

# Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

## Zertifikatskurs PTA im Krankenhaus (ADKA)

Ralph Heimke-Brinck, 2023



Deutscher  
Apotheker Verlag

# Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

## Agenda

- Herstellung in der Apotheke— warum §13 AMG
- Welche Produkte werden hergestellt?
- Herstellungsbeispiele in Erlangen nach §13
- Werdegang zu einem Herstellungsbetrieb nach §13 AMG- Bsp. Apotheke UK Erlangen
- Wieviele Apotheken haben überhaupt eine §13 AMG Herstellungserlaubnis
- **Gesetzliche Grundlagen und Leitlinien**
  - AMG
  - CTR 536/14 und ausgewählte Detailed Guidelines und Regulations

# **Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG**

## **Agenda**

### **2.) Leben in einem Herstellungsbetrieb nach §13 AMG**

- Personal/Räume
- Qualifizierung/Validierung
- Dokumentation
- Lohnt ein Herstellungsbetrieb? Fazit

# Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

Herstellung in der Apotheke— warum §13 AMG:

- 1. Erlaubnis zur Herstellung automatisch mit Erhalt der Apothekenbetriebserlaubnis erteilt**

- Apothekenübliche Herstellung
  - Apothekenüblich: Rezeptur und Defektur nach AMG §§ 13 Abs. 2 und 21 Abs. 1

# **Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG**

Herstellung in der Apotheke— warum §13 AMG:

**2. Erlaubnis zur Herstellung die separat bei der zuständigen Behörde beantragt werden muss**  **§13 AMG Abs 1:**

- jeder Herstellung von Arzneimitteln außerhalb einer Apotheke
- in einer Apotheke, wenn das **apothekenübliche Maß** oder
  - die **Versorgungszuständigkeit** überschritten wird oder
  - eine **zusätzliche behördliche Genehmigung** und spezielle Personen für die Herstellung benötigt wird.

# Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

## Welche Produkte werden hergestellt?

- parenteraler Ernährung oder
- patientenindividuellen onkologische Zubereitungen aus zugelassenen Fertigarzneimitteln

- Klinische Prüfpräparate



**Versorgungszuständigkeit?!**

**Zusätzliche behördliche Genehmigung!**

# Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

## Arzneimittelherstellung in der Apotheke UK Erlangen



# Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG



## Unser Auftrag:

UK Erlangen 2022 in Zahlen:

25 Kliniken, 17 Abteilungen,  
8 Institute

Mitarbeiter 9.400  
(ca 3000 Pflege)

Betten/Plätze  
- Planbetten 1.394

Patientenfallzahlen (2021)  
- vollstationär 58.404  
- teilstationär 11.642  
- ambulant 557.596

**Spitzenleistungen in  
Krankenversorgung,  
Forschung und Lehre**





Apotheke

# Pharmazie in Spitzenqualität

Von der pharmazeutischen Beratung über die patientenorientierte Arzneimittelherstellung bis hin zum Engagement in Forschung und Lehre: Als innovatives pharmazeutisches Dienstleistungszentrum bietet die Apotheke des Universitätsklinikums ein anspruchsvolles Leistungsspektrum.

# Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG



Datum	Überwachungsbehörde	Erteilung
07.02.2006	TÜV Nord	<b>DIN ISO 9001:2000</b>
29.10.07	Zentrale Arzneimittelüberwachung Bayern (ZAB)	<b>Herstellungserlaubnis §13 AMG</b> <b>Unsterile feste u. flüssige Klinische Prüfpräparate</b>
05.08.10	Zentrale Arzneimittelüberwachung Bayern (ZAB)	<b>Erweiterung der Herstellungserlaubnis um sterile aseptische Zubereitungen( Klein- und Großvolumig)</b>
04./05.08.14	Regierung von Oberfranken	<b>Erweiterung der Herstellungserlaubnis um sterile im Endbehältnis sterilisierte klinische Prüfpräparate</b>
31.07/01.08.17	Regierung von Oberfranken	<b>Erweiterung der Herstellungserlaubnis um die Wirkstoffherstellung (FITC-Adalimumab)</b>
17.10/18.10.23	Regierung von Oberfranken	<b>GMP Inspektion</b>

# Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

## Aseptisches Zubereitungs-Zentrum (AZZ)



## Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

# Aseptisches Zubereitungszentrum AZZ

## Grundrissplan nach RR-Klassen

KL B

KL C

KL D



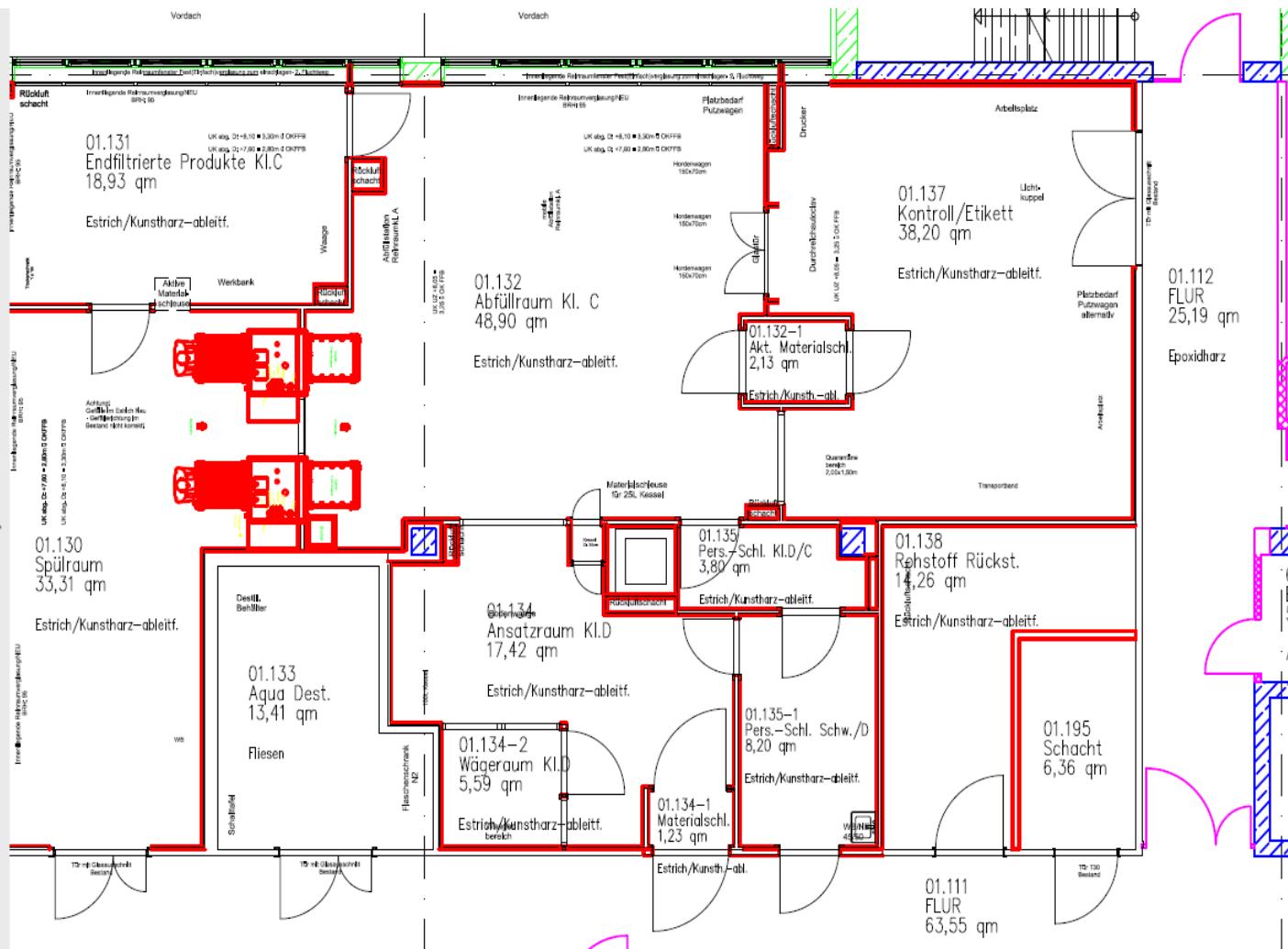
Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

**GMP – Baumaßnahme II Raum in Raum**

**Herstellungserlaubnis für endsterilisierte Behältnisse**

**09.2013 Abbrucharbeiten**





# Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

## GMP-Reinräume endsterilisierte Herstellung: Klasse D und C



## **GMP = Good Manufacturing Practice**

**Gute Herstellpraxis** ist der Teil **der Qualitätssicherung**, der gewährleistet, dass **Produkte gleichbleibend** nach Qualitätsstandards

- **produziert und**
- **geprüft werden,**

so dass **Patienten keiner Gefahr** wegen unzureichender **Sicherheit, Qualität oder Wirksamkeit** ausgesetzt sind.

# Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

## Schulung

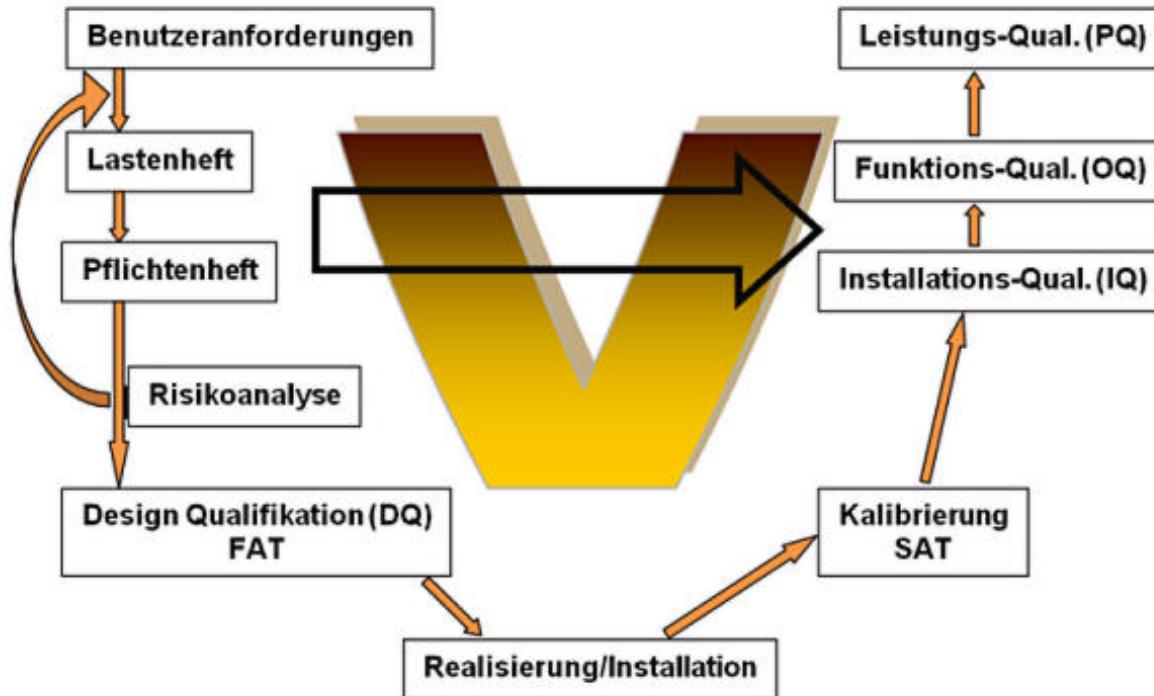
### Zum Beispiel:

- Verhalten im Reinraum
- Umgang mit Alarmen
- Ein- Ausschleusen von Personal
- Ein- Ausschleusen von Material
- Arbeitssicherheit



# Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

## Qualifizierungsmasterplan:



# **Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG**

**02.2014**

**Installationsqualifizierung (IQ)**

**03.2014**

**Funktionsqualifizierung (OQ)**

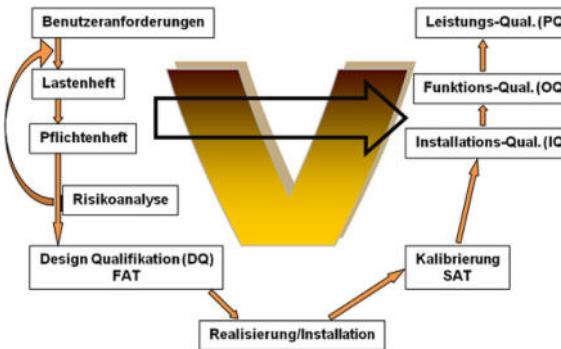
**06 /07.2014**

**Prozessqualifizierung (PQ)**



Deutscher  
Apotheker Verlag





<b>5.8 Ankerlinse</b>			
Präzisionstest	III	IVC	IVD
Messrichtung (gepult) Pfeil angebracht			
Drehung Motorzyklus			
Entfernung = 10 cm			
<b>5.7 Testfeld</b>			
Präzisionstest	II	IVC	IVD
10 maliges Profilieren mit definierten Wässern unter Vollast			
<b>6 Unbefestigtheitsfestigkeitsprüfung</b>			
<input type="checkbox"/> Das Gerät ist die Ausprägung wurde nicht mit mechanischer oder pneumatischer Weise bearbeitet (G. Testfläche, Hintergrund)			

<b>7. Erfüllung der Wirkungsbedingungen</b>			
<input checked="" type="checkbox"/>	Die Ausrichtung entspricht den Maßnahmenzielen und -bedingungen. Sie werden keine Nachvollziehungen benötigen.		
<input type="checkbox"/>	Der Antragsteller kann die Ausrichtung nicht nachvollziehen. Stärkere Nachvollziehungen sind erforderlich, um die Maßnahmenzielvorgabe zu erfüllen.		
<input type="checkbox"/>	Die vorliegende Anwendungsermittlung ist nicht ausreichend, um die Ausrichtung nachzuweisen. Ihre Nachvollziehbarkeit ist durch die Maßnahmenzielvorgabe nicht korrekt überdeckt. Sie freiezeichnung ist erforderlich.		
<b>8. Wirkungsabschätzung durchgängig von:</b>			
<input type="checkbox"/> Name _____ Blattseite _____ <input type="checkbox"/> Name _____ Blattseite _____ <input type="checkbox"/> Name _____ Blattseite _____			

Spanngussarbeiten, Puddeln, Rosten in dieser Herstellung, Auf eine Bindung der Ausgangsstoffe und auf eine Formherstellung der Herstellung verzichten.							
	Art	BEzeichnung	Größe	Material	OHNE Vernietung	OHNE Vernietung	Wert
		1- versch. Mengenfass Kunststoff	Pl. Einf.	Gelb	493/117/1 167/134/1 167/134/1 167/134/1	493/117/1 167/134/1 167/134/1 167/134/1	890,00 g
		Gummimischungen	Pl. Einf.	Gelb	167/25/15 0,5/10/15	167/25/15 499/1/1	89,00 g
		Verzinkter Stahlblech 1007	Pl. Einf.	Gelb	170/20/10 0,5/10/10	170/20/10 495/1/1	36,00 g
		Aluminiumpulpa	Pl. Einf.	Gelb	167/25/15 0,5/10/15	167/25/15 821/1/1	3750,00 g
		Reinigungskartoffelknödel Rohre	Pl. Einf.	Wasser Spülflüssigkeit	Wasser Spülflüssigkeit	Wasser Spülflüssigkeit	28,10
06		Agar Rekt.	Pl. Einf.		23/08/17	7348,00 g	91
07		Gelkohlepräparat 1000g	Pl. Einf.		500/1000/1 G17/02/22	500/1000/1 G17/02/22	11
08		Polyamid 50 x 40 mm weiß			16/01/15 12/03/13	16/01/15 16/01/15 12/03/13	101
09							24/01/2017
10							

<b>Auftrag</b>	Universitätsbibliothek Regensburg Haus der Medien und Medienakademie LabProtect® Plausionscheck	Wissenschaftsrat (TMW e.V.), Herausgeber Prof. Dr. Dr. K.-H. Stahl
<b>1. VORBEREITUNG</b>		
Vorbericht: Bestellstellung Ritter, Gerda, Ausgangsmaterialien: Sie erhalten hier eine vorberichtliche, detaillierte Ausgangsmaterialien-Liste. Kontrollieren Sie die Anzahl und Gattung der Dokumente und Belegearten. Die Ausgangsmaterialien auf Fragen durch das LabProtect® System sind grün markiert.		
Größe (qualifiziert neu, validiert, ordnungsgemäß, anwendungsfähiger Zustand, gerüstfrei, Gerätebereinigung)		
Stephan WMC 04 E	Serial No. 72271891	130/901
Waage Mettler Toledo XS32001		20.000,00,-
Bestellstatus:		
Magazinärmer Raum		

2. HERSTELLUNG	
Natriumchlorid (ehlersatz)	110,0 g
Ascorb. Acid.	738,0 g
Prostaglandin	2150,0 g
Hypoxanthine/adenine	665,0 g
Gumm. wasser	66,0 g
Polarisator (Körper 407)	66,0 g
Bestellen Sie die Anzahlgrößen gemäß DIN-Rundschlagschriftleitung vor.	
Wagenglocke unserer Rückseite	



# Get More Paper

Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

# Antrag auf Erlangung der Herstellungserlaubnis §13 AMG

??



# **Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG**

## **Inspektion Behörde**

**04.8. bis 05.08.2014**

Teilnehmer: 2 Inspektoren RP

QP, L QK , GMP Berater

bei Bedarf: Lüftungstechnik, Bau, EDV Betreuer, Hygienebeauftragter



# Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

## Erteilung der Herstellungserlaubnis

REGIERUNG VON OBERFRANKEN

### Umfang der Herstellungserlaubnis:

Prüfpräparate zur Anwendung am Menschen

#### ▪ Sterile Produkte

- Aseptisch hergestellte groß-/kleinvolumige flüssige Darreichungsformen inkl. Zytostatika und parenterale Ernährungslösungen
- Aseptisch hergestellte Infusionspumpen inkl. Zytostatika
- Im Endbehältnis sterilisierte Zubereitungen, Injektions- und Infusionslösung

#### ▪ Nichtsterile Produkte

- Hartkapseln
- Flüssige Darreichungsformen zur äußeren Anwendung
- Flüssige Darreichungsformen zur inneren Anwendung

#### ▪ Umkennzeichnen/Verblinden von Fertigarzneimitteln

#### ▪ Primärverpacken, Sekundärverpacken

#### ▪ Qualitätskontrolle



### HERSTELLUNGSERLAUBNIS

laubnis/Altenzeichen	DE_BY_05_MIA_2014_0095/55.2 - 2678.3-9-5
ibnisinhabers	Universitätsklinikum Erlangen Anstalt des öffentlichen Rechts
Betriebsstätte/n des ; Einführers	Apotheke des Universitätsklinikums Erlangen Palmenanlage 3 91054 Erlangen
nschrift des Erlaubnisinhabers	Maximiliansplatz 2 91054 Erlangen
aubnis sowie 'men	ANLAGE 1 und ANLAGE 2
e der Erlaubniserteilung	§ 13 Absatz 1 des Gesetzes über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG) in gültiger Fassung
tauflichen Bearbeiters der höre des Mitgliedstaates, der teilt	Steffi Theuerarten

S. J.

15.12.2014

Anlage 1 und Anlage 2  
Anlage 4 (Anschriften beauftragter Prüfbetriebe)  
Anlage 5 (Name/n der sachkundigen Person/en)



Seite 1 von 3

15.12.2014 17:23:14

# Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

## Ist Zustand

**Stand der Herstellungsmöglichkeiten endsterilisierter Zubereitungen in deutschen Krankenhausapotheken:**

- Umfrage ADKA Ausschuss für Herstellung und Analytik (Oktober 2021 (350/111)):
  - vorläufiges nicht repräsentatives (33%) Ergebnis

# Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

Wer hat in deutschen Krankenhausapotheken eine §13 AMG Erlaubnis?

## Umfrage ADKA Ausschuss für Herstellung und Analytik 2021:

### 9.1) Endsterilisierte Arzneimittel



### 9.2) Aseptische Arzneimittel



### 9.3) Zytostatika



### 9.4) Kapseln



# Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

- **Rechtliche Grundlagen**

# Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

## Rechtliche Grundlagen



Apothekenrecht:

**Apotekengesetz (ApoG) und Apothekenbetriebsordnung (ApoBetrO):**

- ApoG §11 Abs 3: Ermächtigung zur Abgabe patientenindividueller Zytostatika an Ärzte und andere Apotheken
  - Für KrkHsApotheken gilt aber: Abgabe von Zytostatika nur an andere Apotheken erlaubt!!
- ApoG §21: Ermächtigung zur ApoBetrO
- ApoBetrO §6: Allgemeine Regeln zur Herstellung
- ApoBetrO §7: Rezeptur (ad hoc patientenindividuelle Herstellung)
- ApoBetrO §8: Defektur (voraus Herstellung, 100 er Regel)

# Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

## Rechtliche Grundlagen



Apothekenrecht:

- ApoBetrO: §§26 bis 33:  
**Sonderregelungen für Krankenhausapotheke**n:

Versorgungsbereich beschränkt sich im Krankenhaus auf Stationen und Vertragskliniken,

keine Direktbelieferung von Arzneimitteln an Patienten möglich! (nicht-öffentlicht!)

# Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

## Rechtliche Grundlagen

Herstellung nach Arzneimittelgesetz

**Wer braucht eine Herstellungserlaubnis für was??**

**§13 AMG:**

**(1) Wer**

- 1. Arzneimittel,**
2. (weggefallen)

3. Wirkstoffe, die menschlicher, tierischer oder mikrobieller Herkunft sind  
oder die auf gentechnischem Wege hergestellt werden, oder
4. andere zur Arzneimittelherstellung bestimmte Stoffe menschlicher Herkunft

**gewerbs- oder berufsmäßig herstellt, bedarf einer Erlaubnis  
der zuständigen Behörde.**

# Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

## Rechtliche Grundlagen

Herstellung nach Arzneimittelgesetz

**§13 AMG :**

**(2) Einer Erlaubnis nach Absatz 1 bedarf nicht**

**der Inhaber einer Apotheke**

- für die **Herstellung** von Arzneimitteln im **Rahmen des üblichen Apothekenbetriebs**, oder  
für die **Rekonstitution** oder das **Abpacken** einschließlich der **Kennzeichnung** von Arzneimitteln, die zur klinischen Prüfung ...bestimmt sind , sofern dies dem Prüfplan entspricht,
- der **Träger eines Krankenhauses**, soweit er nach dem **Gesetz über das Apothekenwesen** Arzneimittel abgeben darf, .....

# Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

## Rechtliche Grundlagen

### Herstellung nach Arzneimittelgesetz

#### §14 AMG Entscheidung für die Herstellungserlaubnis :

Die Erlaubnis darf nur erteilt werden, wenn:

- mindestens eine Person mit der nach § 15 erforderlichen Sachkenntnis  
**(Sachkundige Person nach § 14, Qualified Person)** vorhanden ist,...  
und...

# Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

## Rechtliche Grundlagen

### Herstellung nach Arzneimittelgesetz

- **§14 AMG Entscheidung für die Herstellungserlaubnis:**

..und wenn

- geeignete Räume und Einrichtungen für die beabsichtigte Herstellung, Prüfung und Lagerung der Arzneimittel vorhanden sind und
- der Hersteller in der Lage ist zu gewährleisten, dass die Herstellung oder Prüfung der Arzneimittel nach dem Stand von Wissenschaft und Technik durchgeführt wird

# Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

## Rechtliche Grundlagen

### Herstellung nach Arzneimittelgesetz

- **§19 AMG Verantwortungsbereich Sachkundige Person (QP):**

Die **Sachkundige Person ... ist dafür verantwortlich,**

- dass jede Charge des Arzneimittels entsprechend den Vorschriften über den Verkehr mit Arzneimitteln hergestellt und geprüft wurde.
- Sie hat die Einhaltung dieser Vorschriften für jede Arzneimittelcharge in einem fortlaufenden Register oder einem vergleichbaren Dokument vor deren Inverkehrbringen zu bescheinigen.

**Nur die QP darf Arzneimittel ,die nach AMG §13 hergestellt wurden, freigeben!!**

# Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

## Rechtliche Grundlagen

Herstellung nach Arzneimittelgesetz

- **§21 AMG Zulassungspflicht:**

(2) Einer Zulassung bedarf es nicht für Arzneimittel, die

1. auf Grund **nachweislich häufiger ärztlicher oder zahnärztlicher Verschreibung**  
in den **wesentlichen Herstellungsschritten** in einer Apotheke  
in einer **Menge bis zu hundert abgefertigten Packungen an einem Tag**  
im **Rahmen des üblichen Apothekenbetriebs** hergestellt werden und  
zur Abgabe im Rahmen der bestehenden Apothekenbetriebserlaubnis bestimmt sind,

# Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

## Rechtliche Grundlagen

### Herstellung nach Arzneimittelgesetz

- **§21 AMG Zulassungspflicht:**

(2) Einer Zulassung bedarf es nicht für Arzneimittel,

.....für Apotheken,  
denen für **einen Patienten** eine Verschreibung vorliegt,  
aus im Geltungsbereich dieses Gesetzes zugelassenen Arzneimitteln

- a) als **Zytostatikazubereitung oder für die parenterale Ernährung.....** hergestellt werden oder
- b) als **Blister** aus unveränderten Arzneimitteln hergestellt werden oder
- c) in **unveränderter Form abgefüllt werden**,

# Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

## Rechtliche Grundlagen

Herstellung nach Arzneimittelgesetz

**Zuständige Verordnungen:**

- **Arzneimittel und Wirkstoff-Hersteller-Verordnung (AMWHV)**
- **EU-GMP Leitfaden Teile 1 bis 4 und Anhänge**
- **CTR 536/14**

# Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

## Rechtliche Grundlagen

- Rechtliche Grundlagen: AMWHV

[Inhaltsübersicht](#)

Quelle:<https://www.gesetze-im-internet.de/amwhv/>

### Abschnitt 1

#### Anwendungsbereich und Begriffsbestimmungen

- [§ 1 Anwendungsbereich](#)
- [§ 2 Begriffsbestimmungen](#)

### Abschnitt 2

#### Allgemeine Anforderungen

- [§ 3 Qualitätsmanagementsystem, Gute Herstellungspraxis und gute fachliche Praxis](#)
- [§ 4 Personal](#)
- [§ 5 Betriebsräume und Ausrüstungen](#)
- [§ 6 Hygienemaßnahmen](#)
- [§ 7 Lagerung und Transport](#)
- [§ 8 Tierhaltung](#)
- [§ 9 Tätigkeiten im Auftrag](#)
- [§ 10 Allgemeine Dokumentation](#)
- [§ 11 Selbstinspektionen und Lieferantenqualifizierung](#)

### Abschnitt 3

#### Arzneimittel, Blutprodukte und andere Blutbestandteile sowie Produkte menschlicher Herkunft

- [§ 12 Personal in leitender und in verantwortlicher Stellung](#)
- [§ 13 Herstellung](#)
- [§ 14 Prüfung](#)
- [§ 15 Kennzeichnung](#)
- [§ 16 Freigabe zum Inverkehrbringen](#)
- [§ 17 Inverkehrbringen und Einfuhr](#)
- [§ 18 Rückstellmuster](#)
- [§ 19 Beanstandungen und Rückruf](#)
- [§ 20 Aufbewahrung der Dokumentation](#)

# Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

## 3 EU-GMP-Leitfaden (4 Teile)

Quelle: GMP Navigator

### 3.1 EU-GMP-Leitfaden Teil I Leitfaden der Guten Herstellungspraxis

3.1.1 Kapitel 1 Pharmazeutisches Qualitätssystem

3.1.2 Kapitel 2 Personal

3.1.3 Kapitel 3 Räumlichkeiten und Ausrüstung

3.1.4 Kapitel 4 DokumentationIn der Fassung der Bekanntmachung vom 08. August 2011 (BAnz Nr. 125 v. 19.08.2011)

3.1.5 Kapitel 5 Produktion

3.1.6 Kapitel 6 Qualitätskontrolle

3.1.7 Kapitel 7 Ausgelagerte Tätigkeiten

3.1.8 Kapitel 8 Beanstandungen, Qualitätsmängel und Produktrückrufe

3.1.9 Kapitel 9 Selbstinspektion

### 3.2 EU-GMP-Leitfaden Teil II Grundlegende Anforderungen für Wirkstoffe zur Verwendung als Ausgangsstoffe

### 3.3 EU-GMP-Leitfaden Teil III – GMP-bezogene Dokumente

### 3.4 EU-GMP-Leitfaden Teil IV –GMP-Anforderungen für Arzneimittel für neuartige Therapien

# Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

## Rechtliche Grundlagen

- Rechtliche Grundlagen: EU GMP LF: 21 Anhänge: Quelle: GMP Navigator

### 4.1 Anhang 1: Herstellung steriler Arzneimittel

4.1.1 Verlaufsdokumentation zum zukünftigen Anhang 1: Herstellung steriler Arzneimittel

4.2 Anhang 2: Herstellung von biologischen Wirkstoffen und Arzneimitteln zur Anwendung beim Menschen

### 4.3 Anhang 3: Herstellung von Radiopharmaka

4.4 Anhang 4: Herstellung von Tierarzneimitteln außer immunologischen Tierarzneimitteln

4.5 Anhang 5: Herstellung immunologischer Tierarzneimittel

4.6 Anhang 6: Herstellung Medizinischer Gase

4.7 Anhang 7: Herstellung von pflanzlichen Arzneimitteln

4.8 Anhang 8: Probenahme von Ausgangsstoffen und Verpackungsmaterial

### 4.9 Anhang 9: Herstellung von Liquida, Cremes und Salben

4.10 Anhang 10: Herstellung von Aerosolpräparaten in Sprühflaschen mit vorgegebener Dosierungsvorrichtung zur Inhalation

4.11 Anhang 11: Computergestützte Systeme

# Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

## Rechtliche Grundlagen

- Rechtliche Grundlagen: EU GMP LF Anhänge: Quelle: GMP Navigator

4.12 Anhang 12: Herstellung von Arzneimitteln unter Verwendung ionisierender Strahlen

› 4.13 Anhang 13: Ausführliche Leitlinien der Kommission für die Gute Herstellungspraxis für Prüfpräparate zur Anwendung beim Menschen gemäß...

4.14 Anhang 14 Herstellung von Arzneimitteln aus menschlichem Blut oder Plasma

4.15 Anhang 15: Qualifizierung und Validierung

4.16 Anhang 16: Zertifizierung durch eine sachkundige Person und Chargenfreigabe

4.17 Anhang 17: Echtzeit-Freigabeprüfung und parametrische Freigabe

4.18 Anhang 18: Gute Herstellungspraxis für Wirkstoffe

4.19 Anhang 19: Referenzproben und Rückstellmuster

4.20 Anhang 20: Qualitätsrisikomanagement

4.21 Anhang 21: Einfuhr von Arzneimitteln

# Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

## Rechtliche Grundlagen

### EU Recht:

Die in EU-Verträgen niedergelegten Ziele werden mit Hilfe unterschiedlicher Rechtsakte  
verwirklicht:

### Verordnungen (Regulation)

Eine Verordnung ist ein verbindlicher Rechtsakt,  
den **alle EU-Länder in vollem Umfang nach Inkrafttreten unmittelbar befolgen** und  
umsetzen müssen. (z. Bsp Biozid VO oder CTR 536)

### Richtlinien (Directive)

Eine Richtlinie ist ein Rechtsakt, in dem ein von allen EU-Ländern zureichendes Ziel  
festgelegt wird.

**Es ist jedoch Sache der einzelnen Länder, eigene Rechtsvorschriften  
zur Verwirklichung dieses Ziels zu erlassen.** ( zB Gesetze zu erlassen, z.B. MP-Gesetz)

# Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

## Rechtliche Grundlagen

**Verordnung 536/14/EU** über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (**Clinical trial regulation, CTR**)

19 Kapitel, 99 Artikel (entspricht in Deutschland Paragraphen), 7 Anhänge

### KAPITEL IX

### HERSTELLUNG UND EINFUHR VON PRÜFPRÄPARATEN UND HILFSPRÄPARATEN

#### **Artikel 60 Geltungsbereich dieses Kapitels**

Dieses Kapitel gilt für die Herstellung und die Einfuhr von Prüfpräparaten und Hilfspräparaten.

### KAPITEL IX

### HERSTELLUNG UND EINFUHR VON PRÜFPRÄPARATEN UND HILFSPRÄPARATEN

#### **Artikel 61 Erlaubnis zur Herstellung und Einfuhr**

(1) Für **Herstellung und Einfuhr** von Prüfpräparaten in der bzw. die Union ist eine **Erlaubnis erforderlich**.

(2) Um die in Absatz 1 genannte Erlaubnis zu erhalten, muss der Antragsteller **folgende Voraussetzungen erfüllen**:

- a) ausreichende Räumlichkeiten, technische Ausrüstung und Kontrollmöglichkeiten zur Herstellung oder Einfuhr verfügen,
- b) eine sachkundige Person

(3) Der Antragsteller macht ... Antrag auf Erlaubnis (5)

**Absatz 1 gilt nicht für Folgendes:**

**a) Umetikettieren oder Umpacken.....*und Rekonstitution für Apotheken....***

### Artikel 62 Zuständigkeiten der sachkundigen Person

(1) Die sachkundige Person stellt sicher, dass **jede Charge von Prüfpräparaten, die in der Union hergestellt den in Artikel 63 genannten Anforderungen entspricht** und stellt eine entsprechende Bescheinigung aus.

### Artikel 63 Herstellung- und Einfuhr

(1) Prüfpräparate sind gemäß Herstellungsverfahren herzustellen, die die **Qualität dieser Arzneimittel** und damit die **Sicherheit der Prüfungsteilnehmer** und die **Zuverlässigkeit und Belastbarkeit der im Rahmen einer klinischen Prüfung erhobenen Daten gewährleisten** (im Folgenden „gute Herstellungspraxis“).

### ANHANG VI

### ETIKETTIERUNG DER PRÜF- UND HILFSPRÄPARATE

#### A. NICHT ZUGELASSENE PRÜFPRÄPARATE

##### A.1. Allgemeine Bestimmungen

###### **1. Folgende Angaben sind auf der Primärverpackung und der äußeren Umhüllung aufzuführen:**

- a) Name, Adresse und Telefonnummer des Hauptansprechpartners für Informationen bezüglich des Präparats, der klinischen Prüfung und der Entblindung in Notfallsituationen; dabei kann es sich um den Sponsor, die Vertragsforschungseinrichtung oder den Prüfer handeln (für die Zwecke dieses Anhangs „Hauptansprech partner“ genannt);
- b) der Name des Wirkstoffs und dessen Stärke oder Konzentration; im Falle verblindeter klinischer Prüfungen ist der Name des Wirkstoffs zusammen mit dem Namen des Komparators bzw. Placebos auf der Verpackung des nicht zugelassenen Prüfpräparats und des Komparators bzw. Placebos aufzuführen;
- c) Darreichungsform, Art der Verabreichung, Menge an Dosierungseinheiten;
- d) Chargen- oder Codenummer zur Kennzeichnung von Inhalt und Verpackungsvorgang;

# Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

## Clinical Trial Regulation    Rechtliche Grundlagen

### ANHANG VI

#### ETIKETTIERUNG DER PRÜF- UND HILFSPRÄPARATE

- e) Kennnummer der klinischen Prüfung, der Prüfstelle, des Prüfers und des Sponsors erlaubt, sofern diese Angaben nicht an anderer Stelle aufgeführt sind;
- f) Identifikationsnummer des Prüfungsteilnehmers/Behandlungsnummer und gegebenenfalls Visitennummer;
- g) Name des Prüfers (sofern nicht in a oder e enthalten);
- h) Gebrauchsanweisung (es kann auf eine Beilage oder ein anderes erläuterndes Dokument verwiesen werden, die/das für den Prüfungsteilnehmer oder die das Präparat verabreichende Person bestimmt ist);

# Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

## Clinical Trial Regulation      Rechtliche Grundlagen

### ANHANG VI

#### ETIKETTIERUNG DER PRÜF- UND HILFSPRÄPARATE

- i) Hinweis „Nur zur Verwendung in klinischen Prüfungen“ oder eine ähnliche Formulierung;
- j) Lagerungsbedingungen;
- k) Verwendungsdauer (Verfallstag oder gegebenenfalls Tag für Wiederholungsprüfung) — Angaben im Format Monat/Jahr und in einer Unklarheiten ausschließenden Weise und
- l) Hinweis „Für Kinder unzugänglich aufbewahren“, außer wenn das Präparat zur Verwendung in Prüfungen bestimmt ist, bei denen es die Prüfungsteilnehmer nicht mit nach Hause nehmen.

## Clinical Trial Regulation

## Rechtliche Grundlagen

### A.2.2. Kleine Primärverpackungen

**5. Im Falle von Primärverpackungen in Form einer Blisterverpackung oder kleiner Einheiten wie beispielsweise**

**Ampullen, auf denen die in Abschnitt A.1 genannten Angaben nicht möglich sind, trägt die äußere Umhüllung ein Etikett mit diesen Angaben.** Die Primärverpackung muss die nachstehenden Angaben aufweisen:

- a) Name des Hauptansprechpartners;
  - b) Verabreichungsweg (bei oralen festen Darreichungsformen nicht zwingend erforderlich) und bei Prüfungen  
ohne Verblindung des Etiketts Bezeichnung/Kennzeichen des Präparates sowie Stärke/Konzentration;
  - c) Chargen- oder Codenummer zur Kennzeichnung von Inhalt und Verpackungsvorgang;
  - d) Kennnummer der klinischen Prüfung, die eine Identifikation der Prüfung, der Prüfstelle, des Prüfers und des Sponsors erlaubt, sofern diese Angaben nicht an anderer Stelle aufgeführt sind;
- .....

# Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

## Clinical Trial Regulation    Rechtliche Grundlagen

**Aufgabe: Erstellen sie ein Muster- Etikett für die sekundär Verpackung nach Annex VI:**

Doppelblinde Placebokontrollierte Studie, Klin.Prüfpräparat wird dem Probanden nach Hause mitgegeben:

Sponsor: UK Erlangen, Straße, Stadt, Ident Nr.89

Präparat: Verum 1 Tabletten 100 Stck/Pck; Konzentration Verum 1:

5mg;Wirkstoff: ABC 123; Lagerung: Raumtemperatur;

Prüfarzt : Dr Chaos, Telnr: 123,

Verantwortlicher Sponsor: Prof. Feelgood, Tel 456

**Zeit: 15min!**

Hersteller: Apotheke UK Erlangen;

Auditor: Dr Recht; PrüfplanCode: Verum ABC 123;

EuDraCT-Nr.: 2023-22-34567

Revision: 01 Gültig ab: 22.01.20	Formblatt <b>Herstellungsbetrieb:</b> <b>MLC C13 Glucose 20% / 50 ml</b>	Universitätsklinikum Erlangen 
Seite 1 von 2	FB-C13 Glucose 20% 50 ml	Apotheke

**Studie:** C 13 Glucose EudraCT-Nr.: ohne  
**Auftrag:** Herstellung und Labeling der Prüfmedikation

#### Angaben zu den Etiketten:

Das Etikett entspricht den Vorgaben des Sponsors und der AA-Erstellung und Genehmigung von Master Label Copies (MLC).

#### Etikett BSS-Prüfmedikation-Mischung:

Verblindetes Etikett: ja  
 Etikett-Typ: TTR, Papier, einfach  
 Etikett-Nr.: n/a  
 Größen: 80 mm x 40 mm  
 Kleber: permanent  
 Etikett-Farbe: weiß  
 Schrift-Farbe: schwarz  
 Sondervorgaben f. Schrift: keine

**Drucker:** Citizen CL-S-700 (PH); Citizen CLP-631 (01.181)  
 Druckereinstellungen: fest: Eigenschaften, Etikett  
 manuell: Optionen: Kopftemperatur max. **16**

#### Schriftart / -größe:

ITC Franklin Gothic LT Book

Pat.-ID, entfällt  
 Haltbarkeitsdatum: Re-Test Date  
 Kit-Nr.: entfällt.

**MLC**

Tel: 07071/601-723; -729	Projektnummer: 277/2018B01
<b>13C-Glucose 20% Injektionslösung 50ml</b>	
1 ml Lsg. enthält: 200 mg 13C-Glucose wasserfrei; sonstige Bestandteile: Wasser für Injektionszwecke. Lsg. zur Injektion/Infus. Steril und bakt.-endotoxinfrei. Zur klinischen Prüfung bestimmt. Anwendung gemäß Prüfplan. Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufzubewahren! Lagerung nicht über 25°C.	
Ch.-B.: HXXX.YY	Re-Test-Date: MM/YYYY
Apotheke des Universitätsklinikums Erlangen, Palmsanlage 3, 91054 Erlangen, Tel. 09131/8539041	

#### Fixschrift:

Zeile Nr.	Ausrichtung Text	Größe pt	Abstand Zeile	Höhe Zeile
1	Z	6	0	einfach
2	Z	6	0	einfach
3	Z	6	0	einfach
4	L	12 f	0	einfach
4 50 ml	L	8 f	0	einfach
5	L	7	0	einfach
6	L	7	0	einfach
7	L	7	0	einfach
8	L	7	0	einfach
9	L	7	0	einfach
10	B	8 f	0	einfach
11	Z	6	0	einfach
12	Z	6	0	Genau 8

## Master-Label Copy(MLC)

#### Musteretikett:



Tel: 07071/601-723; -729 Projektnummer: 277/2018B01

### 13C-Glucose 20% Injektionslösung 50ml

1 ml Lsg. enthält: 200 mg 13C-Glucose wasserfrei; sonstige Bestandteile: Wasser für Injektionszwecke. Lsg. zur Injektion/Infus. Steril und bakt.-endotoxinfrei. Zur klinischen Prüfung bestimmt. Anwendung gemäß Prüfplan. Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufzubewahren! Lagerung nicht über 25°C.

Ch.-B.: H089.19 Re-Test-Date: 11/2022

Apotheke des Universitätsklinikums Erlangen, Palmsanlage 3,  
91054 Erlangen, Tel. 09131/8539041

MLC erstellt von:

22.01.2020 Krome  
 Datum/Name/Unterschrift

Richtigkeit geprüft:

22.1.20 K  
 Datum/Name/Unterschrift

Genehmigung durch Auftraggeber:

Datum/Name/Unterschrift

Z:zentriert  
 L:linksbündig  
 B: Block  
 U:unterstrichen  
 f: fett

# Herstellung in der Praxis

## Agenda II:

### Leben in einem Herstellungsbetrieb nach §13 AMG

- Personal/Räume
- Qualifizierung/Validierung
- Dokumentation
- Lohnt ein Herstellungsbetrieb? Fazit

# Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

## Herstellung in der Praxis

### Anforderungen an das Personal

**Personal allgemein:** GMP LF, Teil I, Kap. 2; (Eudralex Vol. 4)/ Commission Del. Reg. 2017/1569,§6 (GMP f. klin. Prüfpräp.)

- Ausreichende Anzahl an Personen damit sie ihre Aufgabe wahrnehmen können
- Vorhandensein des Schlüsselpersonals (u.a. QP, LH,LQ)
- Produktion und Qualitätskontrolle dürfen nicht von der selben Person durchgeführt werden
- Gesamtes Personal muss angemessen ausgebildet und ständig geschult sein

# Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

## Herstellung in der Praxis

### Schlüsselpersonal (AMW HV §12)

- **Qualified Person nach §14**
  - Benötigt fundiertes Wissen in Analytik, GMP und den Lieferketten der betroffenen Ausgangsstoffen/Chargen der FAM
  - verantwortlich für ein GMP Qualitätssystem und dessen Einhaltung
  - Zertifizierung /Freigabe der AM zur Anwendung am Menschen
- **Leiter Herstellung (LH):** zuständig für Personalschulung, geeignete Räume, Bestätigung der richtigen Herstellung
- **Leiter Qualitätskontrolle (LQ):** zuständig für Personalschulung, Spezifikationen, Auftragslabore, Validierung/Qualifizierung, Bestätigung der richtigen Prüfung

# **Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG**

## **Herstellung in der Praxis**

### **Kompetenz, Schulung und Bewußtsein**

#### **ApoBetrO §3: Apothekenpersonal**

(1) Das Apothekenpersonal darf nur entsprechend seiner **Ausbildung** und seinen **Kenntnissen** eingesetzt werden und ist über die bei den jeweiligen Tätigkeiten gebotene Sorgfalt regelmäßig zu unterweisen. Die Unterweisung muss sich auch auf ..... **Qualitätsmanagementsystems** erstrecken sowie auf **Besonderheiten der Arzneimittel**, die hergestellt, geprüft und gelagert werden.

#### **ApoBetrO §35: Herstellung von Arzneimitteln zur parenteralen Anwendung**

(2) Das Personal muss für die Tätigkeiten **ausreichend qualifiziert** sein und **regelmäßig geschult** werden; die Schulungsmaßnahmen sind zu **dokumentieren**.

# **Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG**

## **Herstellung in der Praxis**

### **Kompetenz, Schulung und Bewußtsein**

EU GMP LF Kap 2 /2.10 bis 2.12

- **...Basisschulung in Theorie und Praxis** des Qualitätsmanagementsystems und der Guten Herstellungspraxis...
- **...fortlaufende Schulung und deren effiziente Umsetzung in die Praxis** periodische Bewertung. .... **Aufzeichnungen über die Schulung** sollten aufbewahrt werden
- Personal, das in Bereichen mit besonderen Kontaminationsrisiken arbeitet (z.B. in reinen Bereichen oder in Bereichen, in denen mit hochaktiven, toxischen, infektiösen oder sensibilisierenden Stoffen umgegangen wird), sollte eine **spezielle Schulung** erhalten.

# Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

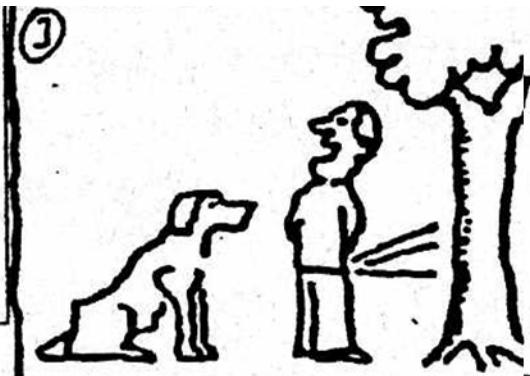
## Schulung

**Fehlverhalten  
sofort  
ansprechen**



**Erklären  
wie es  
richtig ist**

**Richtiges  
Verhalten  
vormachen**



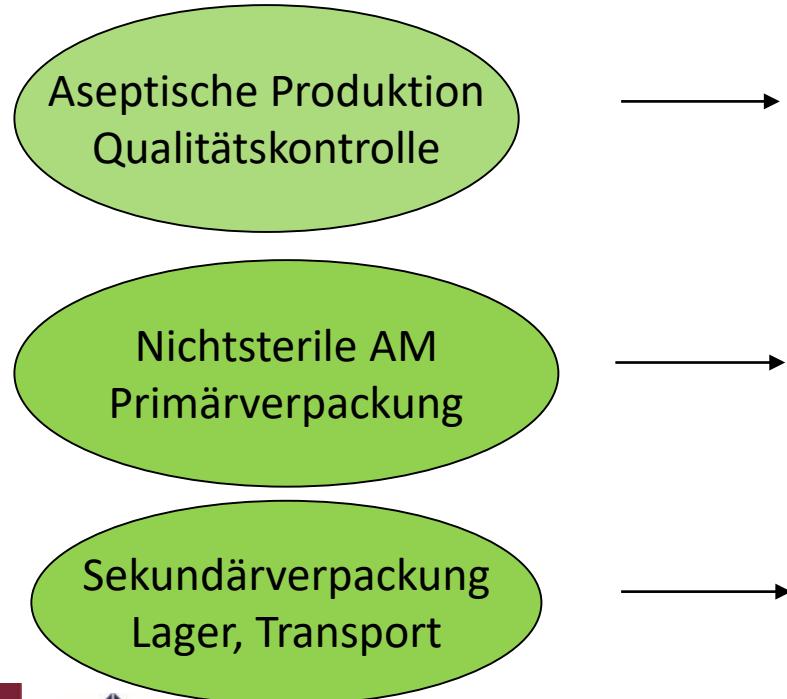
**Manchmal  
ist eine  
Nachschulung  
erforderlich**

# Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

## Herstellung in der Praxis

Kompetenz, Schulung und Bewußtsein

**Zeitbedarf** (Erfahrung aus der Industrie)



# Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

## Herstellung in der Praxis

Kompetenz, Schulung und Bewußtsein

### Beurteilung der Wirksamkeit der Schulung

- Namentliche Fragebögen (MC)
- Anonyme Fragebögen
- **Bewertung durch Trainer**
  - Mündliche Tests
  - Zusammenfassende Abschlussdiskussion
- **Individuelle Online Schulungen**

Revision: 01 Gültig ab: 02.12.08	Formblatt <b>Nachweis über interne Schulung</b>	
	Universitätsklinikum Erlangen	
Seite 1 von 1	FB-A5.03.08	<b>Apotheke</b>

<b>Ort:</b>	Apotheke des Universitätsklinikums Erlangen	
<b>Datum</b>	<b>Beginn</b>	<b>Ende</b>
<b>Referent bzw. Schulungsverantwortlicher:</b>		
<b>Thema:</b>		
<b>Inhalte:</b>		
<b>Ziel der Schulung:</b>		

	Name, Vorname	Unterschrift	Schulungserfolg bestätigt:
1			
2			
3			
4			
5			

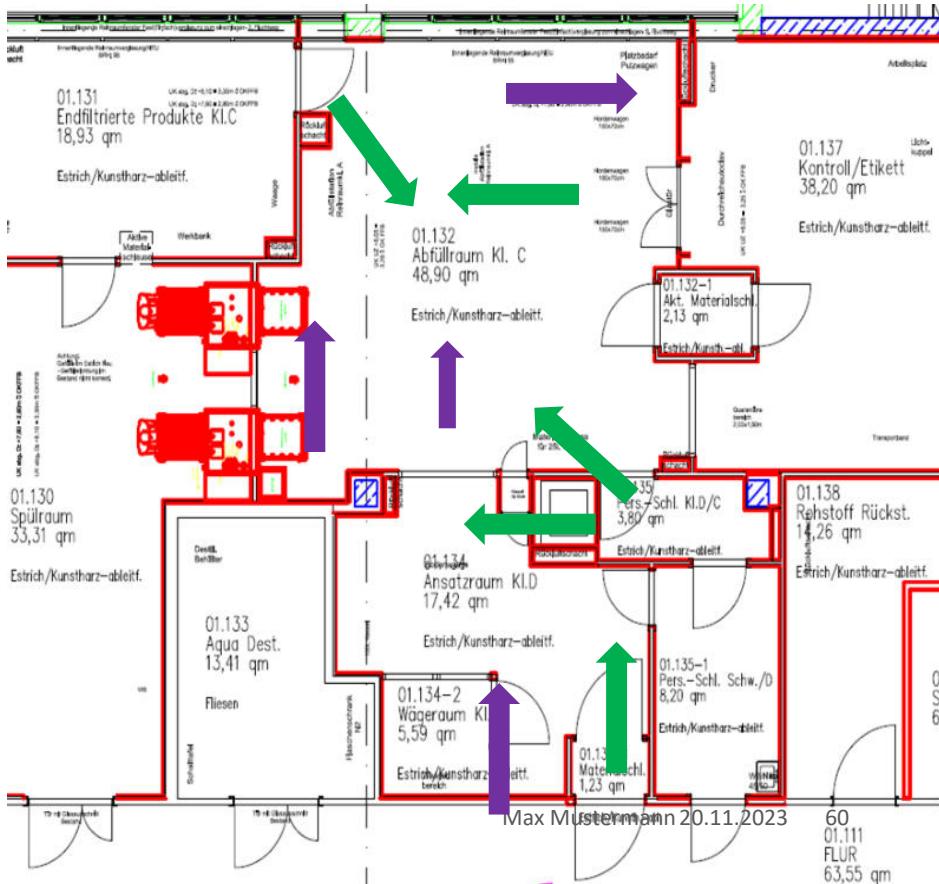


# **Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG**

# **Herstellung in der Praxis**

# Anforderungen an Räumlichkeiten

- Anordnung der Betriebsräume in logisch aufeinanderfolgenden Schritten / Reinheitsklassen
  - Räume und Ausrüstung müssen leicht zu reinigen sein
  - Räume müssen qualifiziert sein



# **Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG**

## **Herstellung in der Praxis**

### **Anforderungen an Räumlichkeiten und Ausrüstung**

- Qualifizierung aller Räume und Anlagen, die für die Qualität erforderlich sind nach Annex 15 GMP LF

#### **Spezielle Anforderungen**

- Kreuzkontamination sollten minimiert werden
- Design von Ausrüstung und Räumlichkeiten sollen an das Gefährdungspotenzial der Ausgangsstoffe angepasst werden (z. Bsp. Absauge, Ex- Schutz)

# Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

## Herstellung in der Praxis

Qualifizierung: Annex 15 EU GMP LF



# Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

## Herstellung in der Praxis

Qualifizierung:

Risikoanalyse (RA):

- Ermittlung von kritischen Prozessschritten, zur Festlegung von Schwerpunkten bei der Qualifizierung oder Validierung

z.b. Autoclav mit FMEA Analyse (Fehler-Möglichkeit-Einfluss-Analyse)

Nr.	Anforderung Prüfpunkt	Potentieller Fehler	Fehlerursache	Fehlerfolge	Massnahmen	Prüzeitpunkt		Risikoerstufung nach Umsetzung der Massnahmen		Weitere Maßnahmen erforderlich ja/nein	
						G	O	O	P		
9.	Ungestörter Programmablauf	Programmablauf wird nicht komplett ausgeführt	Vakumpumpe defekt	Programmablauf wird unterbrochen	SOP Vorgehen bei Störungen					1 1 1 1	nein
10.	Gleichmäßige Temperaturverteilung	Temperaturverteilung ungleichmäßig	Beladung extrem einseitig	Mangelnde Sterilisation	Temperaturmapping, Schulung, SOP, Bioindikatoren			X	1 3 2 6	nein	
11.	Gerätesterilisation	Temperaturverteilung ungleichmäßig	Beladung ungünstig	Mangelnde Sterilisation	Schulung, SOP, Sporenindikatoren			X	1 3 2 6	nein	

# **Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG**

## **Herstellung in der Praxis**

### **Qualifizierung:**

#### **Design Qualification (DQ):**

- Übereinstimmung des Designs mit den GMP-Anforderungen

#### **Installations Qualifikation (IQ):**

- Überprüfung der korrekten Installation im Abgleich mit den technischen Zeichnungen und Spezifikationen
- Verifizierung der Konstruktionsmaterialien
- Erfassung und Zusammenstellung von Betriebs- und Arbeitsanweisungen sowie Wartungsanforderungen des Lieferanten
- Kalibrierung der Messinstrumente

# **Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG**

## **Herstellung in der Praxis**

### **Qualifizierung:**

#### **Funktions Qualifizierung (OQ):**

- Gewährleistung , dass das System wie geplant funktioniert
- Tests, die obere und untere Betriebsgrenzen und/oder „Worst-Case“-Bedingungen bestätigen.

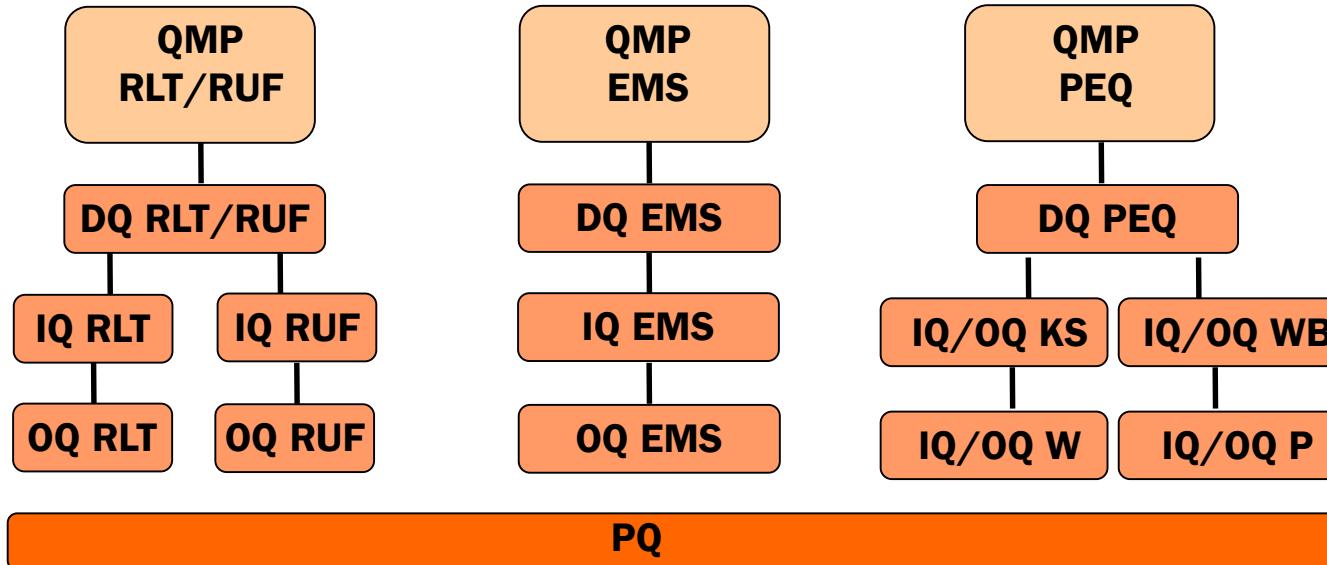
#### **Leistungs Qualifizierung (PQ):**

- Tests mit Produktionsmaterialien
- Tests sollten die maximalen Parameter/Volumina/ Chargengrößen des angestrebten Prozesses abdecken

# Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

Qualifizierung:

Herstellung in der Praxis



RLT: Raum-Lufttechni. Anlage

RUF: Raum Umschliessungsfäche

EMS: Elektr. Monitoring-System

PEQ: Prozess-Equipment

WB: Werkbänke

P: Pumpe

KS: Kühlschränke

W: Waagen

# PQ-Räume: Reinheitsklassen nach Partikel (Annex 1 EU GM LF)

## GMP-Klassen

EU-GMP-Klasse	Ruhezustand		Betriebszustand	
	0,5 µm	5,0 µm	0,5 µm	5,0 µm
A	3.520	20	3.520	20
B	3.520	29	352.000	2.900
C	352.000	2.900	3.520.000	29.000
D	3.520.000	29.000	nicht festgelegt	nicht festgelegt

Klasse A: aseptische Herstellung

Klasse B: ist die Umgebung der Reinraumklasse B

Klassen C: Abfüllung endzusterilisierende Produkte

Klasse D: Abwiegen/Herstellung der Rezepturen für später zu sterilisierende Produkte

# **Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG**

## **Herstellung in der Praxis**

**Qualifizierung:**

**Prozess Qualifizierung (PQ):**

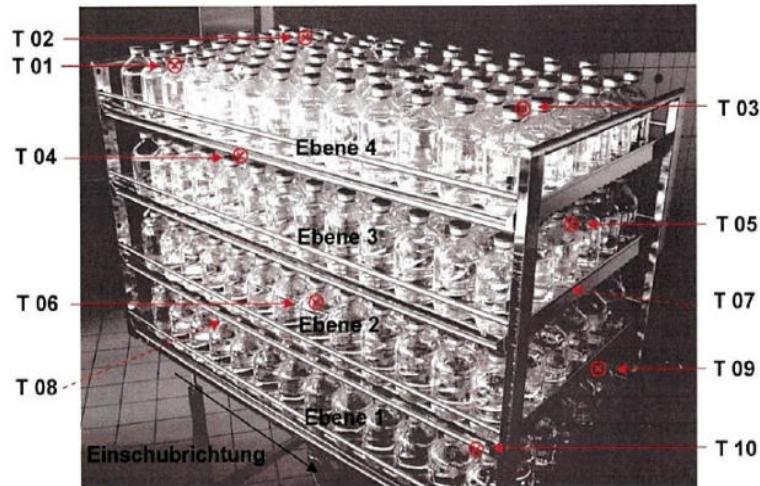
**Messungen an 3 aufeinander folgenden Tagen**

- Partikuläre und mikrobiologische Reinheitsklassen der Räume
- Druckkaskaden (12-15 Psc)
- Erholzeitmessungen
- Strömungsvisualisierung Werkbänke

# Prozess-Qualifizierung/Gerät

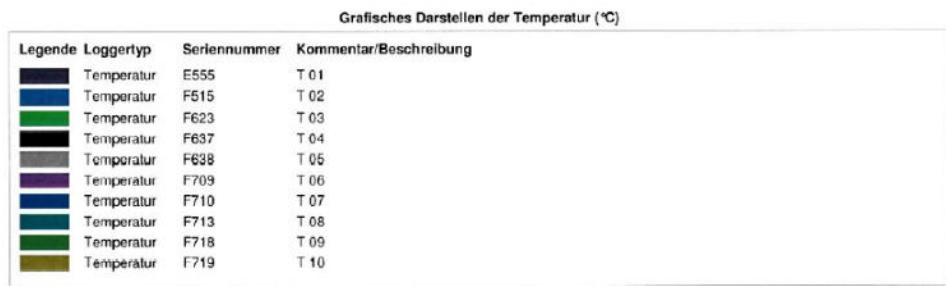
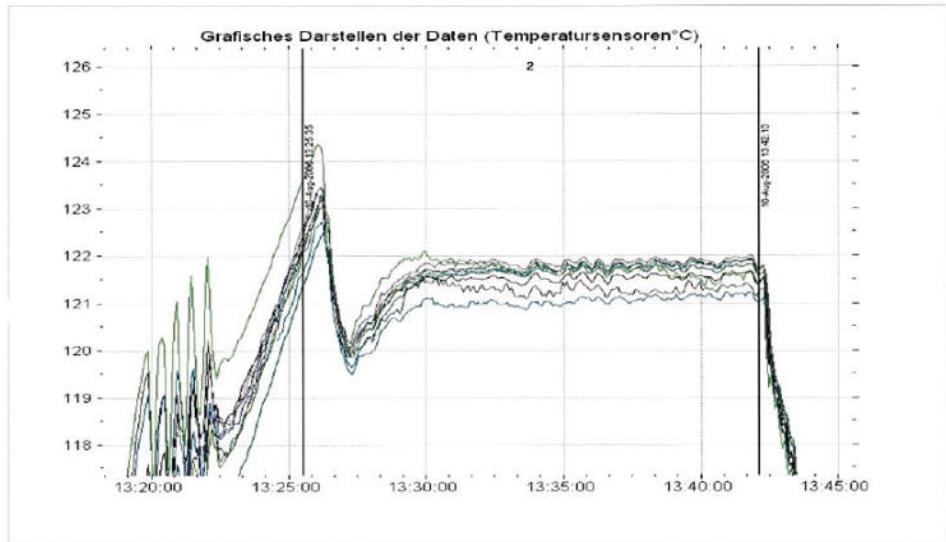
## P 01 Beladung: Flaschen (500ml)

Lage der Temperaturfühler



## Tabellarische Darstellung

Temperaturfühler	Ebene	Lage (in Einschubrichtung)
T 01	4	rechts hinten
T 02	4	links hinten



# Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

## Herstellung in der Praxis

**Validierung nach Annex 15 EU GMP LF:**

### **ApoBetrO§ 1a: Validierung**

.. Ist das Erbringen eines dokumentierten Nachweises.. ,...

dass durch einen spezifischen **Prozess** oder ein **Standardarbeitsverfahren** ein Arzneimittel so hergestellt oder geprüft wird...

...so dass es den **vorher** festgelegten QM- Merkmalen (Spezifikation) entspricht.



# Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

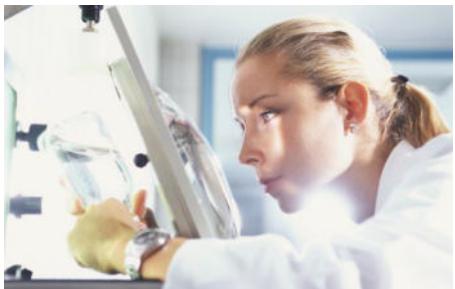
## Herstellung in der Praxis

**Validierung:**

**Analytische Methoden**



**Personal**

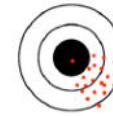


**Herstellung**



Validierung aufgrund folgender analytischer Kenngrößen:

- Präzision
- Richtigkeit
- Spezifität
- Linearität
- Robustheit



**Validierungsplan**



**Validierungsprotokoll**



**Validierungsbericht**

# Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

## Herstellung in der Praxis

### Validierung: Risikoanalyse

Zusammenfassung					
Verwendung falscher Ausgangsstoffe	Falsches Produkt	selten	groß	kritisch	Vieraugen-Prinzip bei der Herstellung, Unterschrift auf dem Herstellungsprotokoll
Verwechslung der Trägerlösung	Falsches Produkt	selten	mittel	wenig kritisch	Dokumentation auf dem Herstellungsprotokoll
Ungesicherter Flaschenwechsel	Kontamination durch Berühren des Anstechdorns	selten	groß	kritisch	Schutz des Anstechdorns beim Flaschenwechsel durch eine sterilen Tupfer
Kontamination durch Verwendung von Leitungssystem und Spritzen des Vortages	Verschleppung einer Kontamination	selten	groß	kritisch	Täglicher Wechsel des kompletten Leitungs- und Spritzensystems
Kontamination durch Berühren von Konnektionsstellen	Risikoerhöhung der Kontamination	selten	groß	kritisch	Jegliches Berühren von Konnektionsstellen ist zu vermeiden
Viele Manipulationen	Erhöhung der Kontaminationsrisiko durch unnötige Erhöhung der	selten	gering	unkritisch	Verwendung der größten verfügbaren Flaschengrößen

# **Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG**

## **Herstellung in der Praxis**

## Validierung:

Revision: 01 Gültig ab: 03.02.12	<p>Formblatt</p> <p><b>Validierung</b></p> <p><b>Prüfung Partikelkontamination – sichtbare Partikel</b></p>	Universitätsklinikum Erlangen	
Seite 2 von 3	FB A7.08.16	<b>Apotheke</b>	

## 2. Validierung:

Uhrzeit Beginn: \_\_\_\_\_ Uhrzeit Ende: \_\_\_\_\_

## **Testkit:**

**Die richtige Antwort ist einzukreisen!**

## **50 ml Braunglasflaschen**

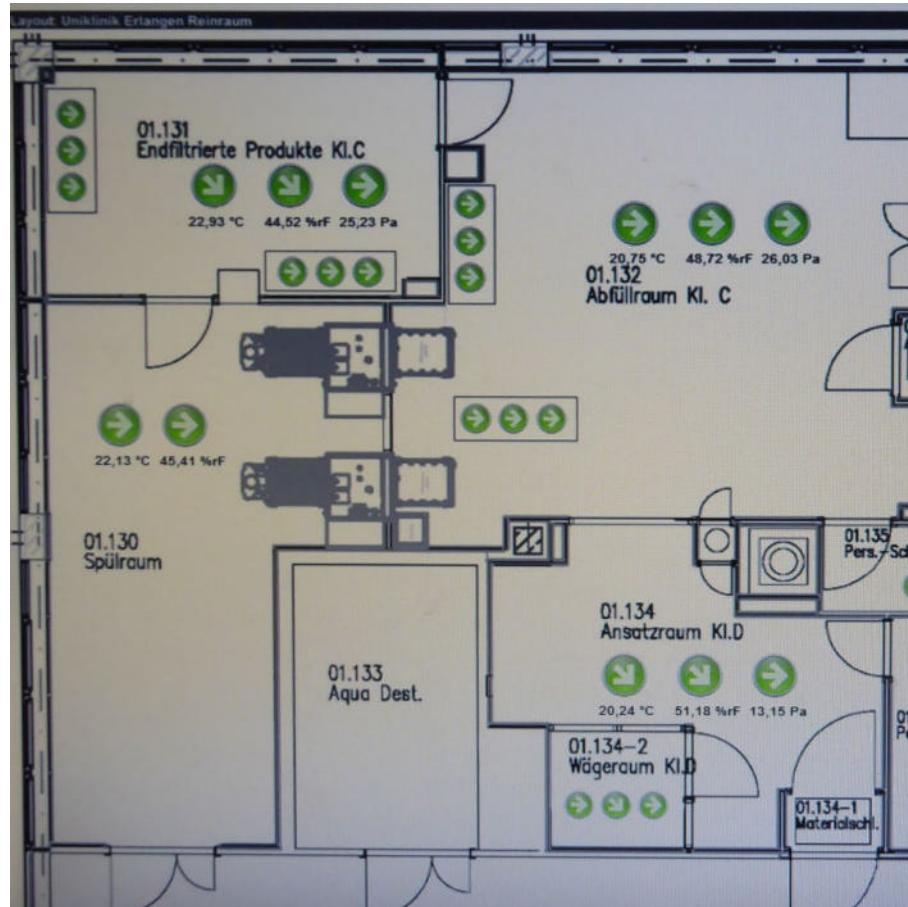
Inhalt: Magnesiumsulfatlösung 10 %

# Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

## Herstellung in der Praxis

### Kontinuierliches Monitoring

- mikrobiologisches Monitoring
- Partikelmonitoring
- Drücke
- Luftströmung
- Temperatur/Feuchte



Quelle: Microsoft Office cliparts



adka

# Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

## Herstellung in der Praxis

### Monitoring

#### Warngrenze:

- Messwert befindet sich geringfügig außerhalb der festgelegten Basiswerte, aber innerhalb der Spezifikation

→ Bei Überschreitung: Überwachung intensivieren

#### Aktionsgrenze

- Messwert befindet sich außerhalb der festgelegten Spezifikation

→ Problemanalyse und Korrekturmaßnahmen ergreifen



## BEISPIEL: Reinraumklasse B nach Annex 1 EU GMP LF

Empfohlene Grenzwerte für die mikrobiologische Kontamination (a)				
Klasse	Luftprobe KBE/m <sup>3</sup>	Sedimentationsplatten (Durchmesser 90 mm) KBE/4 Stunden (b)	Kontaktplatten (Durchmesser 55 mm) KBE/Platte	Handschuhabdruck 5 Finger KBE/Handschuh
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Beispiel für W/A Werte RR B

RRK B		Luftkeimsammlung (KBE/m <sup>3</sup> )	Sedimentation (KBE)	Oberflächen (KBE)	5-Fingerprint (KBE)
	<i>Warngrenze</i>	8	4	4	4
	<i>Aktionsgrenze</i>	10	5	5	5

Fortlaufende und risikoadaptierte Bewertung/Anpassung der W/A Werte möglich

# **Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG**

## **Herstellung in der Praxis**

### **Lieferanten-Qualifizierung:**

#### **§ 11 AMWHV**

- Qualifizierungsprozess für jeden Lieferanten durch den Herstellbetrieb  
(Ausgangsstoffe/Primärpackmittel und externe Laborleistungen)
  
- Qualifizierungsprozess des Herstellbetriebes durch den Auftraggeber

# Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

## Herstellung in der Praxis

### Evaluationsbogen Lieferanten Qualifizierung

#### Lieferanten-Qualifizierung durch Audits:

#### Auditmöglichkeiten:

- Papier-Audit
- Remote-Audit
- Vor-Ort-Audit

#### 1. Ist Ihr Unternehmen im Besitz

- a) einer Herstellungserlaubnis nach §13 AMG  ja  nein

Falls Sie die Frage mit nein beantworten, wie begründen Sie die Abgabe von Wirkstoffen?

- b) eines Sachverständigen nach §65 AMG  ja  nein

- c) eine BTM Erlaubnis  ja  nein

- d) eines Qualitätsmanagement Systems  ja  nein

- o QM zertifiziert durch: \_\_\_\_\_  ja  nein

- o Regelmäßige Durchführung von internen Audits  ja  nein

Übermitteln Sie bitte zum Nachweis vorhandene Zertifikate in aktueller Version.

#### 2. Wie qualifizieren Sie Ihre Lieferanten oder Zwischenhändler national und international?

- a) Führen Sie Audits durch?  ja  nein

Falls Sie die Frage mit ja beantworten, wer führt das Audit durch?

- Agenten Ihres Unternehmens  
 extern beauftragte Agenten

In welcher Form führen Sie das Audit durch?

- Vor Ort Audit  
 Papieraudits  
 Remoteaudits

Falls Sie die Frage mit nein beantworten, wie qualifizieren Sie fremde Unternehmen?

# Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

## Herstellung in der Praxis

**Zeitbedarf für Lieferanten Qualifizierung durch Audit**

Ankündigung

Vorbereitung

Durchführung

Bericht

Mängelbeseitigung



**Festlegung in einer SOP**

**Zeitaufwand:**

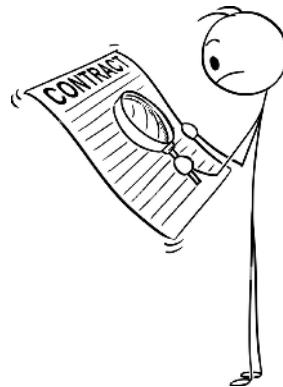
4 - 6 Personen-Tage!

# Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

## Herstellung in der Praxis

### Verträge:

- Wirtschaftliche Verträge
- Quality Agreements / Verantwortungsabgrenzungsverträge (VAV)



<https://www.alamy.de/cartoon-von-mann-oder-geschäftsmann-lesen-vertrag-mit-lupe-image184487078.html>

	Auftraggeber	Auftragnehmer
<b>Prüfmedikation:</b>		
IMPD Erstellung	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Herstellung der Prüfmedikation (Ezrin-Peptide-Lösung; NaCl 0,9%)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Validierung der analytischen und mikrobiologischen Tests	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stabilitätsuntersuchung	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Qualitätskontrolle (Identität, Gehalt, Reinheit)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Primärverpackung	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Bereitstellung Etiketten gemäß GCP-V	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Kennzeichnung	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Bereitstellung Verpackungsmaterialien	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sekundärverpackung	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Bereitstellung Gebrauchsinformation	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bereitstellung der Randomisierungsliste	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Erstellung der Notfallumschläge	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

# Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

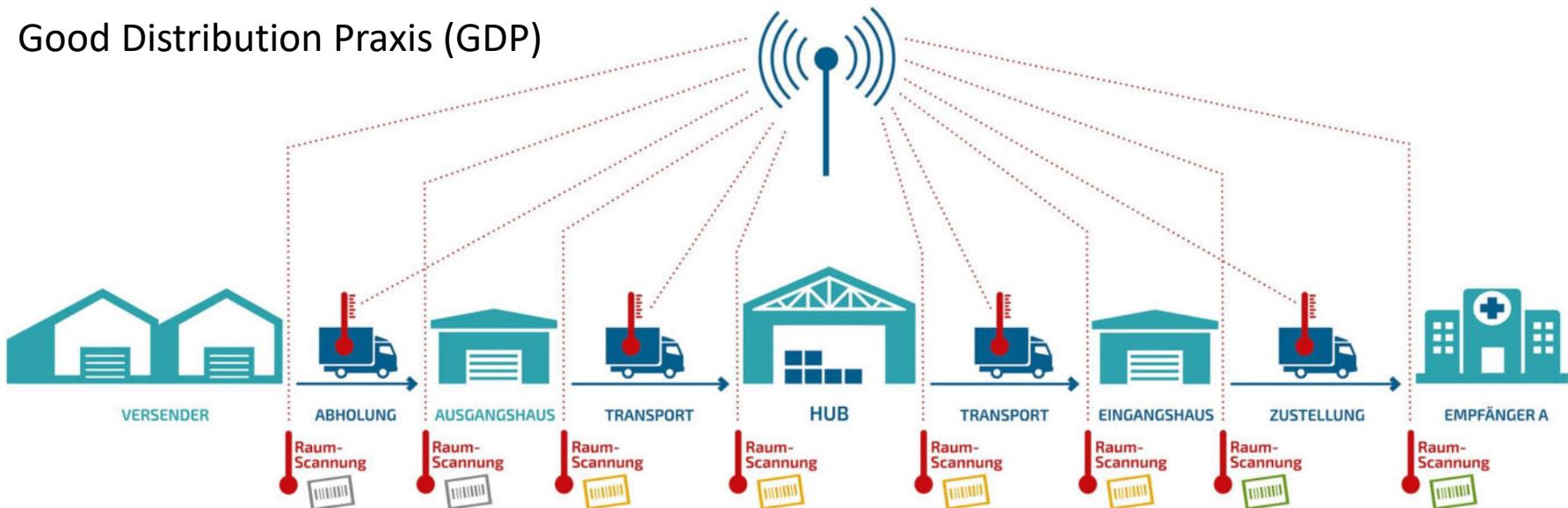
## Herstellung in der Praxis



<https://logistik-heute.de/news/pharmalogistik-gdp-network-solutions-startet-31079.html>

### Versand:

Good Distribution Praxis (GDP)



Revision: 01  
Gültig ab: 15.06.20

Formblatt

Herstellungsbetrieb:  
**Herstellungsanweisung/-protokoll**  
Chargenprotokoll

Universitätsklinikum  
Erlangen

Seite: 1 von 8

FB-Vorlage Hyphilase

Apotheke

Studie: ArtACT Protokoll-code: PACT-HYL-001 EudraCT-No. CC2020-002025-29  
Auftrag: Herstellung von sterilen Prüfpräparaten

Hiermit wird bestätigt, dass das Produkt ordnungsgemäß dem aktuellen EU-GMP-Leitfaden und entsprechend dieser Herstellungsanweisung hergestellt wurde:

Leiter der Herstellung

Datum/Name/Unterschrift

Bestätigung der ordnungsgemäßen

Dokumentation:

Apotheker Qualitätskontrolle

Datum/Name/Unterschrift

## Hyphilase 150 000 U /ml

Ansatzgröße: 100 x 2 ml Injekt-Fla.

Charge:

Herstellungsdatum:

Beginn: \_\_\_\_\_ Ende: \_\_\_\_\_  
Uhrzeit Uhrzeit

Retest-date: (3 Monate) 16.09.2020

Lagerung: +2°C bis +8°C

An der Herstellung beteiligte Personen:

PTA \_\_\_\_\_

PTA \_\_\_\_\_

PTA \_\_\_\_\_

weitere MA/Funktion \_\_\_\_\_

Name

Sign.

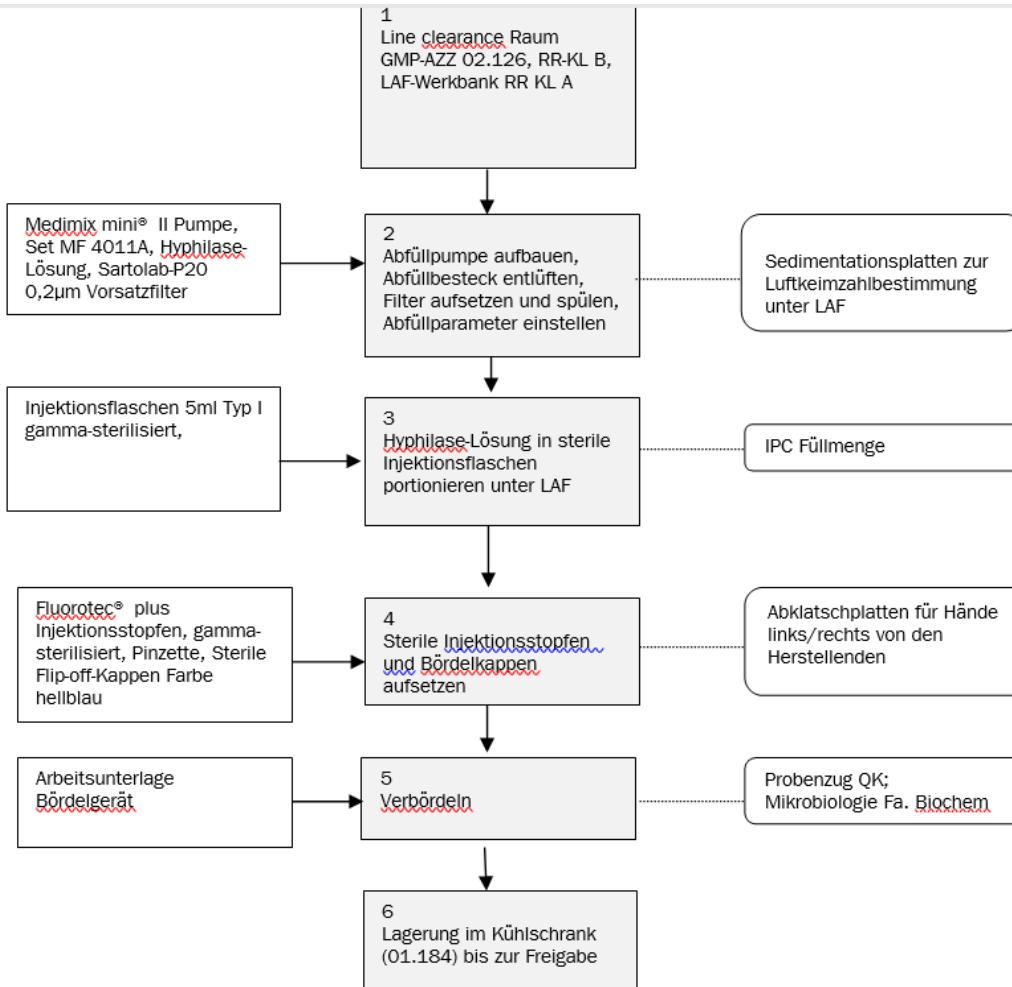
Namensz.

Seitenzahl \_\_\_\_\_ eingefügte Seiten \_\_\_\_\_ Gesamtseitenzahl \_\_\_\_\_

Erstellung: Krome

Prüfung: Heimke-Brinck (RHB)

Freigabe: Heimke-Brinck (RHB)



# Herstellung in der Praxis

## Stückliste

Enthält alle Ausgangsmaterialien, Packmittel, Etiketten und sonstige Materialien/Geräte zu dieser Herstellung:



Pos.	Bezeichnung/Typ	Herst./Lief.	Charge/ Verfalldatum	Prüf-Nr.	Menge	Lagerung
	Hypoflose-Lösung im EVA-Beutel	PharmACT				
	Injektionsflaschen 5 ml gamma-sterilisiert	Zscheile& Klinger				
	Fluorotec® plus Stopfen, gamma-sterilisiert	Zscheile& Klinger				
	Flip-off-Bördelkappen hellblau, sterilisiert	Zscheile& Klinger				
	Abfüllbesteck MF 4011A	IMF				
	Sartolab-P20 0,2µm Vorsatzfilter	Sartorius				
	Pinzette Chirurgenstahl, steril	Braun Melsungen				
	Einmalscalpell, steril					
	Medimix mini® II Pumpe Nr. G401KC383	IMF	Qualifiziert am: 23.10.2019			
	Bördelmaschine Plümat® ID:	Plümat				

Änderungen zur Stückliste:

Datum/Bearbeiter \_\_\_\_\_ Kontrolle \_\_\_\_\_  
Unterschrift \_\_\_\_\_ Unterschrift \_\_\_\_\_

## **1. Arbeitsplatzfreigabe (Line Clearance)**

**Raum-Nr.: 02.126 GMP-AZZ, RR KL B**

Raum ist gereinigt gemäß AA Reinigung der GMP Räume Ebene 02

(Dokum. vorhanden)

**Arbeitsplatz:**

LAF-Werkbank Nr. \_\_\_\_, RR KL A

Arbeitsplatz ist **frei von Fremdmaterial\*** aus vorher durchgeföhrten Herstellungsvorgängen

Arbeitsplatz ist gereinigt gemäß **AA Reinigung der GMP Räume Ebene 02** (Dokum. vorhanden)

Material eingeschleust gemäß **AA Einschleusen/Ausschleusen von Material**

**in die GMP Reinräume Ebene 02**

\* Fremdmaterial: Bulkware, Primärpackmittel, Sekundärpackmittel, Etiketten, Packungsbeilagen, Umverpackung

**Zuletzt durchgeföhrter Vorgang:**

Herstellung Bulkware

Primärverpackung

Sekundärverpackung

sonstiger Vorgang: \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_

Charge: \_\_\_\_\_

Produkt: \_\_\_\_\_

Durchgeführt/kontrolliert von: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

Namen

**Durchgeführt:**

Datum/Unterschrift

**bestätigt:**

Datum/Unterschrift

# Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

## Herstellung in der Praxis



Arbeitsschritte	NZ	NZ
Soweit nötig, beim Einschleusen von D nach C :Materialien und Arzneimittel wischdesinfizieren		
Bei dreifach steril verpackten Materialien die erste Umhüllung beim Einschleusen von C nach B entfernen, Herstellungsdokumente (auf Reinraumpapier gedruckt) müssen vor der Weitergabe nach B wischdesinfiziert werden.		
In B: Werkbank vor Arbeitsbeginn reinigen/desinfizieren. Bereitlegen sämtlicher zur Abfüllung benötigter Geräte, Materialien und Arzneimittel.		
Medimix mini® Pumpe wischdesinfizieren und unter LAF auf steriler Arbeitsunterlage aufbauen, Fußschalter anschließen. Stativ aufbauen.		
Die LAF-Werkbank mit den zur Abfüllung benötigten Materialien und Arzneimitteln bestücken: wischdesinfizieren mit alkoholgetränkten Wischtüchern		
Sedimentationsplatten zur Luftkeimzahlbestimmung unter der Werkbank auslegen. Liegezeit <u>max 2h</u> . Danach evtl. neue Platten einbringen.		

Arbeitsschritte	NZ	NZ
Hypilase-Beutel mit Abfüllbesteck MF 4011 A konnektieren über LuerLock-Anschluss.		
Per Hand das Abfüllbesteck entlüften		
Sterilen Sartolab-P20 0,2 µm Vorsatzfilter am Ende des Füllschlauches konnektieren		
Abfüllparameter an Medimix-Pumpe einstellen/kontrollieren: Füllvolumen: 2 ml Aufziehen: 120 Abgabe: 150 Standzeit: 1400		
Vorsatzfilter 2-3 Hub (ca. 4ml bis 6ml) spülen, Spülflüssigkeit in einem sterilen Gefäß auffangen; verwerfen		
Abfüllvorgang starten, das befüllte Vial von rechts nach links dem Hersteller 2 übergeben zum Auflegen des Stopfens und der Bördelkappe.		
Mit einer sterilen Pinzette die sterilen Stopfen aufsetzen und festdrücken. Sterile Bördelkappe unter A aufsetzen und das Vial beiseite stellen zum Verbördeln.		
Das Vial in RR KL B auf eine sterile Arbeitsunterlage stellen und verbördeln. IPC Abfüllung: Füllmenge und richtige Verbördelung alle 15 min. durchführen. (siehe IPC)		
Handschuhtauswechsel nach 30 Minuten ist für alle MA im Arbeitsbereich AZ und ZZS, RR KL B und A obligat.		
Nach Abfüllende werden bei MA Befüllung und MA Stopfenauflage eine Überwachung der Personalhygiene per Fingerabklatsch auf einer Abklatschplatte durchgeführt.		
Während der Abfüllung (Luftkeimzahlbestimmung) und nach Beendigung wird eine Überwachung der Produktions- und Personalhygiene mittels Sedimentations-/Abklatschplatten durchgeführt. (siehe oben)		

Ansatzgröße: \_\_\_\_\_ Fla  
Abgefüllt: \_\_\_\_\_ Fla  
Anzahl Prüfmuster (QK/Mibi)/Rückstellmuster: \_\_\_\_\_ Fla  
Theoretische Ausbeute (92 %): \_\_\_\_\_ (Ansatzgröße – QK, MiBi, RM,  
Anzahl InjectFla zur Freigabe, mind. 80% (Ist-Ausbeute): \_\_\_\_\_ Fla = \_\_\_\_\_ %  
(Bei Ist-Ausbeute unter 82 %: Angabe von Gründen - siehe Rückseite!)

Bearbeiter: \_\_\_\_\_ Sign. Kontrolle: \_\_\_\_\_ Sign.  
\_\_\_\_\_  
Leiter der Herstellung

#### Checkliste Inhalt des Herstellungsprotokolles:

Dokumentenbezeichnung	Eingefügt: Seitenanzahl
• Herstellungsprotokoll incl. Wägeprotokolle	<input type="checkbox"/> .....
• Physikalisch-chemisches Prüfprotokoll QK	<input type="checkbox"/> .....
• Mikrobiologisches Prüfprot. (Steril./Endotox./Asept.)	<input type="checkbox"/> .....
• CHK IPC Protokoll asept. Abfüllung	<input type="checkbox"/> .....
• CHK Wägeraum	<input type="checkbox"/> .....
• CHK Prüfung sichtbare Partikel	<input type="checkbox"/> .....
• Raummonitoring ELPRO	<input type="checkbox"/> .....
• Raummonitoring RETEL	<input type="checkbox"/> .....
• Spülprotokolle Geräte	<input type="checkbox"/> .....
• Sterilisationsprotokoll Geräte	<input type="checkbox"/> ..... Endlospapier
• Bestrahlungszertifikat Zscheile&Klinger	<input type="checkbox"/>
• Überwachung Produktionshygiene	<input type="checkbox"/>
• Sonstiges:	<input type="checkbox"/> .....

# Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

## Herstellung in der Praxis

Revision: 01 Gültig ab: 30.06.17	Formblatt <b>Herstellungsbetrieb:</b> <b>QP Zertifizierung</b>	Universitätsklinikum Erlangen
Seite: 1 von 1	FB- C4.06.07	<b>Apotheke</b>

### Zertifizierung der Charge durch QP:

- Übereinstimmung der Herstellung mit GMP
- Übereinstimmung mit Erlaubnis der BOB
- Übereinstimmung mit Vorgaben Auftraggeber

**Freigabe**



**Studie: C13 Glucose Sponso** No.: -

**Produkt:** Markierte Glucose (C13) 20% in 50 ml Injektionsflaschen zur Infusion

**Charge:** H089.19    **Verfall:** 11/2022    **Menge:** 173 Fla

**Produkt-Zertifizierung:**

Hiermit wird bestätigt, dass das oben aufgeführte klinische Prüfpräparat dieser Produkt-charge einschließlich der Verpackung und Qualitätskontrolle in Übereinstimmung mit den cGMP/GCP-Anforderungen der EU gemäß des spezifischen Herstellungs- und Prüfprotokolls hergestellt wurde und der geforderten Qualität entspricht.

Alle In-Prozess-Kontrollen wurden durchgeführt und im Herstellungsprotokoll dokumentiert. Das Ergebnis entspricht den Anforderungen.

Die Herstellungs-, Verpackungs- und Prüfprotokolle wurden kontrolliert und stimmen mit den cGMP Leitlinien incl. Annex 13 und der AMW HV überein.

Das Universitätsklinikum Erlangen, Anstalt öffentlichen Rechts, Maximiliansplatz 1, 91054 Erlangen besitzt die Herstellungserlaubnis gemäß §13 AMG (DE BY 05 MIA2017\_1031/55.2-2678.3-9-7) und wird regelmäßig von der zuständigen Aufsichtsbehörde überprüft.

Die Freigabe dieses Produktes erfolgt nur zur Abgabe und Anwendung im Rahmen klinischer Studien!

Erlangen, ..... *30/4/20*  
Date *P. Haas*

Zertifiziert von: .....  
Signature Qualified Person (P. Haas)

# **Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG**

## **Herstellung in der Praxis**

### **Zusammenfassung: Unterschied Chargenherstellung und patientenindividuell**

Y.Remane/RHB

<b>Klinische Prüfpräparate</b>	<b>Patientenindividuelle Parenteralia (z. Bsp: TPN)</b>
meistens universitäre Förderprojekte	Konkurrenz für ambulanten Bereich
umfasst unterschiedliche Herstellungstätigkeiten	Ggf. kollegiales Ausfallkonzept über §11.3
Chargenherstellung	Ad-hoc Herstellung, Aseptische Parenteralia
Chargenbezogen Prüfung	Patientenindividuell
Trennung vom Apothekenbetrieb	Trennung vom Apothekenbetrieb
Beauftragung durch Sponsor (Vertrag)	Anforderung durch beauftragende Apotheke (Vertrag)
Versand der Medikation an Prüfzentren (GDP)	Transport – Übergabe an beauftragende Apotheke (GDP)
QP-Zertifizierung	QP-Zertifizierung
Sponsorfreigabe	Freigabe durch beauftragende Apotheke

# Herstellung mit Prüfungserlaubnis nach §13 AMG der Praxis

Zusammenfassung:

Y.Remane/RHB

PRO

auf

Rentabi

lita

lita

Nutzung der vorhandenen Infrastruktur

regulatorischer Aufwand (Inspektion alle 3 Jahre)

Know how / Erfahrung in Herstellung

Hoher Zeitaufwand (Lieferantenaudits, Schulungen)

Unterstützung anderer Krankenhaus-Apotheken in  
der Zyro-/TPN Versorgung

Sehr hoher Kostenaufwand (Wartung,  
Qualifizierungen, Monitoring, Investitionen)

Nutzen einer Angebotslücke für die Herstellung  
klinischer Prüfmuster v.a. bei Studien der Klinischen  
Phase 1 und 2

Sehr hoher GMP- Dokumentationsaufwand

Stärkung der Forschungskompetenz des eigenen  
Klinikums vor Ort

Hoher Aufwand, auf dem „Laufenden“ zu bleiben

Einsatz anderer Berufsgruppen (CTA, Chemiker,  
Pharmakanten, Arbeiter)

Zusätzliches Geschäftsmodell für die Herstellung

Direkte Konkurrenz zum ambulanten Bereich

# Herstellung endsterilisierte Zubereitungen

# Noch Fragen?