



2025/2154

27.10.2025

DURCHFÜHRUNGSVERORDNUNG (EU) 2025/2154 DER KOMMISSION

vom 17. Oktober 2025

zur Festlegung einer guten Herstellungspraxis für Wirkstoffe, die als Ausgangsstoffe für Tierarzneimittel verwendet werden, gemäß der Verordnung (EU) 2019/6 des Europäischen Parlaments und des Rates

(Text von Bedeutung für den EWR)

DIE EUROPÄISCHE KOMMISSION —

gestützt auf den Vertrag über die Arbeitsweise der Europäischen Union,

gestützt auf die Verordnung (EU) 2019/6 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 11. Dezember 2018 über Tierarzneimittel und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/82/EG ⁽¹⁾, insbesondere auf Artikel 93 Absatz 2,

in Erwägung nachstehender Gründe:

- (1) Gemäß der Verordnung (EU) 2019/6 müssen in der Union hergestellte Tierarzneimittel — auch für die Ausfuhr bestimmte Tierarzneimittel — und in die Union eingeführte Tierarzneimittel, nach der guten Herstellungspraxis hergestellt werden, und sie dürfen als Ausgangsstoffe nur Wirkstoffe enthalten, die ebenfalls nach der guten Herstellungspraxis für Wirkstoffe hergestellt wurden.
- (2) Von der Kommission ist eine gute Herstellungspraxis für als Ausgangsstoffe in Tierarzneimitteln verwendete Wirkstoffe (im Folgenden „Wirkstoffe“) zu erlassen, die in der Union gelten soll. Die in der Union geltende gute Herstellungspraxis sollte fortlaufend an die maßgeblichen internationalen Standards angeglichen werden.
- (3) Für die Einhaltung der in der Union geltenden Anforderungen an die gute Herstellungspraxis für Wirkstoffe sollten die Wirkstoffhersteller (im Folgenden „Hersteller“) sorgen. Um die Entwicklung neuer Konzepte oder Technologien nicht zu behindern, sollte es den Herstellern von Wirkstoffen nur dann ermöglicht werden, andere Ansätze als die in dieser Verordnung dargestellten zu verfolgen, wenn sie nachweisen können, dass der alternative Ansatz ebenso zielführend ist und dass die Qualität und Reinheit der Wirkstoffe gewährleistet sind.
- (4) Die Herstellung steriler Wirkstoffe ist mit besonderen Risiken verbunden, die so beherrscht werden sollten, dass die Qualität dieser Wirkstoffe gewährleistet ist. Daher sollten die Sterilisation und die aseptische Verarbeitung steriler Wirkstoffe gemäß den Anforderungen in Anhang I der Durchführungsverordnung (EU) 2025/2091 der Kommission ⁽²⁾ über eine gute Herstellungspraxis für Tierarzneimittel durchgeführt werden.
- (5) Die Herstellung von Wirkstoffen biologischen Ursprungs weist besondere Merkmale auf, denen Rechnung getragen werden sollte, damit die Qualität dieser Wirkstoffe gewährleistet ist. Daher sollten entsprechend die in Anhang II der Durchführungsverordnung (EU) 2025/2091 über eine gute Herstellungspraxis für Tierarzneimittel festgelegten Anforderungen gelten.
- (6) Die Herstellung von Wirkstoffen pflanzlichen Ursprungs weist besondere Merkmale auf, denen Rechnung getragen werden sollte, damit die Qualität dieser Wirkstoffe gewährleistet ist. Daher sollten entsprechend die in Anhang III der Durchführungsverordnung (EU) 2025/2091 über eine gute Herstellungspraxis für Tierarzneimittel festgelegten Anforderungen gelten.

⁽¹⁾ ABl. L 4 vom 7.1.2019, S. 43, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2019/6/oj>.

⁽²⁾ Durchführungsverordnung (EU) 2025/2091 der Kommission vom 17. Oktober 2025 zur Festlegung einer guten Herstellungspraxis für Tierarzneimittel gemäß der Verordnung (EU) 2019/6 des Europäischen Parlaments und des Rates (ABl. L, 2025/2091, 27.10.2025, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2025/2091/oj).

- (7) Wirkstoffe, die in veterinären Antiparasitika für die Zieltierart Bienen verwendet werden, und Wirkstoffe, die in Ektoparasitika zur äußerlichen Anwendung verwendet werden, werden häufig für die Verwendung in anderen Arten von Produkten hergestellt, und die für die Produktion von Tierarzneimitteln erforderliche Menge ist zu gering, um wirtschaftlich tragfähig zu sein. Um die Verfügbarkeit von Antiparasitika für Bienen und von Ektoparasitika sicherzustellen, sollte diese Verordnung nicht für die Produktion dieser Wirkstoffe gelten. Der Herstellungsprozess sollte jedoch dazu geeignet sein, die Qualität und Reinheit der Wirkstoffe zu gewährleisten. Darüber hinaus sollten die vom Hersteller des Tierarzneimittels festgelegten Spezifikationen eingehalten werden.
- (8) Handelt es sich um einen kontinuierlichen Prozess von der Gewinnung oder Isolierung eines Wirkstoffs aus einer biologischen Quelle bis zur Herstellung des Fertigerzeugnisses, etwa im Fall von Tierarzneimitteln, die aus Zellen, viralen Impfstoffen oder Phagen bestehen, unterliegt der gesamte Herstellungsprozess der Durchführungsverordnung (EU) 2025/2091 über eine gute Herstellungspraxis für Tierarzneimittel, und die vorliegende Verordnung sollte in diesem Fall daher nicht gelten.
- (9) Handelt es sich um einen kontinuierlichen Prozess von der Erzeugung des Wirkstoffgases bis zur Herstellung des Fertigerzeugnisses, unterliegt der gesamte Herstellungsprozess der Durchführungsverordnung (EU) 2025/2091 über eine gute Herstellungspraxis für Tierarzneimittel, und die vorliegende Verordnung sollte in diesem Fall daher nicht gelten.
- (10) Die Hersteller sollten die Identität, Integrität, Rückverfolgbarkeit und einheitliche Qualität der Wirkstoffe während ihrer Produktion gewährleisten. Dazu sollten die Hersteller ein umfassendes Qualitätsmanagementsystem anwenden.
- (11) Durch Produktqualitätsüberprüfungen sollten die Hersteller die Beständigkeit der gegenwärtigen Prozesse und die Eignung der aktuellen Spezifikationen verifizieren, Trends ermitteln und Verbesserungsmöglichkeiten für Produkte und Prozesse identifizieren. Soweit erforderlich sollte das Ergebnis einer derartigen Überprüfung zur Durchführung von Abhilfe- oder Präventionsmaßnahmen führen.
- (12) Damit die Wirkstoffe den vorgeschriebenen Qualitätsstandards entsprechen, die Zulassungsbedingungen erfüllen und die gute Herstellungspraxis einhalten, sollten die Hersteller regelmäßige Selbstinspektionen durchführen.
- (13) Die Hersteller sollten zur Gewährleistung der Qualität der Wirkstoffe über eine angemessene Anzahl qualifizierter Mitarbeiter mit klar umrissenen Zuständigkeiten verfügen. Diese sollten eingangs und danach fortlaufend den ihnen zugewiesenen Aufgaben entsprechend geschult werden.
- (14) Während des Herstellungsprozesses sollten jederzeit geeignete Hygienestandards eingehalten werden.
- (15) Zur Gewährleistung der Qualität der Wirkstoffe sollten die Hersteller über geeignete Räumlichkeiten und geeignete Ausrüstung für die Herstellung und Kontrolle der Wirkstoffe sowie geeignete Räumlichkeiten für die Lagerung von Materialien und Produkten verfügen. Diese Räumlichkeiten und diese Ausrüstung sollten angemessen instand gehalten werden. Die Qualifizierung und Validierung der Räumlichkeiten und der Ausrüstung, einschließlich der für die Herstellung von Wirkstoffen genutzten Betriebsmittel und Systeme, sollte als Grundanforderung der guten Herstellungspraxis vorgeschrieben werden.
- (16) Um zu sicherzustellen, dass der Einsatz computergestützter Systeme nicht die Risiken für die Qualität der Wirkstoffe erhöht, sollten bestimmte Anforderungen für den Einsatz solcher Systeme festgelegt werden.
- (17) Ein umfassendes Dokumentationssystem sollte als zentraler Bestandteil des Qualitätsmanagementsystems erstellt werden. Mit dem Dokumentationssystem sollte die Festlegung geeigneter Anweisungen und Spezifikationen einschließlich einschlägiger Kontrollen und Überwachungsverfahren im Hinblick auf die Gewährleistung der Qualität der Wirkstoffe sichergestellt werden. Darüber hinaus sollte mit dem Dokumentationssystem sichergestellt werden, dass alle Tätigkeiten, die direkt oder indirekt die Qualität der Wirkstoffe beeinflussen können, ordnungsgemäß protokolliert werden und dass die Unversehrtheit der Daten während der einschlägigen Aufbewahrungsfrist gewahrt bleibt.
- (18) Es sollten auch Anforderungen zum Umgang mit Materialien und Produkten, zur Qualifizierung von Lieferanten, zur Verhinderung von Kreuzkontamination und zu Verpackungsvorgängen festgelegt werden.

- (19) Es sollten Produktions- und Inprozesskontrollen durchgeführt werden, um die Qualität des Wirkstoffs und seiner Zwischenprodukte zu gewährleisten.
- (20) Es sollten Laborkontrollverfahren angewandt werden, um sicherzustellen, dass keine Materialien zur Verwendung und keine Produkte zur Lieferung freigegeben werden, ehe ihre Qualität überprüft wurde. Die Laborkontrolle als solche sollte die Probenahme, Spezifikationen und Prüfung sowie organisatorische Maßnahmen, Dokumentation und Freigabeverfahren umfassen.
- (21) Die korrekte Probenahme ist für die Gewährleistung der Qualität der hergestellten Produkte entscheidend. Referenzproben sollten als Beleg für die Charge des Wirkstoffs und für die Bewertung bei Untersuchungen der Qualität aufbewahrt werden.
- (22) Um sicherzustellen, dass Qualitätsprobleme zügig festgestellt und behoben werden, sollten die Hersteller ein System zur Aufzeichnung und Untersuchung vermuteter Qualitätsmängel und von Beanstandungen in Zusammenhang mit der Qualität einrichten. Zusätzlich sollten Verfahren zum Umgang mit Rückrufen eingeführt werden.
- (23) Um sicherzustellen, dass die Auslagerung von Tätigkeiten betreffend die Herstellung und Kontrolle von Wirkstoffen nicht die Risiken für die Wirkstoffqualität erhöht, sollten bestimmte Anforderungen festgelegt werden. Insbesondere sollte die Auslagerung schriftlich erfolgen, und die Zuständigkeiten jeder Partei sollten klar abgegrenzt werden.
- (24) Die Herstellung bestimmter Arten von Wirkstoffen bedarf besonderer Erwägungen. Es sollten zusätzliche Anforderungen an die Herstellung von Wirkstoffen oder deren Zwischenprodukten, die durch Zellkultur oder Fermentation hergestellt werden, und an die Herstellung von Gas-Wirkstoffen eingeführt werden. Es ist daher erforderlich, für diese Produkte bestimmte Anpassungen der Anforderungen der guten Herstellungspraxis oder gegebenenfalls zusätzliche Anforderungen festzulegen.
- (25) Auch wenn die in dieser Verordnung dargelegten Anforderungen der guten Herstellungspraxis weiterhin den gemäß der Richtlinie 2001/82/EG des Europäischen Parlaments und des Rates ^(¹) anwendbaren Anforderungen entsprechen, sollte den zuständigen Behörden und betroffenen Interessenträgern Zeit eingeräumt werden, damit sie sich mit den Bestimmungen dieser Verordnung vertraut machen können. Ihre Anwendung sollte entsprechend aufgeschoben werden.
- (26) Die in dieser Verordnung vorgesehenen Maßnahmen entsprechen der Stellungnahme des Ständigen Ausschusses für Tierarzneimittel —

HAT FOLGENDE VERORDNUNG ERLASSEN:

KAPITEL I

ALLGEMEINE BESTIMMUNGEN

Artikel 1

Gegenstand und Anwendungsbereich

- (1) In dieser Verordnung sind die Anforderungen der guten Herstellungspraxis für Wirkstoffe festgelegt, die als Ausgangsstoffe in Tierarzneimitteln verwendet werden (im Folgenden „Wirkstoffe“).
- (2) Diese Verordnung gilt für die Herstellung steriler Wirkstoffe nur bis zu dem Punkt unmittelbar vor der Sterilisation des Wirkstoffs. Die Sterilisation und die aseptische Verarbeitung werden gemäß den Anforderungen in Anhang I der Durchführungsverordnung (EU) 2025/2091 über eine gute Herstellungspraxis für Tierarzneimittel durchgeführt.

⁽¹⁾ Richtlinie 2001/82/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Tierarzneimittel (ABl. L 311 vom 28.11.2001, S. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/82/oj>).

- (3) Die Herstellung biologischer Wirkstoffe entspricht — mit Ausnahme der in Absatz 7 genannten Wirkstoffe — den zusätzlichen Anforderungen in Anhang II der Durchführungsverordnung (EU) 2025/2091 über eine gute Herstellungspraxis für Tierarzneimittel.
- (4) Die Herstellung pflanzlicher Wirkstoffe unterliegt den zusätzlichen Anforderungen in Anhang III der Durchführungsverordnung (EU) 2025/2091 über eine gute Herstellungspraxis für Tierarzneimittel.
- (5) Diese Verordnung gilt — mit Ausnahme von Kapitel XVII — für die Hersteller von Wirkstoffen außer den in Absatz 7 genannten Stoffen.
- (6) Kapitel XVII gilt für Unternehmen, die mit der Umverpackung und Umetikettierung von Wirkstoffen — mit Ausnahme der in Absatz 7 genannten Stoffe — befasst sind.
- (7) Diese Verordnung gilt nicht für die nachstehenden Wirkstoffe:
- Wirkstoffe zur Verwendung in Antiparasitika für die Zieltierart Bienen;
 - Wirkstoffe zur Verwendung in Ektoparasitika für die äußerliche Anwendung bei Tieren;
 - biologische Wirkstoffe, bei denen ein kontinuierlicher Prozess von der Beschaffung oder Isolierung des Wirkstoffs aus einer biologischen Quelle bis zur Herstellung des Fertigerzeugnisses abläuft;
 - Gase, bei denen eine kontinuierliche Herstellung abläuft und eine Zwischenlagerung des Gases zwischen der Herstellung des Wirkstoffs und der Herstellung des Tierarzneimittels nicht möglich ist.
- (8) Kapitel VII gilt nicht für die Produktion von Gas-Wirkstoffen durch Lufttrennung.
- (9) Die Artikel 48 und 49 gelten nicht für die Produktion von Gas-Wirkstoffen, für die die Anfangsstabilitätsstudien durch bibliografische Daten ersetzt wurden.
- (10) Artikel 50 gilt nicht für die Produktion von Gas-Wirkstoffen, sofern nichts anderes festgelegt ist.
- (11) Während die Einhaltung der in dieser Verordnung festgelegten Anforderungen die Befolgung der guten Herstellungspraxis für Tierarzneimittel nachweist, darf der Hersteller von Wirkstoffen (im Folgenden „Hersteller“) gegenüber den in dieser Verordnung vorgesehenen Anforderungen alternative Ansätze verfolgen, sofern hinreichend begründet wird, dass der alternative Ansatz ebenso zielführend ist, und nachgewiesen ist, dass die Qualität und Reinheit des Wirkstoffs gewährleistet sind.

Artikel 2

Begriffsbestimmungen

Für die Zwecke dieser Verordnung bezeichnet der Ausdruck

- „abgezeichnet“ die Abzeichnung durch die Person, die eine bestimmte Maßnahme oder eine bestimmte Überprüfung vorgenommen hat. Dabei kann es sich um Initialen, eine vollständige handschriftliche Unterschrift, ein persönliches Siegel oder eine fortgeschrittene elektronische Signatur im Sinne von Artikel 3 Absatz 11 der Verordnung (EU) Nr. 910/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates ^(*) handeln;
- „Qualitätsrisikomanagement“ einen systematischen, sowohl proaktiv als auch retrospektiv angewandten Prozess für die Bewertung, Kontrolle, Mitteilung und Überprüfung der Risiken für die Wirkstoffqualität;
- „Zwischenprodukt“ ein Material, das bei Bearbeitungsschritten eines Wirkstoffs produziert wird und einer weiteren molekularen Veränderung oder Reinigung unterzogen werden muss, bevor es zum Wirkstoff wird;

^(*) Verordnung (EU) Nr. 910/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 23. Juli 2014 über elektronische Identifizierung und Vertrauensdienste für elektronische Transaktionen im Binnenmarkt und zur Aufhebung der Richtlinie 1999/93/EG (ABl. L 257 vom 28.8.2014, S. 73, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2014/910/oj>).

4. „Qualifizierung“ den Prozess, mit dessen Hilfe nachgewiesen wird, dass Einrichtungen, Räumlichkeiten, Ausrüstung, Betriebsmittel, Systeme oder Materialien für die beabsichtigte Aufgabe geeignet sind und zu den erwarteten Ergebnissen führen;
5. „Inprozesskontrollen“ die während der Produktion vorgenommenen Überprüfungen zur Überwachung und erforderlichenfalls Anpassung des Prozesses, um sicherzustellen, dass das Zwischenprodukt oder der Wirkstoff den vorgeschriebenen Spezifikationen entspricht;
6. „Validierung“ den Prozess, mit dessen Hilfe nachgewiesen wird, dass eine Methode oder ein Prozess für den beabsichtigten Verwendungszweck geeignet ist;
7. „Charge“ eine bestimmte Menge von Materialien oder eines Produkts, die denselben Prozessen unterzogen wird, sodass man von ihrer Homogenität ausgehen kann. Bei kontinuierlicher Herstellung entspricht eine Charge einem definierten Bruchteil der Produktion, der durch seine beabsichtigte Homogenität gekennzeichnet ist;
8. „Rohstoff“ Ausgangsstoffe, Reagenzien und Lösungsmittel, die für die Produktion von Zwischenprodukten oder Wirkstoffen bestimmt sind.;
9. „Bereich“ eine räumliche Einheit. Als einzelner Bereich wird eine bestimmte Reihe von Räumen in einem Gebäude betrachtet, die mit der Herstellung eines oder mehrerer Produkte in Verbindung stehen und über eine gemeinsame Belüftungsanlage verfügen;
10. „Kreuzkontamination“ die Kontamination eines Materials oder Produkts mit einem anderen Material oder Produkt;
11. „Quarantäne“ die — physisch oder mit anderen wirksamen Mitteln herbeigeführte — Isolierung von Materialien, Zwischenprodukten oder Wirkstoffen, bis eine Entscheidung über ihre Freigabe oder Zurückweisung getroffen wird;
12. „Aufarbeitung“ das Wiedereinführen eines Zwischenprodukts oder Wirkstoffs, einschließlich eines nicht standard- oder spezifikationskonformen Produkts, in den Herstellungsprozess und die Wiederholung eines Kristallisations-schritts oder einer anderen geeigneten chemischen oder physikalischen Manipulation, die Teil des festgelegten Herstellungsprozesses sind — nicht jedoch die Fortsetzung eines Prozessschrittes, nachdem ein Inprozesskontrolltest gezeigt hat, dass der Schritt unfertig ist;
13. „Kampagnenherstellung“ die nacheinander erfolgende Herstellung einer Reihe von Chargen desselben Produkts innerhalb eines bestimmten Zeitraums mit nachfolgender strikter Einhaltung zuvor festgelegter Kontrollmaßnahmen vor der Umstellung auf ein anderes Produkt. Bei der Kampagnenherstellung kann dieselbe Ausrüstung für unterschiedliche Produkte verwendet werden, sofern geeignete Kontrollmaßnahmen angewandt werden;
14. „Bulkware“ jedes Produkt, das alle Verarbeitungsstufen außer der endgültigen Verpackung abschließend durchlaufen hat;
15. „Mischen“ den Prozess, bei dem Materialien innerhalb der gleichen Spezifikation mit dem Ziel kombiniert werden, ein homogenes Zwischenprodukt oder einen homogenen Wirkstoff herzustellen;
16. „primärer Referenzstandard“ einen Stoff, bei dem durch eine umfangreiche Serie analytischer Prüfungen nachgewiesen wurde, dass es sich um authentisches Material mit hohem Reinheitsgrad handelt, das entweder von einer amtlich anerkannten Quelle bezogen, durch unabhängige Synthese präpariert oder aus vorhandenen Produktionsmaterialien hoher Reinheit entnommen oder auch durch weitere Aufreinigung von vorhandenem Produktionsmaterial hergestellt wurde;
17. „sekundärer Referenzstandard“ einen Stoff von feststehender, durch einen Vergleich mit einem primären Referenzstandard nachgewiesener Qualität und Reinheit, der als Referenzstandard für routinemäßige Laboranalysen verwendet wird;
18. „Referenzprobe“ eine Probe einer Charge von Materialien, die für die Herstellung von als Ausgangsstoffe für Tierarzneimittel verwendeten Wirkstoffen eingesetzt werden, welche zum Zwecke der Analyse aufbewahrt wird, sollte die Notwendigkeit hierfür während der Haltbarkeitsdauer der betreffenden Charge eintreten;
19. „Umarbeitung“ einen Vorgang, bei dem ein nicht standard- oder spezifikationskonformes Zwischenprodukt oder ein solcher Wirkstoff einem oder mehreren Prozessschritten unterzogen wird, die sich vom festgelegten Herstellungsprozess unterscheiden, um ein Zwischenprodukt oder einen Wirkstoff von annehmbarer Qualität zu erhalten;
20. „Mutterlauge“ die Restflüssigkeit, die nach den Kristallisations- oder Isolationsprozessen zurückbleibt;

21. „klassische Fermentation“ Prozesse, bei denen Mikroorganismen, die in der Natur vorkommen oder die durch konventionelle Methoden (z. B. Bestrahlung oder chemische Mutagenese) modifiziert wurden, zur Herstellung von als Ausgangsstoffen verwendeten Wirkstoffen eingesetzt werden.

Artikel 3

Ausgangspunkt der Herstellung von Wirkstoffen

- (1) Der Ausgangspunkt, an dem die Herstellung eines Wirkstoffs beginnt, wird im Einklang mit dem Anhang bestimmt. Die Gründe für den verfolgten Ansatz sind zu dokumentieren.
- (2) Die Anforderungen dieser Verordnung gelten ab dem gemäß Absatz 1 bestimmten Punkt.

KAPITEL II

QUALITÄTSMANAGEMENTSYSTEM

Artikel 4

Anwendung eines Qualitätsmanagementsystems

- (1) Die Hersteller müssen über ein umfassendes Qualitätsmanagementsystem verfügen, das dafür konzipiert ist, die Qualität der Wirkstoffe zu gewährleisten.
- (2) Die Befolgung der guten Herstellungspraxis und, sofern zutreffend, die Einhaltung der Zulassungsbedingungen müssen wesentlicher Bestandteil des Qualitätsmanagementsystems sein.

Artikel 5

Anforderungen an das Qualitätsmanagementsystem

- (1) Die Konzeption des Qualitätsmanagementsystems muss sich auf folgende Grundsätze für das Risikomanagement stützen:
- a) die Bewertung des Qualitätsrisikos beruht auf wissenschaftlichen Erkenntnissen und Erfahrung mit dem Prozess und dient letztlich dem Schutz der Anwender und der behandelten Tiere;
 - b) Aufwand, Formalität und Dokumentation des Qualitätsrisikomanagementsprozesses stehen in angemessenem Verhältnis zum Risiko.
- (2) Der Hersteller muss das Qualitätsmanagementsystem dokumentieren und dessen Wirksamkeit überwachen.
- (3) Im Qualitätsmanagementsystem ist Folgendes festzuhalten:
- a) die Organisationsstruktur des Herstellers;
 - b) Verfahren, Prozesse, Ressourcen und Tätigkeiten, die für die Gewährleistung der Qualität und Reinheit des Wirkstoffs erforderlich sind;
 - c) die Personen, die zur Freigabe von Wirkstoffen und deren Zwischenprodukten befugt sind.
- (4) Das Qualitätsmanagementsystem muss gewährleisten, dass:
- a) eine ausreichende Anzahl an Mitarbeitern mit den erforderlichen Qualifikationen und einer angemessenen Schulung vorhanden ist und dass die Zuständigkeiten einschließlich Führungsaufgaben eindeutig zugewiesen sind;
 - b) es eine von der Produktion unabhängige Qualitätsabteilung gibt, die sowohl für die Qualitätssicherung als auch für die Qualitätskontrolle zuständig ist;
 - c) die Räumlichkeiten und die Ausrüstung für die vorgesehene Verwendung geeignet sind und angemessen instand gehalten werden;

- d) alle die Qualität betreffenden Tätigkeiten zum Zeitpunkt ihrer Durchführung protokolliert werden und dass aus den Aufzeichnungen hervorgeht, welche Person sie aufzeichnet;
- e) ein geeignetes Dokumentationssystem vorhanden ist, das sicherstellt, dass angemessene Spezifikationen für Materialien festgelegt werden, die für die Herstellung des Wirkstoffs und seiner Zwischenprodukte verwendet werden, dass die Verfahren für die Produktion und die Qualitätskontrolle eindeutig definiert sind und dass entsprechende Aufzeichnungen geführt werden;
- f) der Herstellungsprozess systematisch überprüft wird, um sicherzustellen, dass er durchgängig ein Produkt der erforderlichen Qualität gemäß den einschlägigen Spezifikationen liefert;
- g) geeignete Kontrollen, einschließlich Inprozesskontrollen und Validierungen, durchgeführt werden;
- h) die Ergebnisse des Produkt- und Prozessmonitorings im Zusammenhang mit der Chargenfreigabe und bei der Untersuchung von Abweichungen berücksichtigt werden;
- i) Qualitätsmängel, Abweichungen und andere Probleme oder ungewöhnliche Vorkommnisse, die Einfluss auf die Qualität des Wirkstoffs haben können, erkannt, die Ursachen untersucht und geeignete Abhilfe- und/oder Präventionsmaßnahmen ergriffen werden;
- j) Vorkehrungen für die prospektive Beurteilung geplanter Änderungen und die Genehmigung vor deren Einführung unter Berücksichtigung geltender rechtlicher Anforderungen sowie für die Bewertung durchgeführter Änderungen (Änderungskontrolle/Change Control) getroffen werden;
- k) keine Materialien freigegeben oder verwendet werden, bevor die Qualitätsabteilung ihre Beurteilung zufriedenstellend abgeschlossen hat, außer es bestehen geeignete Systeme, die eine solche Verwendung ermöglichen;
- l) Verfahren dafür bestehen, das Management rechtzeitig über gesetzlich vorgeschriebene Inspektionen, schwerwiegende Mängel betreffend die gute Herstellungspraxis, Produktmängel und damit zusammenhängende Maßnahmen zu unterrichten;
- m) ein Prozess der Selbstinspektion und/oder von Qualitäts-Audits zur regelmäßigen Bewertung der Wirksamkeit des Qualitätsmanagementsystems vorhanden ist.

Artikel 6

Zuständigkeiten der Qualitätsabteilung

- (1) Die Qualitätsabteilung ist sowohl für die Qualitätssicherung als auch für die Qualitätskontrolle zuständig.
- (2) Zu den Zuständigkeiten der Qualitätsabteilung gehören unter anderem folgende Tätigkeiten:
 - a) Freigabe oder Zurückweisung von Wirkstoffen und deren Zwischenprodukten;
 - b) Schaffung eines Systems zur Freigabe oder Zurückweisung von Rohmaterialien, Zwischenprodukten, Verpackungs- und Etikettierungsmaterial;
 - c) Überprüfung der Chargenproduktionsprotokolle und der Prüfprotokolle der Laborkontrollen im Hinblick auf kritische Prozessparameter vor der Freigabe des Wirkstoffs;
 - d) die Genehmigung folgender Elemente:
 - i) Spezifikationen und Muster-Produktionsanweisungen;
 - ii) Verfahren, die die Qualität der Wirkstoffe oder von deren Zwischenprodukten beeinflussen;
 - iii) Auftragshersteller von Zwischenprodukten und Wirkstoffen;
 - iv) Änderungen, die die Qualität der Wirkstoffe oder von deren Zwischenprodukten beeinflussen können;
 - e) Überprüfung und Genehmigung aller sachdienlichen qualitätsbezogenen Dokumente;
 - f) Sicherstellung, dass
 - i) kritische Abweichungen untersucht und behoben werden;
 - ii) Selbstinspektionen und/oder interne Audits durchgeführt werden;
 - iii) qualitätsbezogene Beanstandungen untersucht und behoben werden;
 - iv) für die Wartung und Kalibrierung kritischer Ausrüstung wirksame Systeme verwendet werden;

- v) die Materialien in geeigneter Weise getestet und die Ergebnisse aufgezeichnet werden;
 - vi) gegebenenfalls Stabilitätsdaten für Wirkstoffe oder Zwischenprodukte vorhanden sind, die Wiederholungsprüfungen stützen;
 - g) Durchführung der in Artikel 8 genannten Produktqualitätsüberprüfungen.
- (3) Die Zuständigkeiten der Qualitätsabteilung sind schriftlich zu dokumentieren und dürfen nicht delegiert werden.

Artikel 7

Zuständigkeiten der Produktionsabteilung

Die Zuständigkeiten für Produktionstätigkeiten sind schriftlich zu dokumentieren und umfassen mindestens die folgenden Elemente:

- Vorbereitung, Überprüfung, Genehmigung und Verteilung der Arbeitsanweisungen für die Produktion von Wirkstoffen oder deren Zwischenprodukten gemäß schriftlichen Verfahren;
- Produktion von Wirkstoffen und gegebenenfalls Zwischenprodukten gemäß vorher genehmigten Arbeitsanweisungen;
- Überprüfung sämtlicher Chargenproduktionsprotokolle und Sicherstellung, dass diese vollständig erstellt und abgezeichnet wurden;
- Meldung und Bewertung aller Produktionsabweichungen sowie Untersuchung kritischer Abweichungen und Aufzeichnung entsprechender Schlussfolgerungen;
- Reinigung und gegebenenfalls Desinfektion der Produktionsstätten;
- Durchführung der Kalibrierungen und Aufbewahrung der Aufzeichnungen über diese Kalibrierungen;
- Instandhaltung der Räumlichkeiten und Ausrüstung und Aufbewahrung der Aufzeichnungen über die Instandhaltungstätigkeiten;
- Überprüfung und Genehmigung der Validierungspläne und -aufzeichnungen;
- Bewertung vorgeschlagener Änderungen an Produkt, Prozess oder Ausrüstung;
- Sicherstellung der Qualifizierung neuer und veränderter Anlagen und Ausrüstungen.

Artikel 8

Produktqualitätsüberprüfungen

(1) Für jeden Wirkstoff sind jährliche Produktqualitätsüberprüfungen unter Berücksichtigung zurückliegender Überprüfungen durchzuführen und zu dokumentieren, wobei zumindest Folgendes überprüft wird:

- a) die Ergebnisse aus kritischen Inprozesskontrollen und kritischen Wirkstofftests,
- b) alle Chargen, die die festgelegten Spezifikationen nicht erfüllt haben,
- c) alle kritischen Abweichungen oder Nichtkonformitäten und die damit verbundenen Untersuchungen,
- d) alle am Herstellungsprozess oder den Prüfmethoden vorgenommenen Änderungen,
- e) die Ergebnisse des Stabilitätsüberwachungsprogramms,
- f) alle qualitätsbezogenen Rückgaben, Beanstandungen und Rückrufe,
- g) die Angemessenheit der Abhilfemaßnahmen.

(2) Die Ergebnisse der Produktqualitätsüberprüfung sind zu evaluieren und dahin gehend zu bewerten, ob Abhilfe- oder Präventionsmaßnahmen erforderlich sind. Die Gründe für Abhilfemaßnahmen sind zu dokumentieren und vereinbarte Abhilfemaßnahmen sind zeitnah und wirksam durchzuführen.

*Artikel 9***Selbstinspektion**

- (1) Es sind regelmäßig Selbstinspektionen durchzuführen, um die Umsetzung der Vorkehrungen in Bezug auf Personal, Räumlichkeiten, Ausrüstung, Dokumentation, Produktion, Qualitätskontrolle, Qualitätsmanagementsystem, Chargenfreigabe und der Vorkehrungen für den Umgang mit qualitätsbezogenen Beanstandungen und Rückrufen zu überwachen.
- (2) In der Selbstinspektion ist die Eignung der in Absatz 1 genannten Vorkehrungen zu überprüfen und sicherzustellen, dass die Wirkstoffe den vorgeschriebenen Qualitätsstandards entsprechen und die gute Herstellungspraxis erfüllen.
- (3) Selbstinspektionen sind zu protokollieren. Die Berichte müssen die gemachten Beobachtungen und gegebenenfalls Vorschläge für Abhilfemaßnahmen umfassen. Die anschließend ergriffenen Maßnahmen sind ebenfalls zu protokollieren.

KAPITEL III

PERSONAL*Artikel 10***Allgemeine Anforderungen an das Personal**

- (1) Jede Herstellungsstätte muss über Personal in ausreichender Anzahl und mit den erforderlichen Qualifikationen und der notwendigen praktischen Erfahrung für die vorgesehenen Vorgänge verfügen. Die Zuständigkeiten der einzelnen Mitarbeiter müssen eindeutig dargelegt sein.
- (2) Berater müssen über eine ausreichende Ausbildung, Schulung und Erfahrung für eine Beratung zu dem Thema verfügen, auf das sich ihr Auftrag bezieht. Die Qualifikationen der Berater und die von ihnen erbrachten Dienstleistungen sind zu protokollieren.

*Artikel 11***Schulungen**

- (1) Das gesamte Personal ist eingangs und dann fortlaufend seinen jeweiligen Aufgaben entsprechend zu schulen. Das Personal, das aufgrund seiner Aufgaben Produktions- und Lagerbereiche oder Kontrolllabors betritt, ist in Bezug auf das Qualitätsmanagementsystem und die gute Herstellungspraxis zu schulen. Personal, das in Bereichen tätig ist, in denen eine Kontaminationsgefahr besteht, wie Reinraumbereichen oder Bereichen, in denen hochaktive, toxische, infektiöse oder allergisierende Materialien gehandhabt werden, muss eine spezielle Schulung erhalten. Die Schulungen müssen auch die in Artikel 12 angeführten Hygieneprogramme umfassen.
- (2) Die praktische Wirksamkeit der Schulungen ist regelmäßig zu bewerten. Über die Schulungen ist Protokoll zu führen.

*Artikel 12***Hygiene**

- (1) Es sind detaillierte Hygieneprogramme zu erstellen, die an die unterschiedlichen Erfordernisse in der Herstellungsstätte angepasst sind. Diese Programme müssen Vorschriften zur Gesundheit, über hygienisches Verhalten und über die Bekleidung des Personals enthalten. Besonderes Augenmerk muss dabei den für die Herstellung steriler und biologischer Präparate erforderlichen Hygienemaßnahmen gelten. Die Hygienemaßnahmen sind von allen Personen, welche die Produktions- und Kontrollbereiche betreten, strikt einzuhalten.
- (2) Mitarbeiter, die unter einer ansteckenden Krankheit leiden oder an unbedeckten Körperflächen offene Wunden haben, dürfen nicht an Aktivitäten beteiligt sein, die die Sicherheit oder Qualität der Wirkstoffe beeinträchtigen könnten.

- (3) Alle Personen, die die Herstellungsbereiche betreten, müssen den durchzuführenden Vorgängen entsprechende Schutzkleidung tragen, die bei Bedarf gewechselt wird. Die Kleidung und ihre Qualität muss dem Herstellungsprozess und der Reinheitsklasse des Arbeitsbereichs entsprechen. Sie ist so zu tragen, dass sie das Produkt vor der Gefahr einer Kontamination schützt.
- (4) Der direkte Kontakt der Hände des Bearbeiters mit dem offenen Produkt sowie irgendeinem Teil der Ausrüstung, das mit den Produkten in Berührung kommt, ist zu vermeiden.
- (5) Essen, Trinken, Kaugummikauen oder Rauchen sowie die Aufbewahrung von Speisen, Getränken oder Raucherbedarf sind in Produktions- und Lagerbereichen untersagt.

KAPITEL IV

RÄUMLICHKEITEN

Artikel 13

Allgemeine Anforderungen an Räumlichkeiten

- (1) Die für die Herstellung von Wirkstoffen genutzten Räumlichkeiten müssen für die vorgesehenen Arbeitsgänge geeignet sein. Insbesondere sind die Räumlichkeiten so zu gestalten oder anzupassen, auszustatten, zu betreiben, zu reinigen und instand zu halten, dass die Möglichkeit einer Fremdkontamination, einer Kreuzkontamination sowie das Risiko von Fehlern und eines die Qualität der Wirkstoffe beeinträchtigenden Effekts möglichst minimiert wird.
- (2) Der Material- und Personalfluss durch die Räumlichkeiten ist so zu regeln, dass Verwechslungen oder Kontamination vermieden werden.
- (3) Für die folgenden Tätigkeiten sind festgelegte Bereiche oder Kontrollsysteme vorzusehen:
 - a) Annahme, Identifizierung, Probenahme und Quarantäne eingehender Materialien bis zur Freigabe oder Zurückweisung,
 - b) Produktionsaktivitäten,
 - c) Labortätigkeiten,
 - d) Verpackungs- und Etikettiervorgänge,
 - e) Quarantäne vor der Freigabe oder Zurückweisung von Wirkstoffen und deren Zwischenprodukten,
 - f) Probenahme von Wirkstoffen und deren Zwischenprodukten,
 - g) Lagerung freigegebener Materialien,
 - h) Lagerung zurückgewiesener Materialien vor der Weiterverwendung (z. B. Rückgabe, Aufarbeitung oder Vernichtung).
- (4) Dem Personal sind geeignete Waschräume und Toiletten zur Verfügung zu stellen. Die Waschräume sind sauber zu halten und je nach Bedarf mit warmem und kaltem Wasser, Seife oder einem Reinigungsmittel, Heißlufttrocknern oder Einweghandtüchern auszustatten. Die Waschräume und Toiletten sind von den Herstellungsbereichen getrennt zu halten.
- (5) Falls erforderlich sind geeignete Duschvorrichtungen und/oder Umkleidemöglichkeiten vorzusehen.
- (6) Laborbereiche/-tätigkeiten sind üblicherweise von den Produktionsbereichen getrennt zu halten.
- (7) Abweichend von Absatz 6 dürfen Laborbereiche in Produktionsbereichen liegen, sofern folgende Bedingungen erfüllt sind:
 - a) der Ablauf des Produktionsprozesses beeinträchtigt nicht die Genauigkeit der Labormessungen,
 - b) das Labor und die dort ablaufenden Vorgänge beeinträchtigen nicht den Produktionsprozess, die Zwischenprodukte oder die Wirkstoffe.
- (8) Alle Betriebsmittel, die die Produktqualität beeinflussen (z. B. Dampf, Gase, Druckluft sowie Heizung, Belüftung und Klimatisierung) sind zu qualifizieren und ausreichend zu überwachen. Bei Überschreitung der Grenzwerte durch diese Betriebsmittel sind Maßnahmen zu ergreifen. Für diese Betriebsmittelsysteme sind Zeichnungen vorzuhalten.

(9) Gegebenenfalls sind geeignete Belüftungs-, Luftfiltrations- und Abluftsysteme bereitzustellen. Diese Systeme sind so zu konzipieren und zu konstruieren, dass das Risiko einer Kontamination und Kreuzkontamination auf ein Minimum beschränkt bleibt, und sie sind mit Steuerungsmöglichkeiten für Luftdruck, Mikroorganismen (falls erforderlich), Staub, Feuchtigkeit und Temperatur entsprechend der jeweiligen Herstellungsstufe auszustatten. Bereichen, in denen Wirkstoffe der Umgebung ausgesetzt sind, ist besondere Aufmerksamkeit zu schenken, damit das Risiko einer Kontamination und Kreuzkontamination so gering wie möglich gehalten wird.

(10) Werden die Produktionsbereiche mit Umluft versorgt, sind geeignete Maßnahmen zu treffen, um Kontaminations- und Kreuzkontaminationsrisiken zu beherrschen.

(11) Fest installierte Rohrleitungen sind durch die Identifizierung einzelner Leitungen, durch Dokumentation, Computerkontrollsysteme oder mit alternativen Mitteln ordnungsgemäß zu identifizieren.

(12) Abflüsse sind ausreichend groß vorzusehen und gegebenenfalls mit einem Rohrtrenner oder einer geeigneten Vorrichtung auszustatten, um einen Abwasserrückfluss zu verhindern.

(13) In allen Bereichen ist für angemessene Beleuchtung zu sorgen, um Reinigung, Instandhaltung und ordnungsgemäße Arbeitsgänge zu erleichtern.

(14) Abwasser, Müll und andere Abfälle in und aus Gebäuden sowie der unmittelbaren Umgebung sind sicher, rasch und hygienisch zu entsorgen. Behälter und/oder Rohrleitungen für Abfallstoffe sind deutlich zu kennzeichnen.

(15) Für jede Herstellungsstätte wird ein Site Master File erstellt, der eine allgemeine Beschreibung der Räumlichkeiten, der in der Herstellungsstätte durchgeführten Aktivitäten und des implementierten Qualitätssystems beinhaltet. Der Site Master File entspricht der Vorlage in Anhang VI der Durchführungsverordnung (EU) 2025/2091 über die gute Herstellungspraxis für Tierarzneimittel.

Artikel 14

Wasser

(1) Das für den Prozess der Wirkstoffherstellung verwendete Wasser muss für seinen Verwendungszweck geeignet sein.

(2) Das für die Herstellung von Wirkstoffen verwendete Wasser muss — sofern nicht anders begründet — mindestens Trinkwasserqualität aufweisen.

(3) Reicht Trinkwasserqualität für eine Gewährleistung der Wirkstoffqualität nicht aus und sind strengere Spezifikationen für die Wasserqualität notwendig, sind geeignete Spezifikationen für die physikalischen, chemischen und mikrobiologischen Eigenschaften, unzulässige Organismen und/oder Endotoxine festzulegen.

(4) Wird das bei der Herstellung von Wirkstoffen verwendete Wasser vom Hersteller zwecks Erreichen einer bestimmten Qualität aufbereitet, ist der Aufbereitungsprozess zu validieren und zu überwachen und es sind geeignete Aktionsgrenzen festzulegen.

(5) Wasser, das bei der Produktion eines nicht sterilen Wirkstoffs, der zur Produktion eines sterilen Tierarzneimittels bestimmt ist, in den abschließenden Isolierungs- und Aufreinigungsschritten verwendet wird, ist zu überwachen und auf seine Gesamtkeimzahl, unzulässige Organismen sowie Endotoxine zu kontrollieren.

Artikel 15

Containment (separate Bereiche)

(1) Werden infektiöse Materialien oder solche mit hoher pharmakologischer Aktivität oder Toxizität verarbeitet, sind (ausschließlich dafür vorgesehene) Mono-Produktionsbereiche zu verwenden, sofern keine validierten Inaktivierungs- und Reinigungsprozesse festgelegt sind und regelmäßig durchgeführt werden.

(2) Es sind geeignete Maßnahmen festzulegen und umzusetzen, die eine Kreuzkontamination beispielsweise durch Mitarbeiter oder Materialien, die sich von einem Mono-Produktionsbereich in einen anderen bewegen, verhindern.

(3) Alle Produktionsaktivitäten (einschließlich Verwiegen, Mahlen oder Verpacken) mit hoch toxischen, nicht pharmazeutischen Materialien wie Bioziden und Pflanzenschutzmitteln dürfen nicht in den für die Wirkstoffproduktion vorgesehenen Räumlichkeiten durchgeführt werden.

(4) Hoch toxische, nicht pharmazeutische Materialien sind separat von Wirkstoffen zu handhaben und zu lagern.

(5) Um zu bestimmen, ob und in welchem Umfang Produktionsbereiche für die Produktion mehrerer Wirkstoffe genutzt werden können, und um das Kontaminationsrisiko zu mindern, ist ein umfassendes und wirksames Qualitätssystem zu verwenden, das geeignete Qualitätskontrollen und ein Qualitätsrisikomanagement umfasst.

Artikel 16

Betriebshygiene und Instandhaltung

(1) Es sind schriftliche Verfahren auszuarbeiten, in denen die Zuständigkeiten für die Betriebshygiene sowie die Zeitpläne, Methoden, Ausrüstung und Materialien für die Reinigung der Gebäude und Anlagen festgelegt sind.

(2) Es sind schriftliche Verfahren für den Einsatz geeigneter Rodentizide, Insektizide, Fungizide, Begasungsmittel sowie Reinigungs- und Sanitisierungsmittel auszuarbeiten, um eine Kontamination von Ausrüstung, Rohmaterialien, Verpackungs-/Etikettiermaterialien und Wirkstoffen oder ihren Zwischenprodukten zu verhindern.

KAPITEL V

AUSRÜSTUNG

Artikel 17

Beschaffenheit und Konstruktion

(1) Die Ausrüstung für die Schritte der Herstellung von Wirkstoffen oder deren Zwischenprodukten muss folgende Bedingungen erfüllen:

- a) sie weist die erforderliche Beschaffenheit und angemessene Größe auf, befindet sich an einem für die vorgesehene Verwendung geeigneten Ort und ist für die vorgesehene Verwendung qualifiziert;
- b) sie wird gereinigt, gegebenenfalls sanitisiert und gewartet;
- c) sie ist so konstruiert, dass Kontaktflächen die Qualität der Produkte nicht über die für die Wirkstoffe festgelegten Spezifikationen hinaus verändern;
- d) sie wird nur innerhalb ihres qualifizierten Betriebsbereichs verwendet.

(2) Größere Ausrüstungsgegenstände sowie fest installierte Herstellungslinien, die für die Produktion von Wirkstoffen oder ihren Zwischenprodukten eingesetzt werden, sind ordnungsgemäß zu identifizieren.

(3) Alle für den Betrieb der Ausrüstung erforderlichen Stoffe, wie z. B. Schmiermittel, Heizflüssigkeiten oder Kühlmittel, dürfen nicht mit den Wirkstoffen oder ihren Zwischenprodukten in Berührung kommen. Abweichungen von dieser Anforderung sind zu evaluieren, um sicherzustellen, dass keine schädlichen Einflüsse auf die Eignung der Wirkstoffe oder ihrer Zwischenprodukte für ihren Verwendungszweck auftreten. Wann immer möglich sind beim Betrieb der für Herstellungsvorgänge verwendeten Ausrüstung lebensmittelechte Schmiermittel und Öle zu verwenden.

(4) Wenn erforderlich, sind geschlossene Systeme einzusetzen. Werden offene Systeme verwendet bzw. wird die Ausrüstung geöffnet, sind geeignete Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen, um das Risiko einer Kontamination zu minimieren.

(5) Der Hersteller muss sicherstellen, dass für die für Herstellungsvorgänge verwendete Ausrüstung und für kritische Installationen wie Instrumenten- und Betriebsmittelsysteme aktuelle Zeichnungen vorgehalten werden.

*Artikel 18***Wartung und Reinigung**

- (1) Die Hersteller müssen Folgendes festlegen:
 - a) Zeitpläne und Verfahren, einschließlich der Zuweisung von Zuständigkeiten, für die Wartung von bei Herstellungsvorgängen verwendeter Ausrüstung;
 - b) schriftliche Verfahren für die Reinigung der Ausrüstung und ihre anschließende Freigabe für den Einsatz in der Herstellung von Zwischenprodukten und ihren Wirkstoffen.
- (2) Die Reinigungsverfahren müssen detailliert genug sein, um die Reinigung jeder Art von Ausrüstung auf reproduzierbare und wirksame Art zu ermöglichen, und sie müssen eine Beschreibung folgender Punkte umfassen:
 - a) Zuweisung der Zuständigkeit für die Reinigung der Ausrüstung;
 - b) Reinigungszeitpläne, die, soweit angezeigt, Sanisierungszeitpläne einschließen;
 - c) Methoden und Materialien, einschließlich der Verdünnung von Reinigungsmitteln, die für die Reinigung der Ausrüstung eingesetzt werden;
 - d) gegebenenfalls Instruktionen für die Demontage sowie die anschließende Montage eines jeden Ausrüstungsgegenstands, um eine ordnungsgemäße Reinigung zu gewährleisten;
 - e) Anweisungen für das Entfernen oder Unkenntlichmachen vorheriger Chargenkennzeichnungen;
 - f) Arbeitsanweisungen für den Schutz der gereinigten Ausrüstung gegen eine Kontamination vor dem Einsatz;
 - g) Inspektion der Ausrüstung auf Reinheit unmittelbar vor Gebrauch, falls praktikabel;
 - h) Festlegung eines maximalen Zeitraums zwischen dem Ende der Fertigung und der Reinigung der Ausrüstung, falls erforderlich.
- (3) Die Ausrüstung und Utensilien sind zu reinigen, zu lagern und gegebenenfalls zu sanitisieren oder sterilisieren, um eine Kontamination oder Übertragung von Material zu verhindern, das die Qualität der Wirkstoffe oder ihrer Zwischenprodukte über die festgelegten Spezifikationen der Wirkstoffe oder ihrer Zwischenprodukte hinaus verändern würde.
- (4) Wird die Ausrüstung für die kontinuierliche Produktion oder Kampagnenherstellung von aufeinanderfolgenden Chargen des gleichen Wirkstoffs oder seines Zwischenprodukts eingesetzt, ist die Ausrüstung in angemessenen Abständen zu reinigen, um die Bildung und Übertragung von Kontaminanten zu verhindern.
- (5) Ist eine Ausrüstung nicht der kontinuierlichen Produktion oder der Kampagnenherstellung von aufeinanderfolgenden Chargen ein und desselben Wirkstoffs oder seines Zwischenprodukts vorbehalten, ist sie zwischen der Produktion verschiedener Materialien zu reinigen, um eine Kreuzkontamination zu verhindern.
- (6) Es sind Akzeptanzkriterien für Rückstände und die Wahl der Reinigungsverfahren und -mittel festzulegen, und die Begründung dieser Wahl ist zu dokumentieren.
- (7) Die Ausrüstung ist hinsichtlich ihres Inhalts und ihres Reinheitsstatus zu kennzeichnen.

*Artikel 19***Kalibrierung**

- (1) Die Hersteller müssen sicherstellen, dass folgende Anforderungen erfüllt werden:
 - a) Ausrüstung, die zum Kontrollieren, Wiegen, Messen, Überwachen und Prüfen verwendet wird und für die Sicherstellung der Qualität der Wirkstoffe und ihrer Zwischenprodukte von entscheidender Bedeutung ist, ist gemäß schriftlichen Verfahren und nach einem festgelegten Zeitplan zu kalibrieren.
 - b) Die Standards für die Ausrüstungskalibrierung müssen auf zertifizierte Standards zurückzuführen sein, sofern solche existieren.
 - c) Die Kalibrierungen nach Buchstabe b sind zu protokollieren.
 - d) Der Kalibrierstatus von für die Qualität der Wirkstoffe oder ihrer Zwischenprodukte kritischer Ausrüstung muss bekannt und verifizierbar sein.
 - e) Instrumente, die die Kalibrierkriterien nicht erfüllen, dürfen nicht verwendet werden.

(2) Bei kritischen Instrumenten sind Abweichungen von zertifizierten Kalibrierstandards zu untersuchen, um festzustellen, ob diese die Qualität der Wirkstoffe oder ihrer Zwischenprodukte, die unter Verwendung dieser Ausrüstung seit der letzten erfolgreichen Kalibrierung hergestellt wurden, beeinflusst haben könnten.

Artikel 20

Computergestützte Systeme

(1) Von der guten Herstellungspraxis für Wirkstoffe betroffene computergestützte Systeme müssen validiert werden, wobei zu berücksichtigen ist, wie vielfältig, komplex und kritisch die Computeranwendung ist.

(2) Eine geeignete Installations- und Funktionsqualifizierung muss die Eignung der Computerhard- und -software für die Durchführung der vorgesehenen Aufgaben ausweisen.

(3) Im Handel erhältliche Software, die qualifiziert wurde, muss nicht im gleichen Umfang getestet werden wie Software, die nicht im Handel erhältlich ist. Wurde ein bestehendes computergestütztes System bei der Installation nicht validiert, ist eine nachträgliche Validierung durchzuführen, wenn hierfür eine geeignete Dokumentation zur Verfügung steht.

(4) Computergestützte Systeme müssen über Kontrollmechanismen verfügen, um unberechtigten Zugriff, Veränderungen von Daten und Datenverluste zu verhindern. Alle Datenänderungen sind aufzuzeichnen und im Prüfpfad zu überprüfen.

(5) Für die Bedienung und Wartung von computergestützten Systemen müssen schriftliche Verfahren vorhanden sein.

(6) Werden kritische Daten von Hand eingegeben, ist durch einen zweiten Bediener oder das System selbst eine zusätzliche Überprüfung der Richtigkeit des Eintrags vorzunehmen.

(7) Mit computergestützten Systemen zusammenhängende Vorfälle, die die Qualität der Wirkstoffe oder ihrer Zwischenprodukte oder die Verlässlichkeit von Aufzeichnungen oder Testergebnissen beeinflussen könnten, sind aufzuzeichnen und zu untersuchen.

(8) Änderungen am computergestützten System sind anhand eines Änderungskontrollverfahrens (Change Control) durchzuführen und, sofern angezeigt, formal zu genehmigen, zu dokumentieren und zu prüfen. Es sind Aufzeichnungen aller Änderungen des computergestützten Systems, einschließlich Modifikationen und Aufrüstung der Hardware, Software und anderer kritischer Bestandteile des Systems, zu führen. Diese Aufzeichnungen müssen belegen, dass sich das System nach wie vor in einem validierten Zustand befindet.

(9) Es muss ein Backup-System vorhanden sein, um zu verhindern, dass ein Zusammenbruch oder Versagen des computergestützten Systems zu einem dauerhaften Verlust von Aufzeichnungen führt.

(10) Bei allen computergestützten Systemen ist der Datenschutz zu gewährleisten.

(11) Daten können zusätzlich zur computergestützten Erfassung mit anderen Mitteln aufgezeichnet werden.

KAPITEL VI

DOKUMENTATION

Artikel 21

Dokumentationssystem

(1) Es ist ein für die Erreichung der Ziele des Qualitätsmanagementsystems geeignetes Dokumentationssystem einzurichten und zu unterhalten.

(2) Das Dokumentationssystem muss die Anweisungen und Spezifikationen für die Herstellung der Wirkstoffe und ihrer Zwischenprodukte sowie die weitere für das Qualitätsmanagementsystem maßgebliche Dokumentation vollständig enthalten und dafür sorgen, dass Tätigkeiten, die die Qualität der Wirkstoffe oder ihrer Zwischenprodukte direkt oder indirekt beeinflussen können, protokolliert werden. Die Aufbewahrungsfrist für jedes Dokument oder jedes Protokoll ist im Dokumentationssystem festzulegen.

- (3) Alle Produktions-, Kontroll- und Vertriebsprotokolle sind mindestens ein Jahr über das Verfallsdatum einer Charge hinaus aufzubewahren.
- (4) Abweichend von Absatz 3 sind Protokolle bei Wirkstoffen mit Wiederholungsprüfungsdatum nach dem vollständigen Vertrieb einer Charge mindestens drei Jahre lang aufzubewahren.
- (5) Der Inhalt der Dokumente muss eindeutig und auf dem neuesten Stand sein.
- (6) Die Dokumentation darf in verschiedenen Formen geführt werden, und die Anforderungen in diesem Kapitel gelten ungeachtet der Form. Bei Verwendung von elektronischen oder fotografischen Medien, Videoaufnahmen oder anderen Datenverarbeitungssystemen sind die entsprechenden Systeme zunächst zu validieren, um sicherzustellen, dass sie geeignet sind, die Daten während der vorgeschriebenen Aufbewahrungsfrist zu speichern.
- (7) Werden Verkleinerungstechniken wie Mikroverfilmung oder elektronische Aufzeichnungen verwendet, um Spezifikationen, Anweisungen, Verfahren oder Protokolle festzuhalten, müssen geeignete Einrichtungen zum Abrufen der Daten und eine Möglichkeit zur Erstellung einer Druckfassung ohne Weiteres verfügbar sein.
- (8) Während ihres Aufbewahrungszeitraums müssen die Dokumente und Protokolle ohne Weiteres an dem Ort verfügbar sein, an dem die in diesen Dokumenten beschriebenen Aktivitäten durchgeführt wurden.
- (9) Elektronische Unterschriften auf Dokumenten und Protokollen müssen authentifiziert und sicher sein.

Artikel 22

Spezifikationen

- (1) Es sind Spezifikationen für Folgendes festzulegen und einzuführen:
 - a) Rohstoffe,
 - b) Zwischenprodukte,
 - c) Wirkstoffe,
 - d) Etikettier- und Verpackungsmaterial.
- (2) Spezifikationen sind auch für alle anderen bei der Produktion von Wirkstoffen und deren Zwischenprodukten verwendeten Materialien festzulegen, die die Qualität der Wirkstoffe und ihrer Zwischenprodukte kritisch beeinträchtigen können.
- (3) Für Inprozesskontrollen sind Akzeptanzkriterien festzulegen und zu dokumentieren.

Artikel 23

Protokolle über die Reinigung, Wartung und den Gebrauch der Ausrüstung

- (1) Es sind Protokolle über Gebrauch, Reinigung, Sanitisierung und Sterilisation sowie Wartung größerer Ausrüstungsgegenstände zu führen. Diese Protokolle müssen Folgendes enthalten:
 - a) Datum und, falls erforderlich, Uhrzeit,
 - b) Produkt und Chargennummer jeder in der betreffenden Ausrüstung verarbeiteten Charge,
 - c) die Person, die die Reinigung und Wartung durchgeführt hat.
- (2) Wird die Ausrüstung nur für die Mono-Produktion eines Wirkstoffs oder seines Zwischenprodukts verwendet, sind individuelle Ausrüstungsprotokolle nicht nötig, sofern die Chargen lückenlos aufeinanderfolgen.
- (3) Die Protokolle über Gebrauch, Reinigung, Sanitisierung oder Sterilisation und Wartung können entweder Teil des Chargenprotokolls sein oder getrennt geführt werden.

*Artikel 24***Protokolle über Rohstoffe, Zwischenprodukte sowie Etikettier- und Verpackungsmaterial der Wirkstoffe**

- (1) Es sind geeignete Protokolle zu führen, um die Rückverfolgung der gesamten Chargenhistorie zu ermöglichen.
- (2) Für jede Lieferung von bei der Herstellung verwendetem Material, einschließlich Rohstoffen, Zwischenprodukten sowie Etikettier- und Verpackungsmaterial sind Protokolle über den Empfang und die Chargenverarbeitung zu führen. Diese Protokolle müssen Folgendes enthalten:
 - a) den Namen des Herstellers der gelieferten Materialien;
 - b) die Identität und Menge jeder Lieferung jeder Charge von Rohstoffen, Zwischenprodukten oder Etikettier- und Verpackungsmaterial für Wirkstoffe;
 - c) den Namen des Lieferanten;
 - d) die Identifikationsnummer des Lieferanten;
 - e) die beim Wareneingang zugewiesene Identifikationsnummer und das Datum des Wareneingangs;
 - f) die Ergebnisse aller durchgeführten Tests oder Untersuchungen und die hieraus gezogenen Schlussfolgerungen;
 - g) Protokolle, in denen sich die Verwendung der Materialien rückverfolgen lässt;
 - h) Dokumentation der Untersuchung und der Überprüfung der Etikettier- und Verpackungsmaterialien für Wirkstoffe auf Übereinstimmung mit den festgesetzten Spezifikationen;
 - i) die endgültige Entscheidung über zurückgewiesene Rohstoffe, Zwischenprodukte oder Etikettier- und Verpackungsmaterialien für Wirkstoffe.
- (3) Es sind Musteretiketten zum Vergleich mit den ausgegebenen Etiketten vorzuhalten.

*Artikel 25***Muster-Produktionsanweisungen**

- (1) Die Muster-Produktionsanweisungen für jeden Wirkstoff und jedes seiner Zwischenprodukte sind von einer Person zu erstellen, zu datieren und abzuzeichnen und von einem Vertreter der Qualitätsabteilung unabhängig davon zu überprüfen, zu datieren und abzuzeichnen.
- (2) Die in Absatz 1 genannten Muster-Produktionsanweisungen müssen Folgendes umfassen:
 - a) den Namen des herzustellenden Wirkstoffs oder seines Zwischenprodukts und gegebenenfalls einen eindeutigen Referenzcode für das Dokument;
 - b) eine vollständige Liste der Rohstoffe und Zwischenprodukte, mit ausreichend spezifischen Namen oder Codes, um etwaige besondere Qualitätsmerkmale erkennen zu können;
 - c) eine genaue Angabe der Menge oder des Mengenverhältnisses eines jeden verwendeten Rohstoffs oder Zwischenprodukts, einschließlich seiner Maßeinheit. Ist die Menge nicht festgelegt, ist die Berechnung für jede Chargengröße oder Produktionsrate beizufügen. Abweichungen der Mengen an Rohstoffen oder Zwischenprodukten sind anzugeben, sofern sie begründet sind;
 - d) den Produktionsort und die zu verwendende größere Ausrüstung;
 - e) detaillierte Produktionsanweisungen, einschließlich:
 - der Reihenfolge, die zu beachten ist,
 - der Grenzbereiche für die zu verwendenden Prozessparameter,
 - Anweisungen für die Probenahme und Inprozesskontrollen, gegebenenfalls samt ihrer Akzeptanzkriterien;
 - Zeitgrenzen für die Durchführung einzelner Verarbeitungsschritte und gegebenenfalls des gesamten Prozesses;
 - den zu erwartenden Ausbeutebereich in geeigneten Phasen der Verarbeitung oder zu bestimmten Zeitpunkten;

- falls erforderlich besondere Anmerkungen und Vorsichtsmaßnahmen, die zu befolgen sind, oder Querverweise auf diese;
- die Anweisungen für die Lagerung des Wirkstoffs oder seines Zwischenprodukts, einschließlich des Etikettier- und Verpackungsmaterials, um ihre Eignung für die Verarbeitung zu gewährleisten, sowie gegebenenfalls spezielle Lagerungsbedingungen mit Zeitbegrenzung.

Artikel 26

Protokolle über die Chargenproduktion und -kontrolle

(1) Für jeden Wirkstoff und jedes seiner Zwischenprodukte sind Chargenproduktionsprotokolle zu erstellen. Diese Protokolle über die Chargenproduktion müssen:

- a) für jede Charge die vollständigen Angaben gemäß Absatz 2 enthalten;
- b) vor ihrer Ausgabe überprüft werden, um zu gewährleisten, dass es sich um die korrekte Version und eine lesbare, genaue Wiedergabe der entsprechenden Muster-Produktionsanweisung handelt;
- c) einen Verweis auf die verwendeten Muster-Produktionsanweisungen enthalten, sofern das Protokoll über die Chargenproduktion anhand eines separaten Teils der Muster-Produktionsanweisung erstellt wird;
- d) bei ihrer Ausgabe mit einer unverwechselbaren Chargen- oder Identifikationsnummer versehen, datiert und abgezeichnet werden. Bei kontinuierlicher Produktion darf bis zur Zuteilung einer endgültigen Nummer der Produktcode zusammen mit dem Datum und der Zeit als eindeutige Kennzeichnung verwendet werden.

(2) Protokolle über die Chargenproduktion und -prüfung müssen Folgendes enthalten:

- a) das Datum und gegebenenfalls den Zeitpunkt der Produktion und Kontrolle;
- b) die Angabe der verwendeten größeren Ausrüstung (z. B. Reaktoren, Trockner, Mühlen, etc.);
- c) die spezifische Identifikation jeder Charge, einschließlich Gewichte, Maße und Chargennummern der in der Produktion eingesetzten Rohstoffe, Zwischenprodukte und möglicherweise aufgearbeiteten Materialien;
- d) die tatsächlichen Messergebnisse für kritische Prozessparameter;
- e) jede erfolgte Probenahme;
- f) die Unterschriften der Personen, die die kritischen Betriebsschritte jeweils durchgeführt und direkt überwacht oder überprüft haben;
- g) die Inprozess- und Labortestergebnisse;
- h) die Ausbeute in geeigneten Phasen oder zu geeigneten Zeitpunkten;
- i) die Beschreibung der Verpackung und der Etikettierung des Wirkstoffs oder seines Zwischenprodukts;
- j) ein repräsentatives Etikett des Wirkstoffs oder seines Zwischenprodukts, wenn dieser/dieses in den Handel gebracht wird;
- k) jede Abweichung von den Verfahren und Anweisungen oder jedes ungewöhnliche Ereignis, das die Herstellung oder Prüfung des Wirkstoffs beeinträchtigen kann, deren Bewertung, Untersuchung (falls zutreffend) oder — bei separater Lagerung — einen Verweis auf eine derartige Untersuchung;
- l) die Ergebnisse der Freigabeprüfung.

(3) Für die Untersuchung kritischer Abweichungen von den Verfahren und Anweisungen oder jedes unüblichen Ereignisses, das die Herstellung oder Prüfung des Wirkstoffs beeinträchtigen kann, oder für den Fall, dass eine Charge des Wirkstoffs oder seines Zwischenprodukts die Spezifikationen nicht erfüllt, sind schriftliche Verfahren festzulegen und einzuhalten. Die Untersuchung ist auf weitere Chargen auszudehnen, die von dieser Abweichung oder Nicht-Erfüllung betroffen sein können.

*Artikel 27***Protokolle über Laborkontrollen**

(1) Für jeden Wirkstoff sind Protokolle über die Laborkontrollen zu erstellen. Diese Protokolle über Laborkontrollen müssen die vollständigen Daten aller zur Sicherstellung der Einhaltung der festgelegten Spezifikationen und Standards durchgeführten Tests einschließlich (physikalischer) Prüfungen und (chemischer) Bestimmungen enthalten, und insbesondere folgende Elemente:

- a) eine Beschreibung der zur Prüfung erhaltenen Proben, einschließlich der Bezeichnung oder der Herkunft des Materials, der Chargennummer oder eines anderen unverwechselbaren Codes, des Datums der Probenahme und gegebenenfalls der Menge und des Datums, an dem die Probe zur Prüfung einging;
- b) eine Beschreibung aller verwendeten Prüfmethoden oder einen Verweis darauf;
- c) Angaben zu Gewicht oder Maß der Probe, die für den jeweiligen Test gemäß den Vorgaben der Prüfmethode verwendet wurde; Daten zur Herstellung und Prüfung von Referenzstandards, Reagenzien und Standardlösungen oder Querverweise darauf;
- d) eine vollständige Aufzeichnung sämtlicher während der einzelnen Tests erzeugten Rohdaten, zusätzlich zu Grafiken, Tabellen und Spektren aus Laborinstrumenten, auf denen ordnungsgemäß angegeben ist, um welches spezifische Material und welche geprüfte Charge es sich handelt;
- e) eine Aufzeichnung aller im Zusammenhang mit dem Test vorgenommenen Berechnungen, einschließlich z. B. der Maßeinheiten, Umrechnungsfaktoren und Äquivalenzfaktoren;
- f) eine Darlegung der Testergebnisse und ihres Vergleichs mit den festgelegten Akzeptanzkriterien;
- g) die Unterschrift der Person, die den jeweiligen Test durchgeführt hat sowie die Daten der Prüfung;
- h) das Datum und die Unterschrift einer zweiten Person als Nachweis, dass die Originalprotokolle auf Richtigkeit, Vollständigkeit und Einhaltung der festgelegten Standards hin überprüft wurden.

(2) Die Protokolle über Laborkontrollen müssen auch vollständige Aufzeichnungen über Folgendes enthalten:

- a) sämtliche Modifikationen einer festgelegten Prüfmethode;
- b) periodische Kalibrierungen der Laborinstrumente, Apparate, Mess- und Aufzeichnungsgeräte;
- c) alle an Wirkstoffen vorgenommenen Stabilitätstests;
- d) Untersuchungen zu Ergebnissen außerhalb der Spezifikation (Out Of Specification — OOS).

*Artikel 28***Überprüfung der Protokolle über die Chargenproduktion und Laborkontrolle**

(1) Für die Überprüfung und Genehmigung der in Artikel 26 genannten Chargenproduktionsprotokolle und der in Artikel 27 genannten Protokolle über Laborkontrollen sind schriftliche Verfahren festzulegen und einzuhalten, damit vor der Freigabe einer Charge sichergestellt ist, dass ein Wirkstoff oder dessen Zwischenprodukt die festgelegten Spezifikationen einhält.

(2) Protokolle über die Chargenproduktion und Laborkontrolle nicht kritischer Prozessschritte können von qualifiziertem Produktionspersonal oder anderen Abteilungen überprüft werden, sofern sie Verfahren befolgen, die von der Qualitätsabteilung genehmigt wurden.

(3) Alle Abweichungen, Untersuchungen und OOS-Berichte sind vor der Freigabe einer Charge als Teil der allgemeinen Überprüfung des Chargenprotokolls zu überprüfen.

(4) Die Qualitätsabteilung darf der Produktionsabteilung die Verantwortung und Vollmacht für die Freigabe von Zwischenprodukten übertragen, ausgenommen bei Zwischenprodukten, die den Kontrollbereich des Herstellers verlassen.

KAPITEL VII

MATERIALMANAGEMENT

Artikel 29

Umgang mit Materialien

- (1) Der Umgang mit Materialien, einschließlich Aspekten im Zusammenhang mit Wareneingang, Identifizierung, Quarantäne, Lagerung, Handhabung, Probenahme, Prüfung und Genehmigung oder Zurückweisung hat in Übereinstimmung mit schriftlich festgelegten Verfahren oder Anweisungen zu erfolgen und ist gegebenenfalls zu protokollieren.
- (2) Lieferanten von Materialien, die bei der Herstellung des Wirkstoffs verwendet werden, müssen von der Qualitätsabteilung zugelassen werden, nachdem sie deren Eignung geprüft hat. Bei kritischen Materialien ist eine Lieferantenqualifizierung zu verlangen. Der Grad der Überwachung muss im Verhältnis zu den von den einzelnen Materialien ausgehenden Risiken stehen.
- (3) Alle Materialien sind nach den einschlägigen Spezifikationen zu beziehen.
- (4) Ist der Lieferant eines kritischen Materials nicht gleichzeitig Hersteller des Materials, muss dem Hersteller des Zwischenprodukts oder des Wirkstoffs der Name und die Adresse des Materialherstellers bekannt sein.
- (5) Änderungen der Bezugsquelle für kritische Rohmaterialien sind gemäß Kapitel XIII zu behandeln.

Artikel 30

Wareneingang und Quarantäne eingehender Materialien

- (1) Beim Wareneingang ist jedes Behältnis oder jede Gruppe von Behältnissen mit Material visuell auf korrekte Kennzeichnung (einschließlich der Entsprechung der Lieferanten- und der Herstellerbezeichnung, sofern sie sich unterscheiden) zu untersuchen.
- (2) Schäden an Behältnissen und alle anderen Probleme (Hinweis auf eine Manipulation des Siegels oder Hinweis auf Verletzung der Unversehrtheit der Verpackung), die die Materialqualität beeinträchtigen können, sind zu untersuchen.
- (3) Eingehende Materialien sind sofort nach Eingang durch getrennte Lagerung oder durch geeignete administrative Maßnahmen in Quarantäne zu halten, bis eine verantwortliche Person sie nach Überprüfung ihrer Übereinstimmung mit den relevanten Spezifikationen freigibt.
- (4) Bevor eingehende Materialien mit vorhandenen Beständen (z. B. Lösungsmittel oder Silovorräte) gemischt werden, sind sie als korrekt zu identifizieren und falls erforderlich zu prüfen sowie freizugeben. Es müssen Verfahren bestehen, die eine falsche Einordnung in die vorhandenen Bestände verhindern.
- (5) Werden Bulk-Lieferungen in Mehrzweck-Tanks zugestellt, ist zu gewährleisten, dass durch den Tank keine Kreuzkontamination entsteht. Diese Gewährleistung kann auf einem oder mehreren der folgenden Wege erbracht werden:
 - durch ein Reinigungszertifikat,
 - durch Prüfen auf Spuren von Verunreinigungen,
 - durch ein Audit des Lieferanten.
- (6) Große Behältnisse zur Lagerung und die zugehörigen Rohrverzweigungen, Füll- und Ablassleitungen müssen ordnungsgemäß gekennzeichnet sein.
- (7) Jedem Materialbehältnis oder jeder Gruppe von Behältnissen ist ein unverwechselbarer Code oder eine Chargen- oder Eingangsnummer zuzuordnen. Diese Nummer ist in der Aufzeichnung der Verwendung jeder Charge festzuhalten.
- (8) Es muss ein System bestehen, mit dessen Hilfe sich im Zuge des Wareneingangs und der Quarantäne der Status jeder Charge bestimmen lässt.

*Artikel 31***Prüfung eingehender Materialien**

- (1) An jeder Charge eines Materials ist mindestens ein Identitätstest durchzuführen. Anstelle von Tests darf ein Analysenzertifikat des Lieferanten verwendet werden, sofern der Hersteller über ein System zur Lieferantenbewertung verfügt.
- (2) Die Lieferantengenehmigung muss eine Bewertung umfassen, die ausreichende Nachweise (z. B. die bisherige Einhaltung der Anforderungen) dafür erbringt, dass der Hersteller kontinuierlich Material liefert, das die entsprechenden Spezifikationen erfüllt.
- (3) Bevor die eigene Prüfung des eingehenden Materials begrenzt wird, ist an mindestens drei Chargen dieses Materials eine Vollanalyse durchzuführen. Eine solche Vollanalyse ist in angemessenen Zeitabständen durchzuführen und mit dem Analysenzertifikat zu vergleichen.
- (4) Die Zuverlässigkeit von Analysenzertifikaten ist in regelmäßigen Abständen zu prüfen.
- (5) Verarbeitungshilfsstoffe, gefährliche oder hoch toxische Rohstoffe und andere besondere Materialien oder Materialien, die in andere Abteilungen unter der Kontrolle des Herstellers transferiert werden, brauchen abweichend von Absatz 1 nicht getestet zu werden, wenn das Analysenzertifikat des Herstellers vorliegt und zeigt, dass diese Rohstoffe den festgelegten Spezifikationen entsprechen. Die Identität dieser Materialien kann unter anderem durch eine visuelle Prüfung der Behälter und Etiketten sowie eine Aufzeichnung der Chargennummern festgestellt werden. Ein Unterbleiben der vor Ort-Prüfung dieser Materialien muss begründet und dokumentiert werden.

*Artikel 32***Beprobung eingehender Materialien**

- (1) Das mit der Probenahme betraute Personal ist hinsichtlich der Techniken und der Ausrüstung für die Probenahme, der Risiken einer Kreuzkontamination, der bei instabilen oder sterilen Stoffen zu treffenden Vorsichtsmaßnahmen, der erforderlichen Aufzeichnung unerwarteter oder ungewöhnlicher Umstände sowie anderer für die Durchführung der Probenahmeverfahren relevanter Aspekte zu schulen.
- (2) Die Proben müssen für die beprobte Materialcharge repräsentativ sein. Die Probenahme muss nach schriftlichen Verfahren erfolgen, in denen mindestens Folgendes ausgeführt wird:
 - a) die Anzahl der zu beprobenden Behälter,
 - b) welcher Teil des Behälters zu beproben ist,
 - c) die Probenmenge, die aus jedem Behälter zu entnehmen ist.
- (3) Die Anzahl der zu beprobenden Behälter und die Probengröße müssen auf einem Probenahmeplan basieren, in dem folgende Aspekte berücksichtigt werden:
 - a) wie kritisch das eingehende Material ist,
 - b) wie variabel das eingehende Material ist,
 - c) bisherige Einhaltung der Anforderungen durch den Lieferanten,
 - d) die für die Analyse erforderliche Probemenge.
- (4) Die Probenahme muss an definierten Stellen und mithilfe von Verfahren stattfinden, die eine Kontamination des beprobten Materials sowie anderer Materialien verhindern.
- (5) Behälter, die beprobt werden, sind vorsichtig zu öffnen und im Anschluss wieder zu verschließen. Sie sind zu markieren, um anzuzeigen, dass sie beprobt wurden.
- (6) Die Probenbehälter müssen Etiketten tragen, auf denen der Inhalt, die Chargennummer, das Datum der Probenahme und die beprobten Behälter angegeben sind.

*Artikel 33***Nachbewertung von Materialien**

Alle Materialien sind gegebenenfalls nachzubewerten, um ihre Eignung für den Gebrauch festzustellen (z. B. nach längerer Lagerung oder Exposition gegenüber Hitze oder Feuchtigkeit).

KAPITEL VIII

PRODUKTION UND INPROZESSKONTROLLEN*Artikel 34***Produktionsaktivitäten**

- (1) Rohstoffe für die Herstellung von Wirkstoffen und Zwischenprodukten sind unter geeigneten Bedingungen, die ihre Eignung für den Verwendungszweck nicht beeinträchtigen, zu wiegen oder abzumessen.
- (2) Waagen und Messgeräte müssen über einen geeigneten Wäge- und Messbereich und eine angemessene Präzision verfügen, um die Genauigkeit der Wiegevorgänge sicherzustellen.
- (3) Wird ein Material für den späteren Gebrauch in Produktionsvorgängen unterteilt, muss das Behältnis, in das das Material gefüllt wird, geeignet sein und eine Kennzeichnung erhalten, der die folgenden Informationen zu entnehmen sind:
 - a) Materialname und/oder Code;
 - b) Eingangs- oder Kontrollnummer;
 - c) Gewicht oder Maß des Materials im neuen Behältnis;
 - d) falls erforderlich das Datum für eine Nachbewertung oder Wiederholungsprüfung.
- (4) Kritische Tätigkeiten, auch Wäge-, Mess- oder Unterteilungsvorgänge, sind von einer zweiten Person zu überprüfen oder einer gleichwertigen Kontrolle zu unterziehen. Vor der Verwendung ist vom Hersteller sicherzustellen, dass seine Produktionsmitarbeiter überprüfen, dass es sich um die Materialien handelt, die im Chargenprotokoll für den herzustellenden Wirkstoff oder dessen Zwischenprodukt angegeben sind.
- (5) In bestimmten Schritten des Produktionsprozesses ist die Ist-Ausbeute mit der erwarteten Ausbeute zu vergleichen. Die erwartete Ausbeute einschließlich angemessener Abweichungen ist auf der Grundlage früherer Labor-, Pilotmaßstabs- oder Herstellungsdaten festzulegen. Abweichungen bei der Ausbeute, die mit kritischen Prozessschritten in Verbindung stehen, sind zu untersuchen, um ihre Auswirkung oder potenzielle Auswirkung auf die Qualität der betroffenen Chargen zu bestimmen.
- (6) Alle Abweichungen sind zu dokumentieren und zu erklären. Jede kritische Abweichung ist zu untersuchen.
- (7) Der Prozessstatus größerer Ausrüstungseinheiten ist entweder an den einzelnen Ausrüstungseinheiten oder durch geeignete Dokumentation, entsprechende Computersteuerungssysteme oder mit anderen Mitteln anzugeben.
- (8) Auf- oder umzuarbeitende Materialien sind angemessen zu kontrollieren, um eine unbefugte Verwendung zu verhindern.

*Artikel 35***Zeitgrenzen**

Sind in der Muster-Produktionsanweisung Zeitgrenzen angegeben, sind diese einzuhalten, um die Qualität der Wirkstoffe und ihrer Zwischenprodukte sicherzustellen. Abweichungen von den Zeitgrenzen sind zu dokumentieren und zu bewerten.

*Artikel 36***Inprozesskontrollen und -probenahmen**

- (1) Zur Überwachung des Prozessfortschritts und zur Kontrolle des Ablaufs von Prozessschritten, die Qualitätsschwankungen bei Wirkstoffen und ihren Zwischenprodukten verursachen, sind schriftliche Verfahren festzulegen. Inprozesskontrollen und die zugehörigen Akzeptanzkriterien sind anhand der Informationen festzulegen, die während der Entwicklungsphase gesammelt wurden, oder anhand historischer Daten.
- (2) Die Akzeptanzkriterien sowie die Art und der Umfang der Prüfungen können von folgenden Faktoren abhängen:
 - a) der Natur des herzustellenden Zwischenprodukts oder Wirkstoffs,
 - b) der durchzuführenden Reaktion oder dem durchzuführenden Prozessschritt,
 - c) dem Ausmaß, in dem der Prozess zu Qualitätsschwankungen beim Wirkstoff oder seinem Zwischenprodukt führt.
- (3) Während in früheren Prozessschritten weniger strenge Inprozesskontrollen sinnvoll sein können, erfordern spätere Prozessschritte (z. B. Isolierungs- und Reinigungsschritte) möglicherweise striktere Kontrollen.
- (4) Kritische Inprozesskontrollen und eine kritische Prozessüberwachung einschließlich der Kontrollpunkte und -methoden sind schriftlich festzuhalten und von der Qualitätsabteilung zu genehmigen.
- (5) Inprozesskontrollen dürfen von qualifiziertem Personal der Produktionsabteilung vorgenommen werden. Der Prozess darf ohne die vorherige Genehmigung durch die Qualitätsabteilung angepasst werden, sofern diese Anpassungen innerhalb festgelegter, von der Qualitätsabteilung genehmigter Grenzen erfolgen. Alle Prüfungen und deren Ergebnisse sind als Teil des Chargenprotokolls umfassend zu dokumentieren.
- (6) Die Probenahmemethoden für Inprozess-Materialien, Zwischenprodukte und Wirkstoffe sind in schriftlichen Verfahren zu beschreiben. Diese Verfahren sind so zu gestalten, dass sie eine Kontamination des beprobten Materials und anderer Zwischenprodukte oder Wirkstoffe verhindern. Es sind Verfahren einzuführen, die die Unversehrtheit der Proben nach ihrer Entnahme sicherstellen.
- (7) Liegen Testergebnisse außerhalb der Spezifikation (OOS), sind Untersuchungen durchzuführen.
- (8) Abweichend von Absatz 7 sind Untersuchungen zu Testergebnissen außerhalb der Spezifikation (OOS) für Inprozessprüfungen, die zum Zweck der Prozessüberwachung und/ oder -anpassung erfolgen, nicht erforderlich.

*Artikel 37***Mischen (Verschneiden) von Zwischenprodukt- oder Wirkstoffchargen**

- (1) Chargen, die die Spezifikation nicht erfüllen (OOS), dürfen nicht mit anderen Chargen gemischt werden, damit sie die Spezifikation erfüllen.
- (2) Jede einer Mischung hinzugefügte Charge muss:
 - a) nach einem definierten Prozess hergestellt worden sein sowie
 - b) vor dem Mischen einzeln getestet worden sein und nachweislich innerhalb der entsprechenden Spezifikationen liegen.
- (3) Zu den zulässigen Mischvorgängen gehört:
 - a) das Mischen kleiner Chargen, um die Chargengröße zu erhöhen,
 - b) das Mischen von Nachläufen (d. h. relativ kleinen Mengen isolierten Materials) aus Chargen desselben Zwischenprodukts oder Wirkstoffs, um eine einzige Charge zu bilden.
- (4) Mischprozesse sind ordnungsgemäß zu kontrollieren und zu dokumentieren, und die gemischte Charge ist, wenn nötig, auf Einhaltung der festgelegten Spezifikationen zu prüfen.
- (5) Das Chargenprotokoll des Mischprozesses muss eine Rückverfolgung bis zu den einzelnen Chargen, aus denen die Mischung besteht, erlauben.

(6) In Fällen, in denen die physikalischen Eigenschaften des Wirkstoffs kritisch sind (z. B. bei Wirkstoffen, die für feste orale Darreichungsformen oder Suspensionen vorgesehen sind), sind die Mischvorgänge zu validieren, damit die gemischte Charge nachweislich homogen ist. Die Validierung muss eine Prüfung der kritischen Eigenschaften (z. B. der Korngrößenverteilung, Schütt- und Stampfdichte), die vom Mischprozess beeinflusst werden könnten, umfassen.

(7) Kann das Mischen die Stabilität beeinträchtigen, ist eine Stabilitätsprüfung der endgültigen, gemischten Chargen durchzuführen.

(8) Für das Verfalls- oder das Wiederholungsprüfungsdatum der gemischten Charge ist das Herstellungsdatum des ältesten Nachlaufs bzw. der ältesten Charge in der Mischung maßgeblich.

Artikel 38

Kontaminationskontrolle

(1) Die Übertragung von Materialresten darf nicht dazu führen, dass Abbauprodukte oder eine mikrobielle Kontamination, die das festgelegte Verunreinigungsprofil des Wirkstoffs beeinträchtigen können, eingebracht werden.

(2) Produktionsaktivitäten sind so durchzuführen, dass eine Kontamination der Wirkstoffe oder ihrer Zwischenprodukte durch andere Materialien verhindert wird.

(3) Für die Handhabung von Wirkstoffen nach der Reinigung sind Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung von Kontamination zu ergreifen.

KAPITEL IX

VERPACKUNG UND ETIKETTIERUNG

Artikel 39

Allgemeine Anforderungen an die Verpackung und Etikettierung

(1) Für die Entgegennahme, Identifikation, Quarantäne, Probenahme, Untersuchung oder Prüfung, Freigabe und die Handhabung von Verpackungs- und Etikettierungsmaterialien sind schriftliche Verfahren einzuführen.

(2) Die Verpackungs- und Etikettierungsmaterialien müssen festgelegten Spezifikationen entsprechen. Verpackungs- und Etikettierungsmaterialien, die die Spezifikationen nicht erfüllen, sind zurückzuweisen, um ihre Verwendung für Vorgänge, für die sie ungeeignet sind, zu verhindern.

Artikel 40

Behälter

(1) Die Behälter müssen ausreichenden Schutz gegen Verderb oder Kontamination der Wirkstoffe oder ihrer Zwischenprodukte bieten, die während des Transports und der Lagerung auftreten können.

(2) Die Behälter müssen sauber und, sofern dies aufgrund der Beschaffenheit der Wirkstoffe oder ihrer Zwischenprodukte angezeigt ist, sanitisiert sein, damit ihre Eignung für den Verwendungszweck sichergestellt ist. Diese Behälter dürfen sich nicht reaktiv, additiv oder absorptiv verhalten, und dadurch die Qualität der Wirkstoffe oder ihrer Zwischenprodukte über die festgelegten Grenzwerte hinaus verändern.

(3) Werden Behälter wiederverwendet, sind sie gemäß dokumentierten Verfahren zu reinigen und alle alten Etiketten sind zu entfernen oder unlesbar zu machen.

*Artikel 41***Ausgabe von Etiketten und Kontrolle**

- (1) Der Zugang zu den Lagerbereichen für Etiketten ist auf autorisiertes Personal zu beschränken.
- (2) Es sind Verfahren für den mengenmäßigen Abgleich der ausgegebenen, verwendeten und zurückgegebenen Etiketten sowie für die Bewertung festgestellter Abweichungen zwischen der Zahl der etikettierten Behältnisse und der Zahl der ausgegebenen Etiketten anzuwenden. Derartige Abweichungen sind zu untersuchen und diese Untersuchungen sind von der Qualitätsabteilung zu genehmigen.
- (3) Alle überschüssigen Etiketten, die mit Chargennummern oder anderen chargenbezogenen Aufdrucken versehen sind, sind zu vernichten. Zurückgegebene Etiketten sind aufzubewahren und so zu lagern, dass für die richtige Identifizierung gesorgt ist und ein Vertauschen von Etiketten verhindert wird.
- (4) Überholte und veraltete Etiketten sind zu vernichten und die Entsorgung ist zu protokollieren.
- (5) Drucker für den Druck von Etiketten für Verpackungsvorgänge sind zu kontrollieren, damit alle Aufdrucke den Druckvorgaben des Protokolls über die Chargenproduktion entsprechen.
- (6) Gedruckte, für eine bestimmte Charge ausgegebene Etiketten sind sorgfältig auf richtige Identität und Übereinstimmung mit den Spezifikationen im Muster-Produktionsbericht zu überprüfen. Die Ergebnisse dieser Überprüfung sind zu dokumentieren.
- (7) Eines der gedruckten Etiketten, die für die betreffende Charge verwendet werden, ist in das Chargenproduktionsprotokoll aufzunehmen.

*Artikel 42***Verpackungs- und Etikettiervorgänge**

- (1) Es sind dokumentierte Verfahren einzuführen, die dafür sorgen, dass die richtigen Verpackungsmaterialien und Etiketten verwendet werden.
- (2) Eine Vertauschung von Verpackungsmaterial oder Etiketten ist durch geeignete Maßnahmen zu verhindern. Vorgänge, an denen andere Zwischenprodukte oder Wirkstoffe beteiligt sind, sind physisch oder räumlich voneinander zu trennen.
- (3) Etiketten, die für Zwischenprodukt- oder Wirkstoffbehältnisse verwendet werden, müssen die Bezeichnung oder den Identifikationscode, die Chargennummer des Produkts und, sofern diese Information für die Sicherstellung der Qualität des Wirkstoffs oder seiner Zwischenprodukte kritisch ist, die Lagerungsbedingungen anzeigen.
- (4) Soll ein Zwischenprodukt oder Wirkstoff die Kontrolle des Herstellers verlassen, sind der Name und die Anschrift des Herstellers, die Inhaltsmengen, besondere Transportbedingungen sowie etwaige gesetzliche Vorgaben ebenfalls auf dem Etikett anzugeben. Bei Zwischenprodukten oder Wirkstoffen mit einem Verfallsdatum ist das Verfallsdatum auf dem Etikett und dem Analysenzertifikat anzugeben. Bei Zwischenprodukten oder Wirkstoffen mit einem Wiederholungsprüfungsdatum ist das Wiederholungsprüfungsdatum auf dem Etikett und dem Analysenzertifikat anzugeben.
- (5) Der Verpackung und Etikettierung dienende Räumlichkeiten sind direkt vor Gebrauch daraufhin zu inspizieren, dass sämtliche Materialien, die für den nächsten Verpackungsvorgang nicht benötigt werden, entfernt wurden. Diese Untersuchung ist in den Protokollen über die Chargenproduktion, dem Anlagenlogbuch oder einem anderen Dokumentationssystem zu dokumentieren.
- (6) Verpackte und etikettierte Zwischenprodukte oder Wirkstoffe sind zu überprüfen, damit alle Behältnisse und Verpackungen einer Charge das richtige Etikett tragen. Diese Überprüfung muss Teil des Verpackungsvorgangs sein. Die Ergebnisse dieser Überprüfungen sind im Chargenproduktions- oder prüfprotokoll festzuhalten.
- (7) Zwischenprodukt- oder Wirkstoffbehältnisse, die aus dem Kontrollbereich des Herstellers heraustransportiert werden, sind so zu versiegeln, dass der Empfänger bei beschädigtem oder fehlendem Siegel davor gewarnt wird, dass der Inhalt verändert worden sein kann.

KAPITEL X

LAGERUNG UND VERTRIEB

Artikel 43

Lagerungsbedingungen und Lagerverfahren

- (1) Alle Materialien, die für die Herstellung von Wirkstoffen verwendet werden, sind unter geeigneten Bedingungen (z. B. bei kontrollierter Temperatur und Luftfeuchtigkeit, falls erforderlich) zu lagern und zu handhaben, damit ihre Qualität gewährleistet ist und Abbau, Kontamination und Kreuzkontamination verhindert werden.
- (2) Hängt die Stabilität der Materialeigenschaften entscheidend von den Lagerungsbedingungen ab, sind diese Bedingungen zu protokollieren.
- (3) Materialien, die in Fibertrommeln, Beuteln oder Kisten aufbewahrt werden, sind nicht auf dem Boden und gegebenenfalls mit ausreichend Abstand zueinander zu lagern, damit eine Reinigung und Inspektion möglich ist.
- (4) Die Materialien sind über Zeiträume zu lagern, von denen ihre Qualität nicht beeinträchtigt wird. Die Materialien sind so zu steuern, dass die ältesten Lagerbestände zuerst verbraucht werden.
- (5) Bestimmte Materialien können in geeigneten Behältnissen im Freien gelagert werden, sofern ihr Etikett lesbar bleibt und die Behältnisse vor dem Öffnen und der Verwendung ordnungsgemäß gereinigt werden.
- (6) Zurückgewiesene Materialien sind im Rahmen eines Quarantänesystems, das eine unbefugte Verwendung für die Herstellung verhindert, zu identifizieren und kontrollieren.
- (7) Für die Lagerung von unter Quarantäne stehenden, zurückgewiesenen, zurückgesandten oder zurückgerufenen Materialien sind separate Bereiche zuzuweisen.

Artikel 44

Vertriebsverfahren

- (1) Wirkstoffe und deren Zwischenprodukte dürfen nur dann zum Vertrieb an Dritte freigegeben werden, wenn sie zuvor von der Qualitätsabteilung freigegeben wurden.
- (2) Wirkstoffe und deren Zwischenprodukte dürfen unter Quarantäne an andere, der Kontrolle der Firma unterstehende Bereiche weitergegeben werden, wenn dies von der Qualitätsabteilung genehmigt wurde und angemessene Kontrollen sowie eine entsprechende Dokumentation vorhanden sind.
- (3) Wirkstoffe und deren Zwischenprodukte sind so zu transportieren, dass ihre Qualität nicht beeinträchtigt wird.
- (4) Spezielle Transport- oder Lagerungsbedingungen für einen Wirkstoff oder ein Zwischenprodukt sind auf dem Etikett anzugeben.
- (5) Werden Tätigkeiten gemäß Kapitel XVI ausgelagert, ist vom Hersteller (im Folgenden „Auftraggeber“) sicherzustellen, dass dem Subunternehmer (im Folgenden „Auftragnehmer“) hinreichende Informationen für die Ausführung der ausgelagerten Tätigkeiten übermittelt werden und dass der Auftragnehmer die geeigneten Transport- und Lagerungsbedingungen einhält.
- (6) Es muss ein System vorhanden sein, durch das der Vertrieb jeder Charge eines Zwischenprodukts oder Wirkstoffs jederzeit rückverfolgbar ist, sodass ein Rückruf möglich ist.

KAPITEL XI

LABORKONTROLLEN

Artikel 45

Allgemeine Kontrollen

- (1) Sämtliche Spezifikationen, Probenahmepläne und Prüfverfahren müssen wissenschaftlich fundiert und geeignet sein, sicherzustellen, dass die Rohmaterialien, Zwischenprodukte, Wirkstoffe, Etiketten und Verpackungsmaterialien den festgelegten Qualitäts- und Reinheitsstandards entsprechen.
- (2) Die Spezifikationen und Prüfverfahren müssen den Zulassungsbedingungen entsprechen. Zusätzlich zu den in den Zulassungsbedingungen genannten können weitere Spezifikationen vorliegen.
- (3) Spezifikationen, Probenahmepläne und Prüfverfahren, einschließlich deren Änderungen, sind von der zuständigen Organisationseinheit zu erstellen und von der Qualitätsabteilung zu überprüfen und genehmigen.
- (4) Für Wirkstoffe sind gemäß akzeptierten Standards und im Einklang mit dem Herstellungsprozess geeignete Spezifikationen festzulegen.
- (5) Die Spezifikationen für den Wirkstoff müssen eine Kontrolle auf Verunreinigungen umfassen (z. B. organische Verunreinigungen, anorganische Verunreinigungen und Restlösemittel). Wenn der Wirkstoff eine Spezifikation für mikrobiologische Reinheit hat, sind geeignete Aktionsgrenzen für die Gesamtkeimzahl und unzulässige Organismen festzulegen und einzuhalten. Wenn der Wirkstoff eine Spezifikation für Endotoxine hat, sind geeignete Aktionsgrenzen festzulegen und einzuhalten.
- (6) Laborkontrollen sind zu überwachen und zum Zeitpunkt ihrer Durchführung zu dokumentieren.
- (7) Es sind Verfahren für die Untersuchung und Dokumentation von Ergebnissen außerhalb der Spezifikation (OOS) einzuführen. Diese Verfahren müssen eine Datenanalyse, eine Bewertung darüber, wie kritisch das Ergebnis außerhalb der Spezifikation ist, eine Aufgabenverteilung für die Abhilfemaßnahmen sowie Schlussfolgerungen erfordern. Erneute Probenahmen oder Wiederholungsprüfungen im Anschluss an außerhalb der Spezifikation liegende Ergebnisse sind gemäß einem dokumentierten Verfahren durchzuführen.
- (8) Es sind Verfahren für die Zubereitung von Reagenzien und Standardlösungen sowie deren Kennzeichnung einzuführen. An analytischen Reagenzien und Standardlösungen ist gegebenenfalls ein Verfallsdatum anzubringen.
- (9) Primäre Referenzstandards müssen für den vorgesehenen Verwendungszweck geeignet sein. Die Quelle jeden primären Referenzstandards ist zu dokumentieren. Die Lagerung und Verwendung jeden primären Referenzstandards gemäß den Empfehlungen des Lieferanten ist zu protokollieren.
- (10) Primäre Referenzstandards, die aus einer amtlich anerkannten Quelle bezogen wurden, dürfen ohne Prüfung verwendet werden, sofern sie unter Bedingungen gelagert werden, die den Empfehlungen des Lieferanten entsprechen.
- (11) Ist kein primärer Referenzstandard aus amtlich anerkannter Quelle erhältlich, ist ein „hauseigener primärer Referenzstandard“ zu erstellen. Es sind geeignete Tests durchzuführen, um die Identität und Reinheit des hauseigenen primären Referenzstandards vollständig belegen zu können. Von diesen Tests ist eine angemessene Dokumentation aufzubewahren.
- (12) Sekundäre Referenzstandards müssen in geeigneter Weise hergestellt, identifiziert, getestet, genehmigt und gelagert werden. Die Eignung jeder Charge eines sekundären Referenzstandards ist vor dem ersten Gebrauch durch Vergleich mit einem primären Referenzstandard festzustellen. Jede Charge eines sekundären Referenzstandards muss regelmäßig nach einem schriftlichen Plan requalifiziert werden.

Artikel 46

Tests

- (1) Um die Einhaltung der Spezifikationen zu überprüfen, sind an jeder Charge eines Wirkstoffs und seiner Zwischenprodukte geeignete Labortests durchzuführen.

(2) Für jeden Wirkstoff muss ein Verunreinigungsprofil erstellt werden, das die vorhandenen identifizierten und unidentifizierten Verunreinigungen in einer typischen, in einem bestimmten kontrollierten Produktionsprozess hergestellten Charge beschreibt. Das Verunreinigungsprofil muss Folgendes beinhalten:

- a) die Identität der Verunreinigung oder eine qualitativ-analytische Kennzeichnung (z. B. die Retentionszeit),
- b) den Bereich jeder beobachteten Verunreinigung,
- c) eine Klassifizierung jeder identifizierten Verunreinigung (z. B. anorganisch, organisch, Lösungsmittel).

(3) Abweichend von Absatz 2 sind Verunreinigungsprofile für Wirkstoffe pflanzlichen Ursprungs oder aus tierischem Gewebe nicht erforderlich.

(4) Das Verunreinigungsprofil ist in geeigneten Abständen mit dem Verunreinigungsprofil in den Zulassungsbedingungen oder mit historischen Daten zu vergleichen, um Veränderungen am Wirkstoff festzustellen, die aus Modifikationen der Ausgangsmaterialien, der Geräteparameter oder des Produktionsprozesses resultieren.

(5) Ist eine bestimmte mikrobielle Qualität spezifiziert, sind entsprechende mikrobiologische Tests an jeder Zwischenprodukt- und Wirkstoffcharge durchzuführen.

Artikel 47

Analysenzertifikate

(1) Auf Anfrage ist für jede Zwischenprodukt- oder Wirkstoffcharge ein Analysezertifikat auszustellen.

(2) Das Analysenzertifikat muss mindestens Folgendes enthalten:

- a) die Bezeichnung des Zwischenprodukts oder Wirkstoffs, gegebenenfalls einschließlich seiner (Güte-)Klasse,
- b) die Chargennummer,
- c) das Freigabedatum,
- d) das Verfallsdatum für Zwischenprodukte oder Wirkstoffe mit Verfallsdatum,
- e) das Wiederholungsprüfungsdatum für Zwischenprodukte oder Wirkstoffe mit Wiederholungsprüfungsdatum,
- f) alle gemäß Arzneibuch- oder Kundenanforderungen durchgeführten Tests einschließlich der Akzeptanzgrenzen und gegebenenfalls der erhaltenen numerischen Ergebnisse.

(3) Die Zertifikate müssen von autorisiertem Personal der Qualitätsabteilung datiert und abgezeichnet werden und den Namen, die Anschrift und die Rufnummer des Originalherstellers enthalten.

(4) Wird die Analyse von einer mit der Umverpackung oder Aufarbeitung befassten Einrichtung durchgeführt, so muss das Analysenzertifikat den Namen, die Anschrift und die Rufnummer der mit der Umverpackung oder Aufarbeitung befassten Einrichtung sowie einen Verweis auf den Namen des Originalherstellers enthalten.

(5) Jedes Mal, wenn von einer mit der Umverpackung oder Aufarbeitung befassten Einrichtung oder in deren Namen neue Zertifikate ausgestellt werden, muss in diesen Zertifikaten der Name, die Anschrift und die Rufnummer des Labors angegeben sein, das die Analyse vorgenommen hat. Sie müssen außerdem einen Verweis auf Namen und Anschrift des Originalherstellers sowie auf das Originalchargenzertifikat enthalten, dessen Kopie beizufügen ist.

Artikel 48

Fortlaufendes Stabilitätsüberwachungsprogramm

(1) Hersteller müssen ein fortlaufendes Stabilitätsprogramm einführen, um die Stabilitätsdaten von Wirkstoffen zu überwachen. Die Ergebnisse sind für die Bestätigung geeigneter Lagerungsbedingungen und Wiederholungsprüfungs- oder Verfallsdaten zu verwenden.

(2) Die für Stabilitätsstudien verwendeten Prüfverfahren müssen für den Wirkstoff geeignet und validiert sein.

- (3) Stabilitätsproben sind in Behältnissen zu lagern, die den Marktbehältnissen nachempfunden sind.
- (4) Die ersten drei im Produktionsmaßstab erzeugten Chargen sind dem fortlaufenden Stabilitätsprogramm zu unterziehen, um das Wiederholungsprüfungs- oder Verfallsdatum zu bestätigen.
- (5) Abweichend von Absatz 4 dürfen weniger als drei Chargen verwendet werden, wenn Daten aus vorherigen Untersuchungen zeigen, dass der Wirkstoff mindestens zwei Jahre lang stabil bleiben dürfte.
- (6) Nachdem die ersten drei im Produktionsmaßstab erzeugten Chargen dem fortlaufenden Stabilitätsprogramm unterzogen wurden, ist jährlich mindestens eine Charge des hergestellten Wirkstoffs in das fortlaufende Stabilitätsprogramm aufzunehmen, es sei denn, es wird in einem bestimmten Jahr keine Charge hergestellt oder eine unterschiedliche Häufigkeit ist anderweitig gerechtfertigt.
- (7) Bei Wirkstoffen mit kurzer Haltbarkeit ist die Stabilitätsprüfung häufiger durchzuführen. Existieren Daten, die bestätigen, dass die Stabilität des Wirkstoffs nicht gefährdet ist, kann ein Verzicht auf bestimmte Testintervalle erwogen werden.
- (8) Wo dies angezeigt ist, wird die Stabilitätsprüfung von Wirkstoffen gemäß den im Leitfaden „Guidance on stability: stability testing of new veterinary drug substances and medicinal products“⁽⁷⁾ festgelegten Bedingungen durchgeführt.

Artikel 49

Festlegung der Daten für die Verfalls- und Wiederholungsprüfung

- (1) Soll ein Zwischenprodukt aus dem Kontrollbereich des Herstellers abgegeben werden und ist ihm ein Verfalls- oder Wiederholungsprüfungsdatum zugeordnet, müssen unterstützende Stabilitätsinformationen (z. B. veröffentlichte Daten, Testergebnisse) verfügbar sein.
- (2) Als Grundlage für das Verfalls- oder Wiederholungsprüfungsdatum muss eine Bewertung von Daten aus Stabilitätsstudien dienen.
- (3) Vorläufige Verfalls- oder Wiederholungsprüfungsdaten für Wirkstoffe dürfen auf Pilotchargengrößen basieren, sofern folgende Voraussetzungen erfüllt sind:
 - a) die Pilotchargen werden mithilfe einer Herstellungsmethode und eines Verfahrens produziert, die den endgültigen, bei der Fertigung im Produktionsmaßstab anzuwendenden Prozess simulieren;
 - b) die Qualität des Wirkstoffs ist mit dem im Produktionsmaßstab herzustellenden Material vergleichbar.

Artikel 50

Rückstellung von Mustern

- (1) Der Zweck der Aufbewahrung von Referenzproben sind mögliche zukünftige Bewertungen der Qualität von Wirkstoffchargen und nicht zukünftige Stabilitätstests.
- (2) Referenzproben aus jeder Wirkstoffcharge sind ein Jahr über das Verfallsdatum der Charge oder drei Jahre über den Vertrieb der Charge hinaus aufzubewahren, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist.
- (3) Bei Wirkstoffen mit Wiederholungsprüfungsdaten sind Referenzproben nach dem vollständigen Vertrieb der Charge durch den Hersteller drei Jahre lang aufzubewahren.
- (4) Die Referenzproben sind im gleichen Verpackungssystem, in dem der Wirkstoff gelagert wird, oder in einem gleichwertigen oder besser schützenden als dem vermarkteten Verpackungssystem zu lagern.
- (5) Es sind ausreichende Mengen zurückzustellen, um mindestens zwei Vollanalysen gemäß Arzneibuch oder, wenn keine Arzneibuchmonographie existiert, zwei Vollanalysen nach der Spezifikation durchführen zu können.

⁽⁷⁾ Europäische Arzneimittel-Agentur, „Guideline on Stability: stability testing of new veterinary drug substances and medicinal products“ (EMA/CVMP/VICH/899/99).

KAPITEL XII

VALIDIERUNG

Artikel 51

Validierungspolitik und -methodik

- (1) Die Politik und Methodik des Herstellers im Bereich der Validierung, einschließlich der Validierung von Produktionsprozessen, Reinigungsverfahren, Analysenmethoden, Inprozesskontroll-Testverfahren, computergestützten Systemen und der Ernennung der für die Entwicklung, Überprüfung, Genehmigung und Dokumentation jeder Validierungsphase zuständigen Personen, sind festzulegen und zu dokumentieren.
- (2) Kritische Prozessparameter oder Eigenschaften des Wirkstoffs müssen während seiner Entwicklungsphase oder auf der Grundlage historischer Daten ermittelt und die für einen reproduzierbaren Betrieb benötigten Bandbreiten definiert werden, einschließlich:
- a) kritischer Produkteigenschaften des Wirkstoffs,
 - b) der Prozessparameter, die die kritischen Qualitätseigenschaften des Wirkstoffs beeinflussen können,
 - c) der Bandbreite für jeden kritischen Prozessparameter, der erwartungsgemäß bei routinemäßiger Herstellung und Prozesskontrolle verwendet wird.
- (3) Die Validierung muss sich auf diejenigen Vorgänge erstrecken, die als kritisch für die Qualität und die Reinheit des Wirkstoffs eingestuft wurden.

Artikel 52

Validierungsdokumentation

- (1) Es ist ein schriftlicher Validierungsplan aufzustellen, in dem konkretisiert wird, wie die Validierung eines bestimmten Prozesses durchgeführt wird. Der Plan ist von der Qualitätsabteilung sowie anderen beauftragten Abteilungen zu überprüfen und genehmigen.
- (2) Im Validierungsplan ist Folgendes zu konkretisieren:
- a) die kritischen Prozessschritte und Akzeptanzkriterien,
 - b) die Art der durchzuführenden Validierung (z. B. prospektiv, begleitend),
 - c) die Anzahl der Prozessläufe.
- (3) Es ist ein Validierungsbericht anzufertigen, der sich auf den Validierungsplan bezieht. Dieser Validierungsbericht muss Folgendes enthalten:
- a) eine Zusammenfassung der erhaltenen Ergebnisse,
 - b) alle beobachteten Abweichungen vom Validierungsplan,
 - c) Anmerkungen und Schlussfolgerungen zu den Abweichungen nach Buchstabe b,
 - d) Empfehlungen für Änderungen zur Behebung von Mängeln.
- (4) Abweichungen vom Validierungsplan sind mit entsprechender Begründung zu dokumentieren.

Artikel 53

Qualifizierung

- (1) Vor Beginn der Prozessvalidierung ist eine ordnungsgemäße Qualifizierung der kritischen Ausrüstung und der Hilfseinrichtungen vorzunehmen.

- (2) Bei einer Qualifizierung dürfen die folgenden Schritte einzeln oder gemeinsam durchlaufen werden:
- a) Designqualifizierung: dokumentierte Verifizierung, dass das für Einrichtungen, Ausrüstung oder Systeme vorgesehene Design für den entsprechenden Verwendungszweck geeignet ist,
 - b) Installationsqualifizierung: dokumentierte Verifizierung, dass die Ausrüstung oder Systeme, so wie sie installiert sind oder modifiziert wurden, mit dem genehmigten Design, den Empfehlungen des Herstellers und/oder den Nutzeranforderungen übereinstimmen,
 - c) Funktionsqualifizierung: dokumentierte Verifizierung, dass die Ausrüstung oder Systeme, so wie sie installiert sind oder modifiziert wurden, innerhalb der vorgesehenen Betriebsbereiche den Erwartungen gemäß funktionieren,
 - d) Leistungsqualifizierung: dokumentierte Verifizierung, dass die Ausrüstung und die Hilfseinrichtungen, so wie sie miteinander verbunden sind, auf der Grundlage der genehmigten Prozessmethode und -spezifikationen effektiv und reproduzierbar funktionieren.

Artikel 54

Prozessvalidierung

- (1) Für sämtliche Wirkstoffprozesse ist die prospektive Validierung zu verwenden.
- (2) Die an einem Wirkstoffprozess durchgeführte prospektive Validierung ist abzuschließen, bevor das aus diesem Wirkstoff hergestellte Tierarzneimittel in den Handel gelangt.
- (3) Abweichend von Absatz 1 darf in folgenden Fällen eine begleitende Validierung erfolgen:
- a) es stehen keine Daten aus wiederholten Produktionsläufen zur Verfügung, weil nur eine begrenzte Zahl von Wirkstoffchargen produziert wurde,
 - b) Wirkstoffchargen werden selten hergestellt oder
 - c) Wirkstoffchargen werden mithilfe eines validierten Prozesses, der modifiziert wurde, hergestellt.
- (4) Auf der Grundlage sorgfältiger Überwachung und Prüfung der Wirkstoffchargen dürfen diese vor Abschluss einer begleitenden Validierung freigegeben und für die Herstellung eines Tierarzneimittels verwendet werden.
- (5) Ebenfalls in Abweichung von Absatz 1 darf für bewährte Prozesse, die ohne signifikante Änderung der Wirkstoffqualität aufgrund von Änderungen bei Rohmaterialien, Ausrüstung, Systemen, Räumlichkeiten oder dem Produktionsprozess zum Einsatz kamen, eine retrospektive Validierung erfolgen. Dieser Validierungsansatz darf verwendet werden, wenn alle nachfolgenden Bedingungen erfüllt sind:
- a) die kritischen Qualitätseigenschaften und Prozessparameter wurden identifiziert;
 - b) geeignete Inprozess-Akzeptanzkriterien und -kontrollen wurden festgelegt;
 - c) es ist kein signifikantes Prozess- oder Produktversagen nachzuweisen, ausgenommen Bedienungsfehler oder nicht mit der Eignung der Ausrüstung zusammenhängendes Ausrüstungsversagen;
 - d) für die bekannten Wirkstoffe wurden Verunreinigungsprofile erstellt.
- (6) Die für die retrospektive Validierung ausgewählten Chargen müssen folgende Kriterien erfüllen:
- a) sie sind repräsentativ für alle im Überprüfungszeitraum hergestellten Chargen, einschließlich derer, die die Spezifikationen nicht erfüllten;
 - b) ihre Menge ist ausreichend, um die Beständigkeit des Prozesses nachzuweisen.
- (7) Für die retrospektive Validierung dürfen Rückstellmuster geprüft werden.

*Artikel 55***Prozessvalidierungsprogramm**

- (1) Die Anzahl der Prozessläufe für eine Validierung hängt davon ab, wie komplex der Prozess oder wie kritisch die geplante Prozessänderung ist.
- (2) Für die prospektive und die begleitende Validierung sind mindestens drei aufeinanderfolgende erfolgreiche Produktionschargen zu verwenden. In Situationen, in denen zusätzliche Prozessläufe zum Nachweis der Beständigkeit des Prozesses gerechtfertigt sind (z. B. bei komplexen Wirkstoffprozessen oder Wirkstoffprozessen mit verzögerter Fertigstellung), ist diese Anzahl zu erhöhen.
- (3) Für die retrospektive Validierung sind Daten von zehn bis dreißig aufeinanderfolgenden Chargen zu untersuchen, um die Beständigkeit eines Prozesses zu bewerten.
- (4) Abweichend von Absatz 3 darf für die retrospektive Validierung bei entsprechender Begründung eine geringere Anzahl von Chargen überprüft werden.
- (5) Die kritischen Prozessparameter müssen während der Prozessvalidierungsstudien kontrolliert und überwacht werden. Prozessparameter ohne Beziehung zur Qualität, wie z. B. Variablen, die kontrolliert werden, um den Energieverbrauch und den Einsatz der Ausrüstung zu minimieren, dürfen aus der Prozessvalidierung ausgenommen werden.
- (6) Mit der Prozessvalidierung ist zu bestätigen, dass das Verunreinigungsprofil jeden Wirkstoffs innerhalb der spezifizierten Grenzwerte liegt. Das Verunreinigungsprofil muss mit den historischen Daten und gegebenenfalls mit dem während der Prozessentwicklung erstellten Profil oder dem Profil von Chargen, die für klinische Schlüsselstudien oder toxikologische Studien verwendet wurden, vergleichbar oder besser als diese sein.

*Artikel 56***Regelmäßige Überprüfung validierter Systeme**

- (1) Validierte Systeme und Prozesse sind regelmäßig zu überprüfen.
- (2) Sind am System oder Prozess keine größeren Veränderungen vorgenommen worden und wird durch eine Qualitätsüberprüfung bestätigt, dass das System oder der Prozess beständig ein innerhalb seiner Spezifikationen liegendes Material hervorbringt, ist eine erneute Validierung nicht erforderlich.

*Artikel 57***Reinigungsvalidierung**

- (1) Die Reinigungsverfahren sind zu validieren. Die Reinigungsvalidierung muss sich auf Situationen oder Prozessschritte richten, bei denen Kontamination oder Materialübertragung das größte Risiko für die Wirkstoffqualität darstellen.
- (2) Die Validierung von Reinigungsverfahren muss das tatsächliche Nutzungsmuster der Ausrüstung widerspiegeln. Wenn verschiedene Wirkstoffe oder Zwischenprodukte in derselben Ausrüstung hergestellt werden und diese Ausrüstung mit demselben Verfahren gereinigt wird, darf für die Reinigungsvalidierung ein repräsentatives Zwischenprodukt oder ein repräsentativer Wirkstoff ausgewählt werden. Die Auswahl muss auf Folgendem basieren:
 - a) der Löslichkeit des Zwischenprodukts oder Wirkstoffs,
 - b) der Schwierigkeit der Reinigung,
 - c) der Berechnung von Rückstandsgrenzen auf der Grundlage von Wirksamkeit, Toxizität und Stabilität.
- (3) Der Reinigungsvalidierungsplan muss Folgendes beschreiben:
 - a) die zu reinigende Ausrüstung,
 - b) die Verfahren,
 - c) die Materialien,
 - d) die zulässigen Reinigungsgrade,

- e) die zu überwachenden und zu kontrollierenden Parameter,
 - f) die Analysemethoden,
 - g) die Art der zu entnehmenden Proben und wie diese zu entnehmen und zu kennzeichnen sind.
- (4) Die Probenahme muss nach Bedarf Wischen, Spülen oder alternative Methoden (z. B. direkte Entnahme) umfassen, um sowohl unlösliche als auch lösliche Rückstände nachweisen zu können. Die verwendeten Probenahmemethoden müssen die quantitative Bestimmung der nach der Reinigung auf den Ausrüstungsflächen verbleibenden Rückstandsmengen zulassen.
- (5) Es sind validierte Analysemethoden anzuwenden, die empfindlich genug sind, Rückstände oder Kontaminanten nachzuweisen. Die Nachweisgrenze für jede Analysemethode muss hinreichend empfindlich sein, den festgelegten zulässigen Rückstands- oder Kontaminationsgrad zu ermitteln. Es ist die mit der Methode erreichbare Wiederfindungsrate festzulegen. Die Rückstandsgrenzen müssen praktikabel, erzielbar und verifizierbar sein und auf dem schädlichsten Rückstand basieren. Grenzwerte dürfen auf der Grundlage der geringsten bekannten pharmakologischen, toxikologischen oder physiologischen Aktivität des Wirkstoffs oder seines schädlichsten Bestandteils festgelegt werden.
- (6) Bei Prozessen, bei denen die Gesamtkeimzahl oder Endotoxine im Wirkstoff vermindert werden müssen, oder bei anderen Prozessen, bei denen eine derartige Kontamination von Bedeutung sein könnte (z. B. Verwendung nichtsteriler Wirkstoffe für die Herstellung steriler Produkte), ist mit Untersuchungen zur Ausrüstungsreinigung oder -sanitisierung gegen eine mögliche mikrobiologische oder Endotoxinkontamination vorzugehen.
- (7) Die Reinigungsverfahren sind nach der Validierung in angemessenen Zeitabständen zu überwachen, um sicherzustellen, dass sie auch während der Routineproduktion wirksam sind. Die Reinheit der Ausrüstung darf durch analytische Tests und, wenn möglich, visuelle Überprüfung überwacht werden. Eine grobe Kontamination in einem kleinen Bereich, die durch Probenahme oder Analyse unentdeckt bleiben würde, kann mittels Sichtprüfung aufgespürt werden.

Artikel 58

Validierung der Analysemethoden

- (1) Die Analysemethoden sind zu validieren, es sei denn, die verwendete Methode ist Teil der einschlägigen Pharmakopöe oder eines anderen anerkannten Standard-Referenzwerks. Die Eignung aller verwendeten Untersuchungsmethoden ist unter den tatsächlichen Einsatzbedingungen zu verifizieren, und diese Eignungsprüfung ist zu dokumentieren.
- (2) Die Validierung der Analysemethoden ist gemäß den im Leitfaden „Guideline on validation of analytical procedures: methodology“⁽⁶⁾ festgelegten Anforderungen durchzuführen. Das Ausmaß der analytischen Validierung muss dem Zweck der Analyse und dem Stadium des Wirkstoffproduktionsprozesses Rechnung tragen.
- (3) Über jede Änderung einer validierten Analysemethode sind vollständige Aufzeichnungen aufzubewahren. Diese Aufzeichnungen müssen den Grund für die Änderung und geeignete Daten beinhalten, die belegen, dass mit der geänderten Methode ebenso genaue und verlässliche Ergebnisse erzielt werden wie mit der herkömmlichen Methode.

KAPITEL XIII

ÄNDERUNGSKONTROLLE

Artikel 59

Allgemeine Anforderungen an die Änderungskontrolle

- (1) Ein formales Änderungskontrollsystem zur Bewertung aller Änderungen, die Einfluss auf die Produktion und die Kontrolle eines Zwischenprodukts oder Wirkstoffs haben könnten, ist einzurichten.

⁽⁶⁾ Europäische Arzneimittel-Agentur, „Guideline on validation of analytical procedures: methodology“ (EMA/CVMP/VICH/591/98).

- (2) Die Identifikation, die Dokumentation, die ordnungsgemäße Überprüfung und die Genehmigung von Änderungen bei Rohmaterialien, Spezifikationen, Analysemethoden, Räumlichkeiten, unterstützenden Systemen, Ausrüstung (einschließlich Computer-Hard- und Software), Verarbeitungsschritten sowie Kennzeichnungs- und Verpackungsmaterialien sind in schriftlichen Arbeitsanweisungen zu beschreiben.
- (3) Alle Vorschläge für Änderungen, die für die gute Herstellungspraxis relevant sind, müssen von der zuständigen organisatorischen Einheit schriftlich niedergelegt, überprüft und genehmigt und von der Qualitätsabteilung überprüft und genehmigt werden.
- (4) Die potenziellen Auswirkungen der vorgeschlagenen Änderung auf die Qualität des Zwischenprodukts oder Wirkstoffs sind zu bewerten. Ein Klassifizierungsverfahren kann dazu beitragen, den Grad der Prüfung, Validierung und Dokumentation zu bestimmen, der notwendig ist, um Änderungen an einem validierten Prozess zu begründen. Änderungen sind in Abhängigkeit von ihrer Art und ihrem Ausmaß sowie den Auswirkungen, die sie auf den Prozess haben können, zu klassifizieren (z. B. als geringfügig oder größer).
- (5) Durch wissenschaftliche Beurteilung ist zu bestimmen, welche zusätzlichen Prüf- und Validierungsmaßnahmen geeignet sind, eine Änderung an einem validierten Prozess zu begründen.
- (6) Alle durch die Änderungen betroffenen Dokumente müssen bei Umsetzung genehmigter Änderungen überarbeitet und aktualisiert werden.
- (7) Nachdem eine Änderung umgesetzt wurde, ist eine Bewertung der ersten im Rahmen der Änderung produzierten oder getesteten Chargen vorzunehmen.
- (8) Die potenziellen Auswirkungen kritischer Änderungen auf festgelegte Wiederholungsprüfungs- oder Verfallsdaten sind zu bewerten. Wo erforderlich sind Proben der Wirkstoffe oder ihrer Zwischenprodukte, die mit dem modifizierten Prozess hergestellt wurden, einem beschleunigten Stabilitätsprogramm zu unterziehen und in das laufende Stabilitätsprogramm aufzunehmen.
- (9) Herstellern von Tierarzneimitteln sind Änderungen an festgelegten Produktions- und Prozesskontrollverfahren, die Auswirkungen auf die Qualität des im Tierarzneimittel verwendeten Wirkstoffs haben können, mitzuteilen.

KAPITEL XIV

ZURÜCKWEISUNG UND WIEDERVERWENDUNG VON MATERIALIEN

Artikel 60

Zurückweisung

Wirkstoffe und deren Zwischenprodukte, die festgelegte Spezifikationen nicht erfüllen, sind als solche auszuweisen und unter Quarantäne zu stellen. Die endgültige Verfügung über zurückgewiesene Materialien ist zu protokollieren.

Artikel 61

Aufarbeitung

(1) Zwischenprodukte oder Wirkstoffe, einschließlich solcher, die den Standards oder Spezifikationen nicht entsprechen, dürfen durch Wiederholung eines Kristallisierungsschritts oder eines anderen geeigneten chemischen oder physikalischen Manipulationsschritts (z. B. Destillation, Filtration, Chromatographie, Mahlen), die Teil des festgelegten Herstellungsprozesses sind, wieder in den Herstellungsprozess eingeführt und einer Aufarbeitung zugeführt werden. Wann immer eine derartige Aufarbeitung bei der Mehrzahl der Chargen angewandt wird, muss diese Aufarbeitung als ein Bestandteil des standardmäßigen Herstellungsprozesses in diesen aufgenommen werden.

(2) Das Wiedereinführen von nicht umgesetztem Material in einen Prozess und die Wiederholung einer chemischen Reaktion gelten als Aufarbeitung, wenn sie nicht Teil eines festgelegten Prozesses sind. Dieser Aufarbeitung muss eine sorgfältige Bewertung vorausgehen, um sicherzustellen, dass die Qualität des Wirkstoffs oder seiner Zwischenprodukte nicht durch die mögliche Bildung von Nebenprodukten und überreagierten Materialien beeinträchtigt wird.

*Artikel 62***Umarbeitung**

- (1) Chargen, die den festgelegten Standards oder Spezifikationen nicht entsprechen, dürfen nur dann umgearbeitet werden, wenn die Gründe für eine solche Abweichung untersucht wurden.
- (2) Umgearbeitete Chargen sind einer angemessenen Bewertung, Prüfung, wenn gerechtfertigt, einer Stabilitätsprüfung und einer Dokumentation zu unterziehen, um zu belegen, dass das umgearbeitete Produkt dem im ursprünglichen Prozess hergestellten qualitativ gleichwertig ist.
- (3) Eine begleitende Validierung darf als Validierungsansatz für Umarbeitungsverfahren verwendet werden. Falls nur eine Charge umzuarbeiten ist, darf ein Bericht verfasst und die Charge freigegeben werden, sobald sie sich als annehmbar erwiesen hat.
- (4) Die Verfahren müssen einen Vergleich der Verunreinigungsprofile der umgearbeiteten Chargen mit Chargen, die mit dem festgelegten Prozess hergestellt wurden, vorsehen. Sind routinemäßige Analysemethoden zur Charakterisierung der umgearbeiteten Charge ungeeignet, müssen zusätzliche Methoden eingesetzt werden.

*Artikel 63***Rückgewinnung von Materialien und Lösungsmitteln**

- (1) Reaktanden, Zwischenprodukte oder Wirkstoffe dürfen (z. B. aus Mutterlauge oder Filtraten) rückgewonnen werden, sofern genehmigte Verfahren für die Rückgewinnung bestehen und die rückgewonnenen Materialien den vorgeschriebenen Spezifikationen entsprechen.
- (2) Lösungsmittel dürfen rückgewonnen und im gleichen oder in anderen Prozessen wiederverwendet werden, wenn die Rückgewinnungsverfahren kontrolliert und überwacht werden, um sicherzustellen, dass die Lösungsmittel den festgelegten Standards entsprechen, bevor sie wiederverwendet oder mit anderen genehmigten Materialien gemischt werden.
- (3) Frische und rückgewonnene Lösungsmittel und Reagenzien dürfen vereinigt werden, sofern durch adäquate Prüfung ihre Eignung für den vorgesehenen Zweck nachgewiesen wurde.
- (4) Die Verwendung rückgewonnener Lösungsmittel, Mutterlaugen und anderer rückgewonnener Materialien ist ordnungsgemäß zu dokumentieren.

*Artikel 64***Rückgaben**

- (1) Zurückgegebene Zwischenprodukte oder Wirkstoffe sind eindeutig als solche zu kennzeichnen und unter Quarantäne zu stellen.
- (2) Falls die Lagerungs- und Beförderungsbedingungen zurückgegebener Zwischenprodukte oder Wirkstoffe vor oder während der Rückgabe oder der Zustand ihrer Behälter Zweifel an ihrer Qualität aufkommen lassen, müssen die zurückgegebenen Zwischenprodukte oder Wirkstoffe gegebenenfalls aufgearbeitet, umgearbeitet oder vernichtet werden.
- (3) Über zurückgegebene Zwischenprodukte oder Wirkstoffe sind gemäß Artikel 21 Absatz 4 der Durchführungsverordnung (EU) 2021/1280 der Kommission ⁽⁷⁾ Aufzeichnungen zu führen.

⁽⁷⁾ Durchführungsverordnung (EU) 2021/1280 der Kommission vom 2. August 2021 über Maßnahmen zur guten Vertriebspraxis für Wirkstoffe, die als Ausgangsstoffe für Tierarzneimittel verwendet werden, gemäß der Verordnung (EU) 2019/6 des Europäischen Parlaments und des Rates (ABl. L 279 vom 3.8.2021, S. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2021/1280/oj).

KAPITEL XV

BEANSTANDUNGEN UND RÜCKRUF*Artikel 65***Beanstandungs- und Rückrufverfahren für Hersteller**

- (1) Es ist ein System einzurichten, mit dem sichergestellt wird, dass sämtliche qualitätsbezogenen Beanstandungen, ob mündlich oder schriftlich, aufgezeichnet und gründlich untersucht werden, und dass angemessene Maßnahmen, erforderlichenfalls einschließlich des Rückrufs des Wirkstoffs, ergriffen werden. Es sind Arbeitsanweisungen auszuarbeiten, in denen die nach Empfang einer qualitätsbezogenen Beanstandung zu ergreifenden Maßnahmen beschrieben werden.
- (2) Die Aufzeichnungen über Beanstandungen müssen Folgendes umfassen:
- a) Name oder Firma und ständige Anschrift oder eingetragene Niederlassung des Beanstanders;
 - b) Name und gegebenenfalls Titel und Kontaktdaten der Person, die die Beanstandung einreicht;
 - c) Art der Beanstandung (einschließlich Namen und Chargennummer des Wirkstoffs);
 - d) Eingangsdatum der Beanstandung;
 - e) zunächst ergriffene Maßnahmen, einschließlich Daten und Nennung der Person, die diese Maßnahmen ergriffen hat;
 - f) eventuell ergriffene Folgemaßnahmen;
 - g) an den Beanstander übermittelte Antwort, einschließlich des Datums der Antwort;
 - h) die abschließende Entscheidung über die betreffende Charge des Zwischenprodukts oder Wirkstoffs.
- (3) Wird in einer Charge ein Qualitätsmangel festgestellt oder vermutet, ist zu erwägen, ob eine Überprüfung weiterer Chargen oder gegebenenfalls anderer Produkte notwendig ist, um festzustellen, ob sie davon betroffen sind. Chargen, die möglicherweise Anteile der mangelhaften Charge oder der mangelhaften Bestandteile beinhalten, sind zu untersuchen.
- (4) Bei einer Untersuchung ist vorrangig sicherzustellen, dass angemessene Maßnahmen zur Risikominimierung ergriffen werden. Alle getroffenen Entscheidungen und Maßnahmen müssen dem Grad des Risikos Rechnung tragen und dokumentiert werden. Die Wirksamkeit der durchgeführten Abhilfe- und Vorbeugemaßnahmen ist zu überwachen.
- (5) Es sind Verfahren für den Rückruf von Wirkstoffen einzuführen, darunter dazu, wie der Rückruf einzuleiten ist, wer im Fall eines Rückrufs zu informieren ist (einschließlich zuständiger Behörden) und wie das rückgerufene Material zu behandeln ist.

KAPITEL XVI

AUSGELAGERTE TÄTIGKEITEN*Artikel 66***Anforderungen an ausgelagerte Tätigkeiten**

- (1) Die Auslagerung (Outsourcing) von Vorgängen im Zusammenhang mit der Herstellung und Kontrolle von Wirkstoffen geschieht durch einen schriftlichen Vertrag, in dem die Zuständigkeiten jeder Partei klar dargestellt sind.
- (2) Der Vertrag muss folgende zusätzliche Aspekte berücksichtigen:
- a) der Auftragnehmer muss die gute Herstellungspraxis für Wirkstoffe einhalten;
 - b) der Auftragnehmer muss Audits durch den Auftraggeber im Zusammenhang mit den ausgelagerten Tätigkeiten zulassen;

- c) sämtliche mit den ausgelagerten Tätigkeiten in Zusammenhang stehenden Aufzeichnungen müssen an dem Standort aufbewahrt werden, an dem die Tätigkeit stattfindet, und leicht zugänglich sein;
 - d) der Auftragnehmer darf keine ihm vom Auftraggeber vertraglich übertragene Arbeit ohne dessen schriftliche Genehmigung an Dritte weitervergeben;
 - e) der Auftragnehmer darf keine Änderungen am Prozess, der Ausrüstung, den Prüfmethoden, den Spezifikationen oder anderen vertraglichen Anforderungen ohne schriftliche Genehmigung des Auftraggebers vornehmen.
- (3) Alle ausgelagerten Herstellungs- oder Kontrolltätigkeiten müssen die gute Herstellungspraxis für Wirkstoffe einhalten, die als Ausgangsstoffe für Tierarzneimittel verwendet werden. Es ist besonders darauf zu achten, Kreuz-Kontaminationen zu verhindern und die Rückverfolgbarkeit zu gewährleisten.
- (4) Auftragnehmer sind vom Auftraggeber zu überprüfen, um die Einhaltung der guten Herstellungspraxis für Wirkstoffe, die als Ausgangsstoffe für Tierarzneimittel verwendet werden, hinsichtlich bestimmter, am Vertragsstandort stattfindender Tätigkeiten sicherzustellen.

KAPITEL XVII

MIT DER UMVERPACKUNG UND UMETIKETTIERUNG BEFASSTE UNTERNEHMEN

Artikel 67

Rückverfolgbarkeit von Wirkstoffen und Zwischenprodukten

Mit der Umverpackung und Umetikettierung von Wirkstoffen und ihren Zwischenprodukten befasste Unternehmen müssen die vollständige Rückverfolgbarkeit der Wirkstoffe und Zwischenprodukte sicherstellen, indem sie Aufzeichnungen gemäß Artikel 13 Absatz 3 der Durchführungsverordnung (EU) 2021/1280 über Maßnahmen zur guten Vertriebspraxis für Wirkstoffe, die als Ausgangsstoffe für Tierarzneimittel verwendet werden, führen.

Artikel 68

Qualitätsmanagement

- (1) Umverpackung, Neukennzeichnung und Lagerung von Wirkstoffen und ihren Zwischenprodukten müssen unter geeigneten Kontrollen in Bezug auf die gute Herstellungspraxis erfolgen, um Verwechslungen und Beeinträchtigungen hinsichtlich der Identität oder Reinheit der Wirkstoffe oder Zwischenprodukte zu vermeiden.
- (2) Umverpackungsmaßnahmen haben unter geeigneten Umgebungsbedingungen stattzufinden, um Kontamination und Kreuzkontamination zu vermeiden.

Artikel 69

Stabilitätsstudien

Wann immer ein Wirkstoff oder Zwischenprodukt in einen anderen Typ von Behälter als den ursprünglich vom Wirkstoff- oder Zwischenprodukthersteller verwendeten Behälter umverpackt wird, sind Stabilitätsstudien zur Begründung der zugewiesenen Verfalls- oder Wiederholungsprüfungsdaten durchzuführen.

Artikel 70

Übermittlung von Informationen

Mit der Umverpackung und Neukennzeichnung befasste Unternehmen müssen:

- a) ihren Kunden und den zuständigen Behörden relevante Informationen gemäß Artikel 19 der Durchführungsverordnung (EU) 2021/1280 über Maßnahmen zur guten Vertriebspraxis für Wirkstoffe, die als Ausgangsstoffe für Tierarzneimittel verwendet werden, übermitteln,
- b) die Befolgung von Artikel 47 in Bezug auf die Analysezertifikate gewährleisten.

KAPITEL XVIII

BESONDERE ANFORDERUNGEN FÜR AUS ZELLKULTUREN ODER DURCH FERMENTATION HERGESTELLTE WIRKSTOFFE*Artikel 71***Allgemeines**

- (1) Dieses Kapitel gilt für Wirkstoffe oder deren Zwischenprodukte, die aus Zellkulturen oder durch Fermentation unter Verwendung natürlicher oder rekombinanter Organismen hergestellt werden.
- (2) Dieses Kapitel gilt ab dem Punkt, an dem eine Flasche zur Verwendung im Herstellungsprozess eines Wirkstoffs oder seiner Zwischenprodukte aus der Zellbank entnommen wird.
- (3) Abhängig von der Quelle, der Zubereitungsmethode oder der vorgesehenen Verwendung des Wirkstoffs oder seines Zwischenprodukts kann bei Wirkstoffen oder Zwischenprodukten, die durch Zellkultur oder Fermentation hergestellt werden, die Kontrolle der mikrobiellen Belastung, der Virenkontamination und der Endotoxine während der Herstellung sowie die Überwachung des Prozesses während geeigneter Stadien erforderlich sein.
- (4) Es sind geeignete Ausrüstungs- und Umgebungskontrollen vorzunehmen, um das Risiko einer Kontamination zu minimieren. Die Akzeptanzkriterien für die Umgebungsqualität und die Häufigkeit der Überwachung müssen sich nach dem jeweiligen Produktionsschritt und den Produktionsbedingungen (offene, geschlossene oder abgegrenzte Systeme oder Anlagen) richten.
- (5) Bei Prozesskontrollen ist Folgendes zu berücksichtigen:
 - a) Wartung der Arbeitszellbank, soweit erforderlich;
 - b) ordnungsgemäße Beimpfung und Vermehrung der Kultur;
 - c) Kontrolle der kritischen Betriebsparameter während der Fermentation oder Zellkultur;
 - d) Überwachung des Prozesses auf Zellwachstum, Lebensfähigkeit (für die meisten Zellkulturprozesse) und gegebenenfalls Produktivität;
 - e) Ernte- und Aufreinigungsverfahren, die Zellen, Zellreste und Medienbestandteile beseitigen, während sie den Wirkstoff oder seine Zwischenprodukte gegen Kontamination, besonders mikrobiologischer Art, und Qualitätsverlust schützen;
 - f) Überwachung der mikrobiellen Belastung und, sofern erforderlich, der Endotoxinsmengen in geeigneten Produktionsstadien;
 - g) die Fragen in Bezug auf die Virussicherheit, die in der Leitlinie Q5A des Internationalen Rates für die Harmonisierung der technischen Anforderungen an Humanarzneimittel (ICH) ⁽⁸⁾ beschrieben werden.
- (6) Gegebenenfalls ist die Entfernung von Medienbestandteilen, Wirtszellenproteinen, anderen prozessbezogenen Verunreinigungen, produktbezogenen Verunreinigungen und Kontaminanten nachzuweisen.

*Artikel 72***Zellbankwartung und -protokollierung**

- (1) Der Zugriff auf Zellbanken ist auf befugtes Personal zu begrenzen.
- (2) Zellbanken sind unter Lagerungsbedingungen zu halten, die die Lebensfähigkeit der Zellen erhalten und eine Kontamination verhindern. Die internationale ICH-Leitlinie Q5A ist zu berücksichtigen.
- (3) Die Verwendung der Flaschen aus Zellbanken und ihre Lagerungsbedingungen sind zu protokollieren.
- (4) Soweit erforderlich müssen Zellbanken regelmäßig auf ihre Anwendungseignung überwacht werden.

⁽⁸⁾ ICH Q5A Guideline on viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin.

*Artikel 73***Zellkultur oder Fermentation**

- (1) Wo eine aseptische Zugabe von Zellsubstraten, Medien, Puffern und Gasen notwendig ist, sind, wo immer möglich, geschlossene oder abgegrenzte Systeme zu verwenden. Falls die Beimpfung des anfänglichen Behälters oder anschließende Transfers oder Zugaben (Medien, Pufferlösungen) in offenen Behältern durchgeführt werden, müssen Kontrollen und Verfahren zur Minimierung eines Kontaminationsrisikos vorhanden sein.
- (2) Kann die Wirkstoffqualität durch mikrobielle Kontamination beeinträchtigt werden, müssen Manipulationen unter Verwendung offener Behälter in einer Biosicherheitswerkbank oder einer ähnlich kontrollierten Umgebung vorgenommen werden.
- (3) Das Personal muss geeignete Schutzkleidung tragen und besondere Vorsichtsmaßnahmen bei der Handhabung der Kulturen befolgen.
- (4) Kritische Prozessparameter (z. B. Temperatur, pH-Wert, Rührgeschwindigkeit, Zugabe von Gasen, Druck) sind zu überwachen, um die Einhaltung des festgelegten Prozesses sicherzustellen. Zellwachstum, Lebensfähigkeit (für die meisten Zellkulturprozesse) und gegebenenfalls Produktivität sind ebenfalls zu überwachen. Kritische Parameter unterscheiden sich in der Regel von Prozess zu Prozess und bei der klassischen Fermentation brauchen bestimmte Parameter (z. B. Lebensfähigkeit der Zellen) möglicherweise nicht überwacht zu werden.
- (5) Zellkulturausrüstung ist nach ihrer Verwendung zu reinigen und zu sterilisieren. Fermentationsausrüstung ist, falls erforderlich, zu reinigen und zu sanitisieren oder zu sterilisieren.
- (6) Nährmedien sind gegebenenfalls vor Verwendung zu sterilisieren, um die Wirkstoffqualität zu schützen.
- (7) Es müssen geeignete Verfahren für den Nachweis von Kontamination und die Festlegung der zu ergreifenden Maßnahmen vorhanden sein. Diese Verfahren müssen Anweisungen darüber einschließen, wie die Auswirkungen der Kontamination auf das Produkt bestimmt und wie die Ausrüstung dekontaminiert und in einen Zustand zurückversetzt werden kann, in dem sie für anschließende Chargen verwendbar ist. Fremdorganismen, die während des Fermentationsprozesses festgestellt werden, müssen gegebenenfalls identifiziert, und ihre Wirkung auf die Produktqualität, falls erforderlich, bewertet werden. Die Ergebnisse einer solchen Bewertung sind bei der Verfügung über das hergestellte Material zu berücksichtigen.
- (8) Kontaminationsvorfälle sind zu protokollieren.
- (9) Die Verwendung von Ausrüstungsgegenständen für mehrere Produkte muss auf einer Risikobewertung beruhen und erfordert möglicherweise eine zusätzliche Reinigung oder Prüfung zwischen verschiedenen Produktkampagnen, um dem Risiko einer Kreuzkontamination vorzubeugen.

*Artikel 74***Ernte, Isolierung und Aufreinigung**

- (1) Ernteschritte, entweder zur Entfernung von Zellen oder Zellkomponenten oder zur Gewinnung von Zellkomponenten nach dem Abbruch (der Reaktion), sind mit Ausrüstung und in Bereichen durchzuführen, die so ausgelegt sind, dass das Kontaminationsrisiko minimiert wird.
- (2) Ernte- und Aufreinigungsverfahren zur Entfernung oder Inaktivierung von produzierenden Organismen, Zellresten und Medienbestandteilen (während zugleich Abbau, Kontamination und Qualitätsverluste minimiert werden) müssen geeignet sein sicherzustellen, dass das Zwischenprodukt oder der Wirkstoff mit gleichbleibender Qualität gewonnen wird.
- (3) Die gesamte Ausrüstung ist nach Gebrauch ordnungsgemäß zu reinigen und gegebenenfalls zu sanitisieren. Es dürfen mehrere Chargen ohne Reinigung hintereinander gefahren werden, wenn die Qualität des Zwischenprodukts oder Wirkstoffs dadurch nicht beeinträchtigt wird.
- (4) Werden offene Systeme verwendet, muss die Aufreinigung unter Umgebungsbedingungen stattfinden, die für die Gewährleistung der Produktqualität geeignet sind.
- (5) Zusätzliche Kontrollen, wie z. B. die Verwendung von Chromatographie-Harzen für nur ein Produkt oder zusätzliche Prüfungen können erforderlich sein, wenn die Ausrüstung für verschiedene Produkte eingesetzt werden soll. Die Einführung solcher Maßnahmen unterliegt einer Risikobewertung.

*Artikel 75***Schritte zur Virusentfernung und -inaktivierung**

- (1) Schritte zur Virusentfernung und -inaktivierung sind innerhalb ihrer validierten Parameter durchzuführen.
- (2) Es sind geeignete Vorsichtsmaßnahmen zu treffen, um eine potenzielle Viruskontamination von Schritten vor der Virusbeseitigung oder -inaktivierung auf solche danach zu verhindern. Die offene Verarbeitung ist in Bereichen vorzunehmen, die von anderen Verarbeitungsaktivitäten getrennt sind und über eine separate Belüftungsanlage verfügen.
- (3) Für verschiedene Aufreinigungsschritte darf normalerweise nicht dieselbe Ausrüstung verwendet werden. Wird dennoch dieselbe Ausrüstung verwendet, ist diese vor der erneuten Verwendung ordnungsgemäß zu reinigen und zu sanitisieren.
- (4) Es sind geeignete Vorsichtsmaßnahmen zu treffen, um eine potenzielle Virusübertragung (z. B. durch die Ausrüstung oder die Umgebung) aus vorherigen Schritten zu verhindern.

KAPITEL XIX

WISSENSCHAFTLICHE ANFORDERUNGEN AN GAS-WIRKSTOFFE*Artikel 76***Gas-Wirkstoffe**

- (1) Die Produktion von Gas-Wirkstoffen in kontinuierlichen Prozessen (z. B. Lufttrennung) ist ständig auf die Qualität hin zu überwachen. Die Ergebnisse dieser Überwachung sind so aufzubewahren, dass eine Trendanalyse möglich ist.
- (2) Transfer und Auslieferungen von kryogenem und verflüssigtem Gas sowie Befüllung und Etikettierung von Gasflaschen und mobilen Flüssiggasbehältern müssen den Anforderungen in Anhang III Abschnitte V.6.1. und V.6.2. der Durchführungsverordnung (EU) 2025/2091 über eine gute Herstellungspraxis für Tierarzneimittel genügen.

KAPITEL XX

SCHLUSSBESTIMMUNGEN*Artikel 77***Inkrafttreten und Geltung**

Diese Verordnung tritt am zwanzigsten Tag nach ihrer Veröffentlichung im *Amtsblatt der Europäischen Union* in Kraft.

Sie gilt ab dem 16. Juli 2026.

Diese Verordnung ist in allen ihren Teilen verbindlich und gilt unmittelbar in jedem Mitgliedstaat.

Brüssel, den 17. Oktober 2025

Für die Kommission
Die Präsidentin
Ursula VON DER LEYEN

ANHANG

Ausgangspunkt der Herstellung von Wirkstoffen

In der folgenden Tabelle wird veranschaulicht, an welchem Punkt der Ausgangsstoff für den Wirkstoff üblicherweise in den Herstellungsprozess eingebracht wird.

Herstellungstyp	Schritte bei der Herstellung von Wirkstoffen				
chemische Herstellung	Produktion des Ausgangsstoffs für den Wirkstoff	Einbringen des Ausgangsstoffs für den Wirkstoff in den Prozess	Produktion von Zwischenprodukt(en)	Isolierung und Reinigung	physikalische Verarbeitung und Verpackung
aus tierischen Quellen stammender Wirkstoff	Gewinnung des Organs, der Flüssigkeit oder des Gewebes	Zerschneiden, Mischen und/oder initiale Verarbeitung	Einbringen des Ausgangsstoffs für den Wirkstoff in den Prozess	Isolierung und Reinigung	physikalische Verarbeitung und Verpackung
aus pflanzlichen Quellen extrahierter Wirkstoff	Gewinnung der Pflanzen	Zerschneiden und initiale Extraktion(en)	Einbringen des Ausgangsstoffs für den Wirkstoff in den Prozess	Isolierung und Reinigung	physikalische Verarbeitung und Verpackung
als Wirkstoff verwendete Kräuterextrakte	Gewinnung der Pflanzen	Zerschneiden und initiale Extraktion(en)		weitere Extraktion	physikalische Verarbeitung und Verpackung
aus zerkleinerten oder pulverisierten Kräutern bestehender Wirkstoff	Gewinnung der Pflanzen und/oder Anbau und Ernte	Zerschneiden/Zerkleinerung			physikalische Verarbeitung und Verpackung
Biotechnologie: Fermentation/Zellkultur	Anlegen einer Masterzellbank und einer Arbeitszellbank	Pflege der Arbeitszellbank	Zellkultur und/oder Fermentation	Isolierung und Reinigung	physikalische Verarbeitung und Verpackung
„klassische“ Fermentation zur Wirkstoffherstellung	Anlegen einer Zellbank	Pflege der Zellbank	Zugabe der Zellen zur Fermentation	Isolierung und Reinigung	physikalische Verarbeitung und Verpackung

Die Schritte bei der Herstellung von Wirkstoffen, für die die vorliegende Verordnung gilt, sind grau hinterlegt.