


<b>Aide mémoire 07120703</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>	entfällt	
<b>erstellt</b>	EFG 07	09.12.2015
<b>fachlich geprüft</b>	Dr. Franz Schöfeld	09.12.2015
<b>formell geprüft</b>	Dr. Katrin Reder-Christ	11.05.2016
<b>in Kraft gesetzt</b>		
	<b>gültig ab</b>	

<b>Aide mémoire 07120703</b>	<b>Inspektion bei Herstellern von Wirkstoffen für Arzneimittel</b>	<b>Seite 2 von 4</b>
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

## 1 Vorwort

Das Aide mémoire "Inspektionen bei Herstellern von Wirkstoffen für Arzneimittel" soll zur 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 Aide mémoire 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 [[PI 030-1AIDE-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 Aide mémoires.

### **Folgende Produkte werden abgedeckt:**

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

Für die Inspektion gentechnisch hergestellter Wirkstoffe wird auf das Aide mémoire 071210 „Bio- und Gentechnologie“ verwiesen.

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 EG Leitfaden „Herstellung steriler Arzneimittel“ verbindlich sowie das Aide mémoire 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“<sup>1</sup>
- Reflection paper on the requirements for selection and justification of starting materials for the manufacture of chemical active substances (EMA/448443/2014)

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 Inkraftsetzung des AiM gültigen Fassung

<b>Aide mémoire 07120703</b>	<b>Inspektion bei Herstellern von Wirkstoffen für Arzneimittel</b>	<b>Seite 3 von 4</b>
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. 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; dazu gehören auch die Synthesebedingungen wie Zeiten, Temperaturen und Drücke
- 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
- Spezifikation der Ausgangsmaterialien, der Zwischenprodukte sowie der Wirkstoffe und dazugehörige Analysenzertifikate
- 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 vor?
- Welche Produkte werden von der Herstellungserlaubnis 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?
- 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?
- Welche Wirkstoffe werden in welchen Workshops hergestellt?
- Wie sind die Chargen des Wirkstoffs rückverfolgbar bis zu den Chargen der Ausgangsstoffe (Chargenbaum)?

#### 3.2 Inspektionsnachbereitung

Es wird empfohlen, bei der Ausstellung des GMP-Zertifikates für jeden Wirkstoff das

<b>Aide mémoire 07120703</b>	<b>Inspektion bei Herstellern von Wirkstoffen für Arzneimittel</b>	Seite 4 von 4
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Ausgangsmaterial zu benennen, ab dem die GMP-konforme Herstellung bescheinigt wird  
(z. B. Lamotrigin aus 2,3-Dichlorbenzoylnitril).

#### **4 Anlagen**

Keine

#### **5 Änderungsgrund**

Anpassung an aktuelle Dokumente