlinienentwurf der Europäischen Kommission wieder.) Sollte der Hersteller kein solches Datum angeben, wird seitens EXCiPACT eine Aufbewahrung für fünf Jahre gefordert.

4. Fazit

Die am 2. Januar 2013 in Kraft getretene geänderte AMWHV definiert

Zur Verwendung mit freundlicher Genehmigung des Verlages / For use with permission of the publisher

neue Anforderungen an die Lieferantenqualifizierung von Hilfsstoffherstellern. Seither muss der Arzneimittelhersteller die Eignung der zur Herstellung von Humanarzneimitteln vorgesehenen Hilfsstoffe mittels einer formalisierten Risikobewertung sicherstellen. Die in diesem Zusammenhang von der Europäische Kommission am 6. Februar 2013 veröffentlichten Leitlinien sind auch im bisherigen Entwurfsstadium bereits eine ausgezeichnete Hilfe bei der Umsetzung dieser AMWHV-Anforderungen. Sie sind zudem ein außerordentlich gelungenes Beispiel für die praktische Umsetzung der in ICH Q9 dargelegten Qualitätsrisikomanagement-Prinzipien.

Neben den klar definierten Pflichten gewähren AMWHV und Leitlinienentwurf dem Arzneimittelhersteller weitreichende Freiheiten bei der Festlegung der konkreten GMP-Anforderungen. Es lohnt sich daher für diesen, sich intensiv mit den bestehenden GMP-Anforderungen für Arzneimittel, Wirkstoffe und Hilfsstoffe auseinanderzusetzen. Denn nur dann ist es ihm möglich, diese Freiheiten auch sinnvoll zu nutzen und maßgeschneidert genau diejenigen GMP-Standards zu definieren, welche die Sicherheit und Qualität eines jeden 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.

LITERATUR

- [1] Zweites Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften vom 19. Oktober 2012 (BGBl. I S. 2192). <http://www.bundesgerichtshof.de/Shared>

- Docs/Downloads/DE/Bibliothek/Gesetzesmaterialien/17_wp/arzneimittelr2/bgbl.pdfjsessio*
nid=F84F87BC3811FD1D95331D13F1503A402_cid344?__blob=publicationFile
- [2] Richtlinie 2011/62/EU des Europäischen Parlaments und des Rates vom 8. Juni 2011 zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel hinsichtlich der Verhinderung des Eindringens von gefälschten Arzneimitteln in die legale Lieferkette. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2011_62/dir_2011_62_de.pdf
- [3] 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>
- [4] 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
- [5] ICH Harmonised Tripartite Guideline Quality Risk management Q9, 09.11.2005.
- [6] Qualification of Excipients for Pharmaceutical Use, IPEC, 2008. <http://www.ipec-europe.org/page.asp?pid=59>
- [7] USP-NF <1059> Excipient Performance
- [8] IPEC Europe Observations and Recommendations on "Guidelines On The Formalised Risk Assessment For Ascertaining The Appropriate Good Manufacturing Practice For Excipients Of Medicinal Products For Human Use". http://ec.europa.eu/health/files/gmp/2013_11_gmp_excipient_pc/ipec-international_pharmaceutical_excipients_council_europ.pdf
- [9] EudraLex – Volume 4, EU Guidelines to Good Manufacturing Practice, Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Part I – Basic Requirements for Medicinal Products. http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm
- [10] EudraLex – Volume 4, EU Guidelines to Good Manufacturing Practice, Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Part II – Basic Requirements Active Substances used as Starting Materials. http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm
- [11] EudraLex – Volume 4, EU Guidelines to Good Manufacturing Practice, Medicinal Products for Human and Veterinary Use Annex 1 Manufacture of sterile medicinal products. http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm
- [12] EudraLex – Volume 4, EU Guidelines to Good Manufacturing Practice, Medicinal Products for Human and Veterinary Use Annex 2 Manufacture of Biological active

- substances and Medicinal Products for Human Use. http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm
- [13] The Joint IPEC-PQG Good Manufacturing Practices Guide for Pharmaceutical Excipients, IPEC, 2006. <http://www.ipec-europe.org/page.asp?pid=59>
- [14] 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>
- [15] USP-NF <1078> Good Manufacturing Practices for Bulk Pharmaceutical Excipients.
- [16] <http://www.ipec-europe.org/page.asp?pid=59>
- [17] 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
- [18] EudraLex – Volume 4, EU Guidelines to Good Manufacturing Practice, Medicinal Products for Human and Veterinary Use Annex 8 Sampling of Starting and Packaging Materials. http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm
- [19] EudraLex – Volume 4, EU Guidelines to Good Manufacturing Practice, Medicinal Products for Human and Veterinary Use Annex 15 Qualification and Validation. http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm
- [20] Guideline on Process Validation (Draft). EMA/CHMP/CVMP/QWP/70278/2012-Rev1, 29.03.2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/04/WC500125399.pdf
- [21] GMPs for APIs, "Ho to Do" Document, Interpretation of the ICH Q7 Guide, Version 7 (Update August 2012). http://apic.cefic.org/publications/Howto_do_ICH_Q7_201208_V7.pdf
- [Alle URL-Angaben vom 22.04.2014.]

Korrespondenz:

Dr. Stephanie Blum
cirQum
Fischerfeldstraße 3
60311 Frankfurt (Germany)
e-mail: stephanie.blum@cirQum.de