



# Wirkstoffe im Arzneimitteldossier

Anforderungen an die Qualitätsdokumentation für  
die europäische Arzneimittelzulassung

Dr. Julia Wellsow

Pharmaceutical Quality, YES Pharma Services GmbH, Friedrichsdorf, Deutschland

© malyugin

**Wirkstoffe für Arzneimittel, die in Europa auf dem Markt sind, werden heute weltweit hergestellt. Unabhängig von der Herkunft des Wirkstoffs ist der Beleg seiner pharmazeutischen Qualität ein wesentlicher Bestandteil des Arzneimitteldossiers und damit Voraussetzung für ein erfolgreiches Zulassungsverfahren. Es gibt eine Reihe von Vorgaben, die bei der Erstellung der Wirkstoffdokumentation zu beachten sind.**



## Arzneimittelzulassung in Europa

Damit ein Arzneimittel in Europa in den Verkehr gebracht werden kann, muss es von einer zuständigen Arzneimittelbehörde zugelassen werden. Dabei werden von der Behörde die Wirksamkeit, die Unbedenklichkeit und die pharmazeutische Qualität des Arzneimittels anhand zahlreicher eingereichter Unterlagen geprüft.

Es gibt unterschiedliche Zulassungswege in Europa, nämlich entweder das zentralisierte Verfahren, bei dem eine gemeinsame Zulassung für alle Länder des Europäischen Wirtschaftsraums (EWR; EU-Mitgliedstaaten, Island, Norwegen und Liechtenstein) erwirkt wird, das dezentralisierte Verfahren, bei dem in mehreren europäischen Ländern gleichzeitig eine Zulassung angestrebt wird, oder das nationale Verfahren, das in einzelnen europäischen Ländern durchgeführt wird. Die zuständige Behörde für die zentralisierte Zulassung ist die European Medicines Agency (EMA) in London, die zuständigen nationalen Behörden sind beispielsweise das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in Deutschland oder die Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) in Großbritannien. Welcher Zulassungsweg gewählt wird, hängt unter anderem von der Art des Arzneimittels und der Anzahl der Länder ab, in denen es vermarktet werden soll.

Das durch den Antragsteller einzureichende Arzneimitteldossier für eine Zulassung in Europa ist im Common Technical Document (CTD)-Format zu präsentieren. Das Dossier besteht aus den Modulen 1 bis 5 (s. Abb. 1) und dokumentiert die Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und pharmazeutische Qualität des Arzneimittels. Die pharmazeutische Qualität des Arzneimittels wird in Modul 3 (Quality) des CTD Dossiers dokumentiert und gliedert sich in Abschnitte für den bzw. die Wirkstoffe (Module 3.2.S Drug Substance) und das Arzneimittel selbst (Module 3.2.P Drug Product).

## Wirkstoffe

Wirkstoffe werden nur noch in seltenen Fällen vom Hersteller des Arzneimittels bzw. dem Antragsteller der Arzneimittelzulassung selbst hergestellt, etwa dann, wenn es sich um neue Wirkstoffe großer forschender Pharmafirmen handelt. In den meisten Fällen, in denen es um bekannte Wirkstoffe geht, werden die Wirkstoffe für ein Arzneimittel von spezialisierten Wirkstoffherstellern bezogen. Der Großteil der Wirkstoffe, der für Arzneimittel in Europa zum Einsatz kommt, wird heutzutage nicht mehr in Europa hergestellt, sondern in Indien und China [2].

Zur Herstellung von Arzneimitteln sind nur Wirkstoffe zu verwenden, die gemäß den Grundsätzen der Guten Herstellungspraxis (Good Manufacturing Practice; GMP) für Wirkstoffe hergestellt werden. Dies muss, sollte der Wirkstoff von Dritten bezogen werden, durch den im EWR ansässigen Arzneimittelhersteller oder -importeur über eine Qualifizierung und Auditierung des Wirkstofflieferanten sichergestellt werden.

## Qualitätsdokumentation des Wirkstoffs

Grundsätzlich gibt es drei unterschiedliche Möglichkeiten, die pharmazeutische Qualität des Wirkstoffs im europäischen Arzneimitteldossier zu dokumentieren – durch eine komplette Wirkstoffdokumentation in Modul 3.2.S, durch ein Active Substance Master File (ASMF) oder durch ein Certificate of Suitability to the Monographs of the European Pharmacopoeia (CEP) [3]. Diese drei Möglichkeiten der Wirkstoffdokumentation werden im Folgenden näher beschrieben und diskutiert.

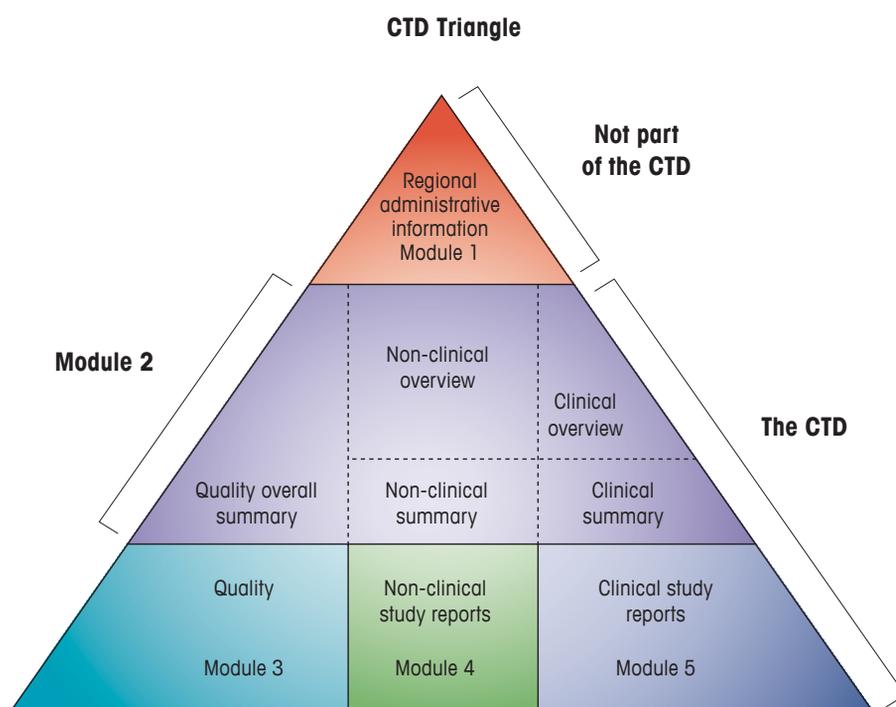


Abb. 1 CTD Triangle [1]. Die Wirkstoffdokumentation ist Teil von Modul 3 Quality. Quelle: Modifiziert übernommen aus [1]

## Möglichkeit 1: Komplette Wirkstoffdokumentation

Eine komplette Wirkstoffdokumentation ist einzureichen, wenn eine standardisierte Dokumentation in Form eines ASMF oder CEP nicht verfügbar oder regulatorisch nicht akzeptabel ist, beispielsweise im Falle eines biotechnologisch hergestellten Wirkstoffs. Die Dokumentation besteht aus Daten zur Struktur und zu Stoffeigenschaften des Wirkstoffes, detaillierten Angaben zum Hersteller und Herstellungsprozess, ferner aus Informationen zur Wirkstoffcharakterisierung und zu potenziellen Verunreinigungen aus der Spezifikation des Wirkstoffs samt einzusetzender Analysenmethoden sowie deren Validierung, Chargenergebnissen, Informationen zu Referenzsubstanzen sowie Aussagen zur Wirkstoffstabilität, die aus Ergebnissen entsprechender Studien abgeleitet wurden [4–7]. Die Daten sind in der im CTD-Format vorgeschriebenen Form einzureichen (s. Tab. 1). Zusätzlich wird ein Quality Overall Summary (QOS; Modul 2.3) benötigt, in dem Eigenschaften, Herstellung, Spezifikation, Analytik und Stabilität des Wirkstoffs noch einmal zusammenfassend dargestellt, diskutiert und kritisch bewertet werden. Der QOS ist von einem entsprechenden Experten zu verfassen, dessen wissenschaftlicher Lebenslauf zusammen mit einer unterschriebenen Erklärung, dass die Erstellung des QOS in Übereinstimmung mit den relevanten rechtlichen Vorgaben erfolgte, in Modul 1 des Arzneimitteldossiers enthalten sein müssen.

Tab.1 Übersicht über Modul 3.2.S Drug Substance gemäß CTD-Vorgaben [4]

CTD Module 3.2.S Drug Substance	
3.2.S.1	General Information
3.2.S.1.1	Nomenclature
3.2.S.1.2	Structure
3.2.S.1.3	General Properties
3.2.S.2	Manufacture
3.2.S.2.1	Manufacturer(s)
3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process Controls
3.2.S.2.3	Control of Materials
3.2.S.2.4	Controls of Critical Steps and Intermediates
3.2.S.2.5	Process Validation and/or Evaluation
3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development
3.2.S.3	Characterisation
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and other Characteristics
3.2.S.3.2	Impurities
3.2.S.4	Control of Drug Substance
3.2.S.4.1	Specification
3.2.S.4.2	Analytical Procedures
3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedures
3.2.S.4.4	Batch Analyses
3.2.S.4.5	Justification of Specification
3.2.S.5	Reference Standards or Materials
3.2.S.6	Container Closure System
3.2.S.7	Stability
3.2.S.7.1	Stability Summary and Conclusions
3.2.S.7.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment
3.2.S.7.3	Stability Data

## Dokumentation der Starting Materials

Ein im Rahmen der Erstellung eines Wirkstoffdossiers aktuell diskutiertes Thema ist die Dokumentation der Ausgangsmaterialien (Starting Materials) für die Wirkstoffsynthese. Gemäß der Leitlinie Q11 der International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) [8] müssen im Zuge der Entwicklung der Wirkstoffsynthese die Starting Materials festgelegt und ihre Auswahl entsprechend begründet werden. Die Wirkstoffsynthese muss ab dem ersten Einsatz eines definierten Starting Materials unter GMP-Bedingungen durchgeführt werden. Dabei kam es letztlich immer wieder zu unterschiedlichen Auffassungen von Antragsteller und Assessoren der Zulassungsbehörden, sodass sich die EMA veranlasst sah, ein erläuterndes Dokument [9] zu veröffentlichen.

Es soll die Antragsteller darin unterstützen, regulatorisch akzeptable Starting Materials auszuwählen und eine nachvollziehbare Begründung der Auswahl zu präsentieren. Die Hersteller der Starting Materials sind im Dossier zu benennen. Grundsätzlich sollte der im Dossier angegebene Syntheseweg des Wirkstoffes so viele Schritte enthalten, dass daraus die Bildung des wirksamen Strukturelementes sowie die Herkunft möglicher Verunreinigungen eindeutig hervorgehen. Qualitätskritische Syntheseschritte des angegebenen Synthesewegs sind zu benennen und entsprechend zu kontrollieren. Die ICH ist ebenfalls dabei, ein Questions and Answers (Q&A)-Dokument zu Starting Materials zu erarbeiten, mit dessen Veröffentlichung in der Entwurfsfassung aber nicht vor Ende des Jahres 2015 gerechnet werden kann [10].

## Möglichkeit 2: Active Substance Master File (ASMF)

Alternativ zu einer kompletten Wirkstoffdokumentation kann sowohl für neue als auch für bekannte Wirkstoffe ein Active Substance Master File (ASMF) (früher: Drug Master File (DMF) oder European Drug Master File (EDMF)) Bestandteil des Arzneimitteldossiers sein. Diese Alternative kommt in der Regel dann zum Einsatz, wenn der Wirkstoffhersteller und der Arzneimittelhersteller bzw. der Antragsteller oder Inhaber einer Arzneimittelzulassung verschiedene Unternehmen sind. Mithilfe eines ASMF kann es der Wirkstoffhersteller in solchen Fällen vermeiden, gegenüber seinem Geschäftspartner vertrauliche Informationen zur Herstellung des Wirkstoffs preiszugeben.

Der ASMF besteht aus zwei Teilen, einem offenen Teil, dem Applicant's Part (AP; früher: Open Part) und einem vertraulichen Teil, dem Restricted Part (RP; früher: Closed Part). Im offenen Teil, der dem Antragsteller oder Zulassungsinhaber zugänglich zu machen ist, werden wesentliche Details zur Analyse und Qualitätskontrolle des Wirkstoffs dokumentiert, die der Inhaber der Arzneimittelzulassung benötigt, um seine entsprechenden Verpflichtungen zu erfüllen. Den vertraulichen Teil hingegen, in dem der Wirkstoffhersteller die genauen Synthesewege des Arzneistoffes und die Prozessentwicklung dokumentiert, erhält nur die Arzneimittelbehörde, sodass der Schutz von Betriebsgeheimnissen gewährleistet ist [11]. Beide Teile des Dokumentes werden vom Wirkstoffhersteller erstellt sowie gepflegt und von der Arzneimittelbehörde geprüft. Ein ASMF für Humanarzneistoffe ist im CTD-Format vorzulegen. Sowohl für den offenen als auch für den vertraulichen Teil des ASMF muss ein QOS vorgelegt

werden. Herausforderungen des ASMF-Prozesses bestehen insbesondere in der Gewährleistung des Informationsaustauschs zwischen Wirkstoffhersteller und Arzneimittelzulassungsinhaber im Falle von Änderungen am ASMF sowie in der richtigen zeitlichen Abstimmung bei der behördlichen Einreichung des Arzneimitteldossiers mit dem offenen Teil des ASMF durch den Antragsteller bzw. Inhaber der Arzneimittelzulassung und des vertraulichen Teils des ASMF durch den Wirkstoffhersteller.

## Möglichkeit 3: Certificate of Suitability (CEP)

Eine weitere und oft genutzte Alternative für im Europäischen Arzneibuch monographierte Wirkstoffe besteht darin, für den Wirkstoff ein Certificate of Suitability to the Monographs of the European Pharmacopoeia (CEP) einzureichen. Das CEP wird in der Regel vom Wirkstoffhersteller beim Europäischen Direktorat für die Qualität von Arzneimitteln und Gesundheitsfürsorge (EDQM) in Straßburg beantragt. Der Antragsteller muss bei der EDQM eine komplette Wirkstoffdokumentation mit einer detaillierten Beschreibung des Herstellungsprozesses sowie einem Verunreinigungsprofil einreichen. Alle bei der Herstellung potenziell auftretenden Verunreinigungen müssen durch die in der Wirkstoffmonographie des Europäischen Arzneibuchs beschriebenen analytischen Methoden nachgewiesen werden können. Sollte dies nicht der Fall sein, hat der Antragsteller eigene analytische Methoden einzureichen, die diesen Anspruch erfüllen. Die Beschreibung dieser analytischen Methoden mit entsprechender Spezifikation der Verunreinigungen findet sich dann in einem Anhang zum CEP. Wird ein CEP erteilt, bescheinigt dies dem CEP-Halter, dass der Wirkstoff durch die entsprechende Monographie des Europäischen Arzneibuchs (sowie gegebenenfalls durch die im Anhang beschriebenen analytischen Methoden) ausreichend kontrolliert wird. CEPs werden von der Europäischen Union und allen Unterzeichnerstaaten der Europäischen Arzneibuchkonvention anerkannt. Auf der Website der EDQM findet sich eine Datenbank mit allen verfügbaren gültigen CEPs.

Wenn der Wirkstoffhersteller dem Arzneimittelhersteller ein CEP zur Verfügung stellen kann, vereinfacht dies die Zusammenstellung der bei der Arzneimittelbehörde vorzulegenden Wirkstoffdokumentation erheblich, da das CEP letztlich ein ausführliches Wirkstoffdossier ersetzt. Neben dem CEP selbst sollten die vom Antragsteller der Arzneimittelzulassung bzw. Zulassungsinhaber

### ASMF-Bewertung

Derzeit ist es in Europa so, dass ein ASMF nicht einzeln als solcher, sondern nur im Zusammenhang mit einem Antrag auf Zulassung eines Arzneimittels durch die zuständige Behörde bewertet wird. Da der identische ASMF für verschiedene Arzneimittelzulassungen verwendet werden kann, kommt es dadurch immer wieder zu Mehrfachbewertungen desselben ASMF durch verschiedene Behörden, die voneinander abweichend ausfallen können. Dies ist sowohl für die Behörden als auch für den Antragsteller ein unerfreulicher Zustand. Daher gibt es Bestrebungen, hier eine Änderung herbeizuführen, ein sogenanntes „ASMF-Worksharing-Verfahren“ befindet sich aktuell in der Pilotphase [12]. Dabei bewertet nur eine europäische Behörde den ASMF, die anderen europäischen Behörden greifen auf diese Bewertung zurück, wenn der ASMF erneut als Teil eines Zulassungsantrags eingereicht wird.

angewandte Wirkstoffspezifikation und analytischen Methoden sowie gegebenenfalls Unterlagen zur Verpackung und Stabilität des Wirkstoffs eingereicht werden, sofern sich letztere Angaben nicht bereits auf dem CEP befinden. Auch die weitere Dossierpflege mit einem CEP ist vergleichsweise einfach. Wenn es ein Update des CEP gibt, ist der Arzneimittelhersteller bzw. Zulassungsinhaber vom Wirkstoffhersteller entsprechend zu informieren. Die innerhalb bestimmter behördlich vorgegebener Fristen durchzuführende Aktualisierung des Wirkstoffdossiers beschränkt sich dann in vielen Fällen auf den Austausch der entsprechenden CEP-Versionen.

Zu bedenken ist allerdings auch, dass dem Arzneimittelhersteller durch ein CEP deutlich weniger Informationen als durch einen ASMF oder eine komplette Wirkstoffdokumentation, beispielsweise zum Verunreinigungsprofil des Wirkstoffs, zur Verfügung stehen, obwohl er dennoch die Gesamtverantwortung zur Qualität des Arzneimittels zu tragen hat. Spätestens im Falle von Behördenrückfragen zum Verunreinigungsprofil müssen entsprechende Zusatzinformationen vom Wirkstoffhersteller bereitgestellt werden können.

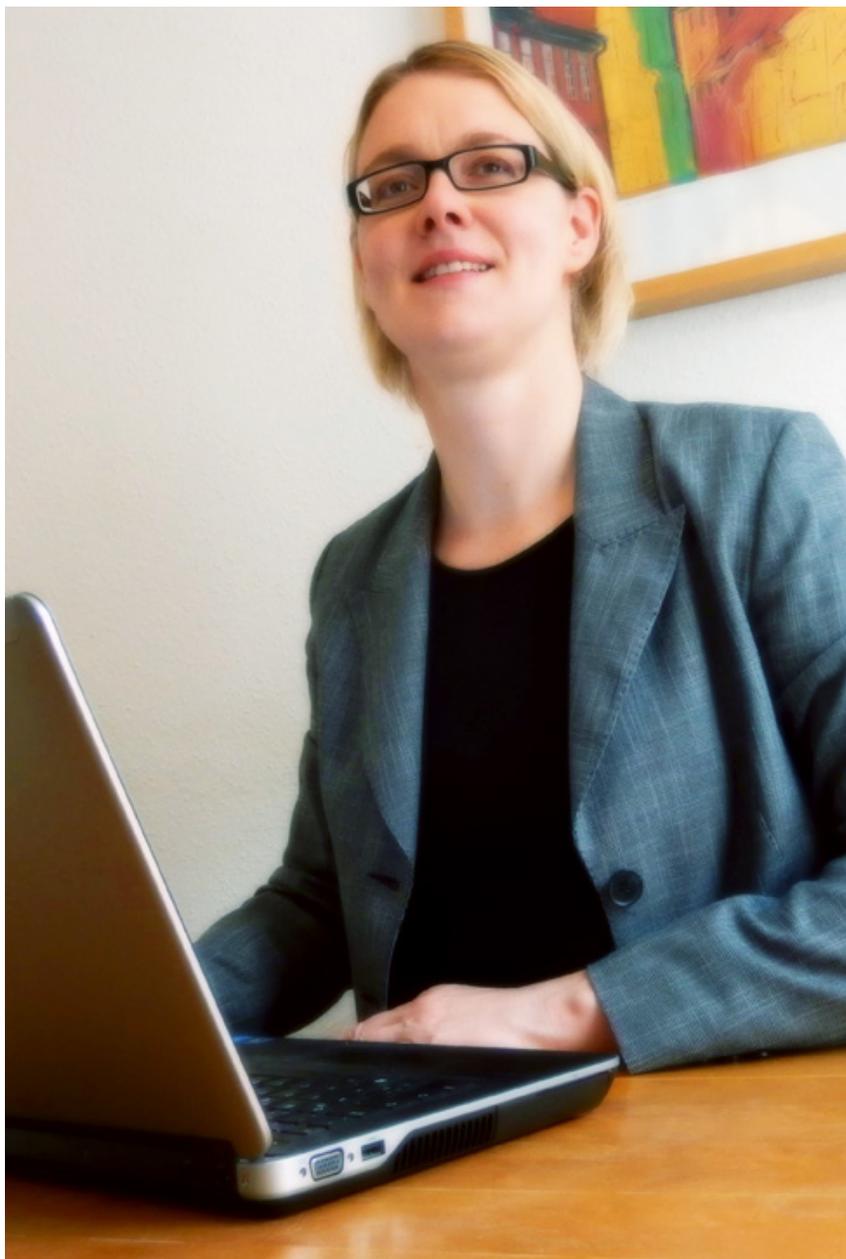
## Fazit

Die Wirkstoffdokumentation ist ein wichtiger, zulassungsrelevanter Teil des Arzneimitteldossiers, der behördlicherseits kritisch geprüft wird. Bei der Erstellung des Arzneimitteldossiers bzw. bei der Auswahl von Wirkstofflieferanten ist darauf zu achten, dass die Wirkstoffdokumentation den aktuellen Vorgaben der europäischen Behörden entspricht, um ein erfolgreiches Zulassungsverfahren zu gewährleisten. Die Nutzung von ASMF oder CEP erleichtert dem Antragsteller bzw. Zulassungsinhaber die Erstellung und Pflege des Zulassungsdossiers und ermöglicht gleichzeitig dem Wirkstoffhersteller, die Offenlegung vertraulicher Informationen der Wirkstoffherstellung auf die Behörde zu beschränken.

■ [j.wellsow@yes-services.eu](mailto:j.wellsow@yes-services.eu)

### Literatur

- [1] <http://www.ich.org/products/ctd.html>
- [2] Pharm. Ind. 77, Nr. 6, 815-825 (2015)
- [3] Guideline on Summary of Requirements for Active Substances in the Quality Part of the Dossier (CHMP/QWP/297/97 Rev 1 corr)
- [4] Volume 2B, Notice to Applicants, Presentation and Format of the Dossier, CTD-Module 4 (edition July 2004)
- [5] Note for Guidance on Chemistry of Active Substances (3AQ5a)
- [6] Guideline on the Chemistry of New Active Substances (CPMP/QWP/130/96 Rev 1)
- [7] Draft Guideline on the Chemistry of Active Substances (EMA/CHMP/QWP/96664/2015)
- [8] ICH guideline Q11 on development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological/biological entities) (EMA/CHMP/ICH/425213/2011)
- [9] Reflection paper on the requirements for selection and justification of starting materials for the manufacture of chemical active substances (EMA/448443/2014)



**Julia Wellsow** ist Apothekerin und promovierte an der Universität Tübingen in Pharmazeutischer Chemie. Sie war Postdoc am Royal Botanic Gardens Kew, London. Seit 2004 ist sie bei YES Pharma Services GmbH in Friedrichsdorf, wo sie heute Principal Consultant Pharmaceutical Quality ist. Tätigkeitsschwerpunkte sind die Erstellung von Qualitätsdokumentationen und Quality Overall Summaries (QOS), die Kundenberatung bei Entwicklungsprojekten sowie die Übernahme von Due Diligence Aufgaben. Dr. Julia Wellsow ist Mitglied der Royal Pharmaceutical Society of Great Britain.

- [10] [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q11/Q11\\_IWG\\_Workplan\\_7June2015.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q11/Q11_IWG_Workplan_7June2015.pdf)
- [11] Guideline on Active Substance Master File Procedure (CHMP/QWP/227/02 Rev 3/Corr)
- [12] The work sharing procedure for the assessment of Active Substance Master File (ASMF), Pilot Phase, Information to Stakeholders, Draft (CMDh/308/2013)



Den Beitrag finden Sie auch online im q&more-Portal  
■ [www.bit.ly/qmore-1502-8](http://www.bit.ly/qmore-1502-8)