

## **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: PRODUKTIONSSTÄTTE 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 Raumlufthqualität 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?**