21 Erläuterungen zu den Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel

Dieses Kapitel dient zur Information

21.1 Erläuterungen zu den Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel in kleinen Mengen . . . 183

21.1.A Einführung . . . 185

21.1.B Begriffsbestimmungen . . . 185

21.1.1 Qualitätssicherungssystem . . . 186

21.1.2 Personal . . . 187

21.1.3 Räumlichkeiten und Ausrüstung . . . 188

21.1.4 Dokumentation . . . 189

21.1.5 Produktion . . . 191

21.1.6 Qualitätskontrolle . . . 192

21.1.7 Herstellung im Lohnauftrag . . . 193

21.1.8 Beanstandungen und Produktrückruf . . . 194

21.1.9 Selbstinspektion . . . 194

21.1.10 Muster-Hygieneplan für eine nicht sterile Herstellung (Anhang 1 zu den Erläuterungen GMP-Regeln kleine Mengen) . . . 195

21.1.11 Muster eines Fertigungs- und Verpackungsprotokolls (Anhang 2 zu den Erläuterungen GMP-Regeln kleine Mengen) . . . 197

12/21.01.00

21.1 Erläuterungen zu den Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel in kleinen Mengen

Abkürzungen

AMBV	Verordnung über Bewilligungen im Arzneimittelbereich (Arzneimittel-Bewilligungsverordnung), SR 812.212.1
EDQM	European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare
EU	Europäische Union
GMP	Good Manufacturing Practice
HMG	Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte (Heilmittelgesetz), SR 812.21
Ph. Eur.	Pharmacopoea Europaea
Ph. Helv.	Pharmacopoea Helvetica
PhaV	Verordnung über die Pharmakopöe (Pharmakopöeverordnung), SR 812.211
VAM	Verordnung über die Arzneimittel (Arzneimittel verordnung), SR 812.212.21
PIC/S	Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme

Umfeld und Erarbeitung der Regeln

Für die Herstellung zulassungspflichtiger Arzneimittel gelten die in der Arzneimittel-Bewilligungsverordnung (AMBV; SR 812.212.1) verankerten und industriell ausgerichteten Regeln einer Guten Herstellungspraxis (GMP) der Pharmaceutical Inspection Convention und des Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme (PIC/S) oder der Europäischen Union (EU).

Für die Herstellung der von der Zulassungspflicht befreiten und unter dem Sammelbegriff Formula-Arzneimittel zusammengefassten Arzneimittel nach Art. 9 Abs. 2 Bst. a HMG, Art. 9 Abs. 2 Bst. b HMG, Art. 9 Abs. 2 Bst. c HMG oder Art. 9 Abs. 2 Bst. c^{bis} HMG (siehe «20.1.B Begriffsbestimmungen), gab es zum Zeitpunkt der Erarbeitung der «Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel in kleinen Mengen» der Ph. Helv. keine anerkannten GMP-Regeln.

Mit den vorliegenden Regeln wurde diese Lücke geschlossen und den Vollzugsbehörden ein verbindliches Referenzwerk zur Verfügung gestellt.

Während die Anforderungen an zulassungspflichtige Arzneimittel in der AMBV festgelegt sind, werden die Anforderungen an die Herstellung nicht zulassungspflichtiger Formula-Arzneimittel in der Ph. Helv. beschrieben. Die Pharmakopöe ist gemäss Art. 8 HMG generell, d.h. sowohl für zulassungspflichtige Arzneimittel als auch für von der Zulassung befreite Formula-Arzneimittel anzuwenden und enthält nach Art. 1 Abs. 2 der Pharmakopöeverordnung (PhaV) auch Vorschriften über die Herstellung von Arzneimitteln. Neben den Regeln der guten Herstellungspraxis sind auch die anwendbaren einschlägigen Regelungen ausserhalb des Heilmittelrechts zu beachten, wie beispielsweise Berufsausübungs- oder Arbeitnehmerschutzvorschriften.

Bei der Erarbeitung der vorliegenden Regeln wurde ganz besonders darauf geachtet, die Verhältnismässigkeit der GMP-Auflagen für die vor allem betroffenen Offizinapotheker, Spitalapotheker und Drogisten zu wahren, ohne den Gesundheitsschutz der Bevölkerung zu missachten.

Prinzipiell wurde hierzu von einem einheitlichen Qualitätsstandard für industriell sowie in kleinen Mengen hergestellte Arzneimittel ausgegangen. Vor dem Hintergrund der meist direkt durch die fachtechnisch verantwortliche Person selbst durchgeführten oder zumindest durch sie überwachten Herstellung wurde dem herstellenden Betrieb ein Höchstmass an Eigenverantwortung übertragen.

Die vorliegenden «Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel in kleinen Mengen» sind gleich aufgebaut wie der GMP-Leitfaden der PIC/S beziehungsweise der EU. Sie erlauben dadurch, auf einfache Weise Quervergleiche vorzunehmen.

Entsprechend dem GMP-Leitfaden der PIC/S beziehungsweise der EU gliedern sich die Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel in kleinen Mengen in die folgenden 9 Hauptkapitel:

20.1.1 Qualitätssicherungssystem

20.1.2 Personal

20.1.3 Räumlichkeiten und Ausrüstung

20.1.4 Dokumentation

20.1.5 Produktion

20.1.6 Qualitätskontrolle

20.1.7 Herstellung im Lohnauftrag

20.1.8 Beanstandung

20.1.9 Selbstinspektion

Jedes der Kapitel von 20.1.1 bis 20.1.9 enthält einleitend jeweils grundsätzliche Überlegungen, welche die zugrunde liegende Philosophie der Guten Herstellungspraxis wiedergeben, bevor anschliessend in Unterkapiteln die konkreten Anforderungen aufgeführt sind, die ein Betrieb für die Herstellung von Formula-Arzneimitteln zu erfüllen hat. Entsprechend ihrer Bedeutung für diese Art der Herstellung sind die Kapitel mehr oder weniger umfangreich.

Entscheidend ist, dass die Regeln für zwei Arten der Herstellung gelten, einerseits für die Ad-hoc-Herstellung, anderseits für die defekturmässige Herstellung. Die Regeln sind somit an die Art (Ad-hoc- und defekturmässige Herstellung) und nicht an den Ort der Herstellung gebunden. Trotzdem wird die Ad-hoc-Herstellung von Arzneimitteln nach Art. 9 Abs. 2 Bst. a HMG primär in der Offizin oder Spitalapotheke anzusiedeln sein, die defekturmässige Herstellung wird vorwiegend in der Offizin, der Spitalapotheke und der Drogerie stattfinden. Die Herstellung kann jedoch auch grundsätzlich in anderen Betrieben erfolgen, die zur Herstellung von Formula-Arzneimitteln berechtigt sind.

Wer ad hoc herstellt, darf insbesondere bei der Dokumentation erleichterte Auflagen in Anspruch nehmen. Dies betrifft insbesondere Spezifikationen, Fertigungs- und Verpackungsvorschriften sowie Fertigungs-, Verpackungs- und Prüfprotokolle (siehe entsprechende Ausführungen im Kapitel 21.1.4 dieser Erläuterungen).

Um klar zu stellen, dass es sich bei den vorliegenden Regeln um verbindliche Forderungen handelt, wird die «muss-Formulierung» gewählt und nicht wie bei den Leitfäden der PIC/S und der EU die «sollte-Formulierung».

Zum Vergleich: Im GMP-Leitfaden der PIC/S beziehungsweise der EU wird die «muss-Formulierung» für die Grundsätze der ein-

zelnen Kapitel verwendet. Für die nachfolgenden, detaillierteren Empfehlungen wird die «sollte-Formulierung» gewählt, um aufzuzeigen, dass diese Empfehlungen möglicherweise im konkreten Fall nicht anwendbar sind oder durch andere Methoden ersetzt werden können, sofern diese mindestens das Qualitätsniveau der empfohlenen Methode aufweisen. Hierzu gilt jedoch zu bemerken, dass die Empfehlungen des GMP-Leitfadens der PIC/S beziehungsweise der EU einen grösseren Detaillierungsgrad aufweisen als die «Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel in kleinen Mengen» der Ph. Helv.

Die vorliegenden Erläuterungen dienen der Orientierung und sind als Hilfestellung für den Anwender oder die Anwenderin gedacht.

Eine erste, im September 2002 publizierte Fassung der «Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel in kleinen Mengen» wurden von einer «Arbeitsgruppe GMP» der Eidgenössischen Pharmakopöekommission unter Leitung von Dr. V. Eckert, dem Präsidenten dieser Kommission bis 31.12.2000, erarbeitet. Der Arbeitsgruppe gehörten an: Dr. V. Eckert (Vorsitz), Mme A.-S. Fontannaz, Dr. T. Gosdschan, Dr. A. Kropf, Herr Chr. Meier, Dr. Chr. Repond, Frau Dr. R. Sievers-Frey, Frau S. Weber Brunner, Dr. E. Schläfli (wissenschaftlicher Sekretär, Protokoll).

Nach einer zweijährigen Probephase wurden die Regeln aufgrund der gesammelten Erfahrungen überarbeitet und am 21. April 2005 von der Schweizerischen Pharmakopöekommission zwecks Aufnahme in die Ph. Helv. verabschiedet. Ihre Inkraftsetzung erfolgte am 1. Juli 2005 im Supplement 9.4 der Ph. Helv. Der Arbeitsgruppe gehörten an: Dr. U. Salzmann (Vorsitz), Dr. St. Deuster, Herr J. Frutig, Dr. T. Gosdschan, Dr. A. Kropf, Herr Chr. Meier, Dr. J.-B. Montandon, Dr. Chr. Repond, Herr M. Sonderegger, Dr. S. Steiner und Dr. E. Schläfli (wissenschaftlicher Sekretär, Protokoll).

Mit Inkraftsetzung der 10. Ausgabe der Ph. Helv. am 1. Juli 2006 wurden die grundsätzlichen Anforderungen der «Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel in kleinen Mengen» durch einen Anhang mit spezifischen Regeln zur Herstellung von Zytostatika in kleinen Mengen und entsprechende Erläuterungen ergänzt (Kapitel 20.2. und 21.2).

Am 1. April 2008 hat die PIC/S mit dem «Guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments» (PIC/S-Dokument PE 010) die ersten internationalen Empfehlungen zur Herstellung von Arzneimitteln in kleinen Mengen herausgegeben. Bei der Erarbeitung dieser Empfehlungen flossen Inhalte der Regeln der Ph. Helv. massgeblich ein.

Am 19. Januar 2011 hat das Ministerkomitee des Europarats den Mitgliedstaaten in der «Resolution CM/ResAP(2011)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients» empfohlen, gesetzliche Grundlagen zu erlassen, nach welchen die betreffenden Arzneimittel gemäss den Good Preparation Practices der PIC/S (PIC/S Guide PE 010) oder nach vergleichbaren nationalen Regeln herzustellen sind.

Auf Empfehlung der Schweizerischen Pharmakopöekommission und gestützt auf die genannte Resolution hat Swissmedic die Arbeitsgruppe «GMP kleine Mengen» eingesetzt und beauftragt, einen Abgleich der vorliegenden Regeln mit den Empfehlungen der PIC/S vorzunehmen.

Der Arbeitsgruppe gehörten an: Dr. T. Gosdschan (Vorsitz), Herr M. Breitenmoser, Dr. St. Deuster, Dr. A. Kropf, Dr. Th. Meister, Dr. J.-B. Montandon, Dr. M.-P. Müller, Dr. Chr. Repond, Dr. F. Sadeghipour, Dr. S. Steiner und Herr A. Ullius sowie Dr. E. Schläfli und Frau P. Scognamiglio (wissenschaftliches Sekretariat, Protokoll).

Bei der Überarbeitung wurden die bisher beschriebenen Minimalforderungen der Ph. Helv. grundsätzlich beibehalten, aber – wo erforderlich und sinnvoll – durch Elemente aus dem PIC/S Guide PE 010 ergänzt. Gleichzeitig flossen auch Erfahrungen aus der praktischen Anwendung der 2005 in Kraft gesetzten Regeln der Ph. Helv. ein.

Im Rahmen der Revision wurden Elemente des Risikomanagements in den Regeltext aufgenommen, wie zum Beispiel die Definition des Begriffs Risikobeurteilung (Kapitel 20.1.B), die Beschreibung des Prinzips der Risikobeurteilung (Kapitel 20.1.1.5) sowie umfassende Erläuterungen zur praktischen Durchführung einer Risikobeurteilung (Kapitel 21.1.1). Des weiteren wurde der Eignungsnachweis mit der Risikoprüfung nach Anhang 1b der AMBV verknüpft, die ebenfalls aus der genannten Resolution des Europarats resultierte (Kapitel 20.1.5.4).

In verschiedene Kapiteln wurde der Regelinhalt klargestellt und/oder präzisiert, beispielsweise zur Auslegung von Räumlichkeiten und Ausrüstung (Kapitel 20.1.3.2 und 20.1.3.7), zur Überwachung von Umgebungsbedingungen (Kapitel 20.1.3.2 und 20.1.4.9), zur Vermeidung des Kontaminationsrisikos (Kapitel 20.1.3.3), zur Verwendung von Fertigprodukten als Ausgangsstoffe (Kapitel 20.1.6.4), zur Herstellung im Lohnauftrag (Kapitel 20.1.7) oder zur Handhabung von Qualitätsproblemen (Kapitel 20.1.8.2).

12/21.01.A

21.1.A Einführung

21.1.A.1 Zweck

Mit dem vorliegenden Text werden der Herstellung in kleinen Mengen angemessene und verhältnismässige Regeln der Guten Herstellungspraxis geschaffen, welche die erforderliche Arzneimittelqualität sicherstellen und somit den Gesundheitsschutz der Bevölkerung gewährleisten.

Die Regeln beinhalten risikobasierte abgestufte Auflagen für die Ad-hoc-Herstellung und für die defekturmässige Herstellung von Formula-Arzneimitteln.

21.1.A.2 Geltungsbereich

Die «Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel in kleinen Mengen» gelten für «Arzneimittel nach Art. 9 Abs. 2 Bst. a HMG», «Arzneimittel nach Art. 9 Abs. 2 Bst. b HMG», «Arzneimittel nach Art. 9 Abs. 2 Bst. c HMG» und «Arzneimittel nach Art. 9 Abs. 2 Bst. c^{bis} HMG», die nicht der Zulassungspflicht durch Swissmedic, das Schweizerische Heilmittelinstitut, unterstehen und heilmittelrechtlich unter dem Sammelbegriff Formula-Arzneimittel zusammengefasst werden. Sie gelten auch für die betreffenden, nach Art. 9 Abs. 2^{bis} HMG im Lohnauftrag hergestellten Arzneimittel.

Die Herstellung solcher Arzneimittel kann in Spitalapotheken, öffentlichen Apotheken, Drogerien oder anderen hierzu berechtigten Betrieben erfolgen.

Von der Herstellung abzugrenzen ist die Applikationsvorbereitung, einschliesslich die als Rekonstitution bezeichnete Applikationsvorbereitung zugelassener Arzneimittel. Die Applikationsvorbereitung liegt ausserhalb des Geltungsbereichs der Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel in kleinen Mengen. Das gilt selbst dann, wenn in einer Fachinformation für die Applikationsvorbereitung die Einhaltung aseptischer Bedingungen gefordert werden sollte, und sich die im Steril-Anhang beschriebenen Massnahmen zur Einhaltung aseptischer Bedingungen eignen würden.

Dennoch sind im Sinne von Art. 3 HMG auch bei der Applikationsvorbereitung alle Massnahmen zu treffen, die erforderlich sind, um die Gesundheit von Mensch und Tier nicht zu gefährden. Für die Rekonstitution von Parenteralia stehen mit der Europaratsresolution CM/Res(2016)2 internationale Empfehlungen zur Verfügung (abrufbar unter https://www.edqm.eu/).

12/21.01.B

21.1.B Begriffsbestimmungen

Die Begriffsbestimmung für **Herstellung** ist angelehnt an die Definition im HMG, wonach *Herstellen* sämtliche Arbeitsgänge der Heilmittelproduktion umfasst. Als Endergebnis einer Herstellung liegt das Arzneimittel in einer abgabefertigen Form vor.

Die **Ad-hoc-Herstellung** zeichnet sich dadurch aus, dass eine Therapieanweisung für einen einzelnen Patienten die Herstellung des Arzneimittels auslöst und dass das hergestellte Arzneimittel unmittelbar, das heisst direkt nach der Herstellung und ohne weitere Lagerung abgegeben wird. Mögliche Therapieanweisungen sind ein ärztliches Rezept oder eine Empfehlung eines anerkannten Therapeuten oder eine Empfehlung der Abgabestelle selbst, die sich aus einem Beratungsgespräch ergibt. Hierbei sind die gesetzlichen Bestimmungen zur Zulassungspflicht und zur Abgabeberechtigung sowie weiterführende kantonale Gesetzgebungen zu beachten.

Die **defekturmässige Herstellung** zeichnet sich im Gegensatz zur Ad-hoc-Herstellung durch einen häufigeren Gebrauch der betreffenden Arzneimittel und eine dementsprechende Standardisierung aus. Ein defekturmässig hergestelltes Arzneimittel wird im Voraus gefertigt und gelagert, ohne dass zu diesem Zeitpunkt der künftige Patient oder das Tier, für welchen oder welches das Arzneimittel bestimmt ist, bekannt sein muss. Gegebenenfalls erfolgt neben der patientenspezifischen Kennzeichnung auch die Abfüllung erst unmittelbar vor der Abgabe.

Die defekturmässige Herstellung ist somit zwischen der Ad-hoc-Herstellung und der serienmässigen, industriellen Herstellung im grossen Massstab angesiedelt. Da ein defekturmässig hergestelltes Arzneimittel über eine bestimmte Zeit gelagert und für mehrere Patienten oder Tiere bestimmt ist, unterliegt es im Vergleich zu ad hoc hergestellten Arzneimitteln erhöhten qualitätssichernden Auflagen.

Falls ein Arzneimittel nach der Herstellung und nach erfolgter Freigabe in einer nicht anwendungsfähigen Form vorliegt, sind Schritte zur **Applikationsvorbereitung** erforderlich. Diese schliessen an die Herstellung an und sind deshalb von der Herstellung abzugrenzen. Bei zugelassenen Arzneimitteln erfolgen entsprechende Schritte gemäss der Fach- oder Patienteninformation und werden als **Rekonstitution** bezeichnet. Da der Begriff Rekonstitution im internationalen Gebrauch nur auf zugelassene Arzneimittel anwendbar ist, werden die Begriffe Applikationsvorbereitung (als allgemeiner Begriff) und Rekonstitution (für die Applikationsvorbereitung zugelassener Arzneimittel) unterschieden. Die Applikationsvorbereitung kann sowohl einfache Tätigkeiten wie das Auflösen, Dispergieren oder Verdünnen, als auch anspruchsvolle Tätigkeiten wie die aseptische Vorbereitung eines sterilen Arzneimittels oder die Markierung eines Radiopharmazeutikums beinhalten.

In den vorliegenden Regeln wird der Begriff **Fertigung** verwendet. Der Begriff wird im GMP-Leitfaden der PIC/S beziehungsweise der EU bisher nicht verwendet. Er wurde hier eingeführt, um eine einfachere getrennte Beschreibung der dokumentierten Anforderungen für den galenischen Teil der Produktion und für die Verpackung zu ermöglichen.

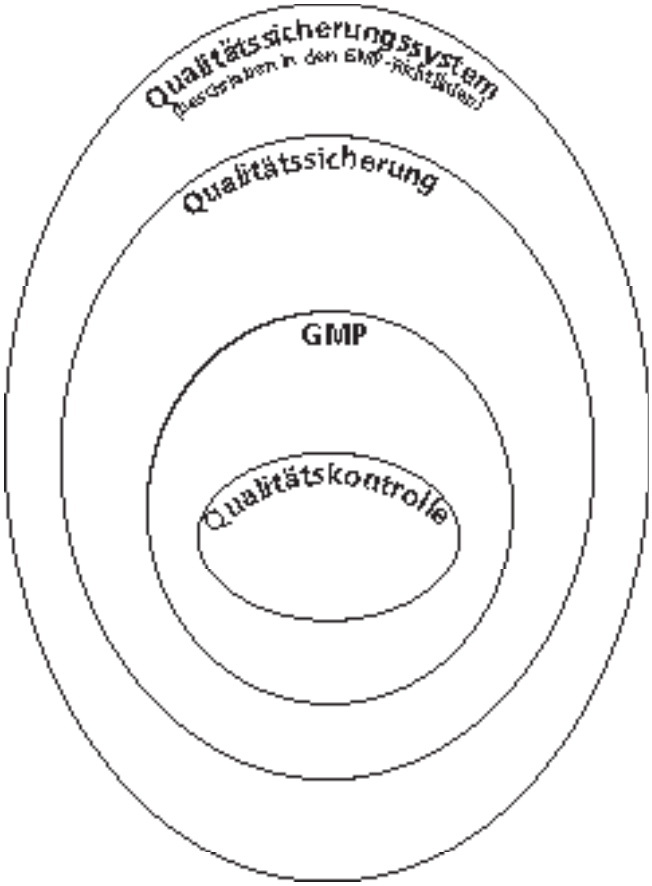
~~Davon zu unterscheiden ist der Begriff der **Rekonstitution,** das heisst die Vorbereitung gemäss Fachinformation zur Anwendung am Patienten. Dabei erfolgt jede Tätigkeit (zum Beispiel Lagerung, Verarbeitung, Verpackung) auf der Basis konkreter Anweisungen in der Fachinformation, die von Swissmedic überprüft und genehmigt wurde. Darüber hinausgehende Tätigkeiten gelten als Herstellung. Die Rekonstitution unterliegt nicht dem~~

~~Geltungsbereich der vorliegenden Regeln, jedoch sind im Sinne von Art. 3 HMG auch bei der Rekonstitution alle Massnahmen zu treffen, die erforderlich sind, um die Gesundheit von Mensch und Tier nicht zu gefährden.~~

Die Definition des Begriffs **Risikobeurteilung** lehnt sich an die Definition in der ICH Guideline Q9 (Quality Risk Management) bzw. des GMP-Leitfadens der PIC/S beziehungsweise der EU an. Weitere Ausführungen sind in den Erläuterungen zum Kapitel Qualitätssicherungssystem aufgeführt.

12/21.01.01

21.1.1 Qualitätssicherungssystem



Das Qualitätssicherungssystem beinhaltet im Einklang mit den Regeln der Guten Herstellungspraxis stehende Massnahmen, welche die erforderliche Qualität für ein in kleinen Mengen hergestelltes Arzneimittel sicherstellen. Es kann – insbesondere bei kleinen Betrieben und einfachen Abläufen – durchaus schlank und pragmatisch gehalten werden. Wesentliche Elemente sind die klare Regelung von Abläufen und die dokumentierte Durchführung. Hierzu gehören insbesondere das Vorhandensein von:

— Stellen- beziehungsweise Funktionsbeschrieben (inklusive Regelung von Verantwortlichkeiten)

— Vorschriften zu allgemeinen Abläufen (zum Beispiel Hygiene; Schulung; Bedienung, Reinigung und Unterhalt von Apparaten; Eingangskontrollen; Beurteilung und Freigabe von hergestellten Arzneimitteln)

— Präparate- und/oder präparategruppenspezifische Vorschriften hinsichtlich Herstellung und Prüfung (dies können auch – insbesondere bei der Ad-hoc-Herstellung – einfachste, nicht zerstörende Prüfungen wie Wägungen oder Sichtkontrollen sein)

— Nachweisdokumente (zum Beispiel Schulungsunterlagen, Protokollblätter)

Entsprechende Vorschriften und Nachweisdokumente sind in klarer und praxisorientierter Art und Weise zu erstellen, geordnet, übersichtlich und einfach wiederauffindbar aufzubewahren. Es sollte stets auch klar ersichtlich sein, welche Vorschriften aktuell gelten und welche ausser Kraft gesetzt wurden. Geltende Vorgaben sind bei allen Betroffenen zu schulen.

Vorschriften sorgen nicht zuletzt dafür, dass bei der Ausführung von Herstellungstätigkeiten nichts vergessen wird. Die Dokumentation von durchgeführten Tätigkeiten erlaubt nicht nur die sichere Durchführung von Tätigkeiten, sondern auch eine nachträgliche Beurteilung allfälliger Probleme, die mit einem hergestellten Arzneimittel auftreten können. Beim Auftreten von Problemen dient sie nicht zuletzt auch der Herstellerin oder dem Hersteller als entlastender Beleg, dass die Sorgfaltspflichten im Rahmen der Herstellung eingehalten wurden.

Die Basis für ein Funktionieren eines Qualitätssicherungssystems ist das Verständnis der gesamten Belegschaft, dass qualitätssichernde Massnahmen keine administrative Schikane darstellen, sondern der Sicherstellung der Arzneimittelqualität im Dienste der Patientensicherheit dienen.

Das Funktionieren eines Qualitätssicherungssystems soll in Selbstinspektionen regelmässig intern überprüft werden.

Die Qualitätskontrolle stellt einen Teil der Guten Herstellungspraxis dar. Mit der Qualitätskontrolle stellt der Herstellungsbetrieb sicher, dass vorgesehene Prüfungen durchgeführt, Ausgangsstoffe, Verpackungsmaterialien, Zwischen- und Fertigprodukte gemessen an den Vorgaben qualitativ einwandfrei und freigegeben worden sind.

Risikobeurteilungen

Das übergeordnete Ziel der Qualitätssicherung ist es, die erforderliche Produktqualität zuverlässig zu gewährleisten. Deshalb muss sichergestellt sein, dass potentielle Gefahren erkannt werden und dass das Risiko, das sich aus einer potentiellen Gefahr ergibt, produktspezifisch beurteilt wird. Auf Basis der durchgeführten Risikobeurteilung wird entschieden, ob Massnahmen zu treffen sind, die das erkannte Risiko so weit reduzieren, dass das verbleibende Risiko (Restrisiko) akzeptiert werden kann, gegebenenfalls mit begleitenden Kommunikationsmassnahmen (z.B. Abgabe einer Patienteninformation, die auf Nebenwirkungen hinweist oder Anbringen einer Beschriftung, die darauf hinweist, dass sich eine Emulsion, die sich beim Lagern in zwei Phasen trennt, vor Gebrauch aufgeschüttelt werden muss).

Das Kennen potentieller Gefahren für die Produktqualität, die Beurteilung des Risikos, das sich für ein bestimmtes Produkt aus einer potentiellen Gefahr ergibt, und die Definition geeigneter Massnahmen zur Risikoreduktion bedingen fundierte Fachkenntnisse und müssen deshalb von einer Person mit entsprechenden fachlichen Kenntnissen und Erfahrungen vorgenommen werden.

Der Umfang von Risikobeurteilungen kann unterschiedlich sein und von einer ad hoc durchgeführten, nicht dokumentierten Situationsbeurteilung bis zu einer systematischen Erhebung reichen, beispielsweise einer für bestimmte Darreichungsformen durchgeführten Erhebung, die zur Festlegung eines Qualifizierungs- und Validierungskonzepts dient.

Das Prinzip der Risikobeurteilung kann universell angewendet werden (im Arzneimittelbereich zum Beispiel auch bei der Beurteilung von Risiken für Personal, das gesundheitsgefährdende Substanzen handhabt). Die vorliegenden Erläuterungen beschränken sich auf die Betrachtung von potentiellen Gefahren, die sich bei der Herstellung eines Arzneimittels für dessen Qualität ergeben können und aus denen potentielle Gefahren für die mit dem betreffenden Arzneimittel behandelten Patientinnen und Patienten resultieren können.

Das Risiko, das sich aus den potentiellen Gefahren für ein bestimmtes Produkt ergibt, wird anhand der folgenden drei Faktoren ermittelt:

a. Der Eintrittswahrscheinlichkeit eines möglichen Schadensereignisses

   Fragestellung: Wie häufig könnte das Schadensereignis eintreten?

b. Den Konsequenzen eines möglichen Schadensereignisses (Gesundheitsrisiko)

   Fragestellung: Wie gross wären die Auswirkungen, z.B. auf die Gesundheit eines Patienten, wenn das Schadensereignis eintritt?

c. Der Wahrscheinlichkeit, mögliche Schadensereignisse zu entdecken

   Fragestellung: Könnte das Schadensereignis erkannt werden, bevor dessen Auswirkungen zum Tragen kommen?

Beispiele für zu identifizierende Risiken:

— Falsche Einwaagen (Risiko für Fehldosierungen)

— Verwechslung von Ausgangsstoffen (Risiko von unerwarteten und unerwünschten Wirkungen bzw. Nebenwirkungen)

— Zu geringe Konzentration eines nicht gelösten Wirkstoffs (Risiko für fehlerhafte Dosierung)

— Hohe Anfälligkeit für Keimwachstum (Risiko für Keimwachstum)

— Lagerung oder Anwendung über längere Zeit (Risiko für chemische Zersetzung oder Keimwachstum)

— Art der Infrastruktur/Räume, in der/denen ein Produkt hergestellt wird (Kontaminationsrisiko im Falle von nicht kontrollierter Arbeitsumgebung)

— Schlechte Arbeitstechnik (Risiko für Verwechslungen oder Kontamination)

— Herstellungsmengen (Risiko, die Gesundheit einer grösseren Anzahl von Patienten aufgrund verbreiteter Anwendung zu schädigen)

— Art des hergestellten Produkts und Applikationsweg, zum Beispiel Sterilpräparate zur intravenösen Anwendung (Risiko systemischer Auswirkungen von mikrobiologischen Kontaminationen)

— Fehlende Kontrollmechanismen, zum Beispiel fehlende Überwachung, Inprozess- und Endkontrollen (Risiko, Fehler oder Mängel nicht zu entdecken)

Weitere Informationen zur Durchführung von Risikobeurteilungen sind in der ICH Guideline Q9 (Quality Risk Management) bzw. im Part III des GMP-Leitfadens (PIC/S-Dokument PE 009) zu finden.

Im Kapitel «Qualitätssicherungssystem» der vorliegenden Regeln wird das Prinzip der Risikobeurteilungen festgehalten. Praktische Bedeutung erlangen Risikobeurteilungen beispielsweise bei der Nutzung bzw. Anordnung und Ausgestaltung von Räumlichkeiten zur Herstellung von Produkten, die ein Gesundheitsrisiko darstellen können (vgl. Kapitel 20.1.3.3), beim Festlegen des Umfangs des Eignungsnachweises von Anlagen, Räumen, Ausrüstungsgegenständen oder Verfahren (vgl. Kapitel 20.1.5.4 Eignungsnachweis), bei der Umarbeitung oder Wiederverwertung von nicht spezifikationskonformen Produkten (vgl. Kapitel 20.1.5.9) oder bei der Festlegung des analytischen Prüfumfangs (vgl. Kapitel 20.1.6.2).

12/21.01.02

21.1.2 Personal

Qualifiziertes Personal entwickelt das Qualitätssicherungssystem und erhält es aufrecht. Wichtigste Voraussetzungen für den Einsatz des Personals sind die berufliche Qualifikation, die Berufserfahrung, das Vertrautsein mit den durchzuführenden Prozessen und mit dem Qualitätssicherungssystem sowie die kontinuierliche Fortbildung.

An der Spitze des qualifizierten Personals steht die fachtechnisch verantwortliche Person, wie sie in den Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel in kleinen Mengen durchgehend bezeichnet ist. In einem zur Ad-hoc- und defekturmässigen Herstellung von Arzneimitteln berechtigten Betrieb trägt die fachtechnisch verantwortliche Person gesamthaft die Verantwortung für die «Gute Herstellungspraxis». Die fachtechnisch verantwortliche Person hat die Möglichkeit, Tätigkeiten an Personen mit entsprechender Qualifikation zu delegieren. Die Verantwortlichkeiten müssen im Pflichtenheft festgeschrieben sein.

Bei der Freigabe eines Formula-Arzneimittels gilt es, die kantonalen Anforderungen und Abgabekompetenzen zu beachten. Die Freigabeverantwortung darf deshalb generell nur bei der fachtechnisch verantwortlichen Person liegen oder einer von ihr beauftragten Person mit einer im betreffenden Kanton gültigen Berufsausübungsbewilligung.

Im Falle einer Delegation von Herstellungstätigkeiten, muss mittels entsprechender Massnahmen (zum Beispiel Einwaagekontrollen, Dokumentation der Herstellung) sichergestellt sein, dass die korrekte Durchführung der Herstellung bei der abschliessenden Freigabe eines Arzneimittels kontrolliert werden kann.

Sehr wichtig ist, dass das Personal mit der Hygiene vertraut gemacht wird und deren grundlegende Bedeutung in der ganzen Qualitätssicherung erkennt. Die Schulung und Fortbildung in diesem Bereich sind äusserst wichtige Elemente der Qualitätssicherung. Die betriebsspezifischen hygienischen Gegebenheiten sind besonders zu beachten. Im Gegensatz zum GMP-Leitfaden der PIC/S- beziehungsweise der EU wird neu eingestelltes Personal keiner medizinischen Eintrittsuntersuchung unterzogen, weil dies für die Ad-hoc- und defekturmässige Herstellung als praxisfremd eingeschätzt wird. Es liegt in der Selbstverantwortung jeder qualifizierten Person, ausreichende Schutzvorkehrungen zu treffen, um eine Kontamination des Arzneimittels während der Herstellung zu vermeiden (Beispiel: Apotheker mit Grippe-Symptomen, der eine aus arzneimittelversorgungstechnischen Gründen dringende Rezeptur anfertigen muss).

Personalhygiene

Die Herstellungsprozesse müssen so ausgelegt werden, dass das hergestellte Arzneimittel den Anforderungen der Ph. Eur. an die mikrobiologische Qualität pharmazeutischer Produkte entspricht. In diesem Zusammenhang sind insbesondere die Allgemeinen Kapitel «2.6.1 Prüfung auf Sterilität», «5.1.4 Mikrobiologische Qualität nicht steriler pharmazeutischer Zubereitungen und Substanzen zur pharmazeutischen Verwendung» «5.1.8 Mikrobiologische Qualität von pflanzlichen Arzneimitteln zum Einnehmen» zu beachten.

Mit geeigneten Hygienevorschriften ist das Kontaminationsrisiko durch das herstellende Personal zu minimieren. Für die Herstellung steriler Arzneimittel sind strengere Massnahmen erforderlich als für die Herstellung von nicht sterilen Arzneimitteln.

Beim Wechsel vom Herstellungsbereich in andere Bereiche und umgekehrt ist die Arbeitskleidung nach Möglichkeit zu wechseln.

Ein Muster eines Hygieneplans für die Personalhygiene ist den vorliegenden Erläuterungen in Form einer Tabelle als Anhang 1 (siehe Kapitel 21.1.10) beigefügt.

In den Herstellungsräumlichkeiten einer Apotheke oder Drogerie ist ein Rauchverbot zwingend.

Falls in einem Herstellungsbereich noch gegessen oder getrunken wird, müssen diese Bereiche vor und nach der Produktion von Arzneimitteln entsprechend gereinigt werden (kampagnenweises Arbeiten).

12/21.01.03

21.1.3 Räumlichkeiten und Ausrüstung

Aufgrund der Gefahr der Kreuzkontamination und Verunreinigung ist eine möglichst starke Trennung des Herstellungsbereichs von anderen Bereichen anzustreben.

Da die strikte Forderung nach einem abgetrennten Raum bei einer bestehenden Offizin oder Drogerie beziehungsweise in einem Spital kaum oder oft nur mit unverhältnismässig grossem finanziellem Aufwand zu realisieren ist, gilt als Mindestforderung, dass Herstellungstätigkeiten zumindest in einem Bereich durchgeführt werden müssen, der von den Bereichen getrennt ist, die dem Publikum zugänglich sind. Dieser Bereich ist so auszugestalten, dass durch die Grösse des Raums und der Ausrüstung sowie durch logische und organisatorisch sinnvoll ausgestaltete Arbeitsabläufe das Risiko von Fehlern minimiert wird.

Eine Besonderheit bildet die Herstellung von Arzneimitteln, die ein Gesundheitsrisiko darstellen können. Deren Herstellung muss normalerweise in fest zugeteilten Räumlichkeiten erfolgen. Vorausgesetzt, es wurde eine Risikobeurteilung durchgeführt und gezielte Vorkehrungen zum Vermeiden von Kontaminationen wurden getroffen (zum Beispiel Anwendung möglichst geschlossener Prozesse und Vornahme einer intensiven Reinigung nach der Herstellung), kann in Ausnahmefällen ein kampagnenweises Arbeiten erwogen werden, bei der die Produkteherstellung nicht räumlich sondern zeitlich getrennt erfolgt.

Folgende Punkte sind im Sinne von Empfehlungen im Herstellungsbereich, insbesondere bei Neu- und Umbauten, zu beachten: Der Herstellungsbereich sollte ein klar abgegrenzter Bereich, vorzugsweise ein separater, schliessbarer Raum sein. Eine Lüftung und/oder ein Abzug (Kapelle) in diesem Bereich ist empfehlenswert. Die Arbeitsflächen, Wände und Böden sollten möglichst fugenfrei und einfach zu reinigen sein. Waschvorrichtungen (zum Beispiel Lavabos zum Händewaschen oder Abwaschbecken zur Gerätereinigung) sollten klar von der Arbeitsfläche getrennt sein. Glaswaren/Werkzeuge und andere Utensilien sollten in schliessbaren Schränken aufbewahrt werden.

Unbefugten ist der Zutritt zu Herstellungsbereichen generell nicht gestattet, weshalb dieser Punkt in den Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel in kleinen Mengen nicht explizit aufgeführt wurde.

Tiere sind in den Räumlichkeiten nicht erwünscht. Sie lassen sich allerdings nur bedingt ausschliessen, wenn der Herstellungsbereich nicht völlig von der Offizin, dem gesamten Drogerie- und Spitalapothekenbereich abgetrennt ist. Hingegen müssen Vorkehrungen getroffen werden, damit Tiere während des Herstellungsprozesses nicht in den Bereich eindringen können. Zum Beispiel kann zum Fernhalten von Insekten mindestens gefordert werden, dass die Fenster geschlossen sind oder dass offene Gefässe abgedeckt werden, wenn die Herstellung ruht.

Da keine abgetrennten Räume, sondern nur abgetrennte Bereiche vorgeschrieben werden, würde auch die Forderung nach einem klimatisierten Raum zu weit führen. Zudem befindet sich ein Produkt während der Herstellung üblicherweise nur während einer kurzen Zeit in diesem Bereich. Die Temperatur im Lagerbereich, wo die Verweildauer länger ist, soll in jedem Fall angemessen sein. Wenn die Material- oder Produktqualität spezielle Umgebungsbedingungen erfordert, so muss sichergestellt sein, dass diese Bedingungen auch strikt eingehalten werden. Deshalb ist beispielsweise, bei einer vorgeschriebenen Lagerung im Kühlschrank die Einhaltung der geforderten Lagerungstemperatur zu überwachen. Hierfür wird mindestens die Verwendung eines Minimum-Maximum-Thermometers empfohlen. Denkbar ist auch die Verwendung eines Messgeräts, das die gemessenen Temperaturen aufzeichnet und ein computerunterstütztes Auslesen und Auswerten der Daten erlaubt. Wichtig ist in diesem Zusammenhang die Regelung der Ablesung und Beurteilung der erhobenen Messwerte, so dass Abweichungen von geforderten Lagerungstemperaturen erkannt und geeignete Massnahmen getroffen werden können.

Grundsätzlich muss der Herstellungsbereich mindestens sauber und trocken sowie gut beleuchtet sein.

Toiletten dürfen aus hygienischen Gründen nicht in direkter Verbindung zum Herstellungsbereich stehen.

Während diese Anforderungen bei Umbauten beziehungsweise Renovationen direkt umzusetzen sind, ist bei bestehenden Räumlichkeiten eine längerfristige Umsetzung ins Auge zu fassen.

Die Reinigung der Herstellungsausrüstung wird nicht im Detail beschrieben. Wird ein Gerät oder eine Ausrüstung angeschafft, wird empfohlen, darauf zu achten, dass es oder sie leicht zu reinigen ist.

Voraussetzung für eine vorschriftsgemässe und quantitativ korrekte Herstellung ist das zuverlässige und einwandfreie Funktionieren der Mess-, Wäge- und Kontrollausrüstung. Diesem Umstand kommt insbesondere bei einer Reduktion des analytischen Prüfumfangs – beispielsweise im Rahmen der Ad-hoc-Herstellung – eine besondere Bedeutung zu.

Die Mess-, Wäge- und Kontrollausrüstung soll daher in regelmässigen Abständen durch Mehrpunktmessungen über den gesamten Arbeitsbereich kalibriert werden. Die hierzu verwendeten Messmittel sollen auf einen anerkannten nationalen oder internationalen Messstandard zurückgeführt werden können.

Um die Gefahr zu minimieren, über eine längere Zeit hinweg unbemerkt mit einer defekten Ausrüstung zu arbeiten und so die erforderliche Arzneimittelqualität nicht zu erreichen, soll die Mess-, Wäge- und Kontrollausrüstung zwischen den Kalibrierungen regelmässigen Funktionskontrollen unterworfen werden. Das entsprechende Intervall und der Umfang der Funktionskontrollen soll auf Basis einer Risikobeurteilung festgelegt werden. Kritische Ausrüstungsgegenstände sind häufiger, weniger kritische oder nachgewiesenermassen zuverlässig arbeitende Ausrüstungsgegenstände können weniger häufig auf ihre korrekte Funktion hin überprüft werden.

So wird beispielsweise empfohlen, Waagen – zusätzlich zu einer regelmässigen (zum Beispiel jährlichen) Kalibrierung – vor jedem Einsatz auf deren horizontale Positionierung und Sauberkeit hin zu überprüfen. Zudem sollte deren korrekte Funktion nach Manipulationen, welche die Funktion der Waagen beeinträchtigen könnten (zum Beispiel nach eingehenderen Reinigungsarbeiten mit Abnehmen der Wägschale), überprüft werden (zum Beispiel mittels einer Einpunktmessung mit einem Gewicht bekannter Masse).

12/21.01.04

21.1.4 Dokumentation

Grundsätze

Die Dokumentation darf schriftlich oder als Datei in elektronischer Form vorliegen. Die Dokumentation umfasst sowohl Vorgaben für herstellungsbezogene Abläufe als auch den Beleg für den Werdegang eines in kleiner Menge hergestellten Arzneimittels in geforderter Qualität. Die Dokumentation muss verständlich abgefasst sein, um fehlerhafte Abläufe zu vermeiden, beziehungsweise um Prozesse, die stattgefunden haben, nachvollziehbar festzuhalten.

Falls Anforderungen nicht generell gültig sind, wird diese Einschränkung durch den Einschub «falls zutreffend» besonders kenntlich gemacht.

Unter Dokumentation wird in den Regeln der Guten Herstellungspraxis verstanden:

— Spezifikationen

— Herstellungsvorschriften (Fertigungs- und Verpackungsvorschriften)

— Protokolle (Fertigungs-, Verpackungs- und Prüfprotokolle)

— Verfahrensbeschreibungen und weitere Dokumentationen

Generell gilt, dass für alle in kleinen Mengen hergestellten Arzneimittel eine lückenlose Rückverfolgung aufgrund einer entsprechenden Dokumentation gewährleistet sein sollte.

Spezifikationen

Aufgrund der Spezifikationen wird die erforderliche Qualität von Ausgangsstoffen, Verpackungsmaterialien, Zwischen- und Fertigprodukten definiert. Im Rahmen der durchgeführten Kontrollen wird überprüft, ob die definierte Qualität auch wirklich vorliegt und eine Freigabe erfolgen kann. Deshalb gehören ebenfalls Vorschriften für die Probenahme und Prüfung zur Dokumentation der Spezifikation.

Da bei der Ad-hoc-Herstellung die analytische Prüfung von Zwischen- und Fertigprodukten üblicherweise entfällt, sind auch keine Spezifikationen von Zwischen- und Fertigprodukten erforderlich.

Nach erfolgter Freigabe soll auch die Dauer der Gültigkeit des Freigabeentscheids ersichtlich sein. Hierbei werden folgende Begriffe unterschieden:

— die Verwendbarkeitsfrist (für Ausgangsstoffe und Verpackungsmaterialien; kann üblicherweise durch eine Nachprüfung verlängert werden)

— das Verfallsdatum (für Zwischen- und Fertigprodukte; kann nicht verlängert werden)

Ist ein Ausgangsstoff oder ein Verpackungsmaterial, das bei der Produktion von Zwischen- und Fertigprodukten eingesetzt wird, in der Pharmakopöe beschrieben, muss diese Qualität verwendet werden (vergleiche Artikel 8 HMG). In jedem Fall muss angegeben sein, welcher Spezifikation die Qualität der Ausgangsstoffe entspricht.

Fertigungs- und Verpackungsvorschriften

Bei der Ad-hoc-Herstellung gilt das ärztliche Rezept, eine analoge Therapieanweisung oder ein Literaturbeleg, der die Basis für eine Therapieempfehlung der Abgabestelle bildet, als Fertigungs- und Verpackungsvorschrift. Dabei sind die gängigen fachlichen Vorschriften (State-of-the-art) zu beachten. Für die defekturmässige Herstellung sind, ausgehend vom Produktenamen bis zur Lagerung, alle Anweisungen für Fertigungs- und Verpackungsprozesse (inkl. Inprozesskontrollen und hierfür geltende Limiten) detailliert schriftlich oder in einem EDV-Dokument festzuhalten. Im Falle der wiederkehrenden Ad-hoc-Herstellung von Arzneimitteln wird eine analoge Vorgehensweise empfohlen.

Als Vorlagen für Fertigungsvorschriften können zum Beispiel Präparate-Monographien der Pharmakopöe oder Monographien eines anerkannten Formulariums dienen.

Fertigungs-, Verpackungs- und Prüfprotokolle

Grundsätzlich ist ein Fertigungs- und Verpackungsprotokoll zu erstellen. Sowohl die Ad-hoc- als auch die defekturmässige Herstellung sind so zu protokollieren, dass sie reproduziert werden können.

Chargenbezeichnungen von Ausgangsstoffen müssen sowohl bei der Ad-hoc- als auch bei der defekturmässigen Herstellung wegen der Rückverfolgbarkeit dieser Arzneimittel protokolliert werden. Nur so kann einer allfälligen Beanstandung nachgegangen werden.

Falls im Rahmen der Beschriftung eine vorgängige Bereitstellung von Etiketten erfolgt, muss das Verpackungsprotokoll eine Bilanzierung zwischen den bereitgestellten und den verwendeten beziehungsweise vernichteten Etiketten enthalten, um zu überprüfen, ob die Etiketten bestimmungsgemäss verwendet wurden. Gleichzeitig lässt sich mit diesem Schritt die Herstellungsmenge des zu etikettierenden Produkts plausibilisieren, indem die Anzahl bereitgestellter Etiketten mit der geplanten Anzahl herzustellender Einheiten an Arzneimittel verglichen wird. So entsteht eine zusätzliche Möglichkeit, allfällige Einwaagefehler bei der Herstellung zu entdecken.

Die gesetzlich geforderten Einträge von ärztlichen Rezepten ins Rezeptbuch können als Fertigungs- und Verpackungsprotokoll gelten, sofern sie die beschriebenen Anforderungen betreffend Reproduzierbarkeit erfüllen. Gleiches gilt für die analoge Dokumentation anderer Therapieanweisungen.

Da bei der Ad-hoc-Herstellung die analytische Prüfung von Zwischen- und Fertigprodukten üblicherweise entfällt, ist auch kein Prüfprotokoll erforderlich.

Ein Musterprotokoll für die Fertigung und Verpackung ist diesen Erläuterungen als Anhang 2 (siehe Kapitel 21.1.11) beigefügt.

Änderungen von Eintragungen in Dokumentationsunterlagen

Bei Änderungen ist darauf zu achten, dass ursprünglich fehlerhafte Textstellen noch erkennbar sind und dass jede Änderung visiert, datiert und begründet wird. Mit diesem Vorgehen wird sichergestellt, dass die angebrachten Änderungen nachvollziehbar sind.

Verfahrensbeschreibungen und ergänzende Dokumentationen

Die in diesem Kapitel angesprochenen Dokumentationen ergänzen die vorstehend erwähnten produktspezifischen Dokumen-

tationen. Sie gelten für die Herstellung mehrerer Produkte und werden abgefasst, um zum Beispiel den Vorgang des Wareneingangs oder auch die Kalibrierung, Wartung und Reinigung von Geräten zur Herstellung oder Prüfung von Arzneimitteln zu beschreiben.

Wareneingang

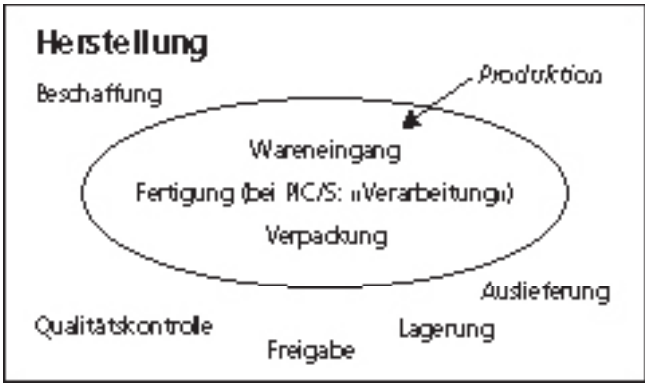
Für Wareneingang und Warenausgang müssen Verfahrensbeschreibungen erstellt werden. Im Gegensatz zur Guten Herstellungspraxis für die industrielle Herstellung darf jedoch auf eine Verfahrensbeschreibung für die Probenahme verzichtet werden. Wo sinnvoll, wird das Erstellen einer entsprechenden Dokumentation dennoch empfohlen, gegebenenfalls in reduziertem Umfang (zum Beispiel Beschreibung bei grösseren Gebinden).

Als Dokument des Wareneingangs genügt mitunter auch der Lieferschein, sofern er alle erforderlichen Angaben enthält und darauf die Eingangskontrolle dokumentiert ist (Visum, Datum).

12/21.01.05

21.1.5 Produktion

Der Begriff «Herstellung» ist viel umfassender als der Begriff «Produktion», siehe nachstehende Abbildung.



Der Begriff «Produktion» umfasst alle Prozesse oder Verfahrensabläufe der Herstellung im engeren Sinn vom Wareneingang bis zur Verpackung (Konfektionierung).

Die Produktion selber kann unmittelbar durch geschultes Personal erfolgen. Die fachliche Aufsicht über die Produktion wird von der fachtechnisch verantwortlichen Person wahrgenommen. Aufsicht der Produktion bedeutet nicht, dass die fachtechnisch verantwortliche Person jederzeit während der Produktion anwesend sein muss. Sie trägt jedoch in jedem Fall die Gesamtverantwortung für die Herstellung und muss dafür sorgen, dass der Herstellungsprozess sicher und fehlerfrei abläuft und dass das hergestellte Arzneimittel der erforderlichen Qualität entspricht. Kritische Arbeitsschritte sind stets direkt von der fachtechnisch verantwortlichen Person oder einer durch sie beauftragten Person auszuführen oder zumindest direkt zu überwachen («Vier-Augen-Prinzip»). Falls die fachtechnisch verantwortliche Person gewisse Tätigkeiten delegiert, muss sie sicherstellen, dass die Person, die sie beauftragt, eine entsprechende Qualifikation aufweist (zum Beispiel Einsetzen einer Fachperson mit GMP-Kenntnissen als Produktionsleiterin eines grösseren Betriebs). Die Beauftragung und die damit verbundenen Befugnisse und Pflichten sind im Rahmen des Qualitätssicherungssystems zu beschreiben. In jedem Fall bleibt die Gesamtverantwortung zum Schluss bei der fachtechnisch verantwortlichen Person.

Neben der Regelung der Verantwortlichkeiten kann auch die arbeitstechnische und organisatorische Ausgestaltung der Produktionsabläufe einen wichtigen Beitrag zum Vermeiden von Fehlern leisten. Beispielsweise können Einwaagewerte von Ausgangsstoffen ausgedruckt werden, damit die Möglichkeit der Überprüfung durch eine Zweitperson besteht, der Inhalt von Ausgangsstoffgebinden kann mittels Strichcodes überprüft oder die Gebrauchsbereitschaft von Räumen oder Ausrüstungsgegenständen mittels Kennzeichnungen klargestellt werden.

Eignungsnachweis

Der Grundsatz jeder Qualitätssicherung ist der Einbau von Qualität in die Prozesse. Diese Massnahme ergänzt während und nach der Herstellung durchgeführte Kontrollen in sinnvoller Weise, indem schon die Prozessvoraussetzungen qualitativ gesichert werden und so die Fehlerquote minimiert wird. Dass ein verwendetes Gerät für den vorgesehenen Gebrauch und ein Verfahren zur Herstellung des betreffenden Arzneimittels geeignet ist, muss in jedem Fall sichergestellt sein. Ob und in welchem Ausmass

die Eignung praktisch überprüft und diese Überprüfung dokumentiert werden muss, wird risikobasiert festgelegt. Die Durchführung eines Eignungsnachweises kann von einer einfachen Funktionsprüfung (z.B. Kalibrierung einer Waage nach erfolgter Installation) bis zu einer umfassenden systematischen Untersuchung (z.B. Qualifizierung einer Anlage oder Validierung eines Herstellungsprozesses) reichen.

Anlässlich der Revision der Arzneimittel-Bewilligungsverordnung (AMBV; SR 812.212.1) vom 1. Oktober 2010 wurde mit der sogenannten Risikoprüfung ein Werkzeug zur Abschätzung des Risikopotentials von hergestellten Arzneimitteln ins schweizerische Heilmittelrecht übernommen (vgl. Anhang 1b AMBV).

Bei der Risikoprüfung nach AMBV werden folgende Risikofaktoren betrachtet und einem Zahlenwert zugeordnet:

— Anwendungsart des Arzneimittels

— Jährliche Produktionsmenge

— Inhärente Risiken des Wirkstoffs

— Herstellungsprozess

— Mengenverhältnis zwischen im Lohnauftrag und für die Abgabe an die eigene Kundschaft hergestelltem Arzneimittel

Das Produkt der Zahlenwerte der betrachteten Risiken ergibt einen numerischen Risikowert.

Seit dem 1. Januar 2011 besteht die Verpflichtung, für alle hergestellten Formula-Arzneimittel eine Risikoprüfung nach AMBV durchzuführen und zu dokumentieren. Der dabei ermittelte Risikowert wird in den vorliegenden Regeln für den Entscheid über die Durchführung und Dokumentation eines Eignungsnachweises verwendet.

Ist der berechnete Risikowert 100 oder grösser sind – analog der industriellen Herstellung – in jedem Fall Geräte zu qualifizieren und Herstellungsprozesse zu validieren.

Ist der berechnete Risikowert kleiner als 100, kann üblicherweise auf eine formale Qualifizierung oder Validierung verzichtet werden. Es kann jedoch durchaus erforderlich sein, eine auf qualitätskritische Elemente fokussierte, vereinfachte Eignungsprüfung durchzuführen. In gewissen Fällen bestehen sogar trotz einem berechneten Risikowert von kleiner als 100 Risiken, die in der Risikoprüfung nach AMBV keine Berücksichtigung gefunden haben und trotzdem eine Qualifizierung beziehungsweise Validierung erfordern.

Für die Durchführung von Qualifizierungen und Validierungen sind Empfehlungen und Richtlinien der PIC/S betreffend Validierung zu beachten (siehe www.picscheme.org). Deren Kernprinzipien sind nachstehend kurz zusammengefasst:

Die Grundlage einer Qualifizierung beziehungsweise Validierung ist eine initiale Identifizierung von qualitätskritischen Schritten eines klar definierten Herstellungsprozesses (mögliche Beispiele sind die Mischung niedrig dosierter Pulvermischungen oder das Autoklavieren von Lösungen zwecks Sterilisation) und von Qualitätsmerkmalen des dabei hergestellten Arzneimittels (zum Beispiel des Wirkstoffgehalts). Dies erlaubt eine zielgerichtete Vorgehensweise und sorgt für eine optimale Aussagekraft bei kleinstmöglichem Untersuchungsumfang. In diesem Zusammenhang sei angemerkt, dass eine Validierung durchaus schlank gehalten werden kann, sofern eine fokussierte Vorgehensweise wissenschaftlich begründet ist und die entsprechende Risikobeurteilung des Prozesses sauber und nachvollziehbar dokumentiert wird.

Auf der Basis der identifizierten Risiken wird ein Plan erstellt, der den Prüfumfang und die Akzeptanzkriterien definiert und anhand dessen untersucht wird, ob eine Anlage zuverlässig funktioniert (Qualifizierung) oder ob ein Prozess reproduzierbar zum Arzneimittel der erforderlichen Qualität führt (Validierung). Die Resultate der Untersuchung werden beurteilt und in einem Bericht zusammengefasst.

Bei Änderungen von qualifizierten Anlagen oder Geräten beziehungsweise von validierten Prozessen ist zu beachten, dass jeweils beurteilt wird, ob eine Requalifizierung beziehungsweise Revalidierung erforderlich wird, bevor eine Änderung vorgenommen wird.

Ausgangsstoffe

Ein Umfüllen von Ausgangsstoffen aus den Originalgebinden in Standgefässe sollte wenn immer möglich vermieden werden. Gegebenenfalls kann es bei Ausgangsstoffen, die häufig und in grösseren Mengen gebraucht werden und daher nur in Grossgebinden erhältlich sind, erforderlich sein, den Stoff in ein kleineres, für die Handhabung im Rahmen der Herstellung geeignetes Gebinde (Standgefäss) umzufüllen. Dies ist zulässig, sofern alle chargenspezifischen Angaben vom Originalgebinde auf das Standgefäss übertragen werden und die Qualität durch diesen Umfüllvorgang nicht beeinträchtigt wird. Die Standgefässe müssen in jedem Fall gereinigt werden, wenn der Wechsel zu einer neuen Charge erfolgt. Wird ein Standgefäss mit einem Ausgangsstoff der gleichen Charge aufgefüllt, ist die Reinigung des Standgefässes – bei genügender Stabilität des Ausgangsstoffs – nicht zwingend. Der diesbezügliche Entscheid liegt in dem Fall bei der fachtechnisch verantwortlichen Person. Die diesbezügliche Vorgehensweise sollte in einer Vorschrift festgelegt werden.

Verwechslungen

Bei der Vornahme von Verpackungsvorgängen ist es wichtig, Behältnisse nach dem Verschliessen so rasch wie möglich zu beschriften, damit sie nicht verwechselt oder falsch etikettiert werden können. Falls dies in begründeten Fällen nicht möglich ist (zum Beispiel, wenn sich beim Autoklavieren Beschriftungen ablösen würden), müssen Massnahmen getroffen werden, die eine vergleichbare Sicherheit gewährleisten.

Freigabe

Die Freigabe einschliesslich der Kompetenz zur Freigabe ist in Kapitel 20.1.6 beziehungsweise 21.1.6, Qualitätskontrolle, beschrieben.

12/21.01.06

21.1.6 Qualitätskontrolle

Die Qualitätskontrolle ist Teil der Herstellung. Mit der Qualitätskontrolle wird festgestellt, ob alle festgelegten Anforderungen erfüllt sind. Qualitätskontrolle ist nicht ausschliesslich Laboranalytik. Sie umfasst auch weitergehende Entscheidungen, welche die Produktqualität betreffen.

Ein wichtiges Ziel der Qualitätssicherung ist es, Fehler möglichst gar nicht erst entstehen zu lassen. Trotz aller Vorsichtsmassnahmen können jedoch Fehler auftreten. Die Chance, allfällige Produktionsfehler zu entdecken steigt, wenn Kontrollen nicht durch die gleiche Person erfolgen, die ein Arzneimittel selbst produziert hat, sondern durch eine unabhängige Person. Der Regeltext empfiehlt deshalb, die von der Produktion unabhängige Durchführung von Qualitätskontroll- und Freigabetätigkeiten, räumt durch die Formulierung «wenn möglich» jedoch ein, dass die Umsetzung dieses Grundsatzes in Kleinbetrieben, die nur einen geringen Personalbestand aufweisen, unter Umständen nicht möglich ist. In diesen Fällen kommt dem Treffen arbeitstechnischer Massnahmen eine besondere Bedeutung zu (vgl. Kapitel 21.1.5).

Analytische Endkontrolle

Grundsätzlich sind die Überlegungen, aufgrund derer Anforderungen an ein Arzneimittel und an dessen Herstellung festgelegt werden (zum Beispiel Zusammensetzung, Fertigungs-/Verpackungsvorschrift, Inprozesskontroll-/Endkontrollvorschriften und hierbei geltende Spezifikationen) risikobasiert durchzuführen und zum Zweck der Nachvollziehbarkeit zu dokumentieren. Dies gilt auch für die Festlegung der zur Endkontrolle erforderlichen Prüfungen. Die durchzuführenden Endkontrollen werden sinnvollerweise im Kontext mit den während der Herstellung durchzuführenden Inprozesskontrollen festgelegt. Zu den Endkontrollen können sowohl analytische Prüfungen gehören, die einen Musterzug erfordern (zum Beispiel Gehaltsprüfungen), als auch nichtinvasive, das heisst im Endbehältnis durchführbare Prüfungen (zum Beispiel optische Überprüfung des Aussehens).

Rückstellmuster

Von Arzneimitteln, bei denen eine analytische Endkontrolle durchgeführt wird, ist stets ein Rückstellmuster aufzubewahren. Der Umfang des Rückstellmusters richtet sich danach, wie viel Untersuchungsmaterial erforderlich ist, um Qualitätskontrollen im Bedarfsfall wiederholen zu können. In der Regel werden Rückstellmuster aufbewahrt, die es erlauben 2 erneute Analysen einer freigegebenen Charge durchzuführen. Rückstellmuster müssen mindestens bis zum Erreichen des Verfallsdatums aufbewahrt werden. Gegebenenfalls kann erwogen werden, Rückstellmuster länger aufzubewahren, um die Möglichkeit zu haben, auch nach dem Verfall auftauchende Qualitäts- oder Haftungsfragen zu klären.

Unabhängig von der Durchführung einer Endkontrolle mit einem Rückstellmuster zu analytischen Zwecken wird – insbesondere bei der defekturmässigen Herstellung – die Aufbewahrung eines Ansichtsmusters empfohlen (Belegexemplar der hergestellten Charge im Originalbehältnis).

Prüfung

Wenn der Lieferant qualifiziert ist, kann der Analysenaufwand reduziert werden. Wenn bei Ausgangsstoffen ein chargenspezifisches Zertifikat mitgeliefert wird, muss beim Wareneingang in der Regel lediglich die Identität des Ausgangsstoffs in jedem Behältnis sichergestellt werden.

Die Sicherstellung der Identität der Ausgangsstoffe ist ein zentraler Punkt zur Gewährleistung einer einwandfreien Qualität der damit hergestellten Arzneimittel. Deshalb wird die Identität von Ausgangsstoffen nach einer administrativen Eingangskontrolle in der Regel auch experimentell überprüft. Hierzu werden geeignete und etablierte Methoden verwendet. Ist ein Stoff in der Pharmakopöe beschrieben, so sind die dort aufgeführten Methoden zu verwenden. Werden andere Methoden verwendet, so müssen diese bibliographisch belegt oder validiert sein.

Soll eine Identitätsprüfung mit einem reduzierten Prüfumfang erfolgen, muss dies mit einer dokumentierten Risikobeurteilung begründet werden. Kriterien für die Risikobeurteilung von Ausgangsstoffen können sein:

— Die Einteilungskriterien für Stofflisten und Abgabekategorien gemäss dem 3. Kapitel der Arzneimittelverordnung (VAM), insbesondere Wirksamkeit und Sicherheit

— Galenische Form, in welcher der Ausgangsstoff verwendet werden kann

— Herkunft (Lieferant, Hersteller)

Bezüglich Herkunft fordern die vorliegenden Regeln eine Überprüfung der Vertrauenswürdigkeit des Herstellers beziehungsweise Lieferanten. Eine solche Überprüfung kann betriebliche oder produktbezogene Elemente umfassen. Bei der Prüfung betrieblicher Elemente wird beispielsweise das Vorhandensein einer Betriebsbewilligung oder eines behördlichen GMP-Zertifikats überprüft, um sicherzustellen, dass ein Ausgangsstoff nicht aus einer unbekannten Quelle stammt, sondern aus einem legalen, behördlich kontrollierten Kanal. Die Prüfung produktbezogener Elemente kann beispielsweise das Vorliegen eines Certificate of Suitability (CEP) umfassen. Ein CEP wird vom EDQM ausgestellt (vgl. Rubrik «Certification of Suitabilitys» auf der EDQM-Webseite, www.edqm.eu) und bescheinigt dem Hersteller eines Ausgangsstoffs, dass dessen Qualität anhand der Monographie der Ph. Eur. ausreichend kontrolliert wird und damit zur Herstellung von Arzneimitteln geeignet ist.

Bei geringem Risiko und beim Vorhandensein charakteristischer Merkmale (typischer Geruch, Farbe, Morphologie) kann sich der experimentelle Prüfumfang gegebenenfalls auf organoleptische Prüfungen beschränken.

Garantiert ein Lieferant die Identität eines Ausgangsstoffs gebindeweise mit einem entsprechenden Zertifikat, so kann der Verwender des Ausgangsstoffs auf eine Identitätsprüfung verzichten. Eine Berechtigung zur gebindeweisen Garantierung der Identität von Ausgangsstoffen ist in der von Swissmedic ausgestellten Betriebsbewilligung des betreffenden Herstellers ersichtlich. Um sie zu erlangen sind besondere Voraussetzungen zu erfüllen. Diese sind in einer auf der Swissmedic-Webseite publizierten Technischen Interpretation ersichtlich (I-SMI.TI.10 «Anforderungen an die gebindeweise Garantierung der Identität von Ausgangsstoffen»).

Freigabe

Freigabe bedeutet, das Produkt entspricht allen Spezifikationen und ist nach den Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel in kleinen Mengen hergestellt worden.

Die fachtechnisch verantwortliche Person ist in jedem Fall für ein freigegebenes Arzneimittel verantwortlich, auch wenn einzelne Herstellungs- beziehungsweise Prüftätigkeiten an andere Personen delegiert werden.

12/21.01.07

21.1.7 Herstellung im Lohnauftrag

Bei der Delegation von Herstellungstätigkeiten im Lohnauftrag ist grundsätzlich ein schriftlicher Vertrag abzuschliessen, um die Schnittstellen und Verantwortlichkeiten zwischen Lohnauftragnehmer und Lohnauftraggeber klar zu regeln und die erforderliche Qualität des hergestellten Arzneimittels sicherzustellen.

In der Praxis kann es vorkommen, dass beispielsweise ein medizinisch dringender Rezepturauftrag (Formula magistralis im Sinne von Art. 9 Abs. 2 Bst. a HMG) vorliegt, die das Rezept entgegennehmende Apotheke jedoch keinen entsprechenden Wirkstoff vorrätig hat und deshalb eine andere Apotheke bittet, die Rezeptur für sie auszuführen. Im Sinne der Sicherstellung der Arzneimittelversorgung soll für solche Notfälle kein Lohnvertrag gefordert werden. Falls jedoch eine Apothekerin/ein Apotheker eine bestimmte Art von rezepturmässig hergestellten Arzneimitteln wie Sterilpräparate oder homöopathische Verdünnungen in einer Apotheke nicht selbst herstellen kann oder will, sei es wegen fehlender Ausrüstung oder mangels eigener Erfahrung im betreffenden Bereich, und eine andere Apotheke grundsätzlich mit der Herstellung der betreffenden Arzneimittel beauftragt, so stellt dies einen systematischen Lohnauftrag dar, der – wie die defekturmässige Lohnherstellung – mit einem Vertrag zu regeln ist.

12/21.01.08

21.1.8 Beanstandungen und Produktrückruf

Beanstandungen von Produkten sind in jedem Fall ernst zu nehmen und Gegenstand einer Abklärung. Der Hersteller eines Arzneimittels muss präventiv über ein Ablaufschema verfügen, das aufzeigt, wie vorzugehen ist, wenn das Produkt zurückgerufen werden muss.

Bei Rückruf von Arzneimitteln ist ein Abschlussbericht zu erstellen, aus dem ersichtlich ist, wie viele der ausgelieferten Einheiten eines Arzneimittels zurückgesandt wurden.

Obwohl das Heilmittelrecht selbst die Aufbewahrungsdauer dieses Berichts nicht regelt, wird aus Beweisgründen (Haftpflichtrecht, Produkthaftung, obligationenrechtliche Aufbewahrungspflichten) empfohlen, den Bericht während mindestens 10 Jahren aufzubewahren. Diese Empfehlung lehnt sich an die Aufbewahrungspflichten für Geschäftsunterlagen und an haftpflichtrechtliche Verwirkungsfristen im Obligationenrecht (OR; SR 220) an.

12/21.01.09

21.1.9 Selbstinspektion

Selbstinspektionen sind ein sehr wichtiger Teil der Qualitätssicherung. Dabei wird im Rahmen von internen Überprüfungen der tatsächliche Ablauf der Qualitätssicherung mit den Anforderungen an die Qualitätssicherung verglichen. Sie sind, wie der Name sagt, nicht Sache einer Behörde. Selbstinspektionen können bei einem grösseren Betrieb selbst durchgeführt, bei einem kleineren Betrieb an Dritte (zum Beispiel entsprechend qualifizierte Auditoren eines Berufsverbands) delegiert werden. Die Selbstinspektionen ersetzen keinesfalls die behördlichen Inspektionen.

Selbstinspektionen sollen mindestens jährlich stattfinden und die Einhaltung der aufgestellten Regeln in der Praxis überprüfen. Innerhalb einer einzelnen Selbstinspektion kann auf ein bestimmtes Thema fokussiert werden, zum Beispiel Dokumentation (sind die Vorschriftensammlungen aktuell, kennen die Durchführenden die Vorschriften, werden die ausgeübten Tätigkeiten ordnungsgemäss dokumentiert) oder Gerätewartung (sind Waagen horizontal positioniert, werden sie regelmässig auf korrekte Funktion überprüft und kalibriert, und so weiter). Innerhalb eines externen Überprüfungszyklus (zum Beispiel einer behördlichen Inspektion) sollten alle Aspekte eines Qualitätssicherungssystems durch Selbstinspektionen überprüft worden sein. Die Durchführung und das Resultat ist kurz zu dokumentieren (überprüftes Thema, festgestellte Mängel, getroffene Massnahmen).

21.1.10 Muster-Hygieneplan für eine nicht sterile Herstellung (Anhang 1 zu den Erläuterungen GMP-Regeln kleine Mengen)

Als Muster-Hygieneplan für die Personalhygiene können beispielsweise die entsprechenden Muster-Hygienepläne der Gesellschaft für Dermopharmazie dienen.

Muster-Hygieneplan für eine nicht sterile Herstellung (Kapitel 5.1.4 und 5.1.8 der Ph. Eur.)

Was	Wann	Wie	Womit	Wer
Schmuck	• **vor** Händereinigung • **vor** Herstellungsbeginn	Ablegen von z.B. Ringen*, Armbanduhr, Armreif/-band, längeren Ohrringen * Kommentar: evtl. etwas relativieren (Ehering)		alle Mitarbeitenden, die in der Herstellung tätig sind
Lange Haare	• **vor** Händereinigung • **vor** Herstellungsbeginn	• Haare zusammenbinden bzw. hochstecken • ggf. Kopfhaube tragen		alle Mitarbeitenden, die in der Herstellung tätig sind
Händereinigung	• **vor** Herstellungsbeginn • **nach** Herstellung • **nach** Unterbrechung • **nach** Verschmutzung	1. sorgfältige Reinigung mit warmem Wasser und Waschlotion 2. gründlich mit Wasser nachspülen 3. abtrocknen	• Wasser aus Mischbatterie • Hautschonende Waschlotion aus dem Spender • Papierhandtuch aus dem Spender	alle Mitarbeitenden
Händedesinfektion, modifizierte hygienische	bei fraglichem und tatsächlichem Kontakt mit infizierten Materialien (z.B. Blut, Stuhl, nach Benutzung der Toilette) **vor** Händereinigung	1. ggf. abwaschen sichtbarer Verschmutzungen 2. Händedesinfektionsmittel einmal verreiben 3. trocknen lassen	Händedesinfektionsmittel aus dem Spender	alle Mitarbeitenden
Händedesinfektion, modifizierte chirurgische	• **vor** Arbeit am offenen Produkt • **nach** Händereinigung	1. Händedesinfektionsmittel einmal verreiben 2. trocknen lassen	Händedesinfektionsmittel aus dem Spender	Mitarbeitende unmittelbar vor entsprechenden Herstellungsarbeiten, während der Herstellung
Hautpflege	• nach Bedarf • **nicht** während der Herstellung	Hautpflegemittel gleichmässig einmassieren	Geeignete Emulsionsgrundlage	alle Mitarbeitenden
Handschuhe, ggf. desinfiziert	• Kontakt mit dem offenen Produkt • Eingriffe in den Herstellungsablauf (Gefahr der mikrobiellen Kontamination)	1. Handschuhe über desinfizierte, trockene Hände streifen 2. nach der Tätigkeit Entsorgung der Handschuhe in Abfallbehälter 3. Händereinigung, ggf. Händedesinfektion	Einmalhandschuhe	Mitarbeitende bei entsprechenden Herstellungsarbeiten
Handschutz	• Arbeiten mit hautunverträglichen Substanzen • Reinigungsarbeiten	• nach der Tätigkeit Entsorgung der Einmalhandschuhe in Abfallbehälter • Mehrzweckhandschuhe nach jeder Benutzung reinigen, trocknen, ggf. desinfizieren • danach Händereinigung, ggf. Händedesinfektion	• Einmalhandschuhe unsteril • Mehrzweckhandschuhe	alle Mitarbeitenden bei entsprechenden Herstellungs- und Reinigungsarbeiten

Was	Wann	Wie	Womit	Wer
Hygienekleidung	• alle Tätigkeiten im Herstellungsbereich • Arbeiten am offenen Produkt	• getrennte Aufbewahrung der Hygienekleidung von der Strassenkleidung • Wechsel wöchentlich bzw. nach Verschmutzung	Arbeitskittel, z.B. aus Baumwolle	alle Mitarbeitenden, die in der Herstellung tätig sind
Kopfhauben	• Tätigkeiten am offenen Produkt	• gesamtes Haar muss verdeckt sein	Einmalhaube	Mitarbeitende am offenen Produkt
Mundschutz/ Nasenschutz	• Tätigkeiten am offenen Produkt	• Nase und Mund müssen bedeckt sein • Wechsel des Mundschutzes nach zwei Stunden	Einmalmundschutz	Mitarbeitende am offenen Produkt

21.1.11 Muster eines Fertigungs- und Verpackungsprotokolls (Anhang 2 zu den Erläuterungen GMP-Regeln kleine Mengen)

Ansatz: _____ Datum: _____ Chargen-Nr.: _____

FERTIGUNGSPROTOKOLL

Lot Nr.	Komponenten (inkl. Qualität)	Einheits-Menge	Berechnete Menge	Gewogene Menge	Visum
	Total				

Fertigungsvorschrift: **Visum**

Arbeitsplatz sauber und frei von unbenötigtem Material ☐ ja; Hygienevorschriften eingehalten ☐ ja; _____

I) _____ _____

II) _____ _____

III) _____ _____

IV) _____ _____

V) _____ _____

VI) _____ _____

VII) _____ _____

VIII) _____ _____

IX) _____ _____

X) Gesamtgewicht (Inhalt und Gefäss): _____ g; Sollgewicht: _____ g; Differenz: _____ g _____

Verwendete Geräte (inkl. Tara):

Bemerkungen zur Fertigung:

Hergestellt durch: _____ Kontrolliert durch: _____

Beachten Sie den Hinweis auf «Allgemeine Monographien» zu Anfang der Ph. Eur., Seite B

VERPACKUNGSPROTOKOLL

Behältnisse: **Visum Datum**

Behältnis: _____ Ansatz von _____ ml/g/Stk abgefüllt in _____

_____ _____ Behältnisse zu _____ ml/g/Stk _____

Etiketten:

Vorderseite (Musteretikette): *Rückseite / Boden (Musteretikette)*

_____

_____

Geräte und Einstellungen:

_____

_____

Aufbewahrung, Haltbarkeit:

Lagerbedingungen: *Zeitliche Limitierung:*

_____ Haltbarkeit: _____ ***Monate / Jahre*** _____

_____ **Exp:** _____ _____

PRÜFUNG (inkl. Spezifikationen)

Spezifikation: *Resultat:*

_____ _____

_____ _____

_____ _____ _____

_____ _____ _____

FREIGABE

Freigabe durch: _____ Datum: _____

Die Allgemeinen Vorschriften der Ph. Eur. und der Ph. Helv. gelten für alle Monographien und sonstigen Texte