

Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

Zertifikatskurs PTA im Krankenhaus (ADKA)

Ralph Heimke-Brinck, 2026



Deutscher
Apotheker Verlag

Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

Agenda

1. Teil

- Herstellung in der Apotheke— warum §13 AMG
- Welche Produkte können in einem Herstellbetrieb hergestellt?
- Herstellungsbeispiele in Erlangen
- Der (steinige) Weg zum Herstellungsbetrieb nach §13 AMG- Bsp. Apotheke UK Er
- Wie viele Apotheken haben 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. Teil

- Etikett nach Annex VI der CTR 536/14 (Übung)

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, die zur Herstellung automatisch mit Erhalt der Apothekenbetriebserlaubnis erteilt wird

- 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 können apothekenüblich/nach §13 AMG hergestellt?

- parenteraler Ernährung oder
- patientenindividuelle onkologische Zubereitungen aus zugelassenen Fertigarzneimitteln

Versorgungszuständigkeit:
KrkhsApotheke/öffentl.Apotheke?!

- **Klinische Prüfpräparate**



Zusätzliche behördliche Genehmigung!

Ausnahme: Umpacken/Etikettierung



Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

Klinische Prüfpräparate Beispiele Apotheke Erlangen



Raja Narayana Atreya
Medizinische Klinik I
Universität Erlangen-Nürnberg



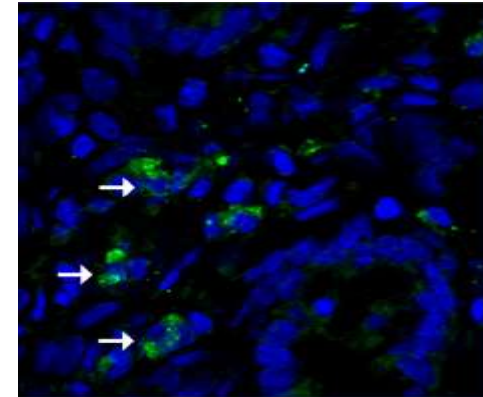
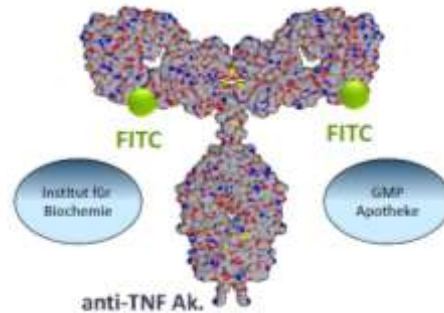
In vivo molekulares Imaging
mit fluoreszenzmarkierten anti-TNF Antikörpern



prospektive Phase 1 Studie

Atreya et al. Nature Medicine 2014

In vivo mTNF Detektion (2): GMP-ko



Atreya et al. Nature Medicine 2014

Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

Klinische Prüfpräparate Beispiele Apotheke Erlangen



LOSED

DIE DOSIS MACHT DAS GIFT

In der Pädiatrie werden Medikamente häufig off-label



This project has received funding from the European Union's Seventh Framework Programme for research, technological development and demonstration under grant agreement n° 602453

IMPs – Boxes and Kits



Session 3: Formulation

Eva Baum and Ralph Heimke-Brinck, UKER Pharmacy Department

Ordering and distribution of study drugs, Storage conditions, Randomisation



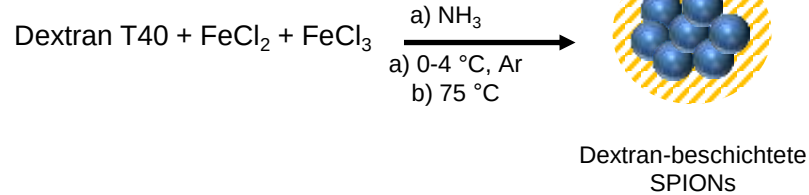
Clonidine for Sedation of Paediatric Patients in the Intensive Care Unit

Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

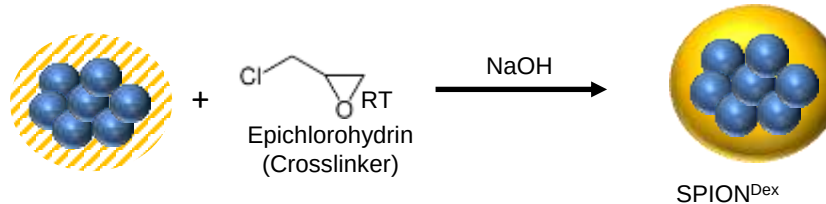
Klinische Prüfpräparate Beispiele Apotheke Erlangen

Synthese von SPION^{Dex}

1) Kopräzipitation in Dextranlösung



2) Quervernetzung der Dextranhülle



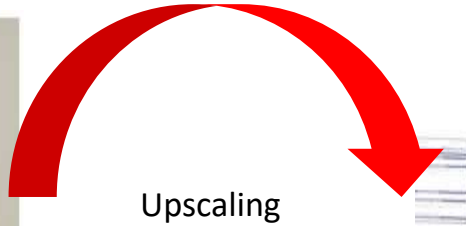
Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

Klinische Prüfpräparate Beispiele Apotheke Erlangen

Translation vom Labormaßstab zu einer GMP Herstellung



Milliliter scale

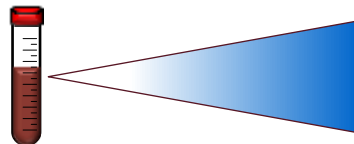


Upscaling

GMP Umfeld



Liter scale





Fällungsparameter

Dextran-
konzentration

Eisen-
konzentration

Ammoniak-
konzentration

Reaktionsdauer

Gasfluss

Temperatur



Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

Arzneimittelherstellung in der Apotheke UK Erlangen



Unser Auftrag:

Spitzenleistungen in Krankenversorgung, Forschung und Lehre

UK Erlangen 2025 in Zahlen:

25 Kliniken, 17 Abteilungen,
8 Institute

Mitarbeiter ca 10.000
(ca 3000 Pflege)

Betten/Plätze
- Planbetten 1.462

Patientenfallzahlen (2025)
- vollstationär 60.918
- teilstationär 10.773
- ambulant 687.890





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

Der Weg dorthin.....

Datum	Überwachungsbehörde	Erteilung
07.02.2006	TÜV Nord	DIN ISO 9001:2015
29.10.07	Zentrale Arzneimittelüberwachung Bayern (ZAB)	Herstellungserlaubnis §13 AMG Unsterile feste u. flüssige Klinische Prüfpräparate
05.08.10	Zentrale Arzneimittelüberwachung Bayern (ZAB)	Erweiterung der Herstellungserlaubnis um sterile aseptische Zubereitungen(Klein- und Großvolumig)
04./05.08.14	Regierung von Oberfranken	Erweiterung der Herstellungserlaubnis um sterile im Endbehältnis sterilisierte klinische Prüfpräparate
31.07/01.08.17	Regierung von Oberfranken	Erweiterung der Herstellungserlaubnis um die Wirkstoffherstellung (FITC-Adalimumab)
17.10./18.10.23	Regierung von Oberfranken	GMP Inspektion

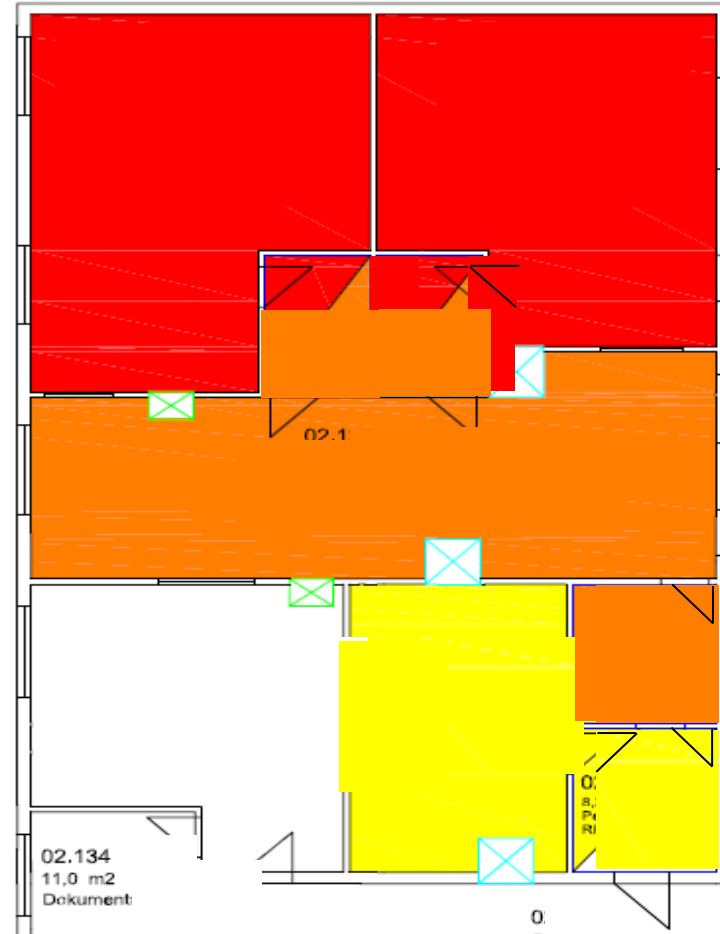
Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

Aseptisches Zubereitungszentrum AZZ Grundrissplan nach RR-Klassen

KL B 

KL C 

KL D 

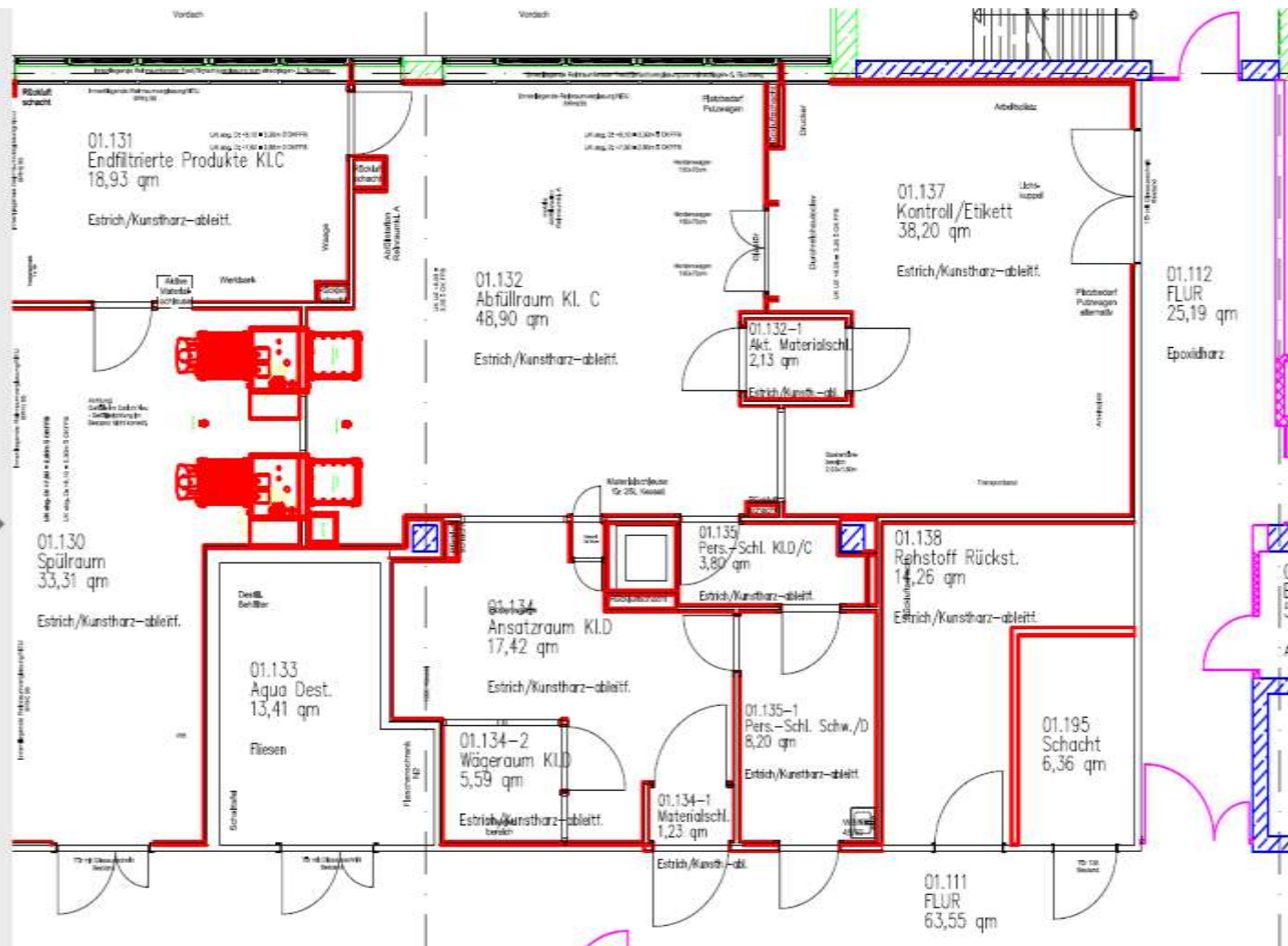


Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG



Aseptische Zubereitungszentrum
Reinräume Klasse C und B





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.

GMP = Good Manufacturing Practice

Gute Herstellpraxis ist der Teil **der Qualitätssicherung**, wodurch **Produkte gleichbleibend** mit hoher **Sicherheit, Qualität und Wirksamkeit** produziert werden.

- Geld
- Fachpersonal (QP)
- Viel Zeit z.Bsp. für Qualifizierung/Validierung und Schulung
- Geld

Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

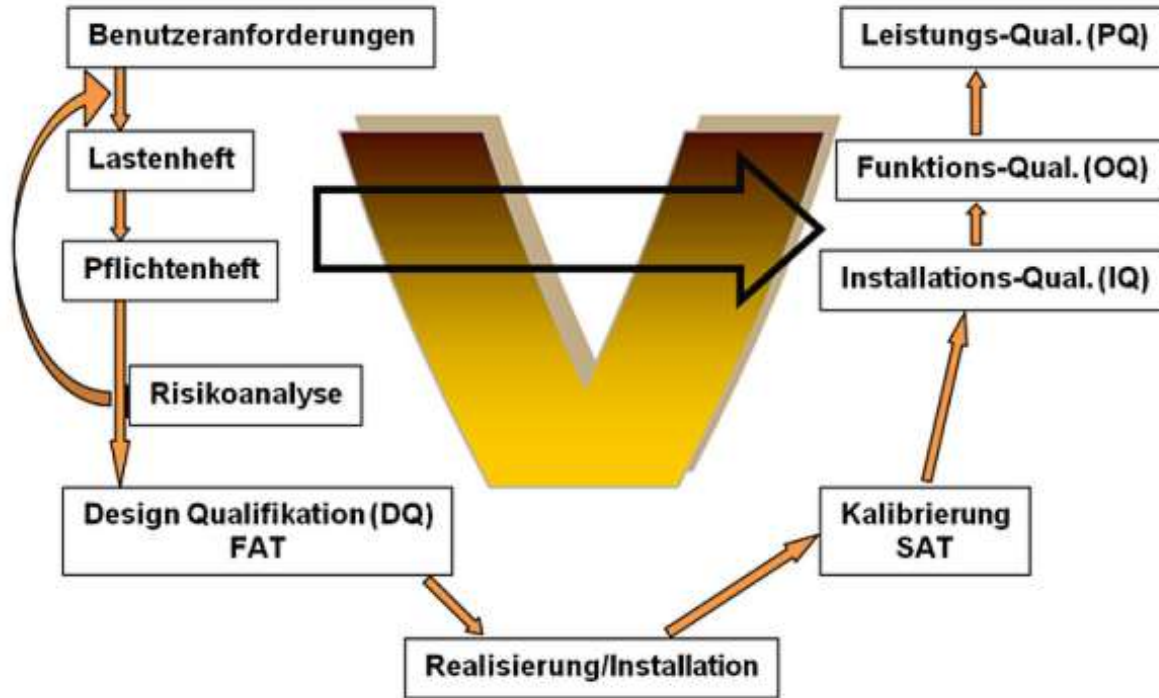
Schulung

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

Qualifizierungszeitbedarf Bsp Umbau Sterilabteilung UK Er:

02.2014

Installationsqualifizierung (IQ)



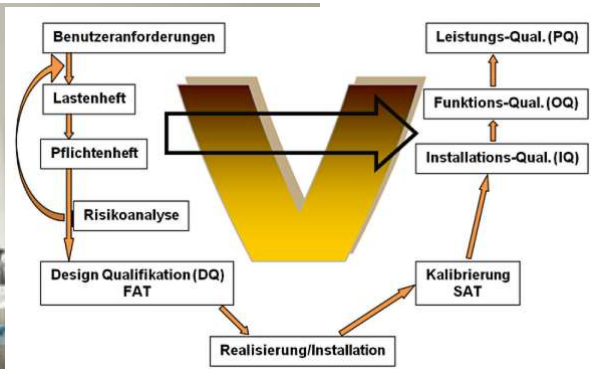
03.2014

Funktionsqualifizierung (OQ)

06 /07.2014

Prozessqualifizierung (PQ)



[illegible]

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 Darreichungsformen inkl. Zytostatika und Ernährungslösungen
- Aseptisch hergestellte Infusionspumpen
- Im Endbehältnis sterilisierte Zubereitung Infusionslösung

■ Nichtsterile Produkte

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

- Umkennzeichnen/Verblinden von Fertigarzneimitteln
- Primärverpacken, Sekundärverpacken
- Qualitätskontrolle



HERSTELLUNGSERLAUBNIS

DE_BY_05_MIA_2014_0095/55.2 - 2876.3-9-5

Universitätsklinikum Erlangen
Anstalt des öffentlichen Rechts

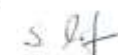
Apothekendirektion des Universitätsklinikums Erlangen
Palmsanctus 3
91054 Erlangen

Maximiliansplatz 2
91054 Erlangen

ANLAGE 1 und ANLAGE 2

§ 13 Absatz 1 des Gesetzes über den Verkehr mit
Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG) in
gültiger Fassung

Stellf. Theodor Götter


15.12.2014

Anlage 1 und Anlage 2
Anlage 4 (Anschreiben beauftragter Prüfstellen)
Anlage 5 (Namen der sachkundigen Personen)



Seite 1 von 5

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)):
 - nicht repräsentatives (33%) Ergebnis

Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

Umfrage ADKA Ausschuss für Herstellung und Analytik 2021

Wer hat in deutschen Krankenhausapotheken eine §13 AMG Erlaubnis?

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:

- Apothekengesetz (ApoG)
- 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

Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

Rechtliche Grundlagen

Apothekenrecht:

- ApoBetrO §6: Allgemeine Regeln zur Herstellung
- ApoBetrO §7: Rezeptur
(ad hoc patienten-(gruppen)-individuelle Herstellung)
- ApoBetrO §8: Defektur (voraus Lager-Herstellung, 100 er Regel)

Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

Rechtliche Grundlagen

Apothekenrecht:

- ApoBetrO: §§26 bis 33:

Sonderregelungen für Krankenhausapotheken:

- Versorgungsbereich beschränkt sich im Krankenhaus auf Stationen und Vertragskliniken,
- keine Direktbelieferung von Arzneimitteln an Patienten möglich! (nicht-öffentlich!)
- ApoBetrO § 35: Herstellung von AM zur parenteralen Anwendung

Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

Rechtliche Grundlagen

Arzneimittelgesetz

§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

Arzneimittelgesetz

§13 AMG :

(2) Einer Erlaubnis nach Absatz 1 bedarf nicht

der Inhaber einer Apotheke oder der Träger eines Krankenhauses, soweit er nach dem Gesetz über das Apothekenwesen Arzneimittel abgeben darf

- für die **Herstellung** von Arzneimitteln im **Rahmen des üblichen Apothekenbetriebs** oder für die **Rekonstitution**.
- für die in **Artikel 61 Absatz 5 Buchstabe a und c der Verordnung (EU) Nr. 536/2014** genannten Tätigkeiten.(Abpacken und Kennzeichnen)

Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

Rechtliche Grundlagen

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, Qualified Person**) vorhanden ist
- 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

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

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 abgabefertigen 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

Arzneimittelgesetz

§21 AMG Zulassungspflicht:

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

.....für Apotheken,

denen für **einen Patienten** eine Verschreibung vorliegt und

aus **im Geltungsbereich dieses Gesetzes zugelassenen Arzneimitteln**

a) **Zytostatikazubereitungen oder parenterale Ernährungslösungen**..... herstellt oder

b) **Blister** aus unveränderten Arzneimitteln herstellt oder

c) diese in **unveränderter Form abfüllt.**

Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

Rechtliche Grundlagen

Weitere Rechtsnormen für einen Herstellungsbetrieb:

national:

- Arzneimittel und Wirkstoff-Hersteller-Verordnung (AMWHV)

europäisch: EudraLex 4 und 10

- EU-GMP Leitfaden Teile 1 bis 4 und Anhänge
- CTR 536/14 der EU

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 Dokumentation In 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 Verlaufsdocumentation 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

Take Home Message Teil 1:

Welche Voraussetzungen sind für eine Herstellungserlaubnis nötig?

➡ § 14 AMG: QP, GMP Räumlichkeiten und Ausstattung, Betrieb nach Stand von Wissenschaft und Technik

Was beschreibt der GMP LF Teil 1? Was steht in den Anhängen?

➡ QM-System, Personal, Räume, Dokumentation
Anhänge: z. Bsp Qualifizierung, klinische Prüfpräparate

Welche Präparategruppen stellt man zum Beispiel in einem Herstellungsbetrieb einer Apotheke her?

➡ Klinische Prüfpräparate, TPN..



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 zu erreichendes Ziel festgelegt wird.

Es ist **jedoch Sache der einzelnen Länder, eigene Rechtsvorschriften i.d.R. innerhalb 3 Jahren zur Verwirklichung dieses Ziels zu erlassen.** (zb Gesetze zu erlassen z.Bsp. AMG)

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, Stand mindest gemäß Anforderung dieser Regulation

b) eine sachkundige Person

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

KAPITEL IX

HERSTELLUNG UND EINFUHR VON PRÜFPRÄPARATEN UND HILFSPRÄPARATEN

Artikel 61 Erlaubnis zur Herstellung und Einfuhr

Absatz 1 gilt nicht für Folgendes:

a) **Umetikettieren oder Umpacken**, sofern diese Tätigkeiten in **Krankenhäusern**, Gesundheitszentren oder Kliniken von **Apothekern** oder anderen Personen, die in den betroffenen Mitgliedstaaten zur Durchführung solcher Verfahren berechtigt sind, durchgeführt werden und die Prüfpräparate ausschließlich zur **Anwendung in Krankenhäusern**, Gesundheitszentren oder Kliniken, die **an derselben klinischen Prüfung in demselben Mitgliedstaat teilnehmen**, bestimmt sind;

KAPITEL IX

HERSTELLUNG UND EINFUHR VON PRÜFPRÄPARATEN UND HILFSPRÄPARATEN

Artikel 61 Erlaubnis zur Herstellung und Einfuhr

Absatz 1 gilt nicht für Folgendes:

c) Zubereitung von Arzneimitteln gemäß Artikel 3 Nummern 1 und 2 der Richtlinie 2001/83/EG für die Nutzung als Prüfpräparate:

- *Rezeptur/Rekonstituierte AM*
- *Magistral (!)-Defekturen*

Clinical Trial Regulation Rechtliche Grundlagen

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“).

Artikel 66 bis 70 Etikettierung

ANHANG VI (aus Artikel 66 der CTR)

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 „Hauptansprechpartner“ 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 (Verfalltag 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.

Rechtliche Grundlagen

Clinical Trial Regulation

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;

.....

Clinical Trial Regulation

Rechtliche Grundlagen

ZUSÄTZLICHE KENNZEICHNUNG BEREITS ZUGELASSENER PRÜFPRÄPARATE

7. Folgende Angaben sind gemäß Artikel 67 Absatz 2 auf der Primärverpackung und der äußeren Umhüllung aufzuführen:

- a) Name des Hauptansprechpartners;
- b) Kennnummer der klinischen Prüfung, die eine Identifikation der Prüfstelle, des Prüfers, des Sponsors und des Prüfungsteilnehmers erlaubt;
- c) Hinweis „Nur zur Verwendung in klinischen Prüfungen“ oder eine ähnliche Formulierung

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:

Welche Angaben müssen auf dem Etikett gemacht werden für

Fall a: nicht zugelassenes Prüfpräparat

Fall b: zugelassenes Prüfpräparat

Benötige ich hierfür eine Herstellungserlaubnis ?

Zeit: 15min!

Revision: 01 Gültig ab: 22.01.20	Formblatt Herstellungsbetrieb: MLC C13 Glucose 20%/ 50 ml	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: 277/2018801	
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 aufbewahren! 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)

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

Musteretikett:

Tel: 07071/601-723; 729		Projektnummer: 277/2018801	
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 aufbewahren! 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 
Datum/Name/Unterschrift

Genehmigung durch Auftraggeber:

Datum/Name/Unterschrift

Herstellung in der Praxis

Agenda II:

Leben in einem Herstellungsbetrieb nach §13 AMG

- Personal/Räume
- Qualifizierung/Validierung
- Herstellungs-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 (AMWHV §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

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 werde
- 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

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

Schulung

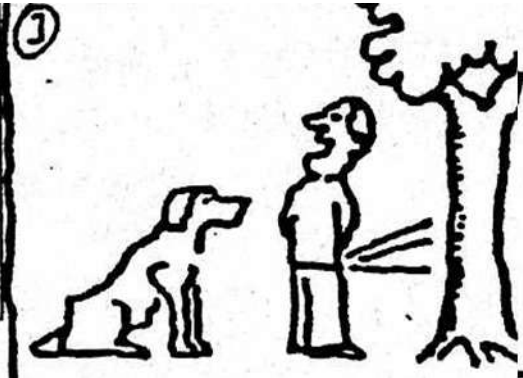
**Fehlverhalten
sofort
ansprechen**



**Erklären
wie es
richtig ist**



**Richtiges
Verhalten
vormachen**



**Manchmal
ist eine
Nachschulung
erforderlich**

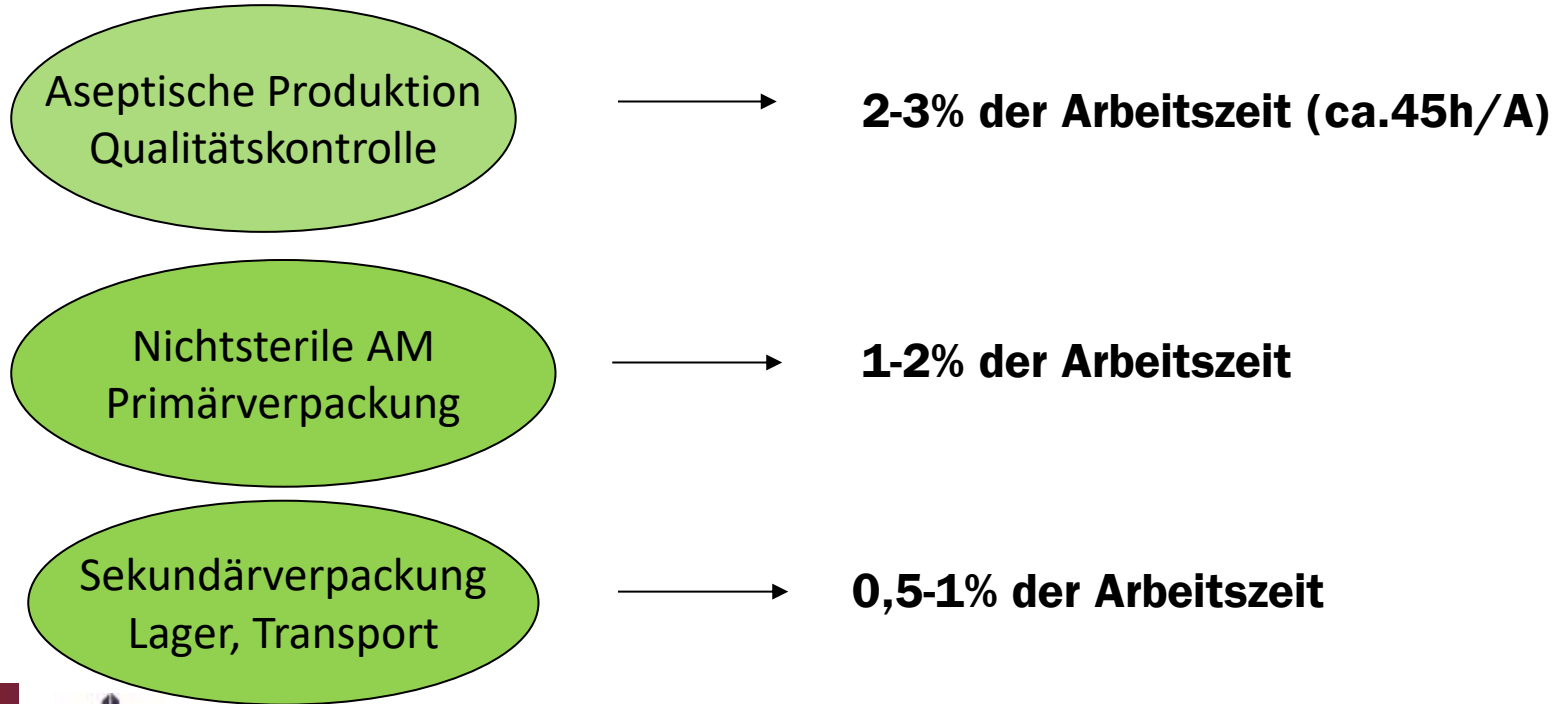


Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

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 Nachweis über interne Schulung	Universitätsklinikum Erlangen
Seite 1 von 1	FB-AS 03.08	Apotheke

Ort:	Apotheke des Universitätsklinikums Erlangen	
Datum	Beginn	Ende

Referent bzw. Schulungsverantwortlicher:	
Thema:	_____
Inhalte:	_____
Ziel der Schulung:	_____

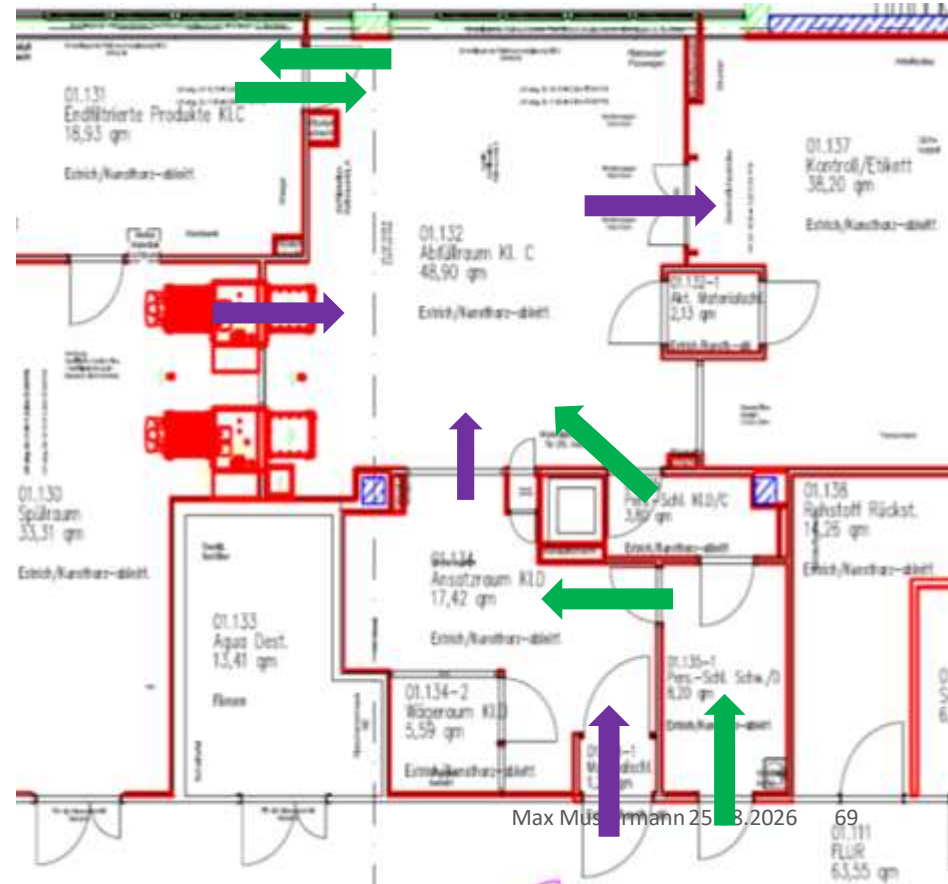
	Name, Vorname	Unterschrift	Schulungserfolg bestätigt:
1			
2			
3			
4			
5			

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/Validierung nach Annex 15 EU GMP LF:

ApoBetrO § 1a: Qualifizierung

ist das Erbringen eines dokumentierten Nachweises,... dass ein spezifischer Ausrüstungsgegenstand oder eine spezifische Umgebungsbedingung für die Herstellung oder Prüfung des Arzneimittels den vorher festgelegten Qualitätsmerkmalen entspricht.

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)

A= Auftretungswahrscheinlichkeit

B= Bedeutung

E= Entdeckungswahrscheinlichkeit

Nr.	Anforderung Prüfpunkt	Potentieller Fehler	Fehlerursache	Fehlerfolge	Massnahmen	Prüfzeitpunkt				Risikoeinstufung nach Umsetzung der Massnahmen				Weitere Maßnahmen erforderlich ja/nein
						Q	D	O	P	A	B	E	RPN	
9.	Ungestörter Programmablauf	Programmablauf wird nicht komplett ausgeführt	Vakuumpumpe 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.

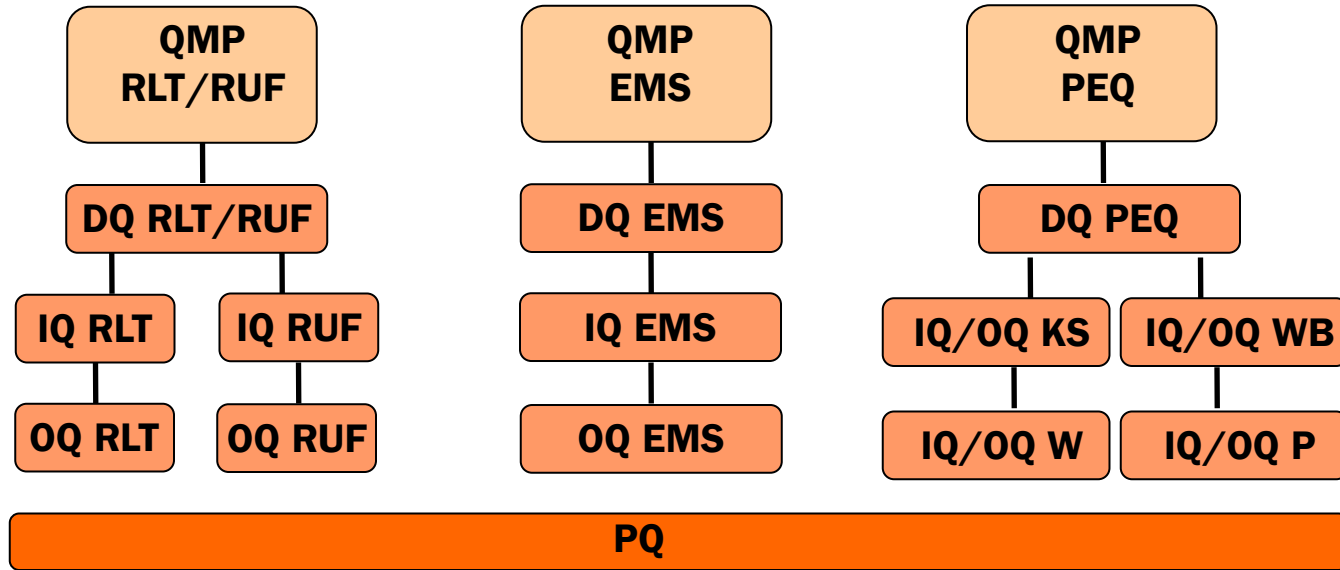
Leistungs Qualifizierung (PQ):

- 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 Umschliessungsfläche
EMS: Elektr. Monitoring-System
PEQ: Prozess-Equipment

WB: Werkbänke
P: Pumpe
KS: Kühlschränke
W: Waagen

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

Reinraumklassen nach GMP-Leitfaden Annex 1

Maximal erlaubte Partikelzahl pro m³

GMP Klasse	Ruhezustand		Betriebszustand	
	≥ 0,5 µm	≥ 5,0 µm	≥ 0,5 µm	≥ 5,0 µm
A	3.520	29	3.520	29
B	3.520	29	352.000	2.930
C	352.000	2.930	3.520.000	29.300
D	3.520.000	29.300	nicht festgelegt	nicht festgelegt

Tabelle nach der neusten EU-Annex 1 Version, veröffentlicht am 25. August 2022.

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

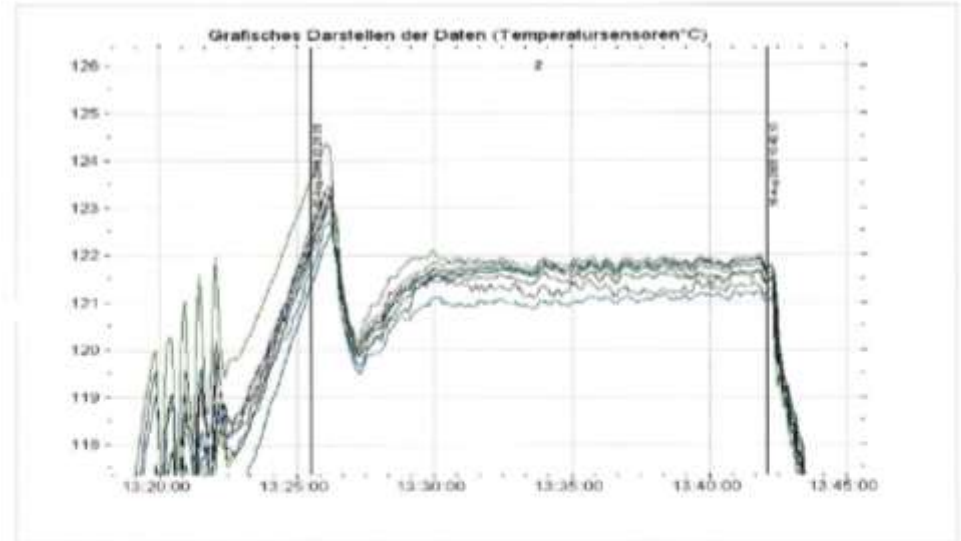
P 01 Beladung: Flaschen (500ml)

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



Herstellung



Personal



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

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 einen 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	Formblatt Validierung Prüfung Partikelkontamination – sichtbare Partikel	Universitätsklinikum Erlangen
Seite 2 von 3	FB A7.08.16	Apotheke



2. Validierung:

Uhrzeit Beginn: _____ Uhrzeit Ende: _____

Testkit:

Die richtige Antwort ist einzukreisen!

50 ml Braunglasflaschen

☐ Inhalt: Magnesiumsulfatlösung 10 %

Flasche Nr.	Partikel (ja/nein)	Bördelfehler (ja/nein)	Glasschaden (ja/nein)	Entspricht? (nur vom AL auszufüllen)
	ja nein	ja nein	ja nein	ja nein
	ja nein	ja nein	ja nein	ja nein
	ja nein	ja nein	ja nein	ja nein
	ja nein	ja nein	ja nein	ja nein
	ja nein	ja nein	ja nein	ja nein
	ja nein	ja nein	ja nein	ja nein
	ja nein	ja nein	ja nein	ja nein
	ja nein	ja nein	ja nein	ja nein
	ja nein	ja nein	ja nein	ja nein

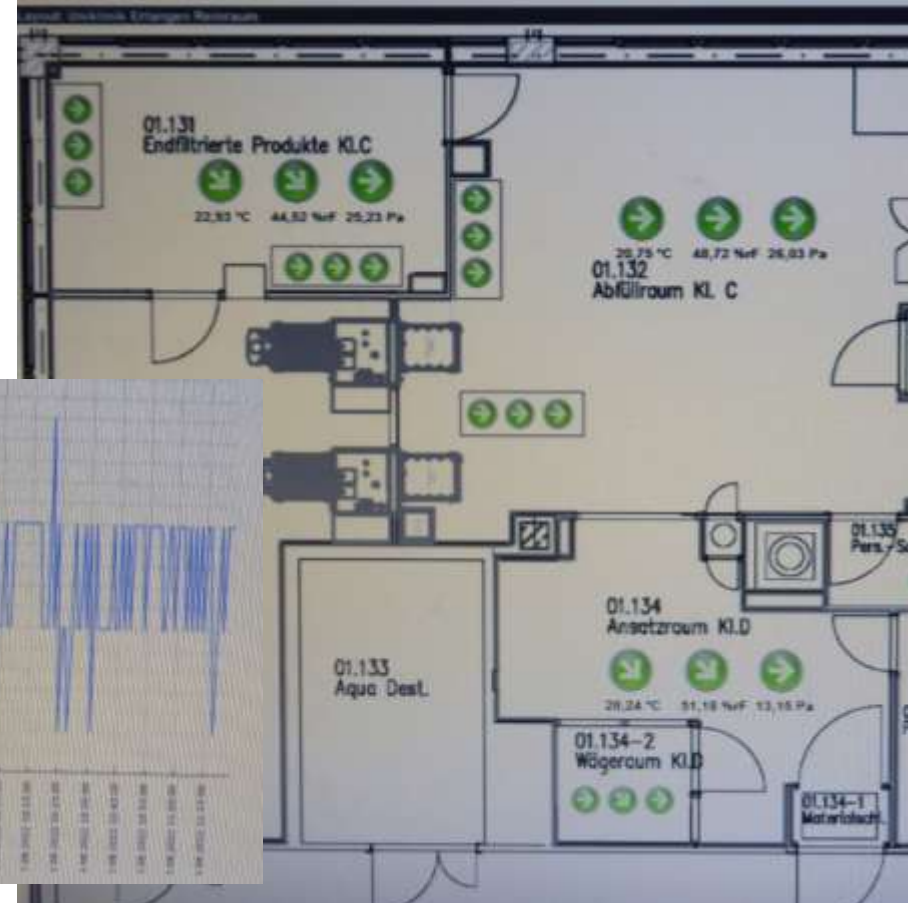
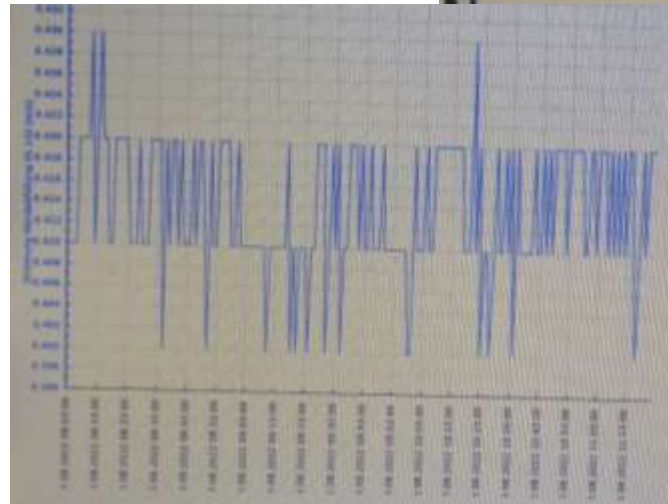
Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

Herstellung in der Praxis

Kontinuierliches Monitoring

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

Quelle: Microsoft Office cliparts



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

Klasse	Empfohlene Grenzwerte für die mikrobiologische Kontamination (a)			
	Luftprobe KBE/m ³	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 ³)	Sedimentation (KBE)	Oberflächen (KBE)	5-Fingerprint (KBE)
	Warngrenze	8	4	4	4
	Aktionsgrenze	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)

Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

Herstellung in der Praxis

Lieferanten-Qualifizierung durch Audits:

Auditmöglichkeiten:

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



Evaluationsbogen Lieferanten Qualifizierung

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!

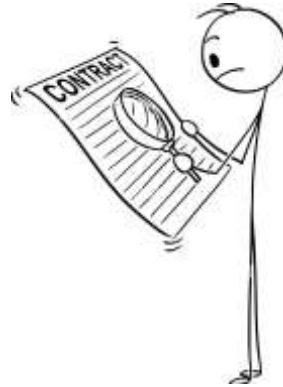
Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

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>

Prüfmedikation:

IMPD Erstellung	☒	☐
Herstellung der Prüfmedikation (Ezrin-Peptide-Lösung; NaCl 0,9%)	☐	☒
Validierung der analytischen und mikrobiologischen Tests	☒	☐
Stabilitätsuntersuchung	☒	☐
Qualitätskontrolle (Identität, Gehalt, Reinheit)	☒	☐
Primärverpackung	☐	☒
Bereitstellung Etiketten gemäß GCP-V	☐	☒
Kennzeichnung	☐	☒
Bereitstellung Verpackungsmaterialien	☐	☒
Sekundärverpackung	☐	☒
Bereitstellung Gebrauchsinformation	☒	☐
Bereitstellung der <u>Randomisierungsliste</u>	☒	☐
Erstellung der Notfallumschläge	☒	☐

Auftraggeber

Auftragnehmer

Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

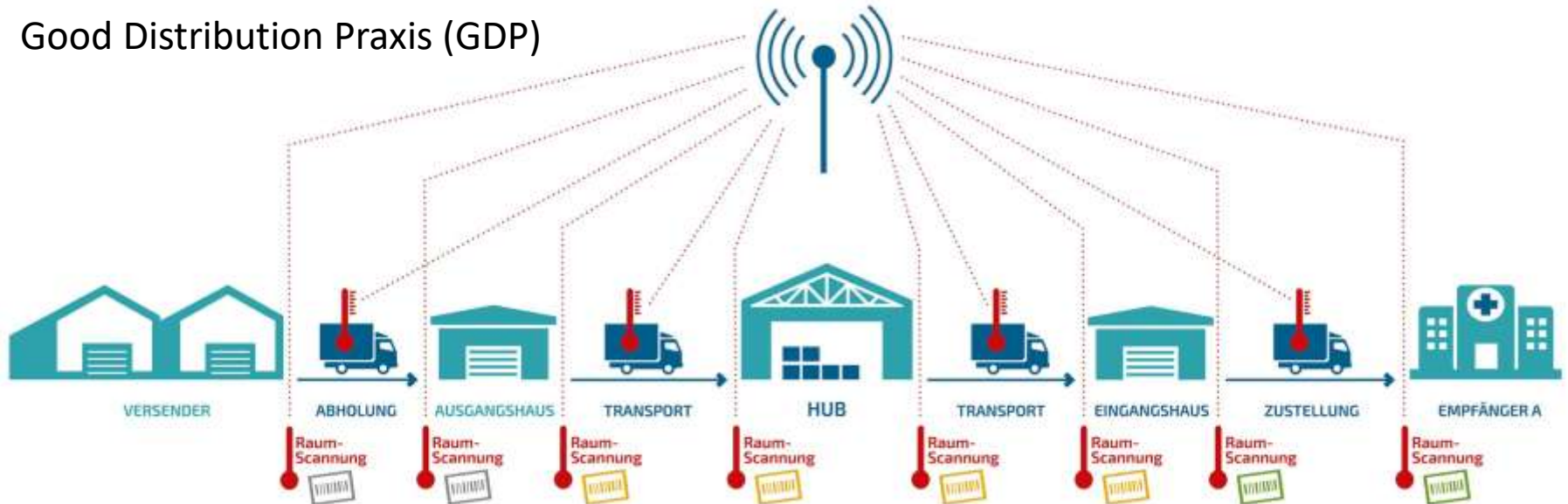
Herstellung in der Praxis



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

Versand:

Good Distribution Praxis (GDP)



Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

Herstellung in der Praxis



Bestätigung der ordnungsgemäßen

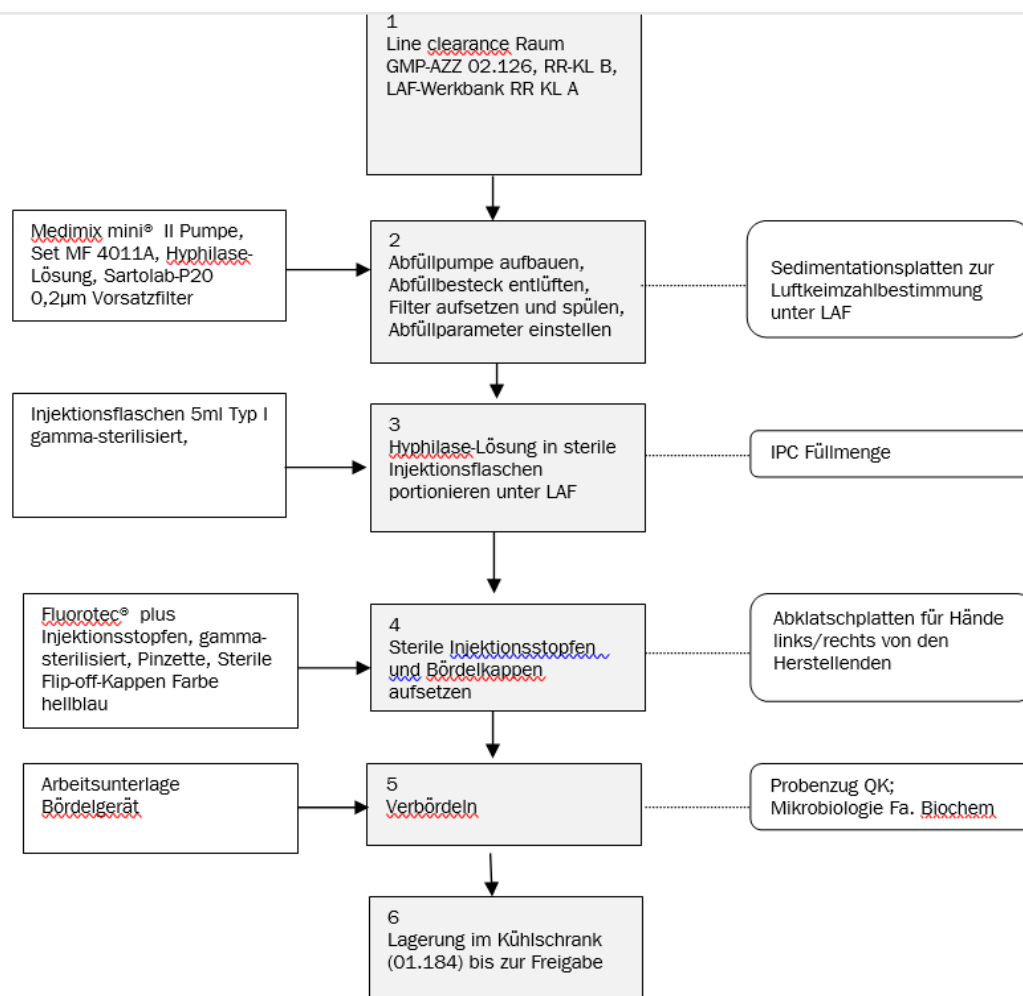
Dokumentation:
Apotheker Qualitätskontrolle _____

Charge:

Leiter der Herstellung _____ Datum/Name/Unterschrift

Datum/Name/Unterschrift

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
	Hyphlase-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 Chirurgienstahl, steril	Braun				
	Einmalkalpelli, steril	Melsungen				
	Medimix min® II Pumpe Nr. G401KC383	IMF	Qualifiziert am: 23.10.2019			
	Bördelmaschine Plümat® ID:	Plümat				

Änderungen zur Stückliste:

Datum/Bearbeiter _____ Kontrolle _____
 Unterschrift Unterschrift

Freigabe Stückliste: _____
 Leiter Herstellung

1. Arbeitsplatzfreigabe (Line Clearance)

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

Raum ist gereinigt gemäß gemäß AA Reinigung der GMP Räume Ebene 02

(Dokum. vorhanden)

☐

Arbeitsplatz:

LAF-Werkbank Nr. _____, RR KL A

Arbeitsplatz ist **frei von Fremdmaterial*** aus vorher durchgeführten 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 durchgeführter Vorgang:

Herstellung Bulkware ☐

Primärverpackung ☐

Sekundärverpackung ☐

sonstiger Vorgang: _____

Datum: _____ Charge: _____

Produkt: _____

Durchgeführt/kontrolliert von: _____ / _____
Namen

Durchgeführt:

bestätigt:

Datum/Unterschrift

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.		
<u>Medimix mini® Pumpe</u> 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
<u>Hyphilase-Beutel mit Abfüllbesteck MF 4011 A</u> <u>konnektieren</u> über <u>LuerLock-Anschluss</u> .		
Per Hand das Abfüllbesteck entlüften		
Sterilen Sartolab-P20 0,2 µm Vorsatzfilter am Ende des Füllschlauches <u>konnektieren</u>		
Abfüllparameter an <u>Medimix-Pumpe</u> 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; werfen		
Abfüllvorgang starten, das befüllte <u>Vial</u> von rechts nach links dem Hersteller 2 übergeben zum Auflegen des Stopfens und der <u>Bördelkappe</u> .		
Mit einer sterilen Pinzette die sterilen Stopfen aufsetzen und festdrücken. Sterile <u>Bördelkappe</u> unter A aufsetzen und das <u>Vial</u> beiseite stellen zum <u>Verbördeln</u> .		
Das <u>Vial</u> in RR KL B auf eine sterile Arbeitsunterlage stellen und <u>verbördeln</u> . IPC Abfüllung: Füllmenge und richtige <u>Verbördelung</u> alle 15 min. durchführen. (siehe IPC)		
Handschuhwechsel 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 <u>Stopfenaufgabe</u> 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 ☐
- Physikalisch-chemisches Prüfprotokoll QK ☐
- Mikrobiologisches Prüfprot. (Steril./Endotx./Asept.) ☐
- CHK IPC Protokoll asept. Abfüllung ☐
- CHK Wägeraum ☐
- CHK Prüfung sichtbare Partikel ☐
- Raummonitoring ELPRO ☐
- Raummonitoring RETEL ☐
- Spülprotokolle Geräte ☐
- Sterilisationsprotokoll Geräte ☐ Endlospapier
- Bestrahlungszertifikat Zscheile&Klinger ☐
- Überwachung Produktionshygiene ☐
- Sonstiges: ☐



Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

Herstellung in der Praxis

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

Zertifizierung der Charge durch QP:

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

 **Freigabe**



Studie: C13 Glucose	Sponsor: 	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 AMWHV 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, 	Date	
Zertifiziert von: 		
Signature Qualified Person (P. Haas)		

Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

Herstellung in der Praxis

Wartungsfirmen:

- Fa. Otto Luft und Klimatechnik (RLT,MSR, Ebene 01)
- Fa. Ritterwand (RUF)
- Fa Elpro (EMS)
- Fa Plümat (Abfüllmaschinen)
- Fa MMM (Autoklav)
- Fa Pall (Filterintegritätstest)
- Belimed (Pharmaspülmaschine)
- Fa Mettler-Toledo (Waagen)
- PPA PACP/Pachner (WFI Anlage)
- Fa Exyte (RLT,MSR, Ebene 02)
- Fa Retel (EMS, Ebene 02)
- Thermo Scientific (HPLC, IR, UV)

Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

Herstellung in der Praxis

Zusammenfassung: Unterschied Chargenherstellung und patientenindividuell

Klinische Prüfpräparate	Patientenindividuelle Parenteralia (z. Bsp: TPN)
meistens universitäre Förderprojekte	KV
umfasst unterschiedliche Herstellungstätigkeiten	Parenteralia
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 Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

Herstellung in der Praxis

Zusammenfassung:

PRO	CONTRA
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 Zyto-/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 Einsatz anderer Berufsgruppen (CTA, Chemiker, Pharmakanten, Arbeiter)	Hoher Aufwand, auf dem „Laufenden“ zu bleiben
Zusätzliches Geschäftsmodell für die Herstellung	Direkte Konkurrenz zum ambulanten Bereich

Herstellung mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG

Herstellung in der Praxis

Take Home Message Teil 2

- Welches europäische Regelwerk gilt für die Herstellung und Import von klinischen Prüfpräparaten?
 CTR 536/14
- Was ist ein MLC?
 Master Label Copy
- Beispiele für eine Qualifizierung und Validierung
 z. Bsp.: HPLC Qualifizierung /Personal-Validierung sichtbare Partikel
- Pro und Contra Herstellungsbetrieb