

DOC-001

Regulatorischer Prozess: API-Export nach Japan

Am Beispiel Fampridin (4-Aminopyridin)

Version: v1.0

Date: 2025

Author: Stefan Schönwälder

This document is for demonstration and training purposes only.

Am Beispiel Fampridin (4-Aminopyridin)

Produkt: Fampridin (4-Aminopyridin)

CAS: 504-24-5

Qualitätsstandard: GMP, DAC

Zielmarkt: Japan (PMDA-Zulassung)

Beispiel-Implementierung: API-Herstellung in Deutschland, Export nach Japan

ÜBERSICHT: DIE HAUPTPHASEN

Phase 1: Produktionsstätte aufbauen & qualifizieren (6-12 Monate)

Phase 2: Herstellungsprozess entwickeln & validieren (3-6 Monate)

Phase 3: EU-GMP-Zertifizierung erhalten (3-6 Monate)

Phase 4: Drug Master File bei PMDA einreichen (2-4 Monate)

Phase 5: PMDA-Inspektion & Genehmigung (6-12 Monate)

GESAMT: 20-40 Monate vom Start bis zur Export-Genehmigung

PHASE 1: PRODUKTIONSSÄTTE AUFBAUEN & QUALIFIZIEREN

1.1 PLANUNGSPHASE

Aktivitäten:

- Produktionsstätte in Luckenwalde planen
- Räumlichkeiten nach GMP-Anforderungen designen
- HVAC-System, Wassersystem, Produktionsausrüstung spezifizieren

Dokumente erstellt:

- [] **User Requirement Specification (URS) - HVAC-System**

- Anforderungen: Überdruck, Luftwechselrate, Partikelkontrolle
- Regulatorische Basis: EU GMP Annex 1, ICH Q7

- [] **User Requirement Specification (URS) - Wassersystem**

- Anforderungen: Purified Water, WFI (Water for Injection)?
- Regulatorische Basis: Ph. Eur., ICH Q7

- [] **User Requirement Specification (URS) - Produktionsreaktoren**

- Anforderungen: Material, Temperaturkontrolle, Reinigbarkeit

- [] **Facility Design Drawings**

- Grundrisse, Zonenkonzept (Grau/Schwarz/Weiß-Bereiche)

- [] **Risk Assessment - Facility Design**

- FMEA oder HAZOP für Kreuzkontaminationsrisiken

Anwendbare Regularien:

- EU GMP Teil I (Grundlagen)
- EU GMP Annex 1 (Herstellung steriler Arzneimittel - falls zutreffend)
- ICH Q7 (Good Manufacturing Practice für Wirkstoffe)
- ICH Q9 (Quality Risk Management)

1.2 BAUPHASE

Aktivitäten:

- Produktionsstätte bauen
- HVAC-System installieren (durch Wiesag oder ähnlichen Anbieter)
- Wassersystem installieren
- Produktionsausrüstung installieren

Dokumente erstellt:

- [] **Installation Qualification (IQ) - HVAC-System**
 - Nachweis: System ist gemäß Spezifikation installiert
 - Checklisten, Fotos, Komponentenlisten, Kalibrierzertifikate
- [] **Installation Qualification (IQ) - Wassersystem**
- [] **Installation Qualification (IQ) - Produktionsreaktoren**
- [] **Installation Qualification (IQ) - Analytik (HPLC)**

Anwendbare Regularien:

- EU GMP Annex 15 (Qualifizierung und Validierung)
- ISPE Baseline Guide (Industry Standard für Commissioning & Qualification)

1.3 QUALIFIZIERUNGSPHASE

Aktivitäten:

- Systeme testen (funktionieren sie wie spezifiziert?)

- Performance über längeren Zeitraum nachweisen

Dokumente erstellt:

HVAC-System:

- [] Design Qualification (DQ) - HVAC

- Nachweis: Design erfüllt alle Requirements (URS)
- Mapping: Requirement → Design-Element → Rationale

- [] Operational Qualification (OQ) - HVAC

- Nachweis: System funktioniert wie spezifiziert
- Tests: Luftwechselrate, Überdruck, HEPA-Integrität, Alarmfunktion

- [] Performance Qualification (PQ) - HVAC

- Nachweis: System erfüllt langfristig Anforderungen
- 30 Tage kontinuierlicher Betrieb, Worst-Case-Szenarien

- [] Validation Report - HVAC

- Zusammenfassung DQ/IQ/OQ/PQ, Conclusion: System qualifiziert

Wassersystem:

- [] Design Qualification (DQ) - Wassersystem

- [] Operational Qualification (OQ) - Wassersystem

- [] Performance Qualification (PQ) - Wassersystem

- [] Validation Report - Wassersystem

Produktionsreaktoren:

- [] **Design Qualification (DQ) - Reaktoren**
- [] **Operational Qualification (OQ) - Reaktoren**
- [] **Performance Qualification (PQ) - Reaktoren**
- [] **Validation Report - Reaktoren**

Analytik (HPLC):

- [] **Installation/Operational/Performance Qualification - HPLC**
- [] **Analytical Method Validation - HPLC für Fampridin**
 - Spezifität, Linearität, Genauigkeit, Präzision, Robustheit
 - Gemäß ICH Q2(R1)

Anwendbare Regularien:

- EU GMP Annex 15 (Qualifizierung und Validierung)
- ICH Q2(R1) (Validation of Analytical Procedures)
- ISPE Baseline Guide Volume 5 (Commissioning and Qualification)

1.4 REINRAUMKLASSIFIZIERUNG

Aktivitäten:

- Reinräume klassifizieren (ISO 7, ISO 8, etc.)
- Partikelzählung, Luftströmungsvisualisierung

Dokumente erstellt:

- [] **Cleanroom Classification Report**
 - Nachweis: Räume erfüllen ISO 14644-1 Klassifizierung

- Partikelzählung at-rest und in-operation

- [] Environmental Monitoring Plan

- Wie wird Raumluftqualität kontinuierlich überwacht?
- Partikel, Mikrobiologie, Druck, Temperatur, Feuchte

Anwendbare Regularien:

- ISO 14644-1 (Klassifizierung von Reinräumen)
- ISO 14644-2 (Überwachung von Reinräumen)
- EU GMP Annex 1 (falls sterile Produktion)

PHASE 2: HERSTELLUNGSPROZESS ENTWICKELN & VALIDIEREN

2.1 PROZESSENTWICKLUNG

Aktivitäten:

- Synthese-Route für Fampridin entwickeln
- Critical Process Parameters (CPP) identifizieren
- In-Process Controls definieren

Dokumente erstellt:

- [] Manufacturing Process Description

- Syntheseroute, Reaktionsbedingungen, Rohstoffe
- Process Flow Diagram

- [] **Critical Process Parameters (CPP) Identification**

- Temperatur, Druck, pH, Reaktionszeit, etc.

- [] **Risk Assessment - Manufacturing Process**

- FMEA: Welche Prozessschritte sind kritisch?

- [] **Standard Operating Procedures (SOPs)**

- SOP-001: Fampridin-Synthese
- SOP-002: Reinigung von Produktionsausrüstung
- SOP-003: Probenahme
- SOP-004: Umgang mit Abweichungen
- SOP-005: Change Control
- ... (20-30 SOPs für kompletten Betrieb)

Anwendbare Regularien:

- ICH Q11 (Development and Manufacture of Drug Substances)
- ICH Q8 (Pharmaceutical Development)
- ICH Q9 (Quality Risk Management)

2.2 PROZESS-VALIDIERUNG

Aktivitäten:

- 3 Chargen im kommerziellen Maßstab herstellen
- Nachweis: Prozess ist reproduzierbar und kontrolliert

Dokumente erstellt:

- [] **Process Validation Protocol - Fampridin**

- Welche Parameter werden überwacht?
- Akzeptanzkriterien für jede Charge

- [] **Batch Records - Charge 001, 002, 003**

- Dokumentation aller Prozessschritte
- Alle In-Process-Controls, Abweichungen

- [] **Process Validation Report - Fampridin**

- Zusammenfassung 3 Chargen
- Statistische Auswertung
- Conclusion: Prozess ist validiert

Anwendbare Regularien:

- EU GMP Annex 15 (Qualification and Validation)
- ICH Q7 Section 12 (Validation)
- FDA Guidance "Process Validation" (2011)

2.3 QUALITÄTSKONTROLLE

Aktivitäten:

- Spezifikation für Fampridin definieren
- Analytik-Methoden validieren
- Batch-Analysen durchführen

Dokumente erstellt:

- [] **Specification - Fampridin Drug Substance**

- Identität (IR, NMR, MS)
- Reinheit (HPLC: $\geq 99.5\%$)
- Verunreinigungen (Einzelverunreinigung $\leq 0.1\%$, gesamt $\leq 0.5\%$)
- Wassergehalt (Karl-Fischer)
- Restlösungsmittel (GC)
- Partikelgröße
- Mikrobiologie (Keimzahl)

- [] **Analytical Method Validation - HPLC**

- Spezifität, Linearität, Präzision, Genauigkeit, Robustheit
- Gemäß ICH Q2(R1)

- [] **Analytical Method Validation - IR, NMR, MS**

- [] **Certificate of Analysis (CoA) - Charge 001, 002, 003**

- Testergebnisse für alle Spezifikationsparameter

Anwendbare Regularien:

- ICH Q6A (Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria)
- ICH Q2(R1) (Validation of Analytical Procedures)
- Ph. Eur. (Europäisches Arzneibuch - falls Monographie existiert)
- DAC (Deutscher Arzneimittel-Codex)

2.4 STABILITÄTSUNTERSUCHUNGEN

Aktivitäten:

- Fampridin unter verschiedenen Bedingungen lagern
- Regelmäßig testen (0, 3, 6, 12, 24 Monate)
- Haltbarkeit/Re-Test-Date bestimmen

Dokumente erstellt:

- [] **Stability Study Protocol - Fampridin**
 - Long-term: 25°C / 60% RH (24 Monate)
 - Accelerated: 40°C / 75% RH (6 Monate)
 - Testfrequenz, Parameter
- [] **Stability Study Report - Fampridin**
 - Ergebnisse über 24 Monate
 - Statistische Auswertung (Degradation Kinetics)
 - Vorgeschlagene Haltbarkeit: z.B. 36 Monate

Anwendbare Regularien:

- ICH Q1A (Stability Testing of New Drug Substances)
- ICH Q1E (Evaluation of Stability Data)

PHASE 3: EU-GMP-ZERTIFIZIERUNG ERHALTEN

3.1 QUALITÄTSMANAGEMENTSYSTEM AUFBAUEN

Aktivitäten:

- QM-System nach ISO 9001 / GMP aufbauen
- Dokumentenmanagement, Deviation Management, CAPA, Change Control

Dokumente erstellt:

- [] **Quality Manual**
 - Überblick über QM-System, Verantwortlichkeiten

- [] SOPs für QM-Prozesse:

- Dokumentenkontrolle
- Change Control
- Deviation Management
- CAPA (Corrective and Preventive Action)
- Complaint Management
- Supplier Qualification
- Internal Audits
- Management Review

- [] Master Validation Plan

- Überblick: Was wird validiert? Wann? Von wem?

Anwendbare Regularien:

- EU GMP Teil I & II
- ICH Q10 (Pharmaceutical Quality System)

3.2 GMP-AUDIT (LANDESAMT BRANDENBURG)

Aktivitäten:

- GMP-Inspektion durch Landesamt Brandenburg beantragen
- Inspektoren kommen nach Luckenwalde
- Sie prüfen: Räume, Dokumente, Prozesse

Was Inspektoren prüfen:

- Sind Räume GMP-konform?
- Sind alle Anlagen qualifiziert?
- Werden SOPs befolgt?
- Ist Dokumentation vollständig?
- Gibt es Abweichungen? Wie wurden sie behandelt?
- Schulungen der Mitarbeiter dokumentiert?

Dokumente die vorgelegt werden müssen:

- Alle Validation Reports (HVAC, Wasser, Reaktoren, HPLC)
- Process Validation Report
- Analytical Method Validations
- Batch Records
- SOPs
- Deviation Reports & CAPAs
- Training Records
- Supplier Qualifications

Ergebnis:

- [] **GMP-Zertifikat (EU)**
- Gültig für 3 Jahre
- Erlaubt API-Herstellung in EU

Anwendbare Regularien:

- EU GMP (gesamter Leitfaden)
- ICH Q7 (GMP für APIs)

PHASE 4: DRUG MASTER FILE BEI PMDA EINREICHEN

4.1 DMF ERSTELLEN (TYPE II - API)

Aktivitäten:

- Drug Master File nach CTD-Format erstellen
- Alle technischen Details zu Fampridin-Herstellung

Dokumente erstellt:

- [] **Drug Master File (DMF) - Fampridin**

Struktur des DMF (entspricht CTD Module 3.2.S):

3.2.S.1 General Information

- Name: Fampridin (INN), 4-Aminopyridin
- Struktur, Molekularformel, Molekulargewicht

- CAS-Nummer: 504-24-5

3.2.S.2 Manufacture

- **3.2.S.2.1 Manufacturer:**

- StefanCon GmbH, Luckenwalde, Deutschland
- GMP-Zertifikat (Referenz)

- **3.2.S.2.2 Description of Manufacturing Process:**

- Syntheseroute (Reaktionsschema)
- Process Flow Diagram
- Kritische Prozessschritte
- In-Process Controls
- Prozess-Validierung (Referenz auf Validation Report)

- **3.2.S.2.3 Control of Materials:**

- Rohstoffe (Spezifikationen, Lieferanten)
- Lösungsmittel
- Hilfsstoffe

- **3.2.S.2.4 Controls of Critical Steps:**

- Welche Parameter werden überwacht?
- Akzeptanzkriterien

- **3.2.S.2.5 Process Validation:**

- Referenz auf Process Validation Report
- 3 Chargen, konsistente Qualität nachgewiesen

- 3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development:

- Wie wurde Prozess entwickelt?
- Design Space, Control Strategy

3.2.S.3 Characterization

- 3.2.S.3.1 Elucidation of Structure:

- NMR, MS, IR, UV-Spektren

- 3.2.S.3.2 Impurities:

- Identifizierung von Verunreinigungen
- Strukturen, Bildungsmechanismen
- Qualifizierung / Safety Assessment

3.2.S.4 Control of Drug Substance

- 3.2.S.4.1 Specification:

- Tabelle: Parameter, Methode, Akzeptanzkriterium

- 3.2.S.4.2 Analytical Procedures:

- HPLC-Methode detailliert beschrieben

- 3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures:

- Referenz auf Analytical Method Validation

- 3.2.S.4.4 Batch Analyses:

- CoA von 3 Chargen

- 3.2.S.4.5 Justification of Specification:

- Warum diese Grenzwerte?

3.2.S.5 Reference Standards

- Welche Standards werden für Analytik verwendet?

3.2.S.6 Container Closure System

- Wie wird Fampridin verpackt?
- HDPE-Fässer? Aluminium-Beutel?

3.2.S.7 Stability

- 3.2.S.7.1 Stability Summary:

- Ergebnisse Stabilitätsstudien

- 3.2.S.7.2 Post-approval Stability Protocol:

- Wie wird Stabilität nach Zulassung überwacht?

- 3.2.S.7.3 Stability Data:

- Detaillierte Tabellen, Graphen

Appendices:

- Alle Validation Reports
- Analytical Method Validations
- GMP-Zertifikat
- Facility Drawings
- Process Flow Diagrams
- Spectral Data (NMR, IR, MS)

Anwendbare Regularien:

- ICH M4Q (Common Technical Document - Quality)
- PMDA Guidance Documents für DMF

4.2 DMF BEI PMDA EINREICHEN

Aktivitäten:

- DMF elektronisch bei PMDA einreichen (eCTD-Format)
- Administrative Fee bezahlen

Dokumente eingereicht:

- **Complete DMF Package (eCTD)**
- **Letter of Authorization**
 - Falls ein Pharma-Unternehmen das DMF referenziert

Bearbeitungszeit:

- PMDA-Review: 6-12 Monate
- Möglicherweise Rückfragen (Deficiency Letters)

PHASE 5: PMDA-INSPEKTION & GENEHMIGUNG

5.1 PMDA-REVIEW

Aktivitäten:

- PMDA prüft DMF
- Möglicherweise Rückfragen zu:
 - Verunreinigungen (Qualifizierung?)
 - Prozess-Validierung (nur 3 Chargen ausreichend?)
 - Stabilitätsdaten (mehr Langzeit-Daten nötig?)

Dokumente möglicherweise nachzureichen:

- [] Responses to Deficiency Letters
- [] Additional Data (z.B. mehr Stability Data)

5.2 PMDA-INSPEKTION

Aktivitäten:

- PMDA schickt Inspektoren nach Luckenwalde
- GMP-Inspektion (ähnlich wie EU, aber Japan-spezifische Schwerpunkte)

Was Inspektoren prüfen:

- Räume, Anlagen (entspricht alles der Dokumentation?)
- Batch Records (werden SOPs befolgt?)
- Deviation Management (wie werden Abweichungen behandelt?)
- Change Control (sind Änderungen dokumentiert/genehmigt?)
- Training Records (sind Mitarbeiter geschult?)
- Analytik (funktioniert HPLC wie beschrieben?)

Mögliches Ergebnis:

- **Best Case:** Keine Findings → Inspektion bestanden
- **Typisch:** Minor Findings (z.B. "SOP-xyz muss präziser formuliert werden")
- **Worst Case:** Major Findings → Inspektion nicht bestanden, Nachbesserung nötig

Dokumente nach Inspektion:

- [] **PMDA Inspection Report**
- [] **Response to Findings** (falls Findings vorhanden)
- [] **CAPA Plan** (Corrective Actions für Findings)

5.3 PMDA-GENEHMIGUNG

Ergebnis:

- [] **DMF Approval Letter von PMDA**
 - StefanCon darf Fampridin nach Japan exportieren
 - Gültig unbefristet (aber Re-Inspektionen alle 3-5 Jahre)

Jetzt kann:

- Japanisches Pharma-Unternehmen Fampridin von StefanCon kaufen
- Für ihre Arzneimittel-Herstellung verwenden
- In Japan verkaufen

ZUSAMMENFASSUNG: ALLE DOKUMENTE

ANLAGEN-QUALIFIZIERUNG (9 Systeme × 4-6 Dokumente)

- HVAC: URS, DQ, IQ, OQ, PQ, Validation Report
- Wassersystem: URS, DQ, IQ, OQ, PQ, Validation Report
- Produktionsreaktoren: URS, DQ, IQ, OQ, PQ, Validation Report
- HPLC: IQ, OQ, PQ

PROZESS-ENTWICKLUNG & VALIDIERUNG

- Manufacturing Process Description
- Process Flow Diagram
- CPP Identification
- Risk Assessment - Manufacturing
- Process Validation Protocol
- Process Validation Report
- 3 × Batch Records

ANALYTIK

- Specification - Fampridin
- Analytical Method Validation - HPLC
- Analytical Method Validation - IR, NMR, MS
- 3 × Certificate of Analysis

STABILITÄT

- Stability Study Protocol
- Stability Study Report (24 Monate Daten)

QUALITÄTSMANAGEMENT

- Quality Manual
- 20-30 SOPs (Produktion, QC, QA)
- Master Validation Plan
- Environmental Monitoring Plan
- Cleanroom Classification Report

REGULATORISCH

- Drug Master File (DMF) - ca. 500-1000 Seiten
- GMP-Zertifikat (EU)
- PMDA Approval Letter

RISK ASSESSMENTS

- Facility Design Risk Assessment
- Manufacturing Process Risk Assessment

ANWENDBARE REGULARIEN - ÜBERSICHT

INTERNATIONAL (ICH Guidelines)

- ICH Q2(R1): Analytical Validation
- ICH Q6A: Specifications
- ICH Q7: GMP für APIs
- ICH Q8: Pharmaceutical Development
- ICH Q9: Quality Risk Management
- ICH Q10: Pharmaceutical Quality System

- ICH Q11: Development and Manufacture of Drug Substances
- ICH Q1A: Stability Testing
- ICH M4Q: Common Technical Document

EUROPA

- EU GMP (alle Teile)
- EU GMP Annex 1: Sterile Products (falls zutreffend)
- EU GMP Annex 15: Qualification and Validation
- Ph. Eur. (Europäisches Arzneibuch)
- DAC (Deutscher Arzneimittel-Codex)

JAPAN

- PMDA Guidance Documents
- Japanese Pharmacopoeia (JP)

STANDARDS

- ISO 14644-1/2: Cleanroom Classification
- ISPE Baseline Guides: Commissioning & Qualification

TIMELINE (realistisch)

Phase	Dauer	Abhängigkeiten
Facility Design	3-6 Monate	-
Bau & Installation	6-12 Monate	Design fertig
Qualifizierung	3-6 Monate	Installation fertig
Prozessentwicklung	3-6 Monate	Parallel zu Bau möglich
Prozess-Validierung	2-3 Monate	Qualifizierung fertig
Stabilitätsstudien	24 Monate	Parallel, aber 6+ Monate Daten

		für DMF
EU-GMP-Audit	3-6 Monate	Prozess validiert
DMF Erstellung	2-3 Monate	Alle Daten vorhanden
PMDA Review	6-12 Monate	DMF eingereicht
PMDA Inspektion	1-2 Monate	Review abgeschlossen

GESAMT: 24-40 Monate

NÄCHSTER SCHRITT FÜR STEFANCON-PROJEKT

Option 1: Ein Dokument komplett ausarbeiten

- Z.B. Design Qualification (DQ) - HVAC System
- Mit echten GMP-Referenzen
- Als Template für LLM-Generation

Option 2: DMF-Struktur detailliert ausarbeiten

- Module 3.2.S komplett (als Outline)
- Mit Platzhaltern für alle Inhalte

Option 3: Flowchart visualisieren

- Als Grafik (Mermaid, Draw.io, oder ähnlich)

Was möchtest du als nächstes vertiefen?