Simone Ferrante, Dr. Christine Oechslein, Dr. Petra Rempe

GDP-Kompaktwissen

Schritt für Schritt zum Überblick für Einsteiger, Umsteiger und Durchstarter

Maas & Peither
GMP VERLAG

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek:
Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über http://dnb.d-nb.de abrufbar.

© 2019 Maas & Peither AG – GMP-Verlag

2. aktualisierte Auflage 2019

Verlag: Maas & Peither AG – GMP-Verlag
Karlstraße 2
79650 Schopfheim (Germany)
Telefon +49 7622 66686-70
Telefax +49 7622 66686-77
service@gmp-verlag.de
www.gmp-verlag.de

Herausgeber: Thomas Peither, Maas & Peither AG, Schopfheim
Redaktion: Susanne Sailer, Freie Wirtschaftsjournalistin, Schopfheim;
Sabine Rabus, Maas & Peither AG, Schopfheim
Umschlaggestaltung: Diana Sutter, Maas & Peither AG, Schopfheim
Fotos: Roy Doberitz, Freiburg/Fotostudio Köpfer, Steinen
Satz: Computrain Marcus Bollenbach, Bad Krozingen
Druck: Frick Kreativbüro & Onlinedruckerei e.K.

ISBN: 978-3-95807-122-3

Das Werk, einschließlich seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung ist ohne Zustimmung des Verlages und des Autors unzulässig. Dies gilt insbesondere für die elektronische oder sonstige Vervielfältigung, Übersetzung, Verbreitung und öffentliche Zugänglichmachung.

Vorwort der Herausgeber

Liebe Leserinnen und Leser,

pharmazeutische Produkte und ihre Bestandteile sind zu wahren Globetrottern geworden. Sie werden weltweit gefertigt und rund um den Erdball verschickt . Es reicht daher schon lange nicht mehr aus, allein auf Sorgfalt bei der Herstellung und Prüfung von Arzneimitteln zu achten.

Auch wenn bei Lagerung und Transport nachlässig gehandelt wird, leidet die Qualität der Produkte und Tür und Tor stehen für gefälschte Präparate offen. Die Reglungen zur Guten Vertriebspraxis (GDP) nehmen daher alle in die Pflicht, die in der pharmazeutischen Vertriebskette beteiligt sind: Händler, Lageristen, Logistiker, Spediteure und Vermittler; also auch Branchen, die sich bisher mit den Besonderheiten von Arzneimitteln kaum auseinandersetzen mussten.

Aus Gesprächen und Anfragen wissen wir, dass es an allgemeinverständlicher Einstiegsliteratur über GDP fehlt und freuen uns daher sehr, dass wir mit Simone Ferrante und Dr. Petra Rempe zwei Expertinnen aus unserem Autorenteam für ein entsprechendes Projekt begeistern konnten. Als Mitarbeiterin in einem Logistikunternehmen und als GMP-Inspektorin kennen sie die Herausforderungen und Fallstricke aus erster Hand. Sie beherrschen das Themenfeld souverän und bearbeiten es mit verständlichen Formulierungen, übersichtlichen Abbildungen und zahlreichen Praxisbeispielen. Dafür danken wir den beiden.

Keiner steigt als GDP-Experte ins Berufsleben ein oder wird durch die Lektüre eines einzigen Buches zum Spezialisten. Mit GDP-Kompaktwissen legen Sie aber einen soliden Grundstein. Sie erhalten Antworten auf alle allgemeinen Fragen und Sicherheit für Ihre tägliche Arbeit. Wenn Sie Ihre Kenntnisse weiter vertiefen möchten, laden wir Sie ein, sich auf unserer Website umzuschauen. Hier finden Sie ein breites Angebot an weiterführender Literatur rund um GDP.

GDP und GMP sind eng miteinander verwoben. So wird die Lagerung und damit auch der Transport gemäß GMP als ein Teil der Herstellung angesehen. Deshalb kommen in diesem Buch auch GMP-Aspekte zur Sprache. Simone Ferrante und Petra Rempe konnten dabei auf das im Maas & Peither erschienene GMP-Kompaktwissen zurückgreifen, einige Passagen übernehmen oder darauf aufbauen. An dieser Stelle daher auch ein Dankeschön an dessen Autorin Dr. Christine Oechslein.

Zu guter Letzt möchten wir unserem Verlagsteam danken, das sich wie gewohnt in allen Phasen der Herstellung mit Kompetenz und Begeisterung eingebracht hat.

Schopfheim, Oktober 2016

Barbara Peither, Thomas Peither

Inhaltsverzeichnis

Vorwort der Herausgeber i

1 Ziel und Zweck von GDP 5

1.A Einleitung 5
1.B Was ist GDP, GMP und GxP? 7
1.C Was unterscheidet GDP von GMP? 8
1.D Warum brauchen wir GDP? 9
1.E Die Entwicklung von EU-GDP 11
1.F Gültigkeit von GDP 12
1.G Wer muss die GDP-Vorschriften einhalten? 13

2 Pharmazeutische Grundbegriffe 14

2.A Was ist ein Arzneimittel? Was sind Medizinprodukte oder Heilmittel? 14
2.B Wie unterscheiden sich Arzneimittel von Lebensmitteln, Nahrungsergänzungsmitteln und Kosmetika? 16
2.C Was versteht man unter einem Wirkstoff? 17
2.D Warum gibt es unterschiedliche Arzneiformen? 18
2.E Wie entsteht ein Arzneimittel? 19
2.F Woher weiß man, wie lange und unter welchen Bedingungen ein Arzneimittel haltbar ist? 20

3 Gesetze, Erlaubnisse und Überwachung 22

3.A Zusammenhang zwischen europäischer und nationaler Gesetzgebung 23
3.B Wer darf Arzneimittel herstellen? 24
3.C Welche Arzneimittel darf man auf den Markt bringen? 25
3.D Wer darf Arzneimittel lagern und damit handeln? 26
3.E Welche Erlaubnis oder Genehmigung braucht man? 29
3.F Warum gibt es so viele unterschiedliche Richtlinien, Leitlinien und Empfehlungen? 31
3.G Welches sind die wichtigsten Regelwerke für die pharmazeutische Lieferkette? 32
3.H Was ist Compliance? 36
3.I Von wem und mit welchen Konsequenzen wird auditiert? 36

4 Kontrollierte Distributionswege 39

4.A Was ist eine Lieferkette? 39
4.B Lieferantenqualifizierung, Sourcing und Rückverfolgbarkeit 40
4.C Der Logistikdienstleister innerhalb der pharmazeutischen Lieferkette 42
4.D Kundenqualifizierung 43
4.E Vorsicht Fälschung 44

5 Qualität ohne Kompromisse 45

5.A Was ist Qualität? 45
5.B Wie produziert man Qualität? 45
5.C Wie sichert man Qualität auf dem Weg zum Patienten? 46
5.D Was ist Qualitätsmanagement? 47
5.E Wozu braucht man ein Qualitätsmanagementsystem? 49
5.F Wie sieht ein Qualitätsmanagementsystem aus? 51
5.G Warum reicht eine Zertifizierung nach DIN EN ISO 9001 nicht aus? 52
5.H Welche typischen Situationen muss ein Qualitätsmanagementsystem regeln? 54

6 Räume, Anlagen und Reinigung 65

6.A Allgemeine Anforderungen an Räume und Anlagen 66
6.B Lagerbereiche 68
6.C Räumliche Abtrennung vom verkaufsfähigen Bestand 70
6.D Lagertemperatur und Lagerqualifizierung 71
6.E Haustechnik 75
6.F Reinigung 77
6.G Abfallbeseitigung 79
6.H Schädlingsbekämpfung 79
6.I Welche Anforderungen gelten für Anlagen und Geräte? 80
6.J Welche Anforderungen gelten für computergestützte Systeme (IT-Systeme)? 82
6.K Was bedeutet Qualifizierung? 83
6.L Worauf muss man bei Wartung und Instandhaltung achten? 85

7 Vertrieb von Arzneimitteln – Voraussetzungen und Risiken 86

7.A Was ist zu beachten, bevor Arzneimittel distribuiert werden können? 86
7.B Welche besonderen Gefahren drohen beim Vertrieb? 87
7.C Packmaterialien und Etiketten für den Transport und die Lagerhaltung 89
7.D Wie wird die Eignung der Prozesse nachgewiesen? 91

8 Betrieb und Abläufe 93

8.A Lagerverwaltung 93
8.B Wareneingang und Eingangskontrollen 94
8.C Lagerhaltung 97
8.D Kommissionierung 97
8.E Transportverpackung 98
8.F Kennzeichnung der kommissionierten Ware 98
8.G Retouren 99
8.H Vernichtung 102
8.I Wie kommen Arzneimittel unversehrt in Apotheken und Kliniken? 103
8.J Geeignete Transportfahrzeuge 104

9 Personal, Verantwortung und Personalhygiene 105
9.A Was versteht man unter Personalqualifizierung? 106
9.B Wer muss GDP-Schulungen erhalten? 107
9.C Wofür ist jeder Mitarbeiter persönlich verantwortlich? 108
9.D Welche Verantwortungsträger gibt es? 110

10 Arbeitsanweisungen, Aufzeichnungen und Dokumentation 112
10.A Wie behält man den Überblick über so viele Daten? 113
10.B Wozu so viele Vorschriften und Arbeitsanweisungen? 115
10.C SOPs (Standard Operating Procedures/Standardarbeitsanweisungen) 116
10.D Was versteht man unter Chargendokumentation? 117
10.E Wozu dienen Logbücher? 117
10.F Was muss man beim Ausfüllen von Protokollen und Logbüchern beachten? 118

11 Schlussbemerkung 121

Die Autorinnen 125

Abkürzungsverzeichnis 129

Stichwortverzeichnis 131

1 Ziel und Zweck von GDP

1.A Einleitung

Es kann jeden treffen. Ob im Beruf, Haushalt oder Straßenverkehr: In Bruchteilen von Sekunden kann auch ein gesundheitsbewusster und sportlicher Mensch zum Patienten werden.

Glück im Unglück hat, wem das z. B. in Mitteleuropa passiert, denn mit hoher Wahrscheinlichkeit wacht sie oder er in einer gut organisierten und sauberen Notaufnahme wieder auf. Am Infusionsständer hängt die lebensrettende Infusionslösung, mit deren Hilfe Schock, Kreislaufkollaps und Organversagen bekämpft und die Schmerzen gelindert werden.

Arzneimittel können Leben retten, wenn sie hohe Qualität haben.

Was wäre aber, wenn das Arzneimittel nicht in Ordnung wäre? Können wir Verbraucher uns wirklich auf die einwandfreie Qualität von Arzneimitteln verlassen? Schließlich unterscheiden sie sich ganz wesentlich von anderen Produkten, wie beispielsweise Lebensmitteln:

- Bei Arzneimitteln haben Verbraucher kaum Möglichkeiten, sich selbst von deren Qualität zu überzeugen. Während man Obst oder Gemüse anhand von Aussehen, Geruch oder Geschmack aussuchen kann, ist das bei Medikamenten nicht möglich.
- Obst, Gemüse und andere Lebensmittel kann man zumeist auch in größeren Mengen bedenkenlos zu sich nehmen. Dagegen haben Arzneimittel schon

in kleinsten Mengen eine große Wirkung – oft sogar auf den ganzen Körper. Beispiele hierfür sind Antibiotika, Hormone, Krebsmedikamente oder Herz-Kreislaufpräparate.

Das bedeutet, dass Arzneimittel für Patienten ein besonderes Risiko darstellen können, falls sie nicht einwandfrei sind. Die Herstellung qualitativ hochwertiger und sicherer Arzneimittel ist erklärtes Ziel jedes pharmazeutischen Unternehmens und unterliegt den GMP-Regeln.

Was wäre, wenn Lagerung und Transport die Arzneimittel so beeinflusst hätten, dass sie nicht mehr oder nicht mehr richtig helfen würden oder den Patienten gar schadeten? Oder wenn das in der Apotheke gekaufte Arzneimittel nicht vom pharmazeutischen Hersteller, sondern aus einer Fälscherwerkstatt käme? Ein Arzneimittel, das den Herstellungsbetrieb in einwandfreier Qualität verlässt, ist während des Transports bis zum Endverbraucher aber noch zahlreichen Einflüssen ausgesetzt, die sich der unmittelbaren Kontrolle des Herstellers entziehen und die Produktqualität nachhaltig beeinträchtigen können.

Deshalb müssen Arzneimittel nicht nur sachgerecht hergestellt, sondern ebenso sachgerecht gelagert und transportiert werden. Letzteres ist nicht immer selbstverständlich – und leider auch noch kein weltweit praktizierter Standard.

Da Arzneimittel und ihre Bestandteile heutzutage weltweit gefertigt und rund um den Globus verschickt werden, haben der Versand dieser Produkte und die damit verbundenen Schritte eine besondere Bedeutung gewonnen. Lagerhaltung, Zwischenlagerung und Transport können helfen, die Qualität der Arzneimittel zu sichern. Oder es geschieht genau das Gegenteil, wenn nachlässig und verantwortungslos mit ihnen umgegangen wird.

Glücklicherweise gibt es im EU-Raum und in vielen anderen Industrieländern Vorschriften, die die Herstellung und den Vertrieb von Arzneimitteln regeln, um die Verbraucher vor minderwertigen, unwirksamen oder gefährlichen Medikamenten zu schützen. Dazu gibt es Gesetze, Regelwerke und Standards, die neben dem kompletten Herstellungsweg der Arzneimittel vom Rohstoff bis zur fertigen Packung (GMP) auch den sich anschließenden Vertriebsweg (GDP) beschreiben.

In den letzten Jahren stieg die Zahl der bekannt gewordenen Arzneimittelfälschungen stetig. Dies war Anlass für den Gesetzgeber entsprechende Vorschriften zu erlassen, um das Einschleusen von Arzneimittelfälschungen in die legale Vertriebskette zu verhindern. Zudem wurden die GDP-Regeln aktualisiert und alle in der Logistikkette Beteiligten in die Pflicht genommen, diese einzuhalten – also nicht nur Arzneimittelhändler sondern auch Lageristen, Logistiker, Spediteure und Vermittler.

1.B Was ist GDP, GMP und GxP?

GDP steht für **Good Distribution Practice**, zu Deutsch **Gute Vertriebspraxis**. Darunter versteht man Regeln für die Beschaffung, die Lagerung, die Kommissionierung, den Versand und den Transport von Arzneimitteln, die strikt eingehalten werden müssen, damit nur qualitativ hochwertige Medikamente vom Hersteller zum Patienten gelangen.

Umfassender als GDP sind die GMP-Regeln, d. h. **Good Manufacturing Practice**, zu Deutsch **Gute Herstellungspraxis**. Diese Regeln müssen pharmazeutische Hersteller einhalten, damit qualitativ hochwertige Medikamente hergestellt werden. Für die Lager- und Transportschritte, die zur Arzneimittelherstellung gehören, schreiben die GMP-Regeln auch die Einhaltung von GDP vor.

Ganz am Anfang der Arzneimittelentwicklung müssen ergänzend zu den GMP-Vorschriften noch weitere Richtlinien beachtet werden: Es gibt Richtlinien für **Good Laboratory Practice** (GLP), welche vorschreiben, wie beispielsweise toxikologische Untersuchungen geplant, durchgeführt und ausgewertet werden müssen, damit man sich später auf die Sicherheitsdaten einer Chemikalie oder eines Wirkstoffes verlassen kann.

Auch für die Planung und Durchführung klinischer Studien gibt es Vorschriften: die Richtlinien für **Good Clinical Practice** (GCP). Natürlich müssen auch diese wichtigen Untersuchungen an freiwilligen gesunden Probanden oder Patienten sehr sorgfältig und systematisch geplant, ausgeführt und ausgewertet werden. Nur so lässt sich am Ende tatsächlich erkennen, ob ein neues Arzneimittel wirksamer oder besser verträglich ist als ein Vergleichspräparat.

GxP wird als übergeordneter Begriff genutzt. Mit ihm werden alle Regeln, die den gesamten Lebenszyklus eines Arzneimittels betreffen, von der Entwicklung und der Testung über die Herstellung bis hin zum Vertrieb, zusammengefasst. Ob GLP, GCP, GMP oder GDP – die Spielregeln sind ähnlich. Beispielsweise verlangt jedes dieser Regelwerke, dass Mitarbeiter speziell für ihre Aufgaben geschult sein müssen, dass es präzise, genehmigte Arbeitsanweisungen gibt und alle Arbeiten nachvollziehbar und wahrheitsgetreu protokolliert werden.

GxP-Prinzip: Alles muss zu jeder Zeit nachvollziehbar und rückverfolgbar sein.

Im Fokus aller GxP-Dokumente steht die Sicherstellung der Produktqualität und damit der Patientenschutz. Die Bevölkerung soll vor minderwertigen Arzneimitteln geschützt werden. Themen, wie z.B. Umweltschutz, Arbeitssicherheit, Transportsicherheit (Flugzeug, Zug, Lkw oder Schiff) berücksichtigen die GxP-Dokumente jedoch nicht. Diese Anforderungen sind zusätzlich zu erfüllen.

Jeder, der innerhalb der Lieferkette von Arzneimitteln beteiligt ist, muss die Voraussetzungen schaffen, damit nur einwandfreie Medikamente den Patienten erreichen.

1.C Was unterscheidet GDP von GMP?

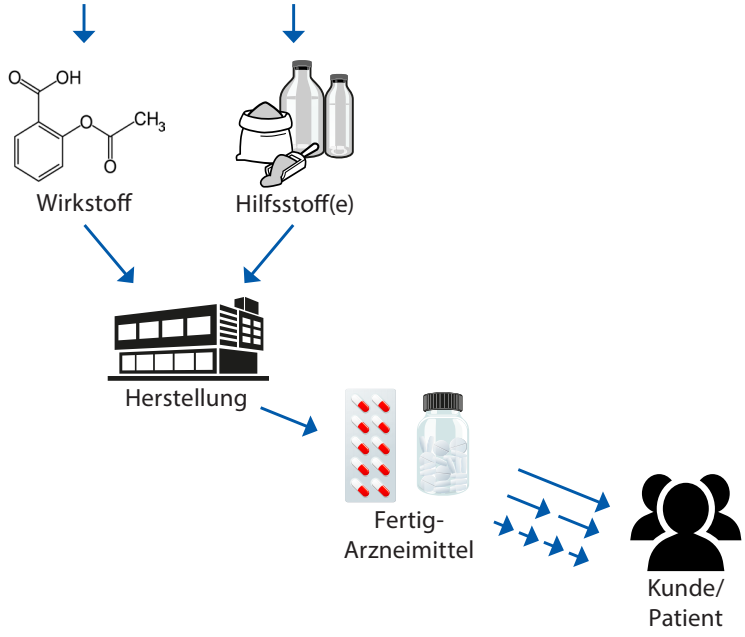

Abbildung 1 *Die pharmazeutische Wertschöpfungskette (Supply Chain)*

Die Wertschöpfungskette eines Arzneimittels umfasst viele Schritte (siehe Abbildung 1). Diese sind fast immer auch mit Transport und Lagerung verbunden.

a. In einem ersten Schritt werden für die Arzneimittelherstellung die Ausgangsmaterialien (Wirk- und Hilfsstoffe) vom Produzenten zum pharmazeutischen Hersteller transportiert. Die Betriebsstätten vieler dieser Produzenten liegen außerhalb Europas, meist in Asien oder Südamerika.

b. Auch Arzneimittel oder Zwischenprodukte/Bulkware werden dort hergestellt und nach Europa geliefert. Für den Transport bedeutet dies eine globale Ausrichtung der Transportwege, also über mehrere Kontinente.

c. Zur Arzneimittelherstellung gehören verschiedene Lagerschritte aber auch Transporte – entweder innerbetrieblich oder zu anderen Betriebsstätten, z.B. zur Verpackung.

d. Nach der Herstellung gelangen die Arzneimittel (Fertigarzneimittel) über unterschiedliche Etappen zum Endverbraucher (Vertriebskette). Auch dies

3.A Zusammenhang zwischen europäischer und nationaler Gesetzgebung

In Europa gibt es die folgenden regulatorischen Dokumente:

- „**Regulations**“ (EU-Verordnungen) haben einen direkt bindenden Charakter für die Mitgliedsstaaten der EU.
- „**Directives**“ (EU-Richtlinien) müssen zuerst in die nationale Sprache der einzelnen Mitgliedsstaaten übersetzt und in die nationale Gesetzgebung implementiert werden. Durch Übersetzung und Interpretation können die Forderungen national variieren.
- „**Guidelines**“ (EU-Leitlinien) sind sogenannte „soft laws“ (weiche Gesetze). Sie sollen einen Leitfaden für bestimmte Praktiken geben. Wenn jedoch die nationale Gesetzgebung auf diese Guideline verweist, ist deren Einhaltung verbindlich.

Die Dokumentenhierarchie lässt sich durch eine Pyramide darstellen, wobei Anzahl und Detaillierungsgrad der Dokumente von oben nach unten zunehmen.

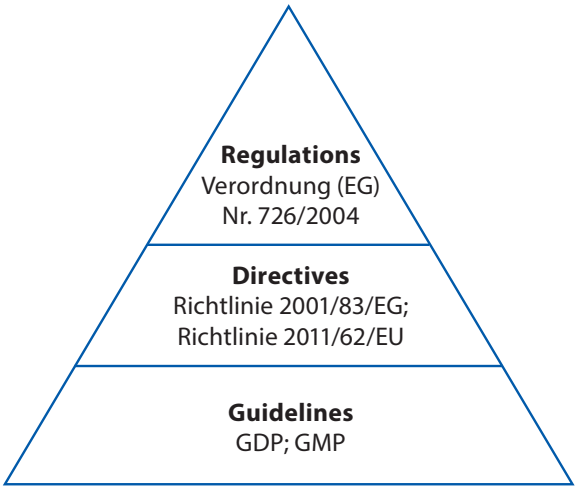

Abbildung 4 *Pyramide der EU-Gesetzgebung*

Auf nationaler Ebene setzt sich die Pyramide fort: Mit dem AMG werden die Inhalte der EU-Richtlinien in Deutschland umgesetzt. Korrespondierende Verordnungen (AMWHV, AM-HandelsV) präzisieren die Anforderungen. Dort ist auch die Pflicht zum Einhalten von GMP und GDP definiert.

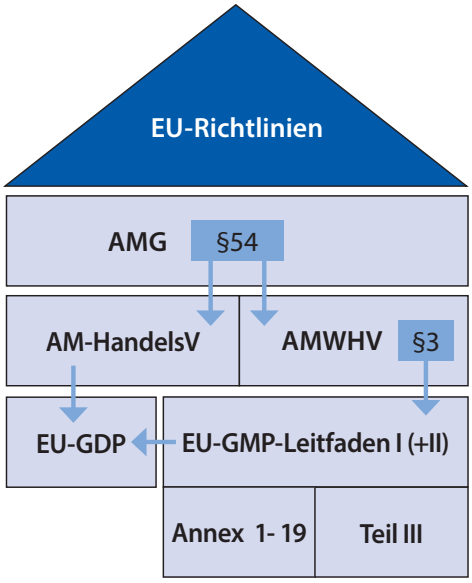

Abbildung 5 *Zusammenhang zwischen europäischen und deutschen Regularien*

3.B Wer darf Arzneimittel herstellen?

Damit niemand unter unhygienischen Bedingungen im Hinterhof Arzneimittel produziert, muss man eine behördliche Erlaubnis beantragen, wenn man Arzneimittel herstellen oder prüfen möchte. Bevor diese sogenannte **Herstellungserlaubnis** (in der Schweiz: Herstellungsbewilligung) erteilt wird, überprüft die zuständige Behörde in einer **Inspektion**, ob alle notwendigen Voraussetzungen erfüllt sind, z. B.

- Gibt es geeignete Räume zur Arzneimittelherstellung, -prüfung und -lagerung?
- Gibt es genügend Mitarbeiter mit soliden Fachkenntnissen?
- Gibt es geeignete Maschinen und Geräte? Werden sie regelmäßig gewartet und gereinigt?
- Hat die Firma schriftlich festgelegt, wer wofür verantwortlich ist (Organigramme und Stellenbeschreibungen)?
- Hat die Firma alle qualitätsbezogenen Arbeits- und Entscheidungsabläufe in einem Qualitätsmanagement-System beschrieben?
- Hat die Firma jede Tätigkeit in schriftlichen Arbeitsanweisungen beschrieben, und wird jede Arbeit präzise protokolliert?
- Werden die GMP-Regeln erfüllt (**Compliance**)?

In regelmäßigen Folgeinspektionen überprüfen die zuständigen Behörden, ob die Voraussetzungen für die Arzneimittelherstellung oder -prüfung tatsächlich immer noch erfüllt sind. Falls das nicht der Fall ist und ernste Verstöße festgestellt werden, kann das den Entzug oder das Ruhen der Herstellungserlaubnis bedeuten. Als Nachweis, dass die GMP-Regeln eingehalten werden (GMP-Compliance), erhält der Hersteller ein GMP-Zertifikat.

Da die GMP-Regeln auch die Einhaltung von GDP fordern, umfasst das GMP-Zertifikat eines Arzneimittelherstellers auch die Bestätigung der GDP-Compliance für die konkreten Tätigkeiten des Unternehmens. Dieses Zertifikat, aber auch Informationen über Non-Compliance, also das Nichteinhalten der GMP-Regeln, werden in die europäische Datenbank Eudra-GMDP eingetragen und sind, da diese Datenbank öffentlich ist, somit für Andere einsehbar.

Eine Herstellungserlaubnis ist nicht nur für *typische Herstellschritte* wie Salbenrühren oder Tablettieren erforderlich. Auch Firmen, die ausschließlich **Verpackungsschritte** durchführen, benötigen eine Herstellungserlaubnis, z. B. wenn sie Tabletten in Blisterfolien (Durchdrückfolien) einsiegeln, fertige Blister in Faltschachteln verpacken oder Etiketten für ein bestimmtes Land aufkleben. Sogar **Kontrolllabors**, die **Freigabeanalysen** an Arzneimitteln durchführen, werden durch eine Herstellungserlaubnis erfasst oder besitzen selbst eine.

Welche Anforderungen genau zu erfüllen sind, regelt jeder Staat selbst: In Deutschland sind die Voraussetzungen im **AMG** (Arzneimittelgesetz) und in der **AMWHV** (Arzneimittel- und Wirkstoff-Herstellungsverordnung) beschrieben. Diese nationalen Anforderungen muss ein Arzneimittelhersteller auf jeden Fall erfüllen – selbst wenn er die Arzneimittel ausschließlich ins Ausland verkaufen möchte.

Nur wer GMP erfüllt, darf Arzneimittel herstellen, verpacken oder prüfen.

3.C Welche Arzneimittel darf man auf den Markt bringen?

Wer eine Herstellungserlaubnis hat, darf dennoch nicht „alle möglichen" Arzneimittel auf den Markt bringen, die sich gerade gut verkaufen lassen. Im Gegenteil: Für jedes einzelne Arzneimittel, das auf den Markt gebracht werden soll, muss zuvor bei der Behörde eine **Zulassung** beantragt werden, wozu man umfangreiche Datenpakete einreichen muss. Dieses sogenannte **Zulassungsdossier** enthält genaue Informationen über die Wirksamkeit, mögliche Neben- und Wechselwirkungen, Herstellungs- und Prüfverfahren, Angaben zu Verpackung, Haltbarkeit und Lagerungsbedingungen, Ergebnisse von klinischen Studien und vieles mehr.

Bei einer **zentralen Zulassung** für die ganze EU werden diese Unterlagen von der europäischen Zulassungsbehörde, der **EMA** (European Medicines

Agency), geprüft. Von deutscher Seite ist das **BfArM** (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) in die EU-Zulassungsverfahren eingebunden, sowie für **nationale Zulassungen** einiger spezieller Produkte zuständig. Für Arzneimittel, die besonderen Anforderungen unterliegen, z.B. Blut und Blutprodukte sowie Impfstoffe, übernimmt das PEI (Paul-Ehrlich-Institut) die Zulassung.

Anstelle einer Zulassung gibt es für **Homöopathische Arzneimittel**, bei denen keine Anwendungsgebiete angegeben sind und daher keine Wirksamkeitsprüfung möglich ist, die **Registrierung** beim BfArM.

Wer eine Zulassung oder Registrierung besitzt, wird in Deutschland als **pharmazeutischer Unternehmer** bezeichnet. Der Name dieser Firma ist auf der Medikamentenpackung aufgedruckt. Ein pharmazeutischer Unternehmer muss Arzneimittel nicht selbst herstellen, sondern kann sie auch **importieren** oder von **Lohnherstellern** im Auftrag herstellen lassen. Dennoch hat der pharmazeutische Unternehmer die letztendliche Verantwortung für das Arzneimittel. Er muss festgelegte Pflichten erfüllen bevor er eine Arzneimittelcharge **in Verkehr bringt**, das bedeutet verkauft, verschenkt oder für den Verkauf auf Lager hält. Zu diesen Pflichten gehört, dass er wirksame Maßnahmen trifft, um Fälschungen zu vermeiden. Deswegen ist der pharmazeutische Unternehmer unbedingt zu informieren, wenn Arzneimittelfälschungen in der Lieferkette gefunden wurden oder ein Fälschungsverdacht besteht.

Wenn die Behörden die Inhalte der Zulassungsunterlagen genau geprüft und keine Bedenken bezüglich der Sicherheit und Qualität der Arzneimittel haben, erteilen sie die **Marktzulassung** für ihr jeweiliges Land. Erst dann darf das Arzneimittel verkauft werden. Zulassungen sind auf fünf Jahre befristet und der **Zulassungsinhaber** muss rechtzeitig eine **Verlängerung** beantragen. Wenn zwischendurch an einem bereits zugelassenen Arzneimittel etwas geändert werden soll, so muss er diese Änderung bei der Zulassungsbehörde **anzeigen**; bei **wesentlichen Änderungen** muss sogar erst eine amtliche Genehmigung abgewartet werden.

Bevor man Arzneimittel auf den Markt bringen darf, muss man bei der im jeweiligen Zielland zuständigen Zulassungsbehörde eine Marktzulassung beantragen (Ausnahme: in kleinem Maßstab in Apotheken hergestellte Medikamente).

3.D Wer darf Arzneimittel lagern und damit handeln?

Nach einer anforderungskonformen Herstellung ist es wichtig, dass diese Anforderungen auch beim sich anschließenden Vertrieb eingehalten werden; Transparenz und Nachvollziehbarkeit eingeschlossen. Denn durch unsachgemäße Lagerung und Transport kann die Qualität des Arzneimittels Schaden nehmen. Es wird dann zu einem potentiellen Risiko für den Patienten.

6.D.1 Temperaturverteilstudien/Temperaturmapping

Da die **Lagertemperatur** und die **Luftfeuchte** entscheidenden Einfluss auf die Haltbarkeit der eingelagerten Materialien haben, muss ein Lagerraum vor seiner Verwendung qualifiziert werden (siehe Kapitel 6.K *Was bedeutet Qualifizierung?*). Jedoch ist der Parameter „Luftfeuchtigkeit" bei der Lagerung von Fertigarzneimitteln aufgrund der geprüften Verpackung (siehe Kapitel 2.E *Wie entsteht ein Arzneimittel?* und Kapitel 7.C *Packmaterialien und Etiketten für den Transport und die Lagerhaltung*) eher von untergeordneter Bedeutung.

Das bedeutet, dass an verschiedenen Orten im Lager Thermometer, Hygrometer oder **Datalogger** platziert werden, die bei verschiedenen **Witterungsbedingungen** (Sommer/Winter) zeitgleich über mehrere Tage die **Lagerbedingungen** aufzeichnen (Temperaturmapping).

Die Anzahl und die Standorte der Messgeräte sind risikobasiert auf die Größe und Einrichtung des Lagerbereiches abzustimmen und die Akzeptanzkriterien (oberer und unterer Grenzwert) zu definieren. Naturgemäß liegt die Anzahl der für ein Temperaturmapping eingesetzten Messpunkte deutlich über der beim Routinemonitoring. Solche Messungen sind nicht nur im leeren Lager durchzuführen, sondern auch bei laufendem Betrieb und gefülltem Lager (unter repräsentativen Bedingungen). Gerade in klimatisierten Lagerräumen kann die **Temperaturverteilung** bei voll beladenen Regalen ganz anders sein als im leeren Zustand. Ständig offene Rolltore führen im Winter beispielsweise unerwartet zu Frostschäden an Arzneimitteln.

Bei kleineren Betriebsräumen von wenigen Quadratmetern reicht eine Risikobewertung aus. Eine Verteilstudie ist hier nicht erforderlich.

Abbildung 13 zeigt Messwerte von Temperatur- und Luftfeuchtigkeit von Datenloggern, die in unterschiedlichen Höhen eines Hochregals im Lagerbereich 15–25°C angebracht wurden. Abbildung 14 zeigt dagegen Temperaturmessungen eines Kühllagers. Der festgelegte Soll-Bereich ist durch die farbigen Linien am oberen und unteren Bildschirmrand markiert.

Bestenfalls kann in einem Mapping gezeigt werden, dass diese Grenzwerte nicht über- bzw. unterschritten werden. Bei Abweichungen muss deren Ursache ermittelt werden und Maßnahmen müssen getroffen werden, um diese zu minimieren. Ist dies nicht möglich, so darf an der Stelle kein Arzneimittel gelagert werden oder die Lagerung ist besonders streng zu überwachen.

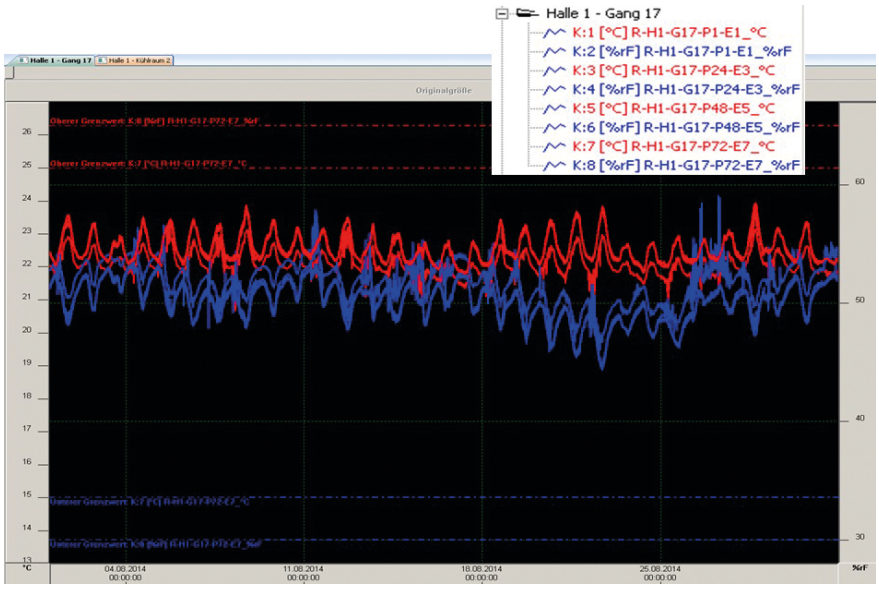

Abbildung 13 *Temperatur- und Luftfeuchtigkeitsmessung im Lagerbereich 15–25°C*

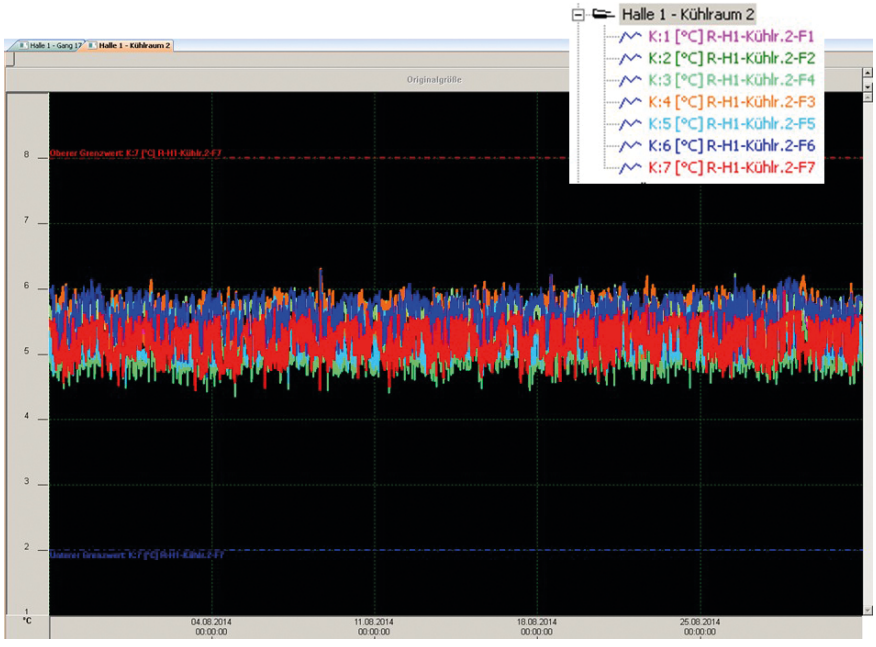

Abbildung 14 *Temperaturmessung im Lagerbereich 2–8°C*

Die Autorinnen

Simone Ferrante

Frau Ferrante ist seit 2012 Leiterin der Abteilung *Quality & Regulatory Affairs* der Grieshaber Logistics Group AG. Als Leiterin der Qualitätskontrolle und Verantwortliche Person nach GDP ist sie zuständig für die gesamte Grieshaber-Gruppe.

Nach dem Pharmaziestudium zog es Frau Ferrante in die Pharma-Logistik. Bei der Grieshaber Logistics Group AG führte sie ein GDP/GMP-konformes Qualitätsmanagementsystem ein und ist noch heute für dessen Weiterentwicklung und Umsetzung verantwortlich. Neben dieser Tätigkeit erlangte sie den Master in *Drug Regulatory Affairs* an der Universität Bonn. Sie vertiefte dadurch ihre Kenntnisse über die rechtlichen Anforderungen, die an den gesamten Lebenszyklus eines Arzneimittels gestellt werden und verband diese mit den Aufgaben eines Logistik-Dienstleisters, noch bevor die aktuelle GDP-Leitlinie in Kraft trat.

Frau Ferrante ist Mitglied des Technical Committees der EALTH (European Association for Logistics & Transport in Healthcare).

Simone Ferrante ist Autorin bzw. Co-Autorin folgender Publikationen und Lehrmaterialien, die im Maas & Peither GMP-Verlag erschienen sind:

- GMP-BERATER
- GMP Compliance Adviser
- GDP-Audit-Checkliste

Dr. Christine Oechslein

Dr. Christine Oechslein führt als freiberufliche GMP-Trainerin interne GMP-Trainings bei Pharmafirmen, Wirkstoffherstellern und Zuliefererbetrieben durch. Zuvor war sie viele Jahre in der Pharmaindustrie tätig. Als Referentin bei verschiedenen Veranstaltern und Autorin vermittelt sie GMP-Wissen mit den Schwerpunkten Prozessvalidierung, GMP-Training und GMP in der Entwicklung.

Nach dem Studium der Pharmazie begann Frau Dr. Oechslein ihre Berufslaufbahn 1987 bei Kettelhack-Riker als Projektleiterin. Später wechselte sie zu Sandoz Pharma, wo sie als Laborleiterin für die Entwicklung neuartiger Drug Delivery Systems für Peptid-Wirkstoffe verantwortlich war. Außerdem gehörten Rezeptur- und Prozessentwicklung, Prozessvalidierung und Klinikmusterbereitstellung zu ihren Aufgaben. Parallel dazu fertigte sie ihre Dissertation an. Nach ihrem Wechsel in die Qualitätssicherung konzipierte sie ein Qualitätssicherungshandbuch für die pharmazeutische Entwicklung, verwaltete das SOP-System und begleitete Prozessvalidierungen.

Seit 1997 war sie als freiberufliche Mitarbeiterin im Bereich Qualitätssysteme bei Novartis Pharma AG beschäftigt. Parallel dazu qualifizierte sie sich durch ein Kontaktstudium an der Pädagogischen Hochschule Freiburg zur GMP-Trainerin. Sie ist Autorin zahlreicher Fachpublikationen.

Dr. Christine Oechslein ist Autorin bzw. Co-Autorin folgender Publikationen und Lehrmaterialien, die im Maas & Peither GMP-Verlag erschienen sind:

- GMP-Kompaktwissen
- GMP-BERATER
- GMP Compliance Adviser
- SOP-Sammlung für die Pharmaindustrie
- GMP-Training – Planung, Methoden, Erfolgskontrolle
- Schulungspaket GMP-Trainer: Basiswissen, Hygiene und Dokumentation
- E-Learning GMP:READY

Dr. Petra Rempe

Dr. Petra Rempe ist seit 1998 bei der Bezirksregierung Münster tätig. Als GMP-Inspektorin ist sie zuständig für die Überwachung von Arzneimittel-Herstellern und Importeuren sowie pharmazeutischen Unternehmern und Großhändlern. Zu ihrem Überwachungsbereich zählen Unternehmen, die klassische Arzneimittel, Blutprodukte und Gewebezubereitungen sowie Wirkstoffe herstellen und vertreiben.

Seit 2008 ist die Regierungspharmaziedirektorin zudem Leiterin der Expertenfachgruppe „Qualifizierung/Validierung", einem Arbeitsgremien zur Fachberatung von Überwachungsbeamten, die als Ansprechpartner für Inspektorinnen und Inspektoren und als Sachverständige für Inspektionen zur Verfügung stehen.

Dr. Petra Rempe hat Pharmazie studiert und besitzt die Qualifikation als Fachapothekerin für „Pharmazeutische Technologie" und für „Öffentliches Gesundheitswesen". Nach dem Studium war sie bei Glaxo GmbH für die Optimierung von Herstell- und Verpackungsprozessen, Qualifizierung und Validierung, sowie die Betreuung von Produkttransfers verantwortlich. Im Anschluss daran arbeitete sie bei Pharbil Pharma GmbH, u.a. in der Funktion als Herstellungsleiterin.