

ABSCHLUSSSTATEMENT

DIE QUALITÄTSHERAUSFORDERUNGEN DES 21. JAHRHUNDERTS FÜR WIRKSTOFFE UND FERTIGARZNEIMITTEL – INNOVATIVE ANSÄTZE FÜR DIE QUALITÄTSSICHERUNG



Neue Forschungsansätze in der pharmazeutischen Qualitätssicherung vor dem Hintergrund qualitätsrelevanter Herausforderungen bei Arzneistoffen und Fertigarzneimitteln im 21. Jahrhundert

ABSCHLUSSTATEMENT BASIEREND AUF DEM EXPERTENTREFFEN AM 20.10.2022 IN FRANKFURT AM MAIN

Dank der sehr hohen Qualitätsstandards in Europa haben Patienten Zugang zu den hochwertigsten Arzneimitteln weltweit. Die Herausforderungen, mit denen sich die Qualitätssicherung von APIs und Fertigarzneimitteln in Zeiten einer globalisierten Produktion konfrontiert sieht, sind jedoch enorm, wie zahlreiche Arzneimittelrückrufe aufgrund von unvorhergesehenen Verunreinigungen offenbart haben. Während im Jahr 2018 hauptsächlich *N-Nitrosodimethylamin (NDMA)* und andere Nitrosamine im Zentrum standen, wurde 2021 das Vorhandensein potenziell mutagener Verunreinigungen wie beispielsweise die Azido-Verunreinigungen in Losartan oder anderen Nitroso-Wirkstoffen bekannt. Derartige Rückrufe sind insbesondere deshalb problematisch, weil Patienten diese Arzneimittel bereits zu einer Zeit angewendet haben, zu der die gesundheitlichen Auswirkungen von unvorhergesehenen Kontaminanten nicht ausgewertet waren. Vor diesem Hintergrund hat das House of Pharma ein Experten-Meeting einberufen, um den Herausforderungen in der Qualitätssicherung von aktiven pharmazeutischen Wirkstoffen (APIs) und Fertigarzneimitteln im 21. Jahrhundert zu begegnen und um innovative Ansätze zur Optimierung der Qualitätssicherung zu diskutieren.

Reaktion des EDQM auf Nitrosamine

Der erstmalige Nachweis von NDMA in Valsartan im Juni 2018 hat zu sich ständig weiterentwickelnden regulatorischen Maßnahmen zur Qualitätssicherung von Arzneimitteln geführt. Allein das EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare) hat im Netzwerk der Official Medicines Control Laboratories (OMCL) eine große Zahl an Valsartanproben und Batches anderer Sartane nahezu aller Hersteller weltweit gesammelt, analytische Methoden entwickelt und alle Proben auf Nitrosamine untersucht. Dabei standen nicht nur Hersteller im Mittelpunkt, die ein EDQM-Zertifikat, ein sogenanntes Certificate of Suitability to the Monograph of the European Pharmacopoeia (CEP), hielten.

Auf Grundlage der von den 13 europäischen OMCLs, die öffentliche Institutionen repräsentieren, durchgeführten Analysen wurde ein neues allgemeines Kapitel in das Europäische Arzneibuch aufgenommen, in dem der Nachweis/die Kontrolle von Nitrosamin-Verunreinigungen in APIs behandelt wird. Darüber hinaus wurden zahlreiche Inspektionen vor Ort durch das EDQM in Zusammenarbeit mit europäischen Behörden und Mitarbeitern von anderen internationalen Institutionen wie der FDA vorgenommen. In der Folge wurden bei Bedarf zweckmäßige Maßnahmen im Fall von betroffenen CEP und Marktzulassungen ergriffen.

Grenzen unseres umfassenden Qualitätssicherungssystems

Die oben genannten Maßnahmen des EDQM in Zusammenarbeit mit der EMA und anderen Aufsichtsbehörden auf internationaler Ebene trugen schließlich zu einer

schnellen Kontrolle der Risiken bei, die mit dem Auftreten unvorhergesehener Verunreinigungen, beispielsweise durch Nitrosamine, assoziiert sind. Gleichwohl muss angemerkt werden, dass all diese Maßnahmen retrospektiv in Bezug auf die zufällige Feststellung unvorhergesehener Verunreinigungen ergriffen wurden. Insofern weist unser derzeitiges Qualitätssicherungssystem Schwachstellen auf, die den Nachweis unvorhergesehener Verunreinigungen erschweren:

- Zulassungsinhabern fehlen häufig tiefgehende Kenntnisse der Synthese von APIs, sofern sie diese nicht selbst entwickelt haben oder herstellen. Aus diesem Grund müssen Zulassungsinhaber einerseits beim Hersteller diese Information erfragen, sie erhalten andererseits aber keinen Zugang zu sämtlichen Daten im Einzelnen, was einer umfassenden Risikobewertung durch den Zulassungsinhaber entgegensteht.
- Qualitätsmerkmale von Hilfsstoffen wie z. B. adäquate Nitrat-/Nitritkonzentrationen lassen sich aufgrund deren vielfältigen Anwendungsmöglichkeiten im Europäischen Arzneibuch nur schwer definieren; folglich reichen sie nicht aus, um potenzielle Inkompatibilitäten zwischen Hilfsstoff und Wirkstoff zu erkennen.
- Recycelte Lösungsmittel könnten eine Kontaminationsquelle darstellen und sind schwer zu kontrollieren.
- Implementierung und die durchgehende Nutzung der meisten zur Verfügung stehenden wertvollen Instrumente zur Qualitätssicherung, z. B. Änderungskontrolle, Abweichungsmanagement oder Handhabung von OOS-Ergebnissen (Out-of-Specification-Ergebnissen) durch den Lieferanten, lassen sich nur schwer oder nur in großen Zeiträumen überprüfen. Der Erfolg solcher Kontrollmaßnahmen hängt hauptsächlich vom guten Willen der Lieferanten ab.
- Analytische Qualitätskontrolle wird in einer zielgerichteten Weise durchgeführt. Folglich werden nur zu erwartende Verunreinigungen kontrolliert, der Nachweis unvorhergesehener Verunreinigungen bleibt dem Zufall überlassen.
- Maßnahmen aufgrund qualitativer Mängel erfolgen reaktiv, nicht präventiv.

Neue mechanische Ansätze zur Generierung von Abbauprofilen

Feste Darreichungsformen machen mehr als 80 % der verordneten oder rezeptfreien Arzneimittel aus. Obgleich sie ein aus mehreren Komponenten und Phasen bestehendes System in einer (in)stabilen Matrix darstellen, fehlt es derzeit an experimentellen Methoden, um eine Vorhersage zu den chemischen Eigenschaften zu treffen wie beispielsweise Abbauprodukte und/oder -profile von Feststoffen. Die derzeitigen Untersuchungs- und Vorhersagemethoden in wässriger Umgebung oder unter thermischer Belastung, wie sie in den ICH-Richtlinien

beschrieben werden (Forced Degradation Studies), verfügen über eine begrenzte Aussagekraft. Ein neues mechanochemisches Konzept, bei dem im festen Zustand voraussichtlich zu erwartende Reaktionen durch Mahlen der Feststoffe induziert oder katalysiert werden, könnte für eine genauere Vorhersage der Abbauprodukte inkl. deren spezifischen kinetischen Verhaltensweisen und Reaktionsmechanismen genutzt werden.

Im Rahmen dieses neu vorgeschlagenen Verfahrens wird unter bestimmten Temperatur-, Umgebungs- und/oder Feuchtigkeitsbedingungen eine Energiezufuhr bzw. ein Reaktionsdruck durch hochfrequentes Mahlen auf den Wirkstoff oder das Arzneimittel induziert. Die zusätzliche Verwendung von Katalysatoren (saure, basische, oxidative oder andere Katalysatoren) gewährleistet die Durchführung von effizienten und spezifischen Reaktionen. Individuelle Mahlparameter können angepasst werden, um authentische Abbauprodukte und kinetisches Verhalten in Echtzeit vorherzusagen.

Anhand mehrerer Machbarkeitsstudien konnten entscheidende Daten zu den Feststoffeigenschaften einzelner Wirkstoffe (Abbau oder Wechselwirkung) und (komplexer) API-Hilfsstoffmixturen sowie entscheidende Daten zur Kompatibilität von APIs mit Hilfsstoffen, wesentliche Angaben zum Abbau von Feststoffen und Reaktionsmechanismen generiert werden. Die Vergleichbarkeit von Abbauprofilen und kinetischem Verhalten von APIs und API-Hilfsstoffmixturen in Echtzeit gegenüber einem mechanochemischen Versuchsaufbau wurde bereits nachgewiesen.

Insgesamt ist eine aussagekräftige Vorhersage bei einer sehr kurzen Reaktionszeit (ein 60-minütiger Mahlversuch entspricht 36 Monaten unter standardmäßigen Stabilitätsbedingungen) von bis zu 120 Minuten und sehr geringem Materialverbrauch (240 mg Probenmaterial an 4 Zeitpunkten) möglich. Darüber hinaus wird mit einer begrenzten Anzahl von Versuchen eine enorme Menge an Informationen gewonnen. Weitere zukünftige Anwendungsmöglichkeiten erstrecken sich von dem Einsatz neuer Katalysatoren (z. B. für die Erzeugung von Nitrosaminen usw.) bis hin zur Unterstützung bei der Auswahl von Verpackungsmaterialien, bei der Festlegung geeigneter Lagerungsbedingungen sowie bei der Rechargefertigung von analytischen Methoden zur Angabe der Stabilität oder Beurteilung polymorpher Veränderungen (Interkonvertierungen).

Nicht zielgerichtete Erstellung von Verunreinigungsprofilen

Im Gegensatz zur zielgerichteten Qualitätskontrolle, bei der nur eine Überprüfung auf zu erwartende Verunreinigungen hauptsächlich mittels HPLC-UV erfolgt, kann eine nicht zielgerichtete (non targeted) Erstellung von Verunreinigungsprofilen mithilfe von (U)HPLC (Ultrahochleistungsflüssigkeitschromatografie) in Verbindung mit HRMS (hochauflösende Massenspektrometrie) zahlreiche neue Möglichkeiten zur Verbesserung der Qualitätssicherung von APIs und Fertigarzneimitteln in Zeiten einer globalisierten Produktion eröffnen:

- Neue und bislang unbekannte und unvorhergesehene Verunreinigungen oder Abbauprodukte können nachgewiesen werden.
- Eine sinnvolle Verwendung von nicht zielgerichteter UHPLC-HRMS verbessert die Überwachung der

Chargenvariabilität und ermöglicht so die Ergreifung proaktiver Maßnahmen im Fall von erheblichen Abweichungen von der Norm.

- Mit der nicht zielgerichteten Erstellung von Verunreinigungsprofilen bei verschiedenen Chargen des gleichen Produkts werden Fingerabdrücke gewonnen, die mithilfe von multivariater Datenanalyse miteinander verglichen werden können. Dabei geht es darum, Unterschiede zwischen einzelnen Chargen festzustellen und nicht so sehr darum, jede noch so kleine Verunreinigung nachzuweisen. So können beispielsweise Fragestellungen zur Nachkontrolle im richtigen Augenblick an den Lieferanten gerichtet werden und eine zeitnahe Fehlersuche und frühzeitige Ursachenanalyse stattfinden.
- Folglich kann die nicht zielgerichtete Analyse von Verunreinigungsprofilen erheblich dazu beitragen, das Vertrauen von Patienten in die Produktqualität zu steigern und die Wahrscheinlichkeit „unangenehmer“ Überraschungen zu senken.
- Nicht zuletzt kann sich die nicht zielgerichtete Erstellung von Verunreinigungsprofilen auf wirtschaftliche Aspekte auswirken, da Arzneimittelrückrufe reduziert und damit Engpässe und Skandale vermieden werden.

Die nicht zielgerichtete Analyse von Verunreinigungsprofilen in der pharmazeutischen Industrie und bei Aufsichtsbehörden ist noch nicht weit verbreitet. Im Rahmen eines Forschungsprojekts untersucht das Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker daher am Beispiel von weit verbreiteten Arzneimitteln, wie die UHPLC-HRMS für die nicht zielgerichtete Evaluation von Verunreinigungsprofilen eingesetzt werden kann, um etwaige Abweichungen von den normalen chromatografischen Fingerabdrücken zeitnah erkennen zu können. Dank einer Förderung durch die Lesmüller-Stiftung und die Stiftung für Arzneimittelsicherheit wird das Projekt 2023 an den Start gehen. Mit diesem Forschungsprojekt möchte das Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker einen innovativen Beitrag zur Optimierung der Arzneimittelsicherheit und Minimierung von Arzneimittelrückrufen leisten.

Die nachfolgend genannten Teilnehmer und Teilnehmerinnen der Expertenrunde haben zur Ausarbeitung des Statements beigetragen und unterstützen die darin formulierten Empfehlungen:

Prof. Dr. Mona Abdel-Tawab, Eschborn
Prof. Dr. Beatrice Bachmeier, Frankfurt a. M.
Dr. Christian Beck, Königstein im Taunus
Thomas Benkert, Berlin
Prof. Dr. Michael Binger, Wiesbaden
Dr. Helmut Buschmann, Aachen
Prof. Dr. Ulrike Holzgrabe, Würzburg
Prof. Dr. Jochen Maas, Frankfurt am Main
Prof. Dr. Maria Parr, Berlin
Dennis Potempa, Mannheim
Dr. Otto Quintus Russe, Frankfurt am Main
Dr. André Said, Berlin
Jun.-Prof. Dr. Oliver Scherf-Clavel, Würzburg
Dr. Joerg Schlingemann, Darmstadt
Prof. Dr. Manfred Schubert-Zsilavec, Frankfurt am Main
Prof. Dr. Dieter Steinhilber, Frankfurt am Main

Ein Vertreter des Bundesministeriums für Gesundheit nahm als unabhängiger Beobachter am Expertentreffen teil.



Die Stiftung für Arzneimittelsicherheit prüft und hinterfragt die Sicherheit von Medikamenten in Deutschland. Als gemeinnützige, unabhängige, private Stiftung verfolgt sie das Ziel, Menschen vor Schäden durch unsachgemäß gelagerte, verunreinigte oder inadäquat eingesetzte Medikamente zu schützen und somit zu einer Verbesserung der Versorgungslage beizutragen.

Die Stiftung beschäftigt sich – ungebunden von Lobbies und Behörden – souverän mit dem Thema Arzneimittelsicherheit; mit Aufgaben, die wenig öffentliches Interesse genießen, aber große Auswirkungen auf die Gesellschaft haben. Sie versteht sich als Hilfe und Ergänzung zu behördlichen Aufgaben. Damit unterstützt die Stiftung für Arzneimittelsicherheit Wissenschaft, Forschung, Verbraucherschutz, das öffentliche Gesundheitswesen und die Arzneimittel- und Versorgungssicherheit in Deutschland.

Aktuell untersucht sie u. a. die Auswirkungen des Transports auf die Stabilität von verdünnten applikationsfertigen Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern. Dies betrifft v. a. krebserkrankte Patienten, die auf eine ambulante Behandlung angewiesen sind.

Unter dem Leitfaden einer transparenten Arzneimittelsicherheit widmet sie sich der Aufklärung und Auskunft über bestehende oder aufkommende Risiken von Arzneistoffen.



Die European Federation for Pharmaceutical Sciences (EUFEPS) ist ein gemeinnütziger Verein zur Förderung von Lehre, Wissenschaft und Forschung. Sie stellt die einzige gesamteuropäische Organisation dar, in der die Interessen von WissenschaftlerInnen in der Industrie, Wissenschaft, Regierung und anderen Institutionen vertreten werden, die in der Arzneimittelforschung, -entwicklung, -regulierung und -politik in Europa tätig sind.

Wesentliche Elemente ihrer Arbeit sind die Organisation von Fachkongressen sowie die Planung und Durchführung hochwertiger, fachspezifischer Workshops und Seminare. Im Sinne ihres Leitbilds „EUFEPS dient und fördert Exzellenz in den pharmazeutischen Wissenschaften und der innovativen Arzneimittelforschung in Europa“ agiert sie als „Stimme“ der pharmazeutischen WissenschaftlerInnen in Europa und unterstützt ihre ca. 15.000 Mitglieder bei der Erreichung wissenschaftlicher Ziele und bei Problemlösungen im Zusammenhang mit den pharmazeutischen Wissenschaften.

Die European Federation for Pharmaceutical Sciences (EUFEPS) dient der Förderung der pharmazeutischen Wissenschaften in Europa und über die Grenzen Europas hinaus. EUFEPS trägt dazu bei, Herausforderungen zu meistern und Chancen zu nutzen, die durch weltweit und in Europa stattfindenden Konsolidierungen geschaffen wurden – angetrieben durch eine Kombination aus schnellem Fortschritt in Wissenschaft und Technologie, wirtschaftlichem Druck und politischem Willen.



Neben dem übergeordneten Ziel der branchenspezifischen und interdisziplinären Vernetzung auf regionaler, nationaler und internationaler Ebene konzentriert das House of Pharma & Healthcare seine Arbeit auf die drei Kerngebiete Ausbildung, Dialog und Forschung.

Im Bereich der Ausbildung bietet das House of Pharma & Healthcare gemeinsam mit der Goethe Business School den Master of Pharma Business Administration (MBA) an, der sich an aufstrebende Professionals aus der Pharmaindustrie oder verwandten Bereichen richtet, die sich für weitergehende Führungsaufgaben in der Pharmaindustrie qualifizieren wollen. Das MBA-Programm spiegelt eine Kombination aus klassischen Managementkenntnissen und hochaktuellen pharmaspezifischen Inhalten wider.

Des Weiteren bietet das House of Pharma & Healthcare eine unabhängige und neutrale Plattform für die Diskussion kontroverser Themen. Indem es alle Interessengruppen einbezieht, die entlang der Wertschöpfungskette mit Pharma und Gesundheit zu tun haben, generiert es tragfähige Vorschläge für die Lösung aktueller Probleme.

Gemeinsam mit seinen Mitgliedern katalysiert das House of Pharma & Healthcare zudem die präkompetitiven Kooperationen für die Erforschung und Entwicklung neuer Arzneimittel. Damit hilft es Wissenschaft und Wirtschaft, Forschungsressourcen optimal einzusetzen, Parallelforschung zu vermeiden und zügig zu anwendbaren Ergebnissen zu kommen.



Das Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker e. V. wurde im Jahre 1971 als gemeinnütziges berufsständisches Prüflaboratorium mit dem Ziel gegründet, die Arzneimittelsicherheit zu erhöhen.

Satzungsgemäß befasst sich das ZL mit der Prüfung von Arzneimitteln und deren Ausgangsstoffen sowie von apothekenüblichen Waren im Auftrag von Apotheken, Behörden, pharmazeutischen Unternehmen oder anderen nationalen oder internationalen Institutionen. Es prüft gegenüber den Arzneimittelkommissionen der Heilberufe beanstandete Arzneimittel oder Ausgangsstoffe, wirkt bei der Erarbeitung von allgemein anerkannten Regeln der pharmazeutischen Wissenschaften mit und führt im Einvernehmen mit der Bundesapothekerkammer und den Apothekerkammern der Länder Fort- und Weiterbildungsaktivitäten durch. Weiterer Zweck des Vereins ist der Verbraucherschutz.

Die ZL-Qualitätspolitik ist durch ihren hohen Anspruch an Wissenschaft und Technik unter Berücksichtigung nationaler und internationaler Anforderungen gekennzeichnet. Sowohl personell als auch im Hinblick auf die labortechnische Einrichtung ist das ZL so ausgestattet, dass es zu allen wesentlichen Themen im Bereich der Qualität von Arzneimitteln Stellung nehmen kann. Somit agiert das Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker e. V. als wichtiger Partner in allen Fragen der Qualitätssicherung von Arzneimitteln.

IMPRESSUM

Herausgeber:
House of Pharma & Healthcare
Theodor-W.-Adorno-Platz 1
60323 Frankfurt am Main
info@houseofpharma.de
www.houseofpharma.de

„Investitionen in Ihre Zukunft“



Investitionen des House of Pharma & Healthcare
wurden von der Europäischen Union aus
dem Europäischen Fonds für regionale Entwicklung
und vom Land Hessen kofinanziert.