19. Symposion Herstellung in der Krankenhausapotheke

„Die Zukunft der Herstellung:
Von der Tradition bis 3D“
18.11.2021

Hauptsache Zertifikat? – Lieferantenqualifizierung

Ralph Heimke-Brinck
Apotheke des UK Erlangen
Ausschuss Herstellung und Analytik (ADKA)

FRIEDRICH-ALEXANDER
UNIVERSITÄT
ERLANGEN-NÜRNBERG
MEDIZINISCHE FAKULTÄT

Universitätsklinikum
Erlangen

Hauptsache Zertifikat? – Lieferantenqualifizierung

Agenda:

Was ist nach ApoBetrO ein valides Analysen-Zertifikat?

- **Rechtsstreit zwischen Caelo und Audor Pharma 2019**
  - Gesetzliche Anforderungen für Ausgangsstofffe und Wirkstoffe
  - Ausgewählte Beispiele von Analysenzertifikate
  - Musterbogen für ADKA Homepage
- **Lieferantenqualifizierung**
  - Gesetzliche Anforderungen
  - Papieraudit versus Vor Ort-Audit

Rechtsstreit zwischen Caelo und Audor Pharma

Im Juli 2019 erwirkt die Fa Caesar-Loretz GmbH eine Unterlassungs-und Verpflichtungserklärung für die Audor Pharma GmbH mit folgenden Punkten:

I. es bei Meidung einer für jeden Fall der schuldhaften Zuwiderhandlung gegen diese Unterlassungserklärung jeweils fälligen Vertragsstrafe [redacted] Euro ab dem 01.10.2019 **zu unterlassen**, im geschäftlichen Verkehr bei der Herstellung und beim Vertrieb von pharmazeutischen Wirkstoffen,

1. ohne eigene Analyse ein Analysezertifikat von Wirkstoffen zu erstellen;
2. im Analysezertifikat eine GMP-Konformität zu behaupten, wenn die Unterlassungsschuldnerin über keine Herstellungserlaubnis i.S.d. § 13 Abs. 1 AMG verfügt oder keine Prüfung durch einen Sachverständigen i.S.d. § 65 Abs. 4 AMG stattgefunden hat;
3. ein Prüfzertifikat i.S.d. § 6 Abs. 3 ApBetrO und § 11 Abs. 2 ApBetrO auszuhändigen, wenn die Unterlassungsschuldnerin über keine Herstellungserlaubnis i.S.d. § 13 Abs. 1 AMG verfügt oder keine Prüfung gem. § 6 Abs. 3 Nr. 4 ApBetrO durch einen Sachverständigen i.S.d. § 65 Abs. 4 AMG stattgefunden hat, der die von ihm durchgeführte Prüfung gemäß § 6 Abs. 3 S. 2 ApBetrO bescheinigt;
4. im Analysezertifikat den Begriff „Hersteller" zu verwenden und im Zusammenhang hierzu die Unterlassungsschuldnerin namentlich anzuführen, solange die Unterlassungsschuldnerin über keine Herstellungserlaubnis gemäß §13 Abs. 1 AMG verfügt und eine solche gesetzlich gefordert ist.

Audor Pharma GmbH

Analysenzertifikat

Triamcinolonacetonid mikronisiert

Lieferant / Hersteller:	Audor Pharma GmbH, Michael-Bauer-Straße 20, 93138 Lappersdorf Tel.: +49 (0) 941/2 92 49, Fax: +49 (0) 941/2 92 84 E-Mail: info@audor.de www.audor.de
Chargenbezeichnung:	AP NET180403 T

Analysenzertifikat (gem. § 6 (3) ApBetrO)

Parameter	Spezifikation Ph. Eur. 9.0**	Ergebnisse
Eigenschaften		
Aussehen und Farbe	weißes bis fast weißes, kristallines Pulver	entspricht
Löslichkeit	praktisch unlöslich in Wasser, wenig löslich in Ethanol 96 %	entspricht
Polymorphie (5.9)	Die Substanz zeigt Polymorphie	
Identität		
IR- Spektrum (2.2.24)	Vergleich mit Referenzspektrum	entspricht
HPLC (2.2.29) s. Gehaltsbest.	t_R muss mit Vgl.-Substanz übereinstimmen	entspricht Quercus Lab. B-9030 Mariakerke
Reinheit		
Spezifische Drehung (2.2.7) berechnet auf die getrocknete Substanz	+110° bis +117°	+ 114°*
Verwandte Substanzen (2.2.29)	Verunreinigung B: ≤ 0,2 % Verunreinigung C: ≤ 0,15 % Nicht spezifizierte Verunreinigungen je ≤0,10% Summe aller Verunreinigungen ≤ 0,5 %	0,06 %* < 0,06 %* entspricht * 0,06 %*
Wasser nach K. F. (2.5.12)	≤ 2,0 % mit 0,500 g Substanz bestimmt	1,1 %*
Lösungsmittel-Rückstände (Ph. Eur. Allg. Texte 5.4)	Chloroform ≤ 60 ppm Methanol ≤ 3000 ppm Dimethylformamid ≤ 880 ppm	n.n. #* 35 ppm* 99 ppm*
Korngröße	mikronisiert	entspricht *
Gehalt		
HPLC (2.2.29) berechnet auf getrocknete Substanz	97.5 – 102.0 %	99,2 %*

Einwaagekorrekturfaktor EWK: f = 1,019

Herstelldatum: 04/2018; GMP konform gem. § 11 ApBetrO
Retest: 04/2023
Hersteller: Tianjin Tianyao Pharm. Co. Ltd., No.19, Xinye 9th Street, Tianjin, 300462, China

* Herstellerangaben
# n.n.=nicht nachweisbar

Lagerungshinweis: Dicht verschlossen, vor Licht geschützt

** Die Substanz wurde nach anerkannten, pharmazeutischen Regeln geprüft und weist die erforderliche Qualität nach den derzeit geltenden Arzneibüchern/Pharmakopöen, sowie eigenen und Herstellerangaben auf.

Audor Pharma GmbH
Lappersdorf, 14.03.2019

D

Leiter der
Qualitätssicherungseinheit QK

Prüfprotokoll

Interne Ch.-B.:

Rechtliche Vorgaben: **§6 ApoBetrO Absatz 3**

Die Prüfung der Arzneimittel kann unter Verantwortung des Apothekenleiters **auch außerhalb** der Apotheke erfolgen:

1.in einem Betrieb, für den eine **Erlaubnis nach § 13** des Arzneimittelgesetzes erteilt ist,

2. in einem **Betrieb in einem Mitgliedstaat der Europäischen Union** oder des Europäischen Wirtschaftsraums, für den nach jeweiligem nationalen Recht eine **Erlaubnis** gemäß Artikel 40 der Richtlinie 2001/83/EG ….erteilt ist,

3. in einem Betrieb, für den eine Erlaubnis nach § 1 Absatz 2 in Verbindung mit § 2 des Apothekengesetzes erteilt ist,
(Apotheke)
Oder

4. durch einen **Sachverständigen im Sinne des § 65 Absatz 4** des AMG.

Rechtliche Vorgaben: **§65 AMG Absatz 4**

(4) Als **privater Sachverständiger**… kann nur bestellt werden, wer

1. die Sachkenntnis nach § 15 besitzt…(QP)

2. die zur Ausübung der Tätigkeit als Sachverständiger zur Untersuchung von amtlichen Proben erforderliche Zuverlässigkeit besitzt und

3. über geeignete Räume und Einrichtungen für die beabsichtigte Untersuchung und Begutachtung von Arzneimitteln verfügt.

Rechtliche Vorgaben: **§6 ApoBetrO Absatz 3**

Der für die Prüfung Verantwortliche des Betriebs oder die Person nach Satz 1 Nummer 4 (Sachverständige) hat unter Angabe der Charge sowie des Datums und der Ergebnisse der Prüfung zu bescheinigen, dass das Arzneimittel nach den **anerkannten pharmazeutischen Regeln geprüft worden ist und die erforderliche Qualität aufweist (Prüfzertifikat).**

Anerkannte Pharmazeutische Regeln:

- Arzneibücher: Identität, Reinheit, Gehalt
- EU GMP LF: Teil 1 Kap 6 und Teil 2 Kap 11 QK
- AMWHV:§14: Prüfanweisung, Protokoll, validierte Methoden, OOS, Unterschrift Leiter QK

Rechtliche Vorgaben: **§6 ApoBetrO Absatz 3**

ApoBetrO §6

Die Ergebnisse aus dem Prüfzertifikat sind der Freigabe in der Apotheke zugrunde zu legen.

- **In der Apotheke** ist mindestens **die Identität** des Arzneimittels festzustellen;
- über die durchgeführten Prüfungen sind Aufzeichnungen zu machen.

Rechtliche Vorgaben: **§11 ApoBetrO Ausgangsstoffe**

(1) Zur Herstellung von Arzneimitteln dürfen nur Ausgangsstoffe verwendet werden, deren ordnungsgemäße Qualität festgestellt ist. Auf die Prüfung der Ausgangsstoffe finden die Vorschriften des § 6 Absatz 1 und 3 entsprechende Anwendung.

§6 ApoBetrO
(1) Arzneimittel, die in der Apotheke hergestellt werden, müssen die nach der pharmazeutischen Wissenschaft erforderliche Qualität aufweisen. Sie sind nach den anerkannten pharmazeutischen Regeln herzustellen und zu prüfen; …..
(3) Die Prüfung der Arzneimittel kann unter Verantwortung des Apothekenleiters auch außerhalb der Apotheke erfolgen:
1. in einem Betrieb, …….

Rechtliche Vorgaben: **§11 ApoBetrO Ausgangsstoffe**

(2) Werden Ausgangsstoffe bezogen, deren Qualität durch ein Prüfzertifikat nach § 6 Abs. 3 nachgewiesen ist, ist in der Apotheke mindestens die Identität festzustellen.

Das Prüfzertifikat soll .. Auskunft über die GMP-konforme Herstellung des Ausgangsstoffs geben, soweit es sich um einen Wirkstoff handelt.

Die **Verantwortung des Apothekenleiters** für die ordnungsgemäße Qualität der Ausgangsstoffe **bleibt unberührt**.

Über die in der Apotheke durchgeführten Prüfungen sind **Aufzeichnungen** mit Namenszeichen des prüfenden oder die Prüfung beaufsichtigenden Apothekers zu machen.

Hauptsache Zertifikat? – Lieferantenqualifizierung

Bsp.: Kurzzertifikat:

Analysenzertifikat Caelo Ch.-B.: 180630003 25g

2178 Chininsulfat, API	
Prüfvorschrift	PH.EUR. 9.0
Eigenschaften	Entspricht
Identität	Entspricht
-DC	Entspricht
Reinheit	Entspricht
-pH-Wert	6,3
-Spezifische Drehung	-239
-Andere China-Alkaloide	Entspricht
-Trocknungsverlust	4,7 %
-Sulfatasche	Max 0,1 %
Gehalt	100,3 %
Einwaagekorrekturfaktor (f. NRF)	0,998
Ergebn.entspr.Prüfvorschr.	Ja
Hersteller, Land	Buchler GmbH, DE
GMP konforme Herstellercharge	9160
Freigabedatum: 28.02.2018	verwendbar bis Ende: 08/2022
Freigegeben durch	Fr. Dr. Haßel

<--Hier abziehen (Prüfzertifikat gemäß §6 (3) ApBetrO)

Bsp.1: Analysenzertifikat (CoA)

S.1

Produkt	**2178**	**Chininsulfat, API**
Synonym		**Chinini sulfas**
Engl. Bezeichnung		**Quinine sulfate, API**
Charge	**180630**	
Prüfvorschrift	**PH.EUR. 9.0**	
Verfalldatum	**08.2022**	

Prüfung	Spezifikation	Ergebnis	
Eigenschaften	Gemäss Prüfvorschrift	Entspricht	
-Aussehen	Gemäss Prüfvorschrift	Entspricht	
-Löslichkeit	Gemäss Prüfvorschrift	Entspricht	
Identität	Gemäss Prüfvorschrift	Entspricht	
-DC	Gemäss Prüfvorschrift	Entspricht	
-Prüfung B	Gemäss Prüfvorschrift	Entspricht	
-Prüfung C	Gemäss Prüfvorschrift	Entspricht	
-Prüfung D	Gemäss Prüfvorschrift	Entspricht	
-Prüfung E	Gemäss Prüfvorschrift	Entspricht	
Reinheit	Gemäss Prüfvorschrift	Entspricht	
-Aussehen der Lösung	Gemäss Prüfvorschrift	Entspricht	
-pH-Wert	5,7 - 6,6	6,3	
-Spezifische Drehung	-245 - -237	-239	
-Andere China-Alkaloide	Gemäss Prüfvorschrift	Entspricht	#
- Verunreinigung C	Max 10 %	7,4 %	#
- Jede Verunr. RT<Chinin	Je max 5 %	2,8 %	#
- Jede weitere Verunr.	Je max 2,5 %	Je max 0,2 %	#
-Trocknungsverlust	3,0 - 5,0 %	4,7 %	
-Sulfatasche	Max 0,1 %	Max 0,1 %	#
Gehalt	99,0 - 101,0 %	100,3 %	#
Einwaagekorrekturfaktor (f. NRF)	*****	0,998	
Ergebn.entspr.Prüfvorschr.	*****	Ja	

QUALITÄTSKONTROLLE
CAESAR & LORETZ GmbH
Herderstr. 31
40721 Hilden
Tel.: 02103/49940

Analysenzertifikat

Bsp.1: Analysenzertifikat (CoA)

Produkt	**2178**	**Chininsulfat, API**
Synonym		**Chinini sulfas**
Engl. Bezeichnung		**Quinine sulfate, API**
Charge	**180630**	
Prüfvorschrift	**PH.EUR. 9.0**	
Verfalldatum	**08.2022**	

Prüfung	Spezifikation	Ergebnis
GMP-konforme Herstellung und Prüfung des Wirkstoffs gemäß §11 ApBetrO		
Freigabedatum	28.02.2018	Leiter der Qualitätskontrolle Fr. Dr. Haßel.
Hersteller	Buchler GmbH	
Herstellercharge	9160	
Hersteller Ort	38110 Braunschweig	
Hersteller Straße	Harxbütteler Str. 3	
Hersteller Land	Deutschland	

Ergebnis vom Herstellerzertifikat übernommen

Dieses Dokument wurde elektronisch erstellt und ist ohne Unterschrift gültig.

Es wird bescheinigt, dass der Ausgangsstoff nach den anerkannten pharmazeutischen Regeln geprüft worden ist und die erforderliche Qualität aufweist.

Bsp.2: Analysenzertifikat (CoA)

Molenwei 13
1911 DB UITGEEST
Netherlands
Phone No.: +31 251361400
Fax No.: +31 251315960

Analysenzertifikat

Nach § 6 Abs. 1 und 3 ApBetrO

Fagron personalizing medicine

Chargen-Bez.	: 20L09-F01-376257		
Bulk Charge	: 20L09-F01		
Fagron Artikelnummer	: 701743	**FACO Art.-Nr.**	: 100152-802-91
Artikelbezeichnung	: L-ARGININ INF.		
Lateinische Artikelbezeichnung	: Argininum inf.		
Synonyme	:	**CAS-Nr.**	: 74-79-3
Qualität	: PHEUR10.3+	**Formel**	: C6H14N4O2
		Mr	: 174,20

Prüfungen	Spezifikation	Ergebnis	Einheit	Analytik
Aussehen	(Fast) weißes, kristallines Pulver oder farblose Kristalle	Konform		Fagron
Fermentation	Gemäß Fermentationsprodukte Ph. Eur.	Konform		Fagron
Identität A	+25,5 - +28,5 (getrocknete Substanz)	Konform		Hersteller
Identität C	Konform	Konform		Fagron
Aussehen der Lösung	Klar / <=BG6	Konform		Fagron
Spezifische Drehung	+25,5 - +28,5 (getrocknete Substanz)	Konform		Fagron
Mit Ninhydrin nachweisbare Substanzen	Konform	+26,7		Fagron
Jede Ninhydrin-positive Substanz	<=0,2	Konform	%	Fagron
Summe	<=0,5	<0,05	%	Fagron
Chlorid	<=200	<0,05	%	Fagron
Sulfat	<=300	Konform	ppm	Fagron
Ammonium bei 570 nm	<=0,02	Konform	ppm	Fagron
Eisen	<=10	<0,02	%	Fagron
Trocknungsverlust	<=0,5	Konform	ppm	Fagron
Sulfatasche	<=0,1	0,1	%	Fagron
Metallische Rückstände	CHMP/ICH/353369/2013	0,1	%	Fagron
Lösungsmittelrückstände	CHMP/ICH/82260/2006	Konform		Hersteller
Gehalt L-Arginin	98,5 - 101,0 (getrocknete Substanz)	Konform		Hersteller
Endotoxine	<=6	99,1	%m/m	Fagron
TSE/BSE-Erklärung:	Keine Kontamination mit TSE/BSE-Risikomaterialien	Konform	IU / g	Fagron
CEP	CEP verfügbar	Konform		Hersteller
		Konform		Hersteller

Anmerkungen : L-ARGININ INF. wird ausschließlich auf der Basis von Rohstoffen nichttierischer Herkunft durch Fermentation hergestellt. IU entspricht I.E.
Leicht lösl. in H2O, sehr schwer lösl. in EtOH.

Lagerungsbedingungen : Dicht verschlossen! Vor Licht geschützt!
Retestdatum : 02.06.2023
Prüfdatum : 27.01.2021
Herstellungsdatum : 02.06.2020

Freigabekommentar : entspricht der Spezifikation
Hersteller-Chargen-Bez. : 20053236
Hersteller / Land : Shanghai Kyowa Amino Acid Co / CN
Einwaagekorrekturfaktor : 1,010
GMP Konformität : GMP konform

Fagron Services B.V.
Paul Hofman
[Qualified Person]
Dieses Dokument wurde elektronisch erstellt und ist ohne Unterschrift gültig

Fagron Services B.V.
Molenwerf 13
1911 DB UITGEEST
Netherlands
Phone No.: +31 251361400
Fax No.: +31 251315960

Prüfprotokoll

Dokumentation für Ausgangsstoffe gemäß § 11 ApBetrO

Fagron personalizing medicine

Bsp.2: Analysenzertifikat (CoA)

Chargen-Bez.	: 20L09-F01-376257		
Bulk Charge	: 20L09-F01		
Fagron Artikelnummer	: 701743	**FACO Art.-Nr.**	: 100152-602-91
Artikelbezeichnung	: L-ARGININ INF.		
Lateinische Artikelbezeichnung	: Arginium inf.		
Synonyme	:	**CAS-Nr.**	: 74-79-3
Qualität	: PHEUR10.3+	**Formel**	: C6H14N4O2
		Mr	: 174.20

Es wird bescheinigt, dass der Ausgangsstoff nach den anerkannten pharmazeutischen Regeln geprüft worden ist und den Anforderungen entspricht.
Das Original der Analyse liegt vor.

Wareneingangskontrolle und Prüfbefund [illegible]

Bsp.3: Analysenzertifikat (CoA)

1.42002.9029 Calciumchlorid-Dihydrat EMPROVE® ESSENTIAL Ph Eur,BP,JP,USP,FCC, E 509

Charge A1602002

	Spezifikation		Chargenwerte	
Aussehen	entspricht		entspricht	
Gehalt (komplexometrisch)	99.0 - 103.0	%	100.1	%
Identität	entspricht		entspricht	
Aussehen der Lösung (10 %; Wasser)	entspricht		entspricht	
Sauer oder alkalisch reagierende Substanzen	entspricht		entspricht	
pH-Wert (5 %; Wasser)	4.5 - 8.5		5.6	
Fluorid (F)	≤ 0.004	%	≤ 0.004	%
Hypochlorit (ClO)	entspricht		entspricht	
Sulfat (SO_4)	≤ 0.01	%	≤ 0.01	%
Schwermetalle (als Pb)	≤ 0.0005	%	≤ 0.0005	%
Al (Aluminium)	≤ 0.00002	%	≤ 0.00002	%
As (Arsen)	≤ 0.0002	%	≤ 0.0002	%
Ba (Barium)	entspricht		entspricht	
Fe (Eisen)	≤ 0.0010	%	≤ 0.0010	%
Hg (Quecksilber)	≤ 0.0001	%	≤ 0.0001	%
Pb (Blei)	≤ 0.0002	%	≤ 0.0002	%
Magnesium und Alkalimetalle	≤ 0.2	%	≤ 0.2	%
Mit Ammoniak fällbare Anteile (Al,Fe,PO_4)	entspricht		entspricht	
Lösungsmittel-Rückstände (Ph Eur/USP/ICH)	ausgeschlossen durch den Herstellprozess		ausgeschlossen durch den Herstellprozess	
Endotoxine	≤ 3.0	I.U./g	≤ 3.0	I.U./g
Gesamtkeimzahl aerobe Bakterien	≤ 100	CFU/g	≤ 100	CFU/g
Gesamtkeimzahl Hefen und Pilze	≤ 100	CFU/g	≤ 100	CFU/g

Elementverunreinigungen gemäß der Leitlinie ICH Q3D (Guideline for Elemental Impurities) sind in der Spezifikation berücksichtigt.
Elemente der Klassen 1-3 werden nicht oberhalb des Option-1-Limit gemäß ICH Q3D erwartet, wenn diese nicht spezifiziert und gekennzeichnet (*) sind.
Entspricht Ph Eur, BP, JP, USP, FCC, E 509
Entspricht den Reinheitsanforderungen für Lebensmittelzusatzstoffe gemäß der aktuellen EU-Verordnung.

Herstelldatum (TT.MM.JJJJ) 07.07.2020
Datum der Prüfung (TT.MM.JJJJ) 12.08.2020
mindestens verwendbar bis (TT.MM.JJJJ) 31.07.2025

Dr. Dimitrij Ryvlin
Verantwortlicher Laborleiter Qualitätskontrolle

Firmenlogo Firmenname

Evaluationsbogen Lieferanten Qualifizierung

1. Ist Ihr Unternehmen im Besitz

a) einer Herstellungserlaubnis nach §13 AMG ☐ ja ☐ nein
Falls Sie die Frage mit nein beantworten, wie begründen Sie die Abgabe von Wirkstoffen?

_____

b) eines Sachverständigen nach §65 AMG ☐ ja ☐ nein
Stellen Sie bitte zum Nachweis erforderlicher Zertifikate zur Verfügung.

c) eine BTM Erlaubnis ☐ ja ☐ nein

d) eines Qualitätsmanagement Systems ☐ ja ☐ nein

- QM zertifiziert ☐ ja ☐ nein
- Regelmäßige Durchführung von Audits ☐ ja ☐ nein

Übermitteln Sie bitte vorhandene Zertifikate in aktueller Version.

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

a) Führen Sie Audits durch? ☐ ja ☐ nein

Falls Sie die Frage mit ja beantworten, wer führt das Audit durch?
☐ Agenten Ihres Unternehmens
☐ extern beauftragte Agenten

In welcher Form führen Sie das Audit durch?

4. **Deklarieren Sie folgende Anforderung auf dem Analysenzertifikat?**

a) aktuelle Spezifikation unter Angabe der aktuell gültigen Monographie	☐ ja ☐ nein
b) Spezifikationen, Ergebnisse **und deren Herkunft** (aufarbeitendes Unternehmen oder Originalhersteller)	☐ ja ☐ nein
c) Freigabe nach §§ 13 AMG bzw. §§ 65 Sachverständiger	☐ ja ☐ nein
d) Nachweis der GMP Konformität des Herstellers bei Wirkstoffen	☐ ja ☐ nein
e) Vorhandensein eines CEPs (Certificate of Suitability of Monographs of the European Pharmacopoeia)	☐ ja ☐ nein
f) Nachweis zusätzlicher Maßnahmen gemäß Punkt 3	☐ ja ☐ nein

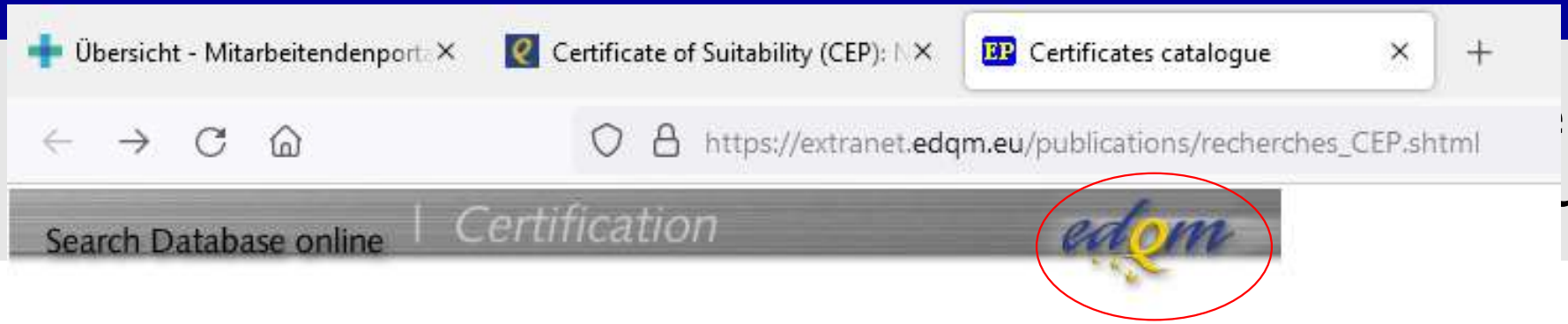
3. **Treffen Sie im Rahmen der Wirkstoffqualifizierung sofern zutreffend zusätzliche Maßnahmen, die die Qualität der Rohstoffe bestätigen?**

☐ ja ☐ nein

Wenn ja, welche:

- ☐ Prüfung auf mikrobiologische Ausgangsbelastung gem. Ph.Eur. 5.1.4
- ☐ Prüfung auf Aflatoxine/ Ochratoxin A (AflatoxinVerbotsV) bei gefährdeten Drogen
- ☐ Nachweis auf nicht Vorhandensein von BSE/TSE (gem. Monographie)
- ☐ Nachweis von Lösungsmittelrückständen, elementare Verunreinigung (gem. Monographie)

Erfolgt die Durchführung ☐ intern oder ☐ durch externe Auftragslabore?



Was ist ein CEP?

Certificate of Suitability to the monographs of the **E**uropean **P**harmacopoeia

- You can search the certification database by:
  - Name of the certified substance or
  - Monograph number or
  - Holder of the certificate or
  - Certificate number or
  - Issu
  - Exp
  - Sta
- The s
  doub

If you
TSE o
will be

New Search

Substance Number	Substance	Certificate Holder	Certificate Number	Issue Date	Status	End dat
15	Calcium chloride dihydrate	Merck KGaA DE 64293 Darmstadt	R1-CEP 2007-356-Rev 01	28/08/2018	VALID	
15	Calcium chloride dihydrate	CFL CHEMISCHE FABRIK LEHRTE GMBH & CO. KG DE 31275 Lehrte	R0-CEP 2015-352-Rev 00	12/04/2017	VALID	
15	Calcium chloride dihydrate	MACCO ORGANIQUES, S.R.O. CZ 792 01 Bruntál	R1-CEP 2006-263-Rev 01	19/05/2016	VALID	

New Search

that Contains ▾ ○ Herbal Only

Calcium chloride

Search Clear

Hauptsache Zertifikat? – Lieferantenqualifizierung

Aflatoxine:
in Ph.Eur. findet man nur in Kapitel 2.8.18 Bestimmung von Aflatoxin B1 in **pflanzl. Drogen** „wenn in der Einzelmonographie nichts anderes vorgeschrieben ist, dürfen pflanzliche Drogen höchstens **2 µg Aflat. B1/kg** enthalten usw.“

Verordnung über das Verbot der Verwendung von mit Aflatoxinen kontaminierten Stoffen bei der Herstellung von Arzneimitteln (Aflatoxin VerbotsV)

(1) Es ist verboten, bei der Herstellung von Arzneimitteln Stoffe, Zubereitungen aus Stoffen oder Erzeugnisse zu verwenden, bei denen die auf mindestens 88 Prozent Trockenmasse berechnete Höchstmenge an Aflatoxin M1 von 0,05 Mikrogramm pro Kilogramm, an Aflatoxin B1 von 2 Mikrogramm pro Kilogramm oder die Gesamtmenge der Aflatoxine B1, B2, G1 und G2 von 4 Mikrogramm pro Kilogramm überschritten wird. Für Enzyme und Enzymzubereitungen gilt Satz 1 mit der Maßgabe, dass die Gesamtmenge der Aflatoxine B1, B2, G1 und G2 0,05 Mikrogramm pro Kilogramm nicht überschreiten darf. Abweichend von Satz 1 gelten für Fütterungsarzneimittel die futtermittelrechtlich festgesetzten Höchstgehalte an Aflatoxin.
(2) Das Inverkehrbringen eines Arzneimittels, das entgegen Absatz 1 Satz 1 oder 2 hergestellt worden ist, ist verboten.

Hauptsache Zertifikat? – Lieferantenqualifizierung

Unbedenklichkeitserklärung für Packmittel

Packmittelbezogene Konformitätserklärungen der Hersteller, die folgende Regularien/Verordnungen abdecken, liegen uns vor:

- ☑ **LFGB** - LEBENSMITTEL-, BEDARFGEGENSTÄNDE- UND FUTTERMITTELGESETZBUCH
- ☑ **10/2011** - VERORDNUNG DER KOMMISSION über Materialien und Gegenstände aus Kunststoff, die dazu bestimmt sind, mit Lebensmitteln in Berührung zu kommen
- ☑ **1935/2004** - VERORDNUNG DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES über Materialien und Gegenstände, die dazu bestimmt sind, mit Lebensmitteln in Berührung zu kommen und zur Aufhebung der Richtlinie 80/590/EWG und 89/109/EWG
- ☑ Europäische Arzneibuchmonographie **Kap. 3.1.3.** „Polyolefine“ (aktuell gültige Fassung)
- ☑ Europäische Arzneibuchmonographie **Kap. 3.1.6.** „Polypropylen für Behältnisse und Verschlüsse zur Aufnahme parenteraler und ophthalmonologischer Zubereitungen“ (aktuell gültige Fassung)
- ☑ Europäische Arzneibuchmonographie **Kap. 3.2.1.** „Glasbehältnisse zur pharmazeutischen Verwendung“ (aktuell gültige Fassung)

Lieferantenqualifizierung

Lieferantenqualifizierung

Rechtliche Vorgaben:

- ApoBetro §2a QM System (Ordnungsgemäße Herstellung …..)
- EU GMP LF Teil 1 Kapitel 5 (5.25 bis 5.26)
- AMWHV § 11 Selbstinspektion und Lieferantenqualifizierung
  - Lieferanten von Ausgangsstoffen, Packmitteln
  - Bei Wirkstoffen Vor Ort Audit obligat
  - Hilfsstoffe risikobasiert auch Papieraudit möglich
  - Auftragsunternehmer zb mikrobiolog. Labore

Hauptsache Zertifikat? – Lieferantenqualifizierung

Lieferantenqualifizierung

Methoden:

- Audit: Überprüfung vor Ort durch einen Externen
  - Geschultes Personal
  - Zeitaufwendig
- Papier-Audit/Remote/virtuelles Audit: Überprüfung aus der Ferne
  - Arbeit wird auf Betrieb verlagert
  - Weniger Aussagekräftig (erkennungsgrad ca 50%)
  - Nur im Notfall oder weniger kritischen Ausgangsstoffen
- Inspektion: Überprüfung vor Ort durch Behörde

Revision: 01 Gültig ab: 03.04.19	Formblatt **H - Selbstauskunft Lieferantenqualifizierung**	Universitätsklinikum Erlangen
Seite: 2 von 15	FB C2.02.02	**Apotheke**

Inhaltsverzeichnis

Über 120 Fragen!

Grundlage 1

Einverständniserklärung 1

Gegenstand dieses Fragebogens 1

1. Allgemeine Firmeninformationen 3
2. Angaben zum Unternehmen 3
3. Verantwortliche Personen 4
4. Produktspektrum 4
5. Kundenspektrum 4
6. Audit 4
7. Fragen zur Qualitätssicherung 5
8. Fragen zur Qualitätskontrolle 7
9. Fragen zu Lagerung und Transport 8
10. Fragen zum Personal 9
11. Fragen zu Produktionsräumen und –einrichtungen 9
12. Mögliche Verunreinigungen des Produktes 13
13. Geplante Änderungen 14
14. Anlagen 14
15. Unterschrift 14

Lieferantenqualifizierung

Vielen Dank für ihre Aufmerksamkeit

(Bild: Bild: ©dedMazay - stock.adobe.com; [M]Grimm)