

**Richtlinien des IKS
betreffend die Herstellung von Arzneimitteln in
verwendungsfertiger Form
(Herstellungs-Richtlinien)**

(vom 13. Mai 1982)

Von der Konferenz der Interkantonalen Vereinigung für die Kontrolle der Heilmittel genehmigt am 13. Mai 1982

Die Interkantonale Kontrollstelle für Heilmittel (IKS),

gestützt auf Artikel 9, Absatz 2 des Regulativs vom 25. Mai 1972 über die Ausführung der interkantonalen Vereinbarung über die Kontrolle der Heilmittel (IKS-Regulativ),

erlässt folgende Richtlinien:

A. Allgemeine Bestimmungen

1. Geltungsbereich

Wer Arzneimittel in verwendungsfertiger Form oder deren galenische Vorstufen (Zwischenprodukte) herstellt, bedarf hierfür einer entsprechenden Bewilligung durch den Wohnsitzkanton und untersteht der behördlichen Kontrolle. Er hat die nachstehenden Anforderungen zu erfüllen. Für den Fall, dass die Herstellung nur einzelne Arbeitsgänge umfasst, gelten lediglich die dafür massgebenden Anforderungen.

Diese Richtlinien finden nicht Anwendung auf:

- a) Einzelzubereitungen in Apotheken, Drogerien, ärztlichen, tierärztlichen und zahnärztlichen Praxen, welche über eine entsprechende kantonale Betriebsbewilligung mit Herstellungsbefugnis verfügen, sofern die Abgabe dieser Zubereitungen weder im Grosshandel noch durch weitere Abbestellen erfolgt;
- b) Zubereitungen in Spitalapotheken für den Gebrauch im eigenen Spital;
- c) Zubereitungen in Spitalapotheken für den Gebrauch in von der zuständigen Gesundheitsbehörde bezeichneten Spitälern, Heimen und ähnlichen Institutionen innerhalb des kantonalen Bereiches oder solchen, die unter Aufsicht und Verantwortung des Kantons ausserhalb seiner Kantonsgrenzen betrieben werden;

- d) Hausspezialitäten der Kategorie Ia im Sinne von Artikel 3 des IKS-Regulativs;
- e) pharmazeutische Wirkstoffe;
- f) Medizinalfutter und die zu ihrer Herstellung verwendeten Vorstufen in Form von Konzentraten.

2. Verantwortung

Der Hersteller trägt die Verantwortung für die einwandfreie Zusammensetzung und Beschaffenheit der von ihm hergestellten Arzneimittel.

Die Verantwortung für die fachtechnische Leitung des Betriebes muss festgelegt sein (vgl. Ziff. 15 und 26). Falls die Herstellung ganz oder teilweise Dritten übertragen wird, sind die Verantwortlichkeiten im einzelnen vertraglich zu umschreiben.

B. Begriffsumschreibungen

Die nachstehenden Begriffsumschreibungen gelten für die Anforderungen an die Herstellung von Arzneimitteln gemäss Ziffer 1, Abs. 1.

3. Herstellung

Unter Herstellung eines Arzneimittels im Sinne dieser Richtlinien sind sämtliche Verarbeitungsprozesse zu verstehen, die von den Ausgangsstoffen zu Zwischenprodukten oder direkt zum Endprodukt führen. Es wird unterschieden zwischen

- a) galenischer Herstellung (Arzneiformung) und
- b) Konfektionierung (Abpacken, Um- und Abfüllen, Etikettieren, Verpacken).

Mit der Herstellung sind die unter dem Begriff Qualitätssicherung (vgl. Ziff. 7 und 26) aufgeführten Massnahmen und Tätigkeiten, insbesondere die Musterprüfung, verbunden.

4. Inprozess-Kontrollen

Inprozess-Kontrollen sind während der Herstellung erfolgende Prüfungen. Sie beziehen sich chargenweise auf das herzustellende Produkt und, bei periodischer Ausführung der Prüfung, auf die Ausrüstung und den Herstellungsbereich.

5. Charge

Eine Charge ist eine in sich einheitliche, aus einem bestimmten Verarbeitungsprozess erhaltene Menge eines Produktes. Im Falle von kontinuierlichen Herstellungsprozessen ist die Charge eine während einer festgelegten Zeitspanne hergestellte Menge oder eine festgelegte Menge, die aufgrund des Verfahrens in sich einheitlich ist.

6. Chargennummer

Die Chargennummer ist die Bezeichnung durch Zahlen oder Buchstaben, die es ermöglicht, die Herstellung eines Produktes über alle Stufen zu verfolgen und alle Daten der damit verbundenen Kontrollen und Prüfungen zu ermitteln.

7. Qualitätssicherung

Qualitätssicherung ist die Gesamtheit der organisatorischen und technischen Massnahmen und Tätigkeiten, die dazu bestimmt sind, den Ausstoss einheitlicher Arzneimittelchargen und deren Übereinstimmung mit den festgelegten Spezifikationen in bezug auf Identität, Gehalt, Reinheit und andere Eigenschaften zu gewährleisten.

8. Spezifikation

Spezifikation bedeutet die Gesamtheit aller für ein Produkt zahlenmässig oder beschreibend festgelegten Anforderungen hinsichtlich physikalischer, chemischer, allenfalls biologischer und weiterer Qualitätsmerkmale.

9. Quarantäne

Quarantäne bedeutet Sperrung von Material (Ausgangsstoffe, Verpackungsmaterial, Endprodukte) bis zur Freigabe für die weitere Verwendung, sofern Übereinstimmung mit der entsprechenden Spezifikation festgestellt wurde, oder bei fehlender Übereinstimmung bis zur Vernichtung, Umarbeitung oder Rücksendung.

10. Ausgangsstoffe

Ausgangsstoffe sind Stoffe und Stoffgemische, die als Wirkstoffe oder pharmazeutische Hilfsstoffe bei der Herstellung von Arzneimitteln in verwendungsfertiger Form eingesetzt werden.

11. Wirkstoffe

Wirkstoffe sind Stoffe oder Stoffgemische, denen die Wirkung eines Arzneimittels zugesprochen wird.

12. Pharmazeutische Hilfsstoffe

Pharmazeutische Hilfsstoffe sind Stoffe oder Stoffgemische, die zur Herstellung von Arzneimitteln, zur Unterstützung oder Regelung der Arzneimittelwirkung dienen und denen in der verwendeten Dosis im Endprodukt keine unmittelbare pharmakologische Wirkung zukommt.

13. Verpackungsmaterial

- Als Verpackungsmaterial gelten alle Elemente der Verpackung, die
- a) in unmittelbarem Kontakt mit dem Inhalt kommen (Behälter und Verschluss-Systeme);
 - b) der Identifizierung oder der Vermittlung von Informationen betreffend die Aufbewahrung, Handhabung und Anwendung des Arzneimittels dienen (bedrucktes Verpackungsmaterial);
 - c) in anderer Weise einen Einfluss auf die Qualität des Inhaltes ausüben können (z. B. Trockenhaltekapself).

14. Endprodukte

Endprodukte sind Arzneimittel in verwendungsfertiger, d. h. galenischer Form (z. B. Tabletten, Suppositorien, Salben, Ampullen), lose (en vac-Ware) oder abgabefertig verpackt.

C. Anforderungen**15. Personal**

Die für die Herstellung und die Qualitätssicherung der Arzneimittel verantwortlichen fachtechnischen Leiter müssen die einschlägige wissenschaftliche Ausbildung und die erforderlichen technischen Kenntnisse besitzen. Als Ausweis für die geforderte Ausbildung gilt das abgeschlossene Fachstudium an einer schweizerischen oder gleichwertigen ausländischen Hochschule sowie dasjenige als Chemiker an einer schweizerischen Ingenieurschule. In der Aus- bzw. Weiterbildung des Leiters der

Herstellung sollen die Fächer galenische Pharmazie und pharmazeutische Technologie, in derjenigen des Leiters der Qualitätssicherung die Analytik angemessen berücksichtigt sein. Leiter von Betrieben, die Sterilpräparate herstellen, haben sich zudem über genügend Kenntnisse auf dem Gebiet der Mikrobiologie auszuweisen.

In Ausnahmefällen und nach Rücksprache mit der IKS können auch Personen mit anderer Ausbildung als fachtechnische Leiter zugelassen werden, sofern sie über die erforderlichen spezifischen Fachkenntnisse und praktischen Erfahrungen verfügen und der Betrieb nur risikoarme Arzneimittel mit einfachen Fabrikationsverfahren herstellt.

Befasst sich ein Betrieb nur mit Konfektionierung, so können als fachtechnische Leiter auch Personen anerkannt werden, welche lediglich verpackungstechnische Kenntnisse besitzen, sofern sie über die erforderlichen praktischen Erfahrungen verfügen. Die Bestimmungen von Absatz 5 bis 10 dieser Ziffer gelten auch für diese fachtechnischen Leiter.

Die fachtechnischen Leiter müssen über ausreichende Erfahrung in der Herstellung bzw. Kontrolle von Arzneimitteln verfügen. In der Regel ist eine angemessene praktische Tätigkeit unter sachkundiger Leitung auf dem Gebiet der Arzneimittelherstellung oder -kontrolle nachzuweisen.

Die fachtechnischen Leiter müssen Gewähr bieten für das Einhalten aller einschlägigen Vorschriften.

Die fachtechnischen Leiter müssen ihren Wohnsitz in angemessener Nähe zum Betrieb haben und ihre Funktionen in diesem auch ausüben. Wo Umfang und Art des Betriebes eine nebenamtliche Leitung zulassen, sind die Verantwortlichkeiten schriftlich zu regeln und die Präsenzzeit auf behördliches Verlangen zu belegen.

Die fachtechnischen Leiter müssen über ausreichende Vollmachten verfügen, und es müssen alle Voraussetzungen geschaffen werden, die ihnen die wirksame Erfüllung ihrer Aufgaben gestatten. Die Verantwortungsbereiche sind klar abzugrenzen. Die Stellvertretung der fachtechnischen Leiter durch Fachleute ausreichender Qualifikation muss festgelegt sein.

Den fachtechnischen Leitern müssen entsprechend ausgebildete Personen in ausreichender Zahl zur Verfügung stehen, die die Herstellungs- und Kontrollarbeiten gemäss den festgelegten Verfahrens- und Prüfungsvorschriften ausführen bzw. überwachen. Ihre Aufgaben sollen klar umschrieben sein.

Von allen Mitarbeitern sind ihrer Aufgabe entsprechende Kenntnisse und Fähigkeiten, Zuverlässigkeit und die notwendige Erfahrung in

der Herstellung bzw. Kontrolle von Arzneimitteln zu verlangen. Das Personal ist sorgfältig in seinen Aufgabenkreis einzuführen. Der laufenden Aus- und Weiterbildung des Personals sowie der Förderung des Verständnisses für sachgerechtes Verhalten am Arbeitsplatz ist gebührend Beachtung zu schenken.

Es dürfen nur Personen in der Herstellung beschäftigt werden, deren Gesundheitszustand die Qualität der herzustellenden Arzneimittel nicht beeinträchtigen kann. Das Personal ist anzuhalten, Hautverletzungen und ansteckende Krankheiten zu melden. In begründeten Fällen kann von der zuständigen Behörde verlangt werden, dass sich das in der Herstellung arbeitende Personal einer ärztlichen Kontrolle unterzieht, die nötigenfalls periodisch zu wiederholen ist.

16. Räume

Arzneimittel müssen in dafür geeigneten Räumlichkeiten hergestellt, geprüft, verpackt und gelagert werden. Der Raumbedarf für die Annahme, Kontrolle und Lagerung von Ausgangsstoffen, Zwischenprodukten und übrigen Material sowie für die Herstellung ist angemessen zu berücksichtigen.

Die Räume müssen bezüglich Art, Grösse, Anordnung, Unterteilung und bauliche Ausführung so gestaltet sein, dass insbesondere Verwechslungen und Verunreinigungen von Arzneimitteln oder ihrer Bestandteile oder das Auslassen einer Herstellungs- oder Kontrollstufe vermieden werden können.

Die Räume müssen zweckmässig beleuchtet und belüftet, nötigenfalls klimatisiert (Temperatur und Feuchtigkeit) sowie gegen von aussen eindringende Verunreinigungen geschützt sein.

Die Oberflächen der für die Herstellung bestimmten Räume, d. h. Wände, Böden und Decken sollen möglichst glatt und frei von Rissen sein. Sie sollen entsprechend wenig Partikel abgeben und leicht zu reinigen, wo nötig, zu desinfizieren sein.

Leitungen, Beleuchtungs- und Heizkörper sowie weitere Installationen sollen so beschaffen und verlegt sein, dass keine für die Reinigung unzugänglichen Stellen entstehen. Abläufe sollen mit Syphon und wo nötig mit Rückstauklappen versehen sein.

Für spezielle Zwecke, wie z. B. Herstellung von Sterilpräparaten, Verarbeitung von gewissen Antibiotika und Hormonen, müssen besonders ausgestattete Räume vorhanden sein.

Für das Betriebspersonal muss eine genügende Zahl sauberer, gut belüfteter und zweckmässig ausgerüsteter Waschgelegenheiten, Umklei-

deräume und Toiletten zur Verfügung stehen. Dem Raumbedarf für den Aufenthalt des Personals ist gebührend Rechnung zu tragen.

Labortiere sind unter angemessenen Bedingungen und in den von den Herstellungsbereichen abgesonderten Räumen zu halten.

Gebäude und Räumlichkeiten müssen gut unterhalten werden. Herstellungs- und Lagerräume dürfen nicht in zweckfremder Weise benützt werden, insbesondere nicht als Aufenthaltsraum für das Personal.

17. Ausrüstung (Einrichtungen, Maschinen, Geräte, Apparate)

Die zur Herstellung der Arzneimittel verwendete Ausrüstung muss für eine einwandfreie Arzneimittelqualität Gewähr bieten. Sie soll darauf hin überprüft sein, dass bei bestimmungsgemäsem Gebrauch spezifikationskonforme Produkte erhalten werden (Validierung).

Die zur Prüfung der Arzneimittel dienenden Apparate sollen darauf hin überprüft sein, dass richtige und genaue Resultate erhalten werden (Validierung).

Durch geeignete Konstruktion und Beschaffenheit der Ausrüstung sowie sorgfältige Wahl des Standortes sind die Voraussetzungen dafür zu schaffen, dass insbesondere Verunreinigungen des herzustellenden Arzneimittels, das Auslassen von Fabrikationsstufen oder Verwechslungen vermieden werden können.

Die Ausrüstung muss so unterhalten und gereinigt werden, dass eine Beeinträchtigung der herzustellenden Arzneimittel vermieden wird. Sie ist regelmässig auf ihre Funktionstüchtigkeit zu kontrollieren. Die Daten wichtiger Überprüfungen sind festzuhalten.

Für spezielle Zwecke muss die Ausrüstung besonderen Anforderungen gerecht werden (z. B. Schreiber bei Autoklaven, Staubabzüge an Maschinen, insbesondere an solchen zur Verarbeitung von gewissen Antibiotika und Hormonen).

18. Hygiene (Betriebliche und persönliche Hygiene)

Im ganzen Betrieb hat Sauberkeit und Ordnung zu herrschen. Die Räume sollen frei sein von Abfall und Ungeziefer.

Für die Reinigung von Räumen und Ausrüstung sind in der Regel schriftliche Weisungen zu erstellen. Die Verantwortlichkeiten für die Reinigung sind klar festzulegen.

Für spezielle Zwecke müssen erhöhte Anforderungen betreffend betriebliche und persönliche Hygiene erfüllt werden (z. B. Herstellung von Sterilpräparaten).

Das Personal ist mit den Regeln der betrieblichen und persönlichen Hygiene vertraut zu machen.

Die Arbeitskleider sind regelmässig zu wechseln und zu waschen. Sie sollen in Art und Beschaffenheit für den vorgesehenen Arbeitsbereich geeignet sein. Der Kontakt der Hände mit unverpackten Arzneimitteln ist zu vermeiden.

Essen, Trinken und Rauchen sind in Herstellungs- und Lagerräumen zu untersagen.

19. Dokumentation (Grundsätze)

Zur Gewährleistung der gleichbleibenden Qualität sind die notwendigen Vorschriften für eine sachgemässe Herstellung (vgl. Ziff. 21) und Prüfung (vgl. Ziff. 27) aufzustellen und entsprechende Protokolle (vgl. Ziff. 22 und 29) zu führen. Unter dem Begriff Dokumentation werden zusammengefasst:

- a) allgemeine und spezifische Vorschriften (z. B. organisatorische Weisungen, Zuweisung der Verantwortlichkeiten, Reinigungs-, Unterhalts-, Lager- und Herstellungsvorschriften, Spezifikationen, Musterzugs- und Prüfungsvorschriften);
- b) Protokolle (z. B. Herstellungs-, Prüfungs- und Kontrollprotokolle, Auslieferungsprotokolle);
- c) Rückhaltemuster.

Die Herstellung und Kontrolle müssen aufgrund gültiger Vorschriften und Weisungen erfolgen, die falls notwendig, der Qualitätssicherungsstelle zur Kenntnis zu bringen sind. Kopien von Vorschriften sollen in einer Weise angefertigt werden, die jede Möglichkeit eines Übertragungsfehlers ausschliesst.

Protokolle und ausser Kraft gesetzte Vorschriften sind während mindestens fünf Jahren aufzubewahren.

Rückhaltemuster der Wirkstoffe und Endprodukte, in speziellen Fällen auch von Hilfsstoffen sowie von Zwischenprodukten, sind chargenweise für allfällige Nachkontrollen in genügender Menge, d. h. in der Regel für mindestens zwei Musterprüfungen (vgl. Ziff. 28, Abs. 3), aufzubewahren. Die Aufbewahrungsdauer muss mindestens fünf Jahre betragen oder mindestens ein Jahr über das vom Hersteller angegebene Verfalldatum hinausgehen.

20. Herstellung

Die Herstellung und die damit verbundenen Inprozess-Kontrollen müssen unter der Verantwortung des fachtechnischen Leiters erfolgen.

Dieser hat die Einhaltung der Vorschriften und Weisungen zu überwachen oder durch einen von ihm bezeichneten Fachmann ausreichender Qualifikation überwachen zu lassen.

Durch sorgfältige Vorbereitung sind die Voraussetzungen zur Vermeidung von Verwechslungen und Verunreinigungen zu schaffen. Insbesondere betrifft dies:

- a) die zeitliche Staffelung oder klare räumliche Abgrenzung bei der Herstellung verschiedener Präparate;
- b) die Vorbereitung der einzusetzenden Ausrüstung;
- c) die Bereitstellung der Ausgangsstoffe und des Verpackungsmaterials;
- d) die Beschriftung der bei der Herstellung und Lagerung benützten Behälter mit der Bezeichnung und Chargennummer des Inhalts. Analoge Kennzeichnungen sind auch an Maschinen und Einrichtungen während deren Benützung anzubringen.

Wichtige Arbeitsgänge, z. B. Einwaagen von Wirkstoffen sind in der Regel von einer zweiten Person zu kontrollieren. Diese Massnahme kann durch andere, gleichwertige Methoden (z. B. EDV) ersetzt werden.

21. Herstellungsvorschrift

Für jedes Arzneimittel ist unter der Verantwortung des fachtechnischen Leiters eine genaue Vorschrift für die galenische Herstellung aufzustellen. Sie soll gestatten, das Produkt in gleichbleibender Qualität herzustellen. Bei kritischen Arbeitsprozessen (z. B. Sterilisation) soll die Verlässlichkeit überprüft werden (Validierung). In der Regel soll die Herstellungsvorschrift unter Berücksichtigung der verwendeten Ausrüstung für Standard-Chargengrössen abgefasst sein. Die Herstellungsvorschrift muss mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- a) die Bezeichnung des Produktes (Name, Arzneiform, wo nötig Dosierung);
- b) die Bezeichnung, Menge und Qualität aller Ausgangsstoffe; Fabrikationszuschläge sollen ersichtlich sein;
- c) die zu erwartende Ausbeute;
- d) die zu verwendende Ausrüstung und deren Vorbereitung;
- e) den detaillierten Beschrieb des Vorgehens für jede Arbeitsstufe, allenfalls unter Hinweis auf Vorschriften für Standardoperationen;
- f) die durchzuführenden Inprozess-Kontrollen.

Für die Konfektionierung sind analoge Vorschriften aufzustellen.

Vorschriften gemäss Absatz 1 und 2 sowie Änderungen derselben sind zu datieren und vom fachtechnischen Leiter oder von einem durch ihn bezeichneten Fachmann ausreichender Qualifikation zu genehmigen und zu unterschreiben. Änderungen sind der Qualitätssicherungsstelle zur Kenntnis zu bringen.

22. Herstellungsprotokoll

Für jede Charge ist ein Protokoll über die galenische Herstellung zu erstellen, aus dem die vollständige Herstellungsgeschichte ersichtlich sein muss. Es kann aus einem oder mehreren Dokumenten bestehen. In seiner Gesamtheit muss das Herstellungsprotokoll enthalten:

- a) die Bezeichnung des Produktes (Name, Arzneiform, wo nötig Dosierung), das Herstellungsdatum und die Chargennummer;
- b) die Bezeichnung, Menge und Qualität aller verwendeten Ausgangsstoffe mit ihrem spezifischen Kennzeichen (z.B. Chargen-, Analysen-, Zertifikatnummer);
- c) die tatsächliche Ausbeute;
- d) Angaben über die verwendete Ausrüstung, wo nötig über ihre Vorbereitung;
- e) Angaben über sämtliche Arbeitsgänge und Beobachtungen (Wägungen, Ablesedaten, Aufzeichnungen von Automaten usw., wo nötig mit entsprechenden Zeitangaben);
- f) Aufzeichnungen über die chargenbezogenen Inprozess-Kontrollen und deren Ergebnisse;
- g) die Visa der für die einzelnen Arbeitsgänge und Kontrollen verantwortlichen Arbeitskräfte.

Das Herstellungsprotokoll ist vom fachtechnischen Leiter oder von einem durch ihn bezeichneten Fachmann ausreichender Qualifikation abschliessend zu überprüfen und zu visieren.

Für jeden Konfektionierungsauftrag ist ein Protokoll zu erstellen. Es ist in Anlehnung an das Herstellungsprotokoll zu führen.

23. Ausgangsstoffe

Für die Ausgangsstoffe müssen durch die Qualitätssicherungsstelle genehmigte Spezifikationen bestehen.

Ausgangsstoffe sind unverwechselbar zu bezeichnen und müssen eine Nummer tragen, die eine chargen- bzw. lieferungsweise Identifikation zulässt.

Eingehende Sendungen sind auf Übereinstimmung mit der Bestellung, korrekte Beschriftung und Unversehrtheit der Behälter zu kontrollieren. Sie sind in Quarantäne zu verbringen und unter der Verantwortung der Qualitätssicherungsstelle zu bemustern. In Quarantäne befindliches Material ist durch räumliche oder zonenmässige Absonderung oder besondere Beschriftung oder durch gleichwertige Massnahmen als solches zu kennzeichnen.

Ausgangsstoffe dürfen nur verwendet werden, wenn sie geprüft und von der Qualitätssicherungsstelle aufgrund der Übereinstimmung mit den Spezifikationen durch schriftliche Verfügung freigegeben sind.

An Ausgangsstoffen, die mit chargenspezifischem Zertifikat bezogen werden, muss zur Freigabe mindestens eine Identitätsprüfung vorgenommen werden. Die Verlässlichkeit der Zertifikate soll stichprobenweise überprüft werden.

Freigegebene Ausgangsstoffe sind als solche unter Anführung des Freigabedatums bzw. der Analysennummer oder durch gleichwertige Massnahmen (z. B. EDV) zu kennzeichnen und bis zur Verwendung ordnungsgemäss zu lagern.

Ausgangsstoffe, die den Anforderungen nicht entsprechen, sind unmissverständlich zu kennzeichnen oder durch gleichwertige Massnahmen (z. B. EDV) mit Sicherheit von der Verwendung auszuschliessen. Sie sind zu vernichten, aufzuarbeiten oder dem Hersteller bzw. Lieferanten zurückzusenden.

24. Verpackungsmaterial

Für das Verpackungsmaterial müssen durch die Qualitätssicherungsstelle genehmigte Spezifikationen bestehen.

Verpackungsmaterial darf erst verwendet werden, wenn es geprüft und von der Qualitätssicherungsstelle aufgrund der Übereinstimmung mit den Spezifikationen freigegeben ist.

Es ist nur Verpackungsmaterial zu verwenden, das für den besonderen Zweck geeignet ist. Insbesondere darf keine Gefahr bestehen, dass die Arzneimittel durch die Behälter oder Verschluss-Systeme nachteilig beeinflusst werden. Das verwendete Material muss genügenden Schutz gegen äussere Einflüsse und eine mögliche Verunreinigung bieten. Falls nötig, muss es eine antimikrobielle Behandlung aushalten.

Bedrucktes Verpackungsmaterial (z. B. Etiketten und Faltkartons) ist insbesondere auf Untermischungen zu kontrollieren und nach Artikeln, gegebenenfalls auch nach Dosierungen, getrennt zu lagern.

25. Endprodukte

Für alle Endprodukte müssen durch die Qualitätssicherungsstelle genehmigte Spezifikationen bestehen.

Die Endprodukte sind mit einer Beschriftung (mindestens Name und Chargennummer, gegebenenfalls Dosierung) zu versehen, die jede Verwechslung ausschliesst. Insbesondere sind geeignete Überwachungs-massnahmen zu treffen, um die Übereinstimmung der Etikettierung und Verpackung mit dem Inhalt zu gewährleisten. Die Endprodukte sind bis zur Freigabe in Quarantäne (vgl. Ziff. 23, Abs. 3) zu halten und unter der Verantwortung der Qualitätssicherungsstelle chargenweise zu bemustern und zu prüfen.

Die Freigabe aus der Quarantäne ist nach festgestellter Übereinstimmung der Endprodukte mit den Spezifikationen durch die Qualitätssicherungsstelle schriftlich zu verfügen. Dabei sind die Herstellungsprotokolle zu berücksichtigen.

Wenn keine geeignete Analysenmethode für die quantitative Bestimmung der Wirkstoffe im Endprodukt zur Verfügung steht, kann die Freigabe ausnahmsweise aufgrund der Herstellungsprotokolle erfolgen. Die Qualität des Endproduktes ist in diesen Fällen durch spezielle Massnahmen sicherzustellen, insbesondere durch verstärkte Inprozess-Kontrollen.

26. Qualitätssicherung (Grundsätze)

In jedem Unternehmen, das Arzneimittel herstellt, muss eine Qualitätssicherungsstelle bestehen. Sie soll unter der Verantwortung eines von Herstellung und Verkauf unabhängigen fachtechnischen Leiters gemäss Ziff. 15, Abs. 1, ausnahmsweise gemäss Ziff. 15, Abs. 2, stehen.

Wenn Art, Tätigkeit und Umfang des Betriebes es gestatten und die einwandfreie Qualität der hergestellten Arzneimittel gewährleistet ist, kann die Verantwortung für Herstellung, Qualitätssicherung und Verkauf mit Zustimmung der zuständigen Behörde von einem einzigen fachtechnischen Leiter getragen werden.

Der fachtechnische Leiter der Qualitätssicherungsstelle oder ein von ihm bezeichneter Fachmann ausreichender Qualifikation muss insbesondere

- a) Spezifikationen und Prüfungsvorschriften für die Ausgangsstoffe und Endprodukte, gegebenenfalls die Zwischenprodukte und das Verpackungsmaterial, aufstellen, bzw. aufstellen lassen;
- b) Musterzugspläne aufstellen, bzw. aufstellen lassen und den Musterzug vornehmen oder überwachen;

- c) die Prüfungen der Ausgangsstoffe und Endprodukte, gegebenenfalls der Zwischenprodukte und des Verpackungsmaterials, durchführen bzw. durchführen lassen und die Freigabe vornehmen;
- d) aufgrund von Haltbarkeitsunterlagen die Lagerbedingungen und gegebenenfalls die Verfalldaten festlegen;
- e) Weisungen für die Hygiene aufstellen, bzw. aufstellen lassen;
- f) die Einhaltung der erlassenen Vorschriften und Weisungen überwachen.

Die Qualitätssicherungsstelle hat auf die Beachtung der Qualitätsgesichtspunkte bei der Herstellung hinzuwirken und ist beim Erlass von Vorschriften und Änderungen derselben sowie Weisungen, die nicht von ihr ausgehen, anzuhören.

Der Qualitätssicherungsstelle soll ein Kontroll-Laboratorium zur Verfügung stehen. Es muss durch einen qualifizierten Fachmann geleitet werden.

Falls der Hersteller über kein eigenes Laboratorium verfügt oder einzelne Prüfungen nicht selbst durchführt, hat die Musterprüfung durch ein entsprechend ausgerüstetes Laboratorium oder Institut zu erfolgen, das ebenfalls den vorliegenden Bestimmungen genügen muss, von der zuständigen Behörde anerkannt ist und von dieser periodisch kontrolliert wird.

27. Spezifikationen und Prüfungsvorschriften

Für alle Ausgangsstoffe und Endprodukte, gegebenenfalls Zwischenprodukte und das Verpackungsmaterial, sind Spezifikationen und entsprechende Prüfungsvorschriften aufzustellen. Sie müssen sich nach der schweizerischen Pharmakopöe, nach anerkannten ausländischen Arzneibüchern, nach einem internationalen Standard oder nach einer andern gleichwertigen Methode richten. Für neue Wirkstoffe, neue Wirkstoffkombinationen und neue Arzneiformen hat der Hersteller eigene Spezifikationen und Vorschriften entsprechend dem Stand der Technik aufzustellen.

Die Spezifikationen müssen enthalten:

- a) die genaue Bezeichnung des Stoffes oder Produktes;
- b) die Identifizierungsmerkmale;
- c) die Reinheitsanforderungen;
- d) die Gehaltslimiten;
- e) andere qualitätsbestimmende Merkmale;
- f) bei Verpackungsmaterial technische Normen bzw. Referenztext.

Die Prüfungsvorschriften müssen gestatten, die Übereinstimmung eines Stoffes oder Produktes mit den Spezifikationen festzustellen. Die angewendeten Prüfungsmethoden müssen eine sichere Identifizierung und eine angemessene Reinheitskontrolle erlauben und bei den quantitativen Bestimmungen richtige sowie reproduzierbare Resultate ergeben (Validierung).

Die Spezifikationen und Prüfungsvorschriften sowie Änderungen derselben sind zu datieren und vom fachtechnischen Leiter der Qualitätssicherungsstelle oder von einem durch ihn bezeichneten Fachmann ausreichender Qualifikation zu genehmigen und zu unterschreiben.

28. Musterzug und Musterprüfung

Die Muster sind chargenweise zu erheben, und zwar derart, dass sie für die betreffende Charge als repräsentativ gelten können. Der Musterzug der Ausgangsstoffe soll gebündelt erfolgen. Bei pharmazeutischen Hilfsstoffen kann in begründeten Fällen von dieser Regel abgewichen werden.

Die Identität ist am Einzelmuster zu überprüfen. Die Gehalts- und Reinheitsprüfungen können an Mischmustern vorgenommen werden. Mischmuster dürfen nur aus so vielen Einzelmustern bestehen, dass die Aussagekraft der Prüfungen nicht beeinträchtigt wird.

Die Musterprüfung der Ausgangsstoffe und Endprodukte, gegebenenfalls Zwischenprodukte, umfasst die Prüfung auf Identität, Gehalt und Reinheit, gegebenenfalls Wirkung, mikrobiologische Reinheit, Pyrogenfreiheit und andere qualitätsbestimmende Merkmale. Vorbehalten bleibt Ziff. 25, Abs. 4.

Der Musterzug des Verpackungsmaterials kann stichprobenweise erfolgen. Dies ist auch für bedrucktes Verpackungsmaterial zulässig, sofern Untermischungen bei der Konfektionierung durch entsprechende Massnahmen ausgeschlossen werden können. Die Muster sind auf die in den Spezifikationen festgelegten qualitätsbestimmenden Merkmale zu prüfen.

29. Prüfungsprotokoll

Für jede Charge bzw. Lieferung ist ein Prüfungsprotokoll zu erstellen. Es muss enthalten:

- a) die Bezeichnung des Stoffes oder Produktes mit seinem spezifischen Kennzeichen (Chargennummer, Kontrollnummer);

- b) das Prüfungsdatum;
- c) die Angabe der durchgeführten Prüfungen, gegebenenfalls mit Hinweisen auf die verwendeten Prüfungsmethoden;
- d) die Resultate;
- e) den Entscheid über die Freigabe oder die Rückweisung, mit Unterschrift der hierfür verantwortlichen Person.

Die den Resultaten zugrunde liegenden Berechnungen, Messdaten und Beobachtungen sind schriftlich festzuhalten. Diese Dokumentation soll den Rückschluss auf die die Prüfung ausführende Person gestatten.

Für die Erstellung von Prüfungsprotokollen und die Freigabe bzw. Rückweisung kann auch EDV eingesetzt werden. In diesem Falle sind die Systeme durch Fachleute zu validieren und durch die Qualitätssicherungsstelle zu überwachen.

30. Kontrolle über die Auslieferung

Der Hersteller hat geeignete Aufzeichnungen über die Auslieferung jeder Charge zu erstellen. Trägt er die sanitätspolizeiliche Verantwortung für den Vertrieb der ausgelieferten Ware, so gelten insbesondere im Hinblick auf einen möglichen Rückzug die Richtlinien der IKS betreffend den Grosshandel mit Arzneimitteln vom 20. Mai 1976.

31. Beanstandungen von Endprodukten

Alle Beanstandungen hinsichtlich Qualität sind unter Mitwirkung der Qualitätssicherungsstelle zu überprüfen. Erweisen sich diese als begründet, müssen entsprechende Vorkehrungen getroffen werden (Rückzug fehlerhafter Chargen, Umarbeitung, Vernichtung).

Beanstandungen, die sich auf die Sicherheit eines Arzneimittels beziehen, sind der IKS und der Heilmittelkontrollbehörde des Wohnkantons bzw. des Fürstentums Liechtenstein mitzuteilen. Besteht für die Bevölkerung eine Gefahr, so hat die Mitteilung unter Angabe der getroffenen Sofortmassnahmen unverzüglich zu erfolgen.

Die Aufzeichnungen über die getroffenen Massnahmen sind zusammen mit den Beanstandungen während mindestens zehn Jahren aufzubewahren.

32. Selbstinspektion

Ein Unternehmen kann nach eigenem Ermessen einen Fachmann oder eine Gruppe von Fachleuten zur regelmässigen Überprüfung der

Einhaltung der Vorschriften betreffend Herstellung und Kontrolle einsetzen. Diese Selbstinspektion ersetzt jedoch in keinem Fall die behördliche Inspektion.

D. Schlussbestimmungen

Diese Richtlinien treten mit dem Datum der Genehmigung durch die Konferenz der Interkantonalen Vereinigung für die Kontrolle der Heilmittel in Kraft. Sie ersetzen die Richtlinien der IKS betreffend die Herstellung von Arzneimitteln und den Grosshandel mit solchen vom 25. Mai 1972¹.

Bern, den 13. Mai 1982

Interkantonale Kontrollstelle für Heilmittel
Der Direktor:
Dr. P. Fischer

¹ Die Bestimmungen dieser Richtlinien, welche sich auf den Grosshandel beziehen, wurden bereits durch die Richtlinien der IKS betreffend den Grosshandel mit Arzneimitteln vom 20. Mai 1976 ersetzt.