

LOGFILE Leitartikel 25/2023

Risikobewertung von Hilfsstoffen

Auszug aus der [SOP-641-02 Risikobewertung von Hilfsstoffen](#)

von Dr. Stephanie Blum

Basierend auf der im Hilfsstoff-Dossier dokumentierten Risikobewertung und dem Risikoprofil des Hilfsstoffs legt das Risikoteam im nächsten Schritt die erforderlichen GMP-Anforderungen fest.

Die Hilfsstoff-Leitlinie sieht an dieser Stelle vor, dass der Arzneimittelhersteller diejenigen GMP-Elemente aus EudraLex, Band 4, festlegt, die seiner Auffassung nach notwendig sind, um die Qualität des Hilfsstoffs zu kontrollieren und aufrechtzuerhalten. Konkret stehen laut Leitlinie dabei Anhang 1 und 2 des EU-GMP-Leitfadens sowie Teil II des EU-GMP-Leitfadens zur Auswahl.

So hilfreich die Hilfsstoff-Leitlinie grundsätzlich bei der Risikobewertung von Hilfsstoffen ist – diese Beschränkung auf EudraLex Band 4 ist eindeutig eine Schwachstelle. Würden Arzneimittelhersteller diese Anforderung strikt umsetzen, wäre die Arzneimittelherstellung am 21. März 2016 (Stichtag, ab dem die Leitlinie umzusetzen war) zum Erliegen gekommen. Denn die meisten Hilfsstoff-Hersteller haben kein EudraLex-konformes Qualitätsmanagementsystem implementiert.

Glücklicherweise sieht die Leitlinie selbst zwei mögliche Auswege aus dem Dilemma. Zum einen ist seitens des Hilfsstoff-Herstellers keinesfalls der komplette Teil II des EU-GMP-Leitfadens zu implementieren. Die Leitlinie gibt stattdessen diejenigen Elemente vor (siehe unten), die mindestens zu berücksichtigen sind und überlässt es ansonsten dem Arzneimittelhersteller etwaig seiner Auffassung nach weitere erforderliche Elemente zu definieren (immer basierend auf dem Risikoprofil des Hilfsstoffs). Außerdem weist die Leitlinie im Abschnitt 3.3 darauf hin, dass etwaig bereits vorliegende Zertifizierungen des Hilfsstoffherstellers berücksichtigt werden sollen, da diese die Qualitätsmanagement-Anforderungen möglicherweise bereits erfüllen.

(An dieser Stelle noch ein Hinweis auf einen weiteren Fehler in der deutschen Übersetzung der Hilfsstoff-Leitlinie. Im Hinblick auf die vorstehend erwähnte Zertifizierung des Hilfsstoffherstellers findet sich im Original folgender Text: "Certification of quality systems and/or GMP held by the excipient manufacturer and the standards against which these have been granted should be considered as such certification may fulfil the requirements." Die deutsche Übersetzung lautet fälschlich: „Eine Zertifizierung der Qualitätssysteme und/oder der Guten Herstellungspraxis des Herstellers des Arzneiträgerstoffes **und deren Standards** sollten **erwogen** werden, da eine solche Zertifizierung die Anforderungen erfüllen kann.“ statt richtig: „Eine Zertifizierung [...] und **die dieser Zertifizierung zu Grunde liegenden Standards** sollten **berücksichtigt** werden.“ Denn selbstverständlich geht es darum, die beim Hilfsstoffhersteller bereits etablierten Qualitätsstandards bei der Bewertung des Herstellers zu berücksichtigen und nicht etwa neue Standards in Erwägung zu ziehen.)

Auf dieser Grundlage hat sich die Maas & Peither Pharma GmbH für die im Folgenden beschriebene Vorgehensweise entschieden.

Folgende **allgemeine GMP-Elemente** sind von jedem Hilfsstoff-Hersteller unabhängig vom Risikoprofil des Hilfsstoffs zu etablieren:

- Implementierung eines Qualitätssystems
- Personal
 - in ausreichender Zahl
 - kompetent und angemessen qualifiziert
 - Stellenbeschreibungen für Führungskräfte in Herstellung und Quality Unit
 - Schulungsprogramme für alle Mitarbeiter in Herstellung und Quality Unit (fachlich sowie in Bezug auf Gesundheit, Hygiene und Schutzkleidung)
- geeignete Einrichtungen und Ausrüstungen und deren regelmäßige Wartung
- Dokumentationssystem für Verfahren und Spezifikationen aller Tätigkeiten in Herstellung und Quality Unit (z. B. SOPs, Herstellungs- und Prüfanweisungen, Spezifikationen)
- Eindeutige Artikel- und Chargennummern für Ausgangsmaterial, Zwischenprodukte und Hilfsstoffe zwecks lückenloser Rückverfolgbarkeit
- Qualifizierungsprogramm für Lieferanten
- Qualitätskontrolle des Hilfsstoffs; die für die Chargenfreigabe verantwortliche Person muss von der Produktion unabhängig sein
- Aufbewahrung von Aufzeichnungen zu Ausgangsstoffen und dem Hilfsstoff selbst sowie Aufbewahrung von Rückstellmustern des Hilfsstoffs für die gemäß EU-GMP-Leitfaden, Teil II, erforderlichen Zeiträume
- Schriftliche Verträge über an Dritte vergebene qualitätsrelevante Tätigkeiten
- System zum Management von Beanstandungen und Rückrufen
- System zum Management von Änderungen und Abweichungen sowie von CAPAs
- Selbstinspektionsprogramm
- Überwachung der Umgebungs- und Lagerungsbedingungen (falls entsprechend den Lageranforderungen des Hilfsstoffs erforderlich)

Für alle Hilfsstoffe mit mittlerem oder hohem Risiko prüft das Risiko-Team die Notwendigkeit weiterer **spezifischer GMP-Elemente** gemäß EudraLex, Band 4. Dabei sind nicht in jedem Falle spezifische GMP-Elemente erforderlich! Entsprechende Vorgaben für die Entscheidung finden sich direkt im Hilfsstoff-Dossier.

Es ist keineswegs zwingend, für Hilfsstoffe mit mittlerem oder hohem Risiko weitere spezifische GMP-Elemente zu definieren. Abhängig davon, welche Risiken konkret bestehen, sind diese möglicherweise mit den allgemeinen GMP-Elementen ausreichend unter Kontrolle. Spezifische GMP-Elemente sollten daher nur dann definiert werden, wenn dies zur Kontrolle bestimmter Risiken wirklich erforderlich scheint.

Das Risiko-Team dokumentiert das Ergebnis der Prüfung und die beim Hilfsstoffhersteller erforderlichen allgemeinen und ggf. spezifischen GMP-Elemente im Hilfsstoff-Dossier. Nach Abschluss der Bewertung wird das Hilfsstoff-Dossier von den Mitgliedern des Risiko-Teams datiert und unterzeichnet.

Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, dass die vorstehend beschriebene Vorgehensweise für sterile oder biotechnologisch hergestellte Hilfsstoffe nicht ausreichend ist. In diesen Fällen erscheint es sinnvoll, entsprechend der Vorgabe der Hilfsstoff-Leitlinie den Annex 1 bzw. Annex 2 des EU-GMP-Leitfadens zu Grunde zu legen.

Autorin

Dr. Stephanie Blum
Molekularbiologin, Unternehmensberaterin
E-Mail: stephanie.blum@cirQum.de



SOP-Sammlung für die Pharmaindustrie

Erstellen Sie Ihre SOPs für GMP-Bereiche ab sofort **effizient, GMP-konform und praxisorientiert!**

Zahlreiche erklärende Hinweise und nützliche Tipps unterstützen Sie dabei.

Die SOPs berücksichtigen die aktuellen regulatorischen GMP-Anforderungen an die Herstellung von Arzneimitteln und dienen Ihnen so als Vorlage für neu zu erstellende SOPs und zur Optimierung vorhandener SOPs.

[> Mehr Informationen und Bestellung](#)



Verpassen Sie nicht die aktuellsten News und Artikel:
[Melden Sie sich hier für unseren kostenlosen Newsletter LOGFILE an!](#)