

Anforderungen an die Qualitätsdokumentation von asiatischen Arzneimitteln

Stand: 27. November 2006

1. Inhaltsverzeichnis

1.	Inhaltsverzeichnis	1
2.	Abkürzungen / Begriffe	1
3.	Definitionen	2
4.	Gesetzliche Grundlagen	2
5.	Artikel 3, AMZV	2
6.	Aufbau der Dokumentation	3
7.	Formale Anforderungen	3
8.	Verantwortlichkeiten des Schweizer Importeurs	4
9.	Dünnschichtchromatographische Identitätsprüfung	5
10.	Prüfvorschriften und Validierungsunterlagen	5
11.	Besondere Hinweise zu Teil II A-F + Teil II Z	5
	Teil II A: Zusammensetzung	5
	Teil II B: Herstellungsverfahren	6
	Teil II C: Kontrolle der Ausgangsstoffe	7
	Teil II D: Kontrolle des Zwischenproduktes	8
	Teil II E: Kontrolle des Fertigproduktes	8
	Teil II F: Haltbarkeitsversuche	9
	Teil II Q: Anmerkungen	9
	Teil II Z: Expert Report	9
12.	Anhang	10

2. Abkürzungen / Begriffe

- AMBV : Arzneimittel-Bewilligungsverordnung der Schweiz (SR 812.212.1)
- AMZV : Arzneimittel-Zulassungsverordnung der Schweiz (SR 812.212.2)
- DC: Dünnschichtchromatographie
- EMEA : European Medicines Agency
- EU: European Union
- GACP: Good Agricultural and Collection Practices
- GMP: Good Manufacturing Practices
- HMG : Heilmittelgesetz der Schweiz (SR 812.21)
- ICH: International Conference on Harmonisation
- IPC: Inprocess Controll
- KPAV: Komplementär- und Phytoarzneimittelverordnung der Schweiz (SR 812.212.24)
- MRA: Mutual Recognition Agreement
- MOU: Memorandum of Understanding
- Pharmakopöe (gemäss Art. 4 Abs. 1g, HMG): umfasst die Ph.Helv. plus Ph.Eur.
- Ph.Eur: Europäische Pharmakopöe
- Ph.Helv.: Schweizerische Pharmakopöe
- PIC/S: Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme
- PPRC: Pharmacopoeia of the Peoples Republic of China
- SOP: Standard Operation Procedure
- TCM: Traditionelle Chinesische Medizin

3. Definitionen

Stoffe (gemäss KPAV): in der asiatischen Medizin eingesetzte getrocknete, ganze, geschnittene oder traditionell vorbehandelte Materialien aus Pflanzen (einschliesslich Algen, Pilze und Flechten), Mineralien oder Tieren. Bestimmte Ausscheidungen oder Säfte von Pflanzen, welche keiner speziellen Behandlung unterzogen werden (z.B. Baumharze), werden als pflanzliche Stoffe angesehen

Zubereitungen aus Stoffen (gemäss KPAV): in der asiatischen Medizin gebräuchliche Zubereitungen aus Stoffen wie namentlich wässrige Dekokte, Granulate aus Dekokten, ausgepresste Säfte und Exsudate

Granulate (gemäss Ph.Eur): Zubereitungen bestehend aus festen, trockenen Aggregaten von Pulverpartikeln mit ausreichender Festigkeit zur Handhabung. Granulate sind zum Einnehmen bestimmt. Granulate enthalten einen oder mehrere Wirkstoffe mit oder ohne entsprechende Hilfsstoffe, sowie - falls notwendig - entsprechend zulässige Farb- und / oder Geschmacksstoffe

4. Gesetzliche Grundlagen

Die Grundlagen zu den Anforderungen an die Herstellung, den Import und Grosshandel von Arzneimitteln werden in der Arzneimittel-Bewilligungsverordnung (AMBV¹) geregelt. Die Voraussetzungen für die Bewilligung zur Einfuhr von verwendungsfertigen Arzneimitteln sind durch Art. 7 AMBV geregelt. Besonders zu beachten sind Art. 7 Abs. 1i sowie Art. 7 Abs. 3, welche die Verantwortlichkeiten des Schweizer Importeurs im Bezug auf die Gewährleistung und den Nachweis der Einhaltung der Guten Herstellungspraxis (GMP) sowie die Freigabe der Arzneimittelchargen regeln. Anhang 1 AMBV führt die Internationalen Regeln der Guten Herstellungspraxis auf, die eingehalten werden müssen. Besonders zu beachten ist der Leitfaden für die gute Herstellungspraxis, Humanarzneimittel und Tierarzneimittel der Europäischen Kommission für Fertigarzneimittel (Eudralex, Volume 4¹). Bei der Herstellung von *Stoffen* (siehe Kapitel 3. Definitionen) sind die GMP-Regeln für Wirkstoffe anwendbar (Eudralex, Volume 4, Part II), bei der Herstellung von *Zubereitungen* aus Stoffen (siehe Kapitel 3. Definitionen) sind die GMP-Regeln für Arzneiformen (Eudralex, Volume 4, Part I) anwendbar.

Die Grundlagen zu den Anforderungen an die Dokumentation über die analytischen, chemischen und pharmazeutischen Prüfungen eines Arzneimittels werden in Artikel 3 der Arzneimittel-Zulassungsverordnung (AMZV²) geregelt:

5. Artikel 3, AMZV

¹ Die Dokumentation über die analytischen, chemischen und pharmazeutischen Prüfungen muss belegen, dass die Prüfverfahren dem aktuellen Stand der Wissenschaft entsprechen und validiert sind. Insbesondere muss sie Angaben und Unterlagen enthalten über:

- a. die qualitative und quantitative Zusammensetzung aller Bestandteile;
- b. die Herstellungsverfahren;

¹ EUDRALEX Volume 4 - Medicinal Products for Human and Veterinary Use : Good Manufacturing Practice (http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/index_en.htm)

² SR 812.212.22

- c. die Kontrolle der Ausgangsstoffe;
- d. die Kontrolle der Zwischenprodukte;
- e. die Kontrolle des Fertigproduktes;
- f. Haltbarkeitsversuche.

² Die Prüfverfahren sind so zu beschreiben, dass sie sich bei einer Kontrolle nachvollziehen lassen.

³ Das Institut kann zusätzliche Unterlagen und Auskünfte verlangen. Insbesondere kann es Muster des Arzneimittels, nach Bedarf von Zwischenprodukten, von Wirk- und Hilfsstoffen sowie gegebenenfalls von Neben- und Zersetzungsprodukten verlangen.

6. Aufbau der Dokumentation

Die Anforderungen an die Dokumentation über die analytischen, chemischen und pharmazeutischen Prüfungen eines pflanzlichen Arzneimittels der asiatischen Medizin unterscheiden sich grundsätzlich nicht von denjenigen Anforderungen an ein herkömmliches pflanzliches Arzneimittel der Phytotherapie. Dies gilt ebenso für nicht-pflanzliche Arzneimittel der asiatischen Medizin (tierische und mineralische Arzneimittel). Die detaillierten Anforderungen sind in der Anleitung zum Einreichen von Zulassungsgesuchen für pflanzliche Arzneimittel (Phyto-Anleitung³) aufgeführt. Ergänzende Ausführungen zu den Anforderungen an die Qualitätsdokumentation speziell für pflanzliche Arzneimittel liefert auch das Dokument CPMP/QWP/2819/00⁴ der EMEA.

Die Anforderungen an die Qualitätsdokumentation in der Schweiz entsprechen weitestgehend den Anforderungen, welche auch für eine vereinfachte Zulassung oder eine Registrierung in der Europäischen Union (EU) gemäss der Richtlinie 2001/83/EC gefordert werden.

Die Qualitätsdokumentation kann sowohl im herkömmlichen Format gemäss Phytoanleitung (Teil II A-F + Teil Z), als auch im CTD-Format gemäss Eudralex Volume 2B⁵ (Modul 2.3 + Modul 3) eingereicht werden. Im weiteren werden die *Besonderen Hinweise* zu den einzelnen Teilen der Qualitätsdokumentation auf der Grundlage einer Dokumentation mit den Teilen II A-F + Teil Z aufgeführt (siehe Kapitel 11). Bei einer Qualitätsdokumentation im CTD-Format sind die *Besonderen Hinweise* entsprechend dem CTD-Format zu berücksichtigen.

7. Formale Anforderungen

- Sämtliche Unterlagen sind in englischer, deutscher, französischer oder italienischer Sprache abzufassen. Es werden keine Dokumente in einer asiatischen Sprache akzeptiert, die nicht auch in übersetzter Form vorliegen.

³ Swissmedic Journal 9/2004, (<http://www.swissmedic.ch/kpa.asp>)

⁴ [CPMP/QWP/2819/00](http://www.emea.eu.int) Rev1 Guideline on quality of Herbal Medicinal Products/Traditional Herbal Medicinal Products (www.emea.eu.int)

⁵ EUDRALEX Volume 2B Procedures for Marketing Authorisation (http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/index_en.htm)

- Formale Anforderungen:
 - o Die Dokumentation der Teil II A-F + Z ist formal gemäss Kapitel V der Phytoanleitung einzureichen
 - o Wenn Originaldokumente in asiatischer Sprache vorliegen und diese übersetzt werden, so sollte jeweils die übersetzte Seite zusammen mit der betreffenden Seite des Originaldokumentes eingeordnet werden, damit ein direkter Vergleich möglich ist

Eine Dokumentation, welche bei der formalen Prüfung den oben genannten Anforderungen nicht entspricht, wird zukünftig ohne weitere inhaltliche Begutachtung an die Gesuchstellerin zurückgeschickt.

8. Verantwortlichkeiten des Schweizer Importeurs

Der Schweizer Importeur übernimmt, gemäss Art. 7 Abs. 1i AMBV, die Verantwortung dafür, dass die im Ausland stattfindende Herstellung den GMP-Anforderungen der Schweiz entspricht.

Gleichzeitig übernimmt der Schweizer Importeur gemäss Art. 7 Abs. 3a AMBV bei jeder Charge, die freigegeben wird, die Verantwortung dafür, dass die Charge den Spezifikationen und Qualitätsanforderungen der Zulassung entspricht.

Dementsprechend muss der Schweizer Importeur die Verantwortlichkeiten mit dem Hersteller vertraglich regeln und Einsicht in die Unterlagen und die Produktion erhalten. Zudem ist die Einhaltung der vertraglichen Regelungen durch wiederkehrende Audits sicherzustellen (siehe auch Eudralex, Volume 4, Part I, Kapitel 7, insbesondere Ziffer 7.3).

Bei ausländischen Herstellern, deren Landesbehörde ein *Abkommen* oder eine *Vereinbarung* (MRA, PIC/S, MOU) mit der Schweiz im GMP-Bereich hat, kann der Nachweis der grundsätzlichen GMP-Konformität anhand eines GMP-Zertifikats erfolgen, die Audits bei den Lohnherstellern können auf produktspezifische Aspekte fokussiert werden.

Bei ausländischen Herstellern, deren Landesbehörde *kein* Abkommen bzw. keine *Vereinbarung* (MRA, PIC/S, MOU) mit der Schweiz im GMP-Bereich hat, besitzt ein GMP-Zertifikat nur eine beschränkte Aussagekraft und es obliegt der Sorgfaltspflicht des Schweizer Importeurs, die Herstellerfirma in umfassender Art und Weise hinsichtlich ihrer GMP-Konformität zu auditieren. Das Institut kann in begründeten Fällen anordnen, dass jede Charge in der Schweiz einer Nachanalyse unterzogen wird (Art. 8, AMBV).

Die Anforderungen an die Qualitätsdokumentation können vom Schweizer Importeur grundsätzlich nur erfüllt werden, wenn die Anforderungen an eine GMP-gerechte Herstellung erfüllt werden. Dazu muss der Schweizer Importeur Einsicht in die Unterlagen des jeweiligen Herstellers erhalten und die Verantwortlichkeiten zwischen den beiden Parteien müssen vertraglich festgehalten werden.

9. Dünnschichtchromatographische Identitätsprüfung

Da moderne dünnschichtchromatographische (DC) Analysenmethoden wesentlich zu einer eindeutigen Identifizierung des Ausgangsstoffes, respektive des daraus hergestellten Fertigproduktes beitragen, wird besonderen Wert auf eine qualitativ hochwertige Darstellung der Analyseergebnisse (DC-Abbildungen in guter Qualität und in Farbe) gelegt. Die Chromatogramme sollten nach Möglichkeit einen für den Stoff charakteristisches Fingerprint aufweisen, um Verwechslungen auszuschliessen.

Sofern möglich, sollte für die chromatographische Identitätsprüfung des Ausgangsstoffes sowie des daraus hergestellten Fertigproduktes die gleiche Prüfvorschrift angewendet und damit die Übertragbarkeit der Inhaltsstoffe vom Ausgangsstoff in das Fertigprodukt dokumentiert werden. Sofern möglich, sollte entsprechend bei der DC-Analyse des Fertigproduktes jeweils der Ausgangsstoff als Referenzlösung mit aufgetragen werden.

Der chromatographische *Fingerprint* der Freigabespezifikation sollte zudem als Marker in die Laufzeitspezifikation (Spezifikation für die Untersuchung der Stabilität, Teil IIF) aufgenommen werden. Der *Fingerprint* darf sich während der Stabilitätsprüfung nicht wesentlich verändern.

10. Prüfvorschriften und Validierungsunterlagen

SOPs/Prüfvorschriften, welche in direktem Zusammenhang mit Prüfungen für Freigabespezifikationen des Ausgangsstoffes (Teil IIC), der Zwischenprodukte (Teil IID) sowie des Fertigproduktes (Teil IIE) stehen, müssen zusammen mit den zugehörigen Validierungsunterlagen eingereicht werden. Dies betrifft z.B. Prüfvorschriften für die analytische Identitätsprüfung oder die quantitative Gehaltsbestimmung eines qualitätsrelevanten Markers. Falls es sich um Prüfvorschriften eines anerkannten Arzneibuchs handelt, ist ein Verweis auf die entsprechende Arzneibuchmonographie ausreichend (siehe Tab. 1)

SOPs, welche hingegen die Bedienung eines Gerätes bei der Herstellung (z.B. Mischer, Waage) oder einen Herstellungsschritt betreffen müssen nicht mit eingereicht werden. Es sollte aber in der Herstellvorschrift auf diese verwiesen werden, damit es dem Schweizer Importeur möglich ist, bei einem Audit diese SOPs zu prüfen und deren Validität im Auditbericht zu dokumentieren.

11. Besondere Hinweise zu Teil II A-F + Teil II Z

Teil II A: Zusammensetzung

Die Zusammensetzung muss vollständig angegeben werden und sowohl die Wirkstoffe als auch alle Hilfsstoffe ausweisen. Die quantitativen Angaben über die Zusammensetzung müssen in der Summe 100% ergeben.

Die Zusammensetzung des Präparates ist zu begründen. Die pharmazeutische Entwicklung muss dokumentiert werden. Wenn es sich beim Fertigprodukt um ein Arzneimittel handelt, welches den Kriterien nach Art. 26 Abs. 1 Bst. b KPAV entspricht, kann ein Verweis auf die Literatur (z.B. Materia Medica) ausreichend sein.

Teil II B: Herstellungsverfahren

Eine Validierung der kritischen Schritte des Herstellungsprozesses, sowie eine Qualifizierung der verwendeten, qualitätsrelevanten Einrichtungen, Anlagen und Ausrüstungen ist grundsätzlich erforderlich (siehe auch Eudralex, Volume 4, Annex 15). Die kritischen Schritte im Herstellungsprozess ergeben sich aus dessen Risikobewertung (z.B. Temperatur, Mischintensität / -dauer etc). Die im Herstellungsprozess eingesetzten SOPs sollten in der Herstellvorschrift aufgeführt werden (siehe oben, Kapitel 10).

Grundsätzlich sind die folgenden Unterlagen vorzulegen (gemäss Eudralex, Volume 4, Part I, Kapitel 4):

- **Herstellungsvorschrift** mit Herstellungsformel, Herstellungsbeschreibung
- Angaben zu den **Inprozess-Kontrollen** (IPC) (Spezifikation, Analysenmethoden und jew. Prüffrequenz)
- **Flussdiagramm** zur Darstellung des Herstellungsprozesses, unter Berücksichtigung der IPC
- Ausgefülltes **Chargenprotokoll**
- **Risikobewertung** der einzelnen Herstellungsschritte

Herstellungsvorschrift: Eine gültige Herstellungsvorschrift, welche die in Eudralex, Volume 4, Part I, Kapitel 4.14 – 4.18 und Anhang 7 aufgeführten Punkte berücksichtigt, ist einzureichen. Dabei ist es wichtig, dass in der Herstellungsformel die Standardchargengrösse des Fertigproduktes aufgezeigt wird. Im Bedarfsfall sollte die Spanne der Chargengrösse angegeben werden. Die Herstellungsbeschreibung sollte die qualitätskritischen Prozessparameter (inkl. Akzeptanzlimiten) enthalten.

Inprozess-Kontrollen (IPC): Die IPC dienen der Überwachung, ob ein definierter Herstellungsprozess kontrolliert und reproduzierbar abläuft. Für die durchgeführten IPC sind entsprechende Akzeptanzlimiten festzulegen.

Flussdiagramm: Das Flussdiagramm zur schematischen Übersicht des Herstellungsprozesses muss alle IPC, die durchgeführt werden an den entsprechenden Stellen im Prozess aufzeigen.

Chargenprotokoll: Exemplarisch ist für eine Charge das ausgefüllte Chargenprotokoll mit dazugehöriger Übersetzung einzureichen. Aus dem Chargenprotokoll sollte ersichtlich werden, ob die in die Kontrolltabellen eingetragenen Werte die Akzeptanzlimiten der Herstellungsvorschrift, respektive der IPC einhalten.

Die eigentliche Herstellungsvorschrift kann in das Chargenprotokoll eingebunden sein. In diesem Fall muss das Chargenprotokoll aber detailliert die entsprechenden Informationen der Herstellvorschrift gemäss Eudralex, Volume 4, Part I, Kapitel 4.14 – 4.16 enthalten. Damit die (handschriftlichen) Eintragungen in dem Chargenprotokoll nachvollzogen werden können, sollte das gesamte Dokument „1:1“ übersetzt werden. Es sollte dabei darauf geachtet werden, dass eine übersetzte Seite mit der jeweils entsprechenden Seite der Originalvorschrift zusammenliegt, damit eine direkter Vergleich der eingetragenen Werte möglich ist.

Die **Risikobewertung des Herstellungsprozesses** soll die qualitätskritischen Herstellungsschritte identifizieren. Weiterhin soll diese darauf Bezug nehmen, wie die Authentizität der Ausgangsstoffe sicher gestellt wird, ob während oder nachfolgend zu dem Herstellungsprozess Verunreinigungen beim Fertigprodukt auftreten können (z.B. Anreicherung von Schwer-

metallen während des Herstellungsprozesses) und welche Vorkehrungen bei der Reinigung der verwendeten Anlagen getroffen werden, um eine Übertragung von Verunreinigungen in nachfolgende Chargen zu vermeiden (Kreuzkontaminationen). Bei Vorhandensein eines *Site Master File* kann gegebenenfalls auf dieses Dokument verwiesen werden.

Teil II C: Kontrolle der Ausgangsstoffe

Als Grundlage für den Inhalt einer Spezifikation dienen:

- Stoffmonographien der Pharmakopöe oder der PPRC
- Allgemeine Monographien der Pharmakopöe oder allgemein anerkannte Grenzwerte (siehe Tab. 1 im Anhang)

Als Grundlage für den Aufbau einer Spezifikation dient die Guideline CPMP/QWP/2820/00⁶ der EMEA. Wird in einer Spezifikation auf firmeneigene Prüfvorschriften verwiesen, welche nicht in einer Monographie von einem offiziellen Arzneibuch enthaltenen sind, so sind die betreffenden Dokumente einzureichen. Im Bedarfsfall ist eine Begründung erforderlich (siehe Kapitel 10).

Die Spezifikationen für die Ausgangsstoffe (Wirkstoffe und Hilfsstoffe) sollen wie folgt aufgebaut sein (siehe Details in Tabelle 1):

- Definition
- Beschreibung
- Identität
- Prüfung auf Reinheit
- Gehaltsbestimmung (falls zutreffend),
- Lagerung

Für die Prüfung auf Identität und Reinheit der Ausgangsstoffe sind die Mindestanforderungen in Tabelle 1 festgehalten. Mehrheitlich sind diese Prüfungen routinemässig (d.h. an jeder Charge) durchzuführen. Bei Prüfungen, welche nicht routinemässig durchgeführt werden, ist die Prüffrequenz anzugeben und zu begründen. Wenn bei einer Reinheitsprüfung gegenüber den in Tabelle 1 aufgeführten Grenzwerten abweichende Grenzwerte spezifiziert werden, ist dies ebenfalls zu begründen. Im Bedarfsfall können zusätzlich zu den in Tabelle 1 aufgeführten Prüfungen weitere Prüfungen erforderlich sein (z.B. Limittests auf Aristolochiasäure oder Pyrrolizidinalkaloide).

Sowohl für die eingesetzten Wirkstoffe, als auch für die verwendeten Auszugsmittel (z.B. Wasser, Alkohol) plus weitere Hilfsstoffe sind jeweils Spezifikationen vorzulegen. Gemäss Phytoanleitung sind exemplarisch pro Wirkstoff zwei chargenspezifische Analysenzertifikate und pro Hilfsstoff ein chargenspezifisches Analysenzertifikat einzureichen.

Die Herkunft der Rohdroge, die Angaben zum Zeitpunkt der Sammlung/Ernte, sowie die Art der Behandlung und Lagerung der Droge sind anzugeben und nach Möglichkeit durch ein Zertifikat des Anbauers/Sammlers zu bestätigen. Es soll darauf geachtet werden, dass der An-

⁶ [CPMP/QWP/2820/00](http://www.emea.eu.int) Rev1: Guideline on Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Herbal Drugs, Herbal Drug Preparations and Herbal Medicinal Products (siehe www.emea.eu.int)

bau und die Ernte sowie weiterführende Verarbeitungsschritte gemäss GACP⁷ durchgeführt werden. Für den Nachweis der Identität der Rohdroge werden vor allem chromatographische Prüfungen (v.a. DC) gefordert (siehe Kapitel 9).

Durch gewisse Verarbeitungsschritte, denen die Ausgangsstoffe bei der Herstellung von Zubereitungen unterworfen werden, kann eine Durchführung von Identitäts- und Reinheitsprüfungen auf der Stufe des Fertigprodukts erschwert oder verunmöglicht werden, da sich die Matrix ändert. Dies spielt vor allem bei komplexen Kombinationsarzneimitteln eine Rolle. In diesen Fällen kommt der in den GMP-Regeln vorgeschriebenen Prüfung und Freigabe von Ausgangsstoffen eine besondere Bedeutung zu.

Die Bezugsquellen plus Analysenzertifikate zu den verwendeten Referenzmaterialien sind einzureichen.

Das eingesetzte Verpackungsmaterial für die Ausgangsstoffe und für das Fertigprodukt muss beschrieben / spezifiziert sein. Unterlagen zur Unbedenklichkeit der verwendeten Materialien müssen vorgelegt werden.

Teil II D: Kontrolle des Zwischenproduktes

Pflanzliche Zubereitungen sowie Granulate, welche weiterverarbeitet werden (z.B. zu Kapseln, Tabletten o.ä.), sind als Zwischenprodukte im Teil II D zu dokumentieren. Werden pflanzliche Zubereitungen sowie Granulate direkt verabreicht, so gelten sie als Bulkprodukte (in nicht verpackter Form) beziehungsweise als Fertigprodukte (in verpackter Form); die Unterlagen dazu sind dann im Teil II E abzulegen.

Bezüglich der Spezifikationen, Prüfvorschriften, Referenzmaterialien und den beispielhaften Analysenzertifikaten gelten für Zwischenprodukte die gleichen Anforderungen wie für Teil II C respektive Teil II E.

Teil II E: Kontrolle des Fertigproduktes

Bulk- und Fertigprodukte in Form von pflanzlichen Zubereitungen / Granulaten aus einem oder mehreren Ausgangsstoffen sind weit verbreitete galenische Formen von Arzneimitteln der Traditionellen Chinesischen Medizin.

Bulk- und Fertigprodukte in Form von Kapseln, Tabletten o.ä. enthalten als Wirkstoffe pflanzliche Zubereitungen oder Granulate. Bei dieser Art von Arzneimitteln sind zusätzlich zu den Anforderungen für pflanzliche Zubereitungen / Granulate noch arzneiformspezifische Prüfungen gefordert (z.B: Zerfallszeit, Durchschnittsgewicht; vergleiche hierzu Kapitel „Einzelmonographien zu Darreichungsformen“ in der Ph.Eur.).

Bezüglich der Spezifikationen, Prüfvorschriften, Referenzmaterialien und den beispielhaften Analysenzertifikaten gelten für das Fertigprodukt die gleichen Anforderungen wie für Teil II C respektive Teil II D. Für das Fertigprodukt muss von mindestens zwei Fertigprodukt-Standardchargen ein Analysenzertifikat eingereicht werden.

Wenn die geforderten Prüfungen von Seiten des Herstellers nicht ausreichend spezifisch oder nicht entsprechend den in Tabelle 1 aufgeführten Prüfvorschriften ausfallen, kann die Gesuch-

⁷ WHO Guidelines on good agricultural and collection practices (GACP) for medicinal plants

stellerin gemäss Art. 8 AMBV aufgefordert werden, für kritische Prüfmerkmale ein *Retesting* der Chargen vorzunehmen (siehe auch Kapitel 8).

Teil II F: Haltbarkeitsversuche

Die Stabilitätsprüfungen sollten gemäss den internationalen ICH-Guidelines erfolgen (ICH-Q1A(R2), ICH-Q1E⁸). Es sind Angaben zur Haltbarkeitsfrist und zu den Lagerungsbedingungen zu machen. Die Haltbarkeitsfrist ist zu begründen und muss auf experimentellen Daten beruhen. Resultate von Stabilitätsuntersuchungen sind in tabellarischer Form einzureichen (siehe beispielhaft Tab. 2), unter Beilage der DC-Abbildungen. Der chromatographische *Fingerprint* der Freigabespezifikation sollte als Marker in die Laufzeitspezifikation (Spezifikation für die Untersuchung der Stabilität) aufgenommen werden. Der *Fingerprint* darf sich während der Stabilitätsprüfung nicht wesentlich verändern (siehe Kapitel 9). Die Prüfung auf mikrobielle Reinheit ist mindestens am Anfang und am Schluss / Ende der Laufzeit durchzuführen.

Teil II Q: Anmerkungen

Ergänzende Angaben können als Anhang im Teil II Q abgelegt werden, wenn in den entsprechenden Textstellen der Teile II A-F auf Teil II Q verwiesen wird.

Teil II Z: Expert Report

Im Expert Report ist schwergewichtig auf die Identitäts- und Reinheitsprüfung einzugehen, insbesondere ist das Verfälschungsrisiko oder das Belastungsrisiko mit Verunreinigungen (Schwermetallen, Pestiziden, Mikroorganismen etc.) vor, während sowie nachfolgend zur Herstellung objektiv zu bewerten. Dabei ist darauf zu achten, dass auf die jeweiligen Stellen im Text verwiesen wird.

⁸ www.ich.org

12. Anhang

Tab. 1 Minimalanforderungen an die Testspezifikationen und Testfrequenz für pflanzliche Ausgangsstoffe und das Fertigprodukt

	Ausgangs- stoff	Fertig- produkt	PPRC	Ph.Helv./ Ph.Eur	Akzeptanz-limiten
DEFINITION	X	X	B	A	
CHARAKTERISIERUNG	X	X	B	A	
Makroskopisch	X	X	B	A	
IDENTIFIKATION	X	X	B	A	
Mikroskopisch	X	+	B	A	
Chromatographie	X	X	B	A	
TESTS			B	A	
Fremde Bestandteile	X	+	B	A	
Trocknungsverlust	X	X	B	A	
Pestizide	(X)	X	B	A	
Schwermetalle ⁹					
Blei	(X)	X			•5ppm
Quecksilber	(X)	X			•0.1ppm
Kadmium	(X)	X			•0.2ppm
Arsen	(X)	X			**
Mikrobiologie					
Aerobe Mikroorg.	(X)	X			Ph.Eur. 5.1.4
Schimmelpilze	(X)	X			Ph.Eur. 5.1.4
E.coli	(X)	X			Ph.Eur. 5.1.4
Salmonellae	(X)	X			Ph.Eur. 5.1.4
Aflatoxine ¹⁰	(X)	(X)			Sum of B1,B2,G1, G2: • 4µg/kg B1• 2 µg/kg
Assay	+	+	B	A	

X = Muss routinemässig durchgeführt werden, wenn nicht anders begründet

(X) = Muss in Abständen durchgeführt werden (Testfrequenz angeben), wenn nicht anders begründet

+ = Muss nur dann durchgeführt werden, wenn in einer entsprechenden Monographie aufgeführt

** = Analysendaten sollen vorgelegt werden. Bei Werten > 2 ppm im Fertigprodukt muss der Arsengehalt begründet werden

A = Dieses Arzneibuch ist prioritär zu berücksichtigen

B = Diese Arzneibuch ist dann zu berücksichtigen, wenn A nicht anwendbar ist

⁹ Kontaminanten-Empfehlung Schwermetalle⁹: Bundesministerium für Gesundheit: Bekanntmachung von Empfehlungen für Höchstmengen an Schwermetallen bei Arzneimitteln pflanzlicher und tierischer Herkunft, Entwurf vom 17.10.1991.

¹⁰ „Aflatoxin-Verordnung“: Bundesministerium für Gesundheit: Bekanntmachung von Empfehlungen für Höchstmengen an Aflatoxinen bei Arzneimitteln pflanzlicher und tierischer Herkunft, Entwurf vom 17.10.1991. Erste Verordnung zur Änderung der Aflatoxin-Verordnung vom 6. November 1990

Tab. 2 Beispieltabelle für Stabilitätsdaten

Name der Firma:

Report:

Name des Produktes:

Die Angaben sind vollständig und korrekt:

Datum/ Unterschrift/ Position:

Chargen-Nr.:		Datum der Herstellung:				Primärverpackung:			
Chargen Grösse:		Ort der Herstellung:				Packgrösse:			
Lagerung:		SOP:							
Prüfmerkmal	Methode	Akzeptanzlimite	Start Datum	3 Monate	6 Monate	12 Monate	24 Monate	36 Monate	48 Monate
Beschreibung									
Identität									
Trocknungsverlust									
Assay									
Mikrobielle Reinheit									
Aerobe Bakterien									
Pilze									
Enterobakterien und andere gram negative Bakterien									
Salmonellen									
E. coli									
Staphylokokken									