

## Das Site Master File – die Firmenbeschreibung als Qualitätsfaktor



Autorin: Dr. Stephanie Blum

Das Site Master File (SMF) bietet einen zusammenfassenden Überblick über das Qualitätsmanagement eines pharmazeutischen Unternehmens einschließlich seiner Produktions- und Qualitätskontrollprozesse. Dementsprechend gilt das SMF den zuständigen Überwachungsbehörden als essentieller Teil des firmeneigenen Qualitätsmanagementsystems: In Deutschland muss jeder Hersteller oder Importeur von Arzneimitteln (nicht jedoch der reine Großhändler) bereits bei der Beantragung der Herstellungs- bzw. Einfuhrerlaubnis ein solches Dokument vorlegen. Die Behörden nutzen das SMF, um sich auf die entsprechende Abnahmeinspektion bzw. die nachfolgenden Überwachungsinspektionen beim Hersteller oder Importeur vorzubereiten. Auch die europäischen Behörden sehen im Rahmen ihrer Inspektionen die Prüfung eines Site Master File als Option vor [1].

### Inhalte und Aufbau des Site Master File

Eine erste „Anleitung“ zur Erstellung eines SMF wurde bereits 1993 von der Pharmaceutical Inspection Convention (PIC) veröffentlicht – auf dieses Dokument nimmt die Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten (ZLG) in ihrer entsprechenden Verfahrensanweisung [2] bis heute Bezug. Das PIC-Dokument wurde seither mehrfach überarbeitet und ist heute unter der Bezeichnung PE 008-3 [3] auf der Internetseite der PIC/S abrufbar.

Demnach sind für das Site Master File – in Entsprechung zur Gliederung des EU-GMP-Leitfadens, Teil 1 – insgesamt neun Kapitel vorgesehen. Das PIC/S-Dokument

macht für jedes der SMF-Kapitel verbindliche inhaltliche Vorgaben (Requirement) und enthält zusätzlich erklärende Hinweise (Guidance), in welcher Form die entsprechenden Informationen am besten bereitgestellt werden können. Diese teilweise recht detaillierten Hilfestellungen führen jedoch bisweilen zu Redundanzen: so ist beispielsweise unter C.1.9.4 empfohlen, die Auditprogramme einschließlich der Selbstinspektionen zu beschreiben – andererseits ist zum Thema Selbstinspektionen eigens das komplette Kapitel C.9 vorgesehen und Angaben zur Prozessvalidierung können wahlweise in Kapitel C.3.9 oder C. 5.4 gemacht werden. Sinnvollerweise sollten in diesen Fällen eindeutige Querverweise verwendet werden, um inhaltliche Redundanzen im Site Master File weitgehend zu vermeiden.

Auch im Hinblick auf den Umfang des SMF macht das PIC/S-Dokument eindeutige Vorgaben: 25 bis 30 DIN A4-Seiten sind empfohlen. Nun ist es sicherlich so, dass die informative Firmenbeschreibung eines Herstellers diverser Darreichungsformen einschließlich Sterilfertigung umfangreicher ausfallen wird als z. B. die eines reinen Tablettenherstellers. Auch lässt sich der Textumfang durch Anlagen mit aussagekräftigen Plänen und Übersichten deutlich reduzieren. Grundsätzlich gilt, dass das Site Master File weder durch umfangreiche Detaildarstellungen künstlich aufgebläht, noch durch das Fehlen essentieller Informationen nutzlos werden darf.

### Erstellung und Änderungskontrolle

Die teilweise sehr detaillierten Hilfestellungen des PIC/S-Dokuments PE 008-3 und die mit dem EU-GMP-Leitfaden identische Gliederung des SMF können dazu verführen, die zentralen Vorgaben des EU-GMP-Leitfadens einfach mehr oder weniger abzuschreiben. Hiervon ist selbstverständlich unbedingt abzuraten: zwar entsteht auf diese Weise zunächst der Eindruck des perfekten Pharmaunternehmens; spätestens mit der behördlichen Inspektion jedoch folgt das böse Erwachen auf dem Fuße, denn die Divergenz von Wunsch

und Wirklichkeit bleibt den Inspektoren natürlich nicht verborgen.

Die im Site Master File beschriebenen Inhalte müssen ein realistisches Abbild der tatsächlichen Firmenabläufe auf Basis der korrespondierenden SOP-Inhalte sein. Unbestritten ist es dabei sinnvoll, im Rahmen der SMF-Erstellung eben diese SOP-Inhalte mit den entsprechenden Vorgaben des EU-GMP-Leitfadens abzugleichen und erforderlichenfalls die notwendigen Korrekturen an den SOP-Abläufen vorzunehmen. Diese Korrekturen dürfen dann allerdings nicht nur auf dem Papier erfolgen, sondern müssen auch in der Realität entsprechend gelebt werden. Auf diese Weise kann das SMF viel mehr sein als nur eine als lästig empfundene Pflichtübung; das Site Master File kann als echter Qualitätsfaktor zur wertvollen Hilfe bei der kontinuierlichen Verbesserung qualitätsrelevanter Unternehmensabläufe werden.

Damit dies gelingt, ist es wichtig, ein interdisziplinäres Team aus Mitarbeitern aller betroffenen Abteilungen an der Erstellung und Prüfung des SMF zu beteiligen. Es ist hilfreich, einen verantwortlichen Koordinator (z. B. aus der Qualitätssicherung) für die Steuerung des „Projekts Site Master File“ zu benennen; die Lieferung der erforderlichen Inhalte muss jedoch von den Experten der jeweiligen Fachabteilungen kommen. Dazu sind neben „den üblichen Verdächtigen“ Produktion, Qualitätskontrolle und Qualitätssicherung so unterschiedliche Bereiche wie Vertrieb und Zulassung, Lager und Reklamationsbearbeitung, Technik und Personalabteilung zu beteiligen und auch die Geschäftsleitung ist angemessen einzubinden. Qualifizierte Mitarbeiter dieser Bereiche erstellen und prüfen die jeweiligen SMF-Inhalte; die abschließende Genehmigung des SMF kann dann entsprechend der im Unternehmen etablierten Vorgehensweise zur Genehmigung abteilungsübergreifender Qualitätsdokumente erfolgen. Dabei ist es in jedem Falle empfehlenswert, die Geschäftsleitung und die sachkundige Person am Genehmigungsprozess zu beteiligen.

Jedes Site Master File muss regelmäßig auf seine Aktualität und fortbestehende Richtigkeit hin überprüft werden. Anlass hierfür können z. B. die routinemäßigen Überwachungsinspektionen durch die zuständigen Behörden oder der jährliche Product Quality Review (PQR) sein.

### **Neue Wege – die Zukunft des SMF**

Seitdem das PIC-Dokument 4/93 im Jahr 2002 inhaltlich ergänzt und von der PIC/S als Dokument PE 008-01 veröffentlicht wurde, betrafen die nachfolgenden Revisionen in den Jahren 2004 und 2007 lediglich die Herausgeberangaben. Im Dezember 2009 wurde nun von der Europäischen Kommission ein grundlegend überarbeitetes Dokument im Entwurf vorgestellt, welches zur Veröffentlichung im neuen Teil III des EU-GMP-Leitfadens vorgesehen ist [4]. Das fertige Dokument soll später gleichzeitig mit dem dann in identischer Weise überarbeiteten PIC/S-Dokument veröffentlicht werden.

Neben einer Reihe kleinerer inhaltlicher sowie formaler Änderungen gibt es auch zahlreiche inhaltlich relevante Neuerungen. Unübersehbar haben die in jüngerer Zeit erschienenen ICH-Richtlinien ICH Q8, Q9 und Q10 Eingang in den neuen Entwurf der SMF-Guideline gefunden; es wird offensichtlich großer Wert auf Elemente modernen Qualitätsmanagements gelegt, wie Quality Risk Management, Quality by Design, Real Time / Parametric Release und Process Analytical Technology (PAT). Ein weiterer Schwerpunkt ist die Verifizierung der gesamten Lieferkette von den Ausgangsmaterialien bis zum Vertrieb des Fertigprodukts. Gerade im Hinblick auf den Vertrieb sind im neuen Draft deutlich detailliertere Angaben gefordert als im aktuellen PIC/S-Dokument PE 008-03. So ist zum Beispiel unter anderem anzugeben, welche Maßnahmen bei (Verdacht auf) Arzneimittelfälschungen zur Anwendung kommen – womit ein weiteres topaktuelles Thema seinen Eingang in die Draft-Guideline gefunden hat.

Zwar ist der neuen SMF-Guideline mit einigen Unstimmigkeiten und Redundanzen zumindest in Teilen der Entwurfscharakter noch deutlich anzumerken. Dennoch liefert das Dokument wie bereits sein Vorgänger PE 008-3 klare Vorgaben (und damit solide Hilfestellung) für die Erstellung von Site Master Files und wird zudem dazu beitragen, moderne Qualitätsmanagement-Elemente verstärkt in der pharmazeutischen Industrie zu verankern.

## Literatur

- [1] - Conduct of Inspections of Pharmaceutical Manufacturers or Importers (Compilation of community procedures in inspections and exchange of information), EMA/INS/GMP/313513/ 2006 Rev 1 (17. März 2010)
- [2] - Site Master File (SMF), Verfahrensanweisung 071107, Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten.
- [3] - Explanatory Notes for Industry on the preparation of a Site Master File. PE 008-3 (25. September 2007). PIC/S.
- [4] - EudraLex – Volume 4, EU Guidelines to Good Manufacturing Practice, Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Part III, Explanatory notes for pharmaceutical manufacturers on the preparation of a Site Master File and content of a Site Master File (10. Dezember 2009)

## Autorin

Dr. Stephanie Blum  
cirQum  
Frankfurt, Deutschland  
[www.cirqum.de](http://www.cirqum.de)

## Lesen Sie mehr zu diesem und weiteren spannenden Themen in folgenden Kapiteln der neuen SOP-Sammlung für die Pharmaindustrie:

- Site Master File (SMF) eines mittelständischen Pharma-Unternehmens
- Stellenbeschreibungen der Schlüsselpersonen
- SOP Erstellung, Verteilung und Aktualisierung von SOPs
- SOP Überprüfung der Chargendokumentation und Marktfreigabe
- SOP Lieferantenqualifizierung
- SOP Stabilitätsuntersuchungen
- SOP Qualifizierung von Mitarbeitern
- Muster Stellenbeschreibung
- Merkblatt für Besucher und Handwerker
- SOP Unterschriften und Unterschriftsberechtigung
- SOP Prozessvalidierung
- SOP Rückstellmuster
- SOP Qualifizierung von Anlagen und Geräten
- SOP Schädlingsbekämpfung

## SOP-Sammlung für die Pharmaindustrie



1. Auflage 2010  
ca. 400 Seiten  
ISBN 978-3-934971-70-7  
Subskriptionspreis bis 1. Oktober 2010:  
**€ 178,00 netto**, dann € 198,00 netto

Autoren:  
Dr. Stephanie Blum  
Dr. Christine Oechslein  
Cornelia Wawretschek

Weitere Informationen unter  
[www.gmp-verlag.de/de/gmp-produkte.html](http://www.gmp-verlag.de/de/gmp-produkte.html)