

<b>Aide mémoire 07120704</b>	<b>Inspektion bei Herstellern von Wirkstoffen für Arzneimittel</b>	Seite 1 von 4
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

<b>Geltungsbereich</b>	Inspektorat	
<b>Schlüsselwörter</b>	Inspektionen; Wirkstoffe	
<b>Querverweise</b>	VAW 071102, VAW 071103, VAW 071106, VAW 071108	
<b>erstellt</b>	EFG 07	
<b>fachlich geprüft</b>	Andrea Sprick (EFG 07)	07.07.2021
<b>formell geprüft</b>	Dr. Katrin Reder-Christ (ZLG)	07.07.2021
<b>Beschlussfassung durch:</b>	<input checked="" type="checkbox"/> erstellende EFG <input type="checkbox"/> Länderreferentengremien	
<b>beschlossen</b>	EFG 07	04.08.2021
	Humanarzneimittelbereich  Dr. Julia Heger, Vorsitzende AG AATB	- entfällt -
	Tierarzneimittelbereich  Dr. Dagmar Duda-Spiegel, Vorsitzende AG TAM	- entfällt -
	Tierimpfstoffbereich  Dr. Gerhard Kuhn, Vorsitzender AG TT	- entfällt -
<b>in Kraft gesetzt</b>		
	<b>gültig ab</b>	

<b>Aide mémoire 07120704</b>	<b>Inspektion bei Herstellern von Wirkstoffen für Arzneimittel</b>	Seite 2 von 4
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

## 1 Vorwort

Das AiM "Inspektionen bei Herstellern von Wirkstoffen für Arzneimittel" soll der Vereinheitlichung der Inspektionsanforderungen und der Vorgehensweise bei Inspektionen dienen. Es wurde als praktischer Leitfaden zur Durchführung von Inspektionen bei den Wirkstoffherstellern konzipiert.

Hierzu wird im Wesentlichen auf das AiM des Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme (PIC/S) verwiesen, an dessen Erstellung die EFG 07 „Wirkstoffe“ beteiligt war. Das Dokument ist erhältlich über die PIC/S Website (→ <https://picscheme.org/en/publications>, hier PI 030-1 AIDE-MEMOIRE ON THE INSPECTION OF APIS).

Ferner sei auf die Stellungnahmen der EFG 07 zu inspektionsrelevanten Themen hingewiesen, die in Form eines FAQ für Wirkstoffe auf der ZLG-Website zugänglich sind. Das FAQ wird regelmäßig aktualisiert und ist nicht Bestandteil dieses AiMs.

Folgende Produkte werden vom AiM abgedeckt:

- chemisch synthetisierte Wirkstoffe
- durch klassische Fermentation gewonnene Wirkstoffe
- Wirkstoffe aus Pflanzen/pflanzliche Zubereitungen
- Wirkstoffe menschlicher, tierischer oder mikrobieller Herkunft
- die genannten Wirkstoffe in mikronisierter Form

Die Herstellung von sterilen Wirkstoffen stellt bereits den ersten Schritt der Arzneimittelherstellung dar und wird daher vom vorliegenden AiM nicht erfasst. Hier ist der Anhang 1 zum EU-GMP-Leitfaden „Herstellung steriler Arzneimittel“ verbindlich sowie das AiM 071206 „Überwachung von Sterilherstellern“ anzuwenden.

## 2 Definitionen, Abkürzungen und grundlegende Dokumente

Grundlegende Dokumente:

- Richtlinien 2001/82/EG und 2001/83/EG
- Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV)<sup>1</sup>
- Leitfaden der Guten Herstellungspraxis Teil II „Grundlegende Anforderungen für Wirkstoffe zur Verwendung als Ausgangsstoffe“

Für Definitionen und Abkürzungen wird auf das Glossar der ZLG-Website verwiesen:

(<https://www.zlg.de/arzneimittel/deutschland/glossar.html>)

---

<sup>1</sup> In der zum Zeitpunkt der Publikation des AiM gültigen Fassung

<b>Aide mémoire 07120704</b>	<b>Inspektion bei Herstellern von Wirkstoffen für Arzneimittel</b>	Seite 3 von 4
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

## 3 Verfahren

### 3.1 Inspektionsvorbereitung

#### 3.1.1 Folgende Unterlagen sollten der Behörde vorliegen:

- Firmenbeschreibung (Site master file), insbesondere Gelände- und Gebäudepläne
- vollständige Dokumentation zur Herstellung des Wirkstoffs (z. B. Module 3, Active substance master file (ASMF) - open part und closed part; Dossier zum CEP)

Dies beinhaltet u. a. für jede Reaktionsstufe:

- Beschreibung des Synthesewegs mit chemischen Formeln und allen eingesetzten Chemikalien/Reagenzien/Materialien; dazu gehören auch die Synthesebedingungen/Prozessparameter wie Zeiten, Temperaturen und Drücke sowie Inprozesskontrollen
- Fließschema der Herstellung
- Spezifikation der Ausgangsmaterialien, der Zwischenprodukte sowie der Wirkstoffe und dazugehörige Analysenzertifikate
- Zeichnung des verwendeten Equipments inklusive Fließschema des Produkts, aus dem Ventile, Leitungen, Kessel, Trockner, Filter und Rührwerke zu erkennen sind inklusive der dazugehörigen relevanten Steuerungselemente
- ggf. CEPs mit allen Anlagen (z. B. Nennung der zusätzlichen Prüfungen, aller beteiligten Produktionsstätten)
- Übersicht zu Behördeninspektionen
- Übersicht zu durchgeführten Kundenaudits

#### 3.1.2 Folgende Fragen sollten vor der Inspektion geklärt werden:

- Liegt eine Herstellungserlaubnis bzw. eine API-Registrierung in der Datenbank der europäischen Union (EudraGMDP) vor?
- Welche Produkte werden von der Herstellungserlaubnis bzw. API-Registrierung erfasst?
- Gibt es bei der Spezifikation Unterschiede für verschiedene Kunden (unterschiedliche Qualitäten oder unterschiedliche Arzneibuchanforderungen)?
- Wann werden Wirkstoffe oder Zwischenprodukte zugekauft und von welchen Lieferanten?
- Werden die Wirkstoffe in dedicated- oder in multi-purpose-Anlagen hergestellt (siehe auch Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities (EMA/CHMP/CVMP/SWP/169430/2012)?
- Sind die Wirkstoffe vorgesehen für die Herstellung steriler Arzneiformen?
- Welche Stoffe sind im zugelassenen Dossier (ASMF oder CEP) als API starting materials für die Wirkstoffsynthese definiert?

<b>Aide mémoire 07120704</b>	<b>Inspektion bei Herstellern von Wirkstoffen für Arzneimittel</b>	Seite 4 von 4
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Welche Wirkstoffe werden in welchen Workshops hergestellt?
- Wie sind die Chargen des Wirkstoffs rückverfolgbar bis zu den Chargen der Ausgangsstoffe (Chargenbaum)?

### **3.2 Inspektionsdurchführung**

Es wird auf die einschlägigen Verfahrensanweisungen verwiesen, insbesondere VAW 071102, VAW 071103, VAW 071106 und VAW 071108.

### **3.3 Inspektionsnachbereitung**

Es wird empfohlen, bei der Ausstellung des GMP-Zertifikates für jeden Wirkstoff das Ausgangsmaterial/Startmaterial zu benennen, ab dem die GMP-konforme Herstellung bescheinigt wird (z. B. Lamotrigin aus 2,3-Dichlorbenzoylnitril).

## **4 Anlagen**

Keine

## **5 Änderungsgrund**

turnusgemäße Revision

Anpassung an aktuelle Dokumente