

Arzneimittellogistik: Risiken aus Fehlern bei Lagerung und Transport

Rico Schulze, Dresden

Lagerung und Transport pharmazeutischer Produkte waren in der Vergangenheit nur selten Gegenstand behördlicher Inspektionen. Mit der zunehmenden Anzahl von Produkten, die unter kontrollierten Bedingungen gehandelt werden müssen, rücken diese Bereiche jedoch zusehends in den Fokus der Überwachung. Im vorliegenden Artikel wird aufgezeigt, welche Risiken sich aus einem fehlerhaften Umgang für den Patienten ergeben und wie die Geeignetheit von Verfahren zur Lagerung und zum Transport nachgewiesen werden kann. Ein besonderer Schwerpunkt liegt dabei auf der Sicherstellung zulassungskonformer klimatischer Verhältnisse.

1. Grundlegende Anforderungen

Die grundlegenden Anforderungen an Lagerung und Transport von Arzneimitteln sind in § 7 der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV) sowie in den §§ 5 und 6 der Betriebsverordnung für Arzneimittelgroßhandelsbetriebe (GroßhandelsBetrV) aufgeführt. Gemäß § 7 Abs. 1 Satz 1 AMWHV sind Ausgangsstoffe, Zwischen- und Endprodukte sowie Rückstellmuster so zu lagern, dass ihre Qualität nicht nachteilig beeinflusst wird und Verwechslungen vermieden werden. Hinsichtlich der Lagerung beim Großhändler gelten gemäß § 5 Abs. 1 Satz 1 GroßhandelsBetrV die gleichen Anforderungen, allerdings findet die GroßhandelsBetrV nur Anwendung auf den Großhandel mit Arzneimitteln. Angesichts der Tatsache, dass beim Großhändler jedoch in der Regel keine Lagerung von Ausgangsstoffen oder Rückstellmustern erfolgt, ist dieser Unterschied in der Praxis nicht von Bedeutung.

Für den Transport bis zur Übergabe in den Verantwortungsbereich des Empfängers bestimmen § 7 Abs. 6 AMWHV und § 6 Abs. 3 GroßhandelsBetrV gleichlautend, dass kein Unbefugter Zugriff haben und die Qualität der Produkte nicht beeinträchtigt werden darf. Um die Übereinstimmung mit den Anforderungen zu bestätigen, müssen die kritischen Parameter der Lagerung und des Transports gemäß § 7 Abs. 1 Satz 2 AMWHV kontrolliert und aufgezeichnet werden – eine Forderung, die sich in der GroßhandelsBetrV so konkret nicht wiederfindet. Hieraus zu folgern, dass auf die Bestimmung kritischer Parameter beim Großhändler verzichtet werden könne, führt jedoch in die Irre. Schließlich müssen Großhändler die für bestimmte Arzneimittel erforderliche Lagertemperatur durch Kühleinrichtungen oder sonstige Maßnahmen sicherstellen und Lagerungshinweise beachten (§ 5

Abs. 1 Sätze 2 und 3 GroßhandelsBetrV). Der Nachweis, dass diesen Forderungen entsprochen und die Qualität der Arzneimittel im Übrigen auch während des Transportes nicht beeinträchtigt wurde, ist zumindest mit den gegenwärtig vorhandenen Möglichkeiten nur mittels Kontrolle und Aufzeichnung der kritischen Parameter zu erbringen.

Kritische Parameter sind dabei zuallererst die klimatischen Verhältnisse – Temperatur und Luftfeuchte –, allerdings ist auch auf leicht zu reinigende, saubere und regelmäßig gereinigte Räume und Einrichtungen, klare Zutrittsregelungen sowie einen ausreichenden Schutz gegen das Eindringen von Schädlingen zu achten. Erforderlichenfalls ist auch ein ausreichender Lichtschutz zu gewährleisten. Im Falle des Transports sollten zusätzlich auch eventuelle physische Herausforderungen (Vibrationen und ähnliches) nicht unbeachtet bleiben. Im Folgenden soll jedoch nur auf die Gestaltung und den Nachweis geeigneter klimatischer Bedingungen eingegangen werden.

2. Mögliche Risiken für die Arzneimittelsicherheit

Die sich aus einer unsachgemäßen Handhabung von Arzneimitteln ergebenden Gefahren sind vielfältig. So führt beispielsweise das Einfrieren von Insulinpräparaten zu einem Verklumpen des in Suspension vorliegenden Wirkstoffs. Eine vollständige Homogenisierung gelingt in der Regel nicht, was zu Dosierungsfehlern und damit zu Risiken für den Patienten führt. Es ist daher zum Beispiel Vorsicht geboten, wenn für den Transport tiefgefrorene Kühlakkus oder Trockeneis verwendet werden. Ein direkter Kontakt zwischen Produkt und den genannten Kühlmitteln ist in jedem Fall zu vermeiden.

Auch zu hohe Temperaturen können eine Gefahr für Produkt und Patient darstellen. So sind zum Beispiel Isosorbidmononitrat-haltige Arzneimittel in der Regel mit dem Hinweis versehen, dass sie nicht bei über 25°C gelagert werden sollen. Höhere Temperaturen bewirken eine Verminderung des Gehalts des leicht flüchtigen Wirkstoffes, was angesichts der Indikation dieser Arzneimittel – unter anderem der akute Angina-pectoris-Anfall – ein erhebliches Problem darstellen kann. Auch Zäpfchen, Dosieraerosole und Gele reagieren anfällig auf zu hohe Temperaturen. Solche kritischen Werte werden gerade in den Sommermonaten leicht erreicht. So wurden in einem geparkten PKW bei einer Außentemperatur von 30°C im Kofferraum 28°C, im Handschuhfach 42°C (geschlossen) bzw. 62°C (offen), auf der Sitzfläche 42°C (im Schatten)

bzw. 64 °C (angestrahlt), auf dem Armaturenbrett 62 °C sowie auf der Hutablage 74 °C gemessen.¹

Um eine einwandfreie Qualität und Wirksamkeit des Arzneimittels sicherzustellen, sollte generell – obwohl vom Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (AMG) nicht erfasst – auch der Umgang beim Patienten nicht außer Acht gelassen werden. Apotheker und Ärzte sollten diesen regelmäßig zur ordnungsgemäßen Handhabung der Medikamente beraten.

3. Deklarierte Lagerhinweise

Anforderungen an die für die Lagerung von Arzneimitteln notwendigen Bedingungen sind deren Kennzeichnung zu entnehmen. Die Pflicht zur Angabe von für die Fachkreise bzw. die Verbraucher bestimmten Lager- und Aufbewahrungshinweisen ergibt sich aus § 10 Abs. 2 AMG. Die von der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) veröffentlichte „Guideline on declaration of storage conditions“ gibt die Termini vor, die zur Kennzeichnung verwendet werden sollen (hier in deutscher Übersetzung):²

- „Nicht über 30 °C lagern“
- „Nicht über 25 °C lagern“
- „Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C)“
- „Kühl lagern und transportieren (2 °C – 8 °C)“
- „Im Gefrierschrank lagern (Temperaturbereich)“
- „Tiefgekühlt lagern und transportieren (Temperaturbereich)“

Ob und gegebenenfalls welche Kennzeichnung anzubringen ist, ist abhängig von der Stabilität des Arzneimittels. Die Bedingungen für die Durchführung von Stabilitätstests werden von der „Note for Guidance on stability testing: Stability testing of new drug substances and products“ sowie der „Guideline on stability testing: Stability testing of existing active substances and related finished products“, beides Dokumente der EMA, vorgegeben.^{3 4}

Ist das Arzneimittel sowohl bei Standardbedingungen – man spricht hier von „long term“-Bedingungen (25 °C und 60% rF – relative Luftfeuchte – oder 30 °C und 65% rF) – als auch mindestens ein halbes Jahr unter „accelerated“-Konditionen (40 °C und 75% rF) stabil, ist das Anbringen eines Lagerhinweises nicht erforderlich. Besteht das Arzneimittel lediglich den „long term“-, nicht jedoch den „accelerated“-Test unbeschadet, ist – je nach den gewählten Bedingungen – einer der beiden oben zuerst genannten Hinweise anzubringen.

Bei 2 bis 8 °C im Kühlschrank zu lagern sind Arzneimittel, die über die vorgeschriebene Dauer bei diesen Bedingungen stabil sind, aber auch mindestens ein halbes Jahr bei 25 °C überstehen. Gelingt der Nachweis der Stabilität bei

25 °C nicht, ist das Arzneimittel als kühlkettenpflichtig zu kennzeichnen. Es ist dann sowohl bei 2 bis 8 °C zu lagern als auch zu transportieren. Grundlegende Kenntnisse über das Warum der einzelnen Lagerhinweise sind erforderlich, um eventuelle Abweichungen sinnvoll bewerten zu können.

Die „Guideline on declaration of storage conditions“ sieht darüber hinaus weitere Kennzeichnungen zu den Lagertemperaturen vor, die je nach Art des Produktes zusätzlich anzubringen sind („Nicht einfrieren“ und ähnliches). Reagiert das Arzneimittel empfindlich auf Licht oder Feuchtigkeit, können auch Hinweise wie zum Beispiel „In der Originalverpackung aufbewahren“ oder „Das Behältnis im Umkarton aufbewahren“ erforderlich sein. Diese spielen in der Handelskette jedoch nur dann eine größere Rolle, wenn der Händler Arzneimittel umfüllt. Die jeweiligen Kennzeichnungen der Arzneimittel sind Grundlage für die Festlegung von Sollbedingungen im Lager. Fehlt die Angabe einer unteren Grenze, sollten Temperaturen von 2 °C nicht unterschritten werden.

4. Eignung von Verfahren zur Lagerung

Leider enthält das deutsche Recht – gleich ob AMG, AMWHV oder GroßhandelsBetrV – keine detaillierten Bestimmungen, wie die Einhaltung dieser Anforderungen nachzuweisen ist. Die Pflicht hierzu ergibt sich jedoch aus § 7 Abs. 5 AMWHV und – weniger eindeutig – dem bereits oben genannten § 5 Abs. 1 GroßhandelsBetrV. In § 5 Abs. 3 Satz 2 AMWHV und § 3 Abs. 2 GroßhandelsBetrV wird zudem gefordert, dass die Betriebsräume geeignete klimatische Verhältnisse aufweisen müssen. Dass die Verfahren zur Lagerung und zum Transport einen Einfluss auf die Qualität der Arzneimittel haben, darf zumindest in den Fällen, in denen ein Lagerhinweis angebracht ist, unterstellt werden.

Auch der „Guide to good storage practices for pharmaceuticals“ der Weltgesundheitsorganisation hilft an dieser Stelle nicht weiter.⁵ Sicher ist, dass ein Bestimmen klimatischer Verhältnisse an einer beliebigen Stelle des Lagers oder der zur Kühlung verwendeten Ausrüstung von keinem Inspektor als ausreichend akzeptiert wird. Die Frage nach der Repräsentativität der Messwerte steht stets im Mittelpunkt der Diskussion.

Von praktischem Nutzen ist in diesem Zusammenhang die Monographie „<1079> Good Storage and Shipping Practices“ des US-amerikanischen Arzneibuches (USP).⁶ Dieses General Information Chapter hat zwar in den USA nur empfehlenden Charakter, gibt die Erwartungen der Inspektoren jedoch in kompakter und verständlicher Form wider. Darüber hinaus stellt es den Stand von Wissenschaft und Technik dar, weshalb es über § 1a Satz 3 GroßhandelsBetrV durchaus als bindend angesehen werden kann. Auch der aufgrund von § 3 Abs. 2 AMWHV verbindliche Teil I des EG-Leitfadens einer Guten Herstellungspraxis – der den Herstellungsbegriff weiter fasst als das AMG und unter an-

1 Peter Perger, IIR-Konferenz Pharmatransport, Wien, 10. Mai 2007.

2 Guideline on declaration of storage conditions (CPMP/QWP/609/96/Rev 2, <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/qwp/060996en.pdf>).

3 Note for Guidance on stability testing: Stability testing of new drug substances and products (CPMP/ICH/2736/99, <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/273699en.pdf>).

4 Guideline on stability testing: Stability testing of existing active substances and related finished products (CPMP/QWP/122/02, <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/qwp/12202en.pdf>).

5 Guide to good storage practices for pharmaceuticals [WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: thirty-seventh report (WHO technical report series: 908), Annex 9, Genf, 2001, http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_908.pdf].

6 United States Pharmacopeia 31 NF26, Rockville, Md., 2008.

derem auch die Lagerung und den Vertrieb als Herstellung ansieht – fordert in den Ziffern 5.21ff. eine Validierung, die gemäß § 13 Abs. 5 AMWHV nach dem jeweiligen Stand von Wissenschaft und Technik erfolgen muss.⁷

So sollte zunächst ein Temperaturprofil des Lagers ermittelt werden (Temperaturmapping). Hierfür ist eine ausreichende Anzahl geeigneter Thermometer oder anderer Temperaturlaufzeichnungsgeräte an unterschiedlichen Stellen des Lagers aufzustellen; „geeignet“ bedeutet in diesem Zusammenhang, dass die Messgeräte über den relevanten Messbereich nachweisbar gültig kalibriert sind. Bei der Festlegung von Anzahl und Lage der zur Ermittlung des Temperaturprofils vorgesehenen Orte sind neben der Größe des Lagers insbesondere auch solche Faktoren zu berücksichtigen, die zu extremen Temperaturen führen könnten (Heizkörper, nach Süden gerichtete Fenster und ähnliches). Über einen Zeitraum von mindestens drei aufeinanderfolgenden Tagen sind nun an den gewählten Stellen sowohl im Winter als auch im Sommer minimale und maximale Werte aufzuzeichnen. Aus den Ergebnissen des so durchgeführten Temperaturmappings sind nunmehr Empfehlungen für die Nutzung der einzelnen Bereiche zu erstellen. An Stellen, an denen die festgelegten Solltemperaturen nicht sicher eingehalten werden, dürfen keine Arzneimittel gelagert werden. Die zum Routine-Monitoring der Temperatur verwendeten (gültig kalibrierten!) Messgeräte sollten an den ermittelten kältesten und wärmsten Stellen, an denen eine Lagerung zulässig ist, angebracht werden.

Für die zur Kühlung vorgesehenen Räume und Ausrüstungen sind Temperaturprofile prinzipiell in der gleichen Weise zu ermitteln. Es wird jedoch großer Wert darauf gelegt, dass das Temperaturmapping sowohl im beladenen als auch im unbeladenen Zustand durchgeführt wird. Ferner sollten neben der Bestimmung der Lufttemperatur auch Produkttemperaturen ermittelt werden. Dies kann zum Beispiel durch Einbringen von Messfühlern in Dummies erfolgen. Abgerundet werden sollte die Qualifizierung der Kühlung durch die Bestimmung der Zeit, die im Falle des Ausfalls der Stromversorgung bis zum Überschreiten der Solltemperatur vergeht.

Die Bestimmung von Produkttemperaturen wird auch für das Routine-Monitoring im Kühlager empfohlen. Wesentlicher Vorteil dieses Vorgehens ist, dass die Anzahl der zu bearbeitenden Abweichungen deutlich geringer ausfällt als bei der Messung in Luft – ohne dass dies mit einem höheren Risiko für die Arzneimittelsicherheit verbunden wäre. Zu beachten ist ferner, dass der Einsatz herkömmlicher Thermometer zum Routine-Monitoring in den Bereichen zur Kühlung nicht ausreichend ist. Wird keine kontinuierliche Aufzeichnung zum Beispiel mittels Dataloggern durchgeführt, ist die Verwendung so genannter Minimum-Maximum-Thermometer absolute Mindestanforderung.

Die im Routine-Monitoring ermittelten Ergebnisse sind regelmäßig zu überprüfen. Ist eine qualifizierte Alarmvorrichtung beim Überschreiten der Sollwerte nicht vorhanden, sollte diese Überprüfung vor allem in den zur Kühlung vorgesehenen Bereichen mindestens einmal täglich erfolgen. Eine möglichst engmaschige Überprüfung ist dabei eindeutig im Interesse des Unternehmens. Im Falle von Abweichungen kann nämlich der betreffende Zeitraum genauer eingegrenzt und somit auch die Bewertung einer möglichen Produktschädigung einfacher durchgeführt werden. Verantwortlich für die Überprüfung der Lagerbedingungen ist gemäß § 12 Abs. 1 Satz 3 Ziffer 1 AMWHV der Leiter der Herstellung.

Kühlagerbedingungen sind im Übrigen auch mit einem erhöhten Risiko für die Kondensation von Luftfeuchtigkeit verbunden. Im Falle der Lagerung feuchtigkeitsempfindlicher Produkte sollten daher auch Hygrometer zum Einsatz gebracht werden.

5. Anforderungen an den Transport

Der Transport pharmazeutischer Produkte unterscheidet sich in wesentlichen Punkten von deren Lagerung. So ist die Transportdauer in der Regel überschaubar. Doch obwohl die Forderung nach Gewährleistung der Qualität für beide Tätigkeiten gleichermaßen gilt, erfolgt die Beförderung in der Praxis oftmals unter weitaus weniger kontrollierten Bedingungen. Der Verordnungsgeber hat dieses Problem erkannt und in der im November 2006 in Kraft getretenen AMWHV erstmals auch strengere Anforderungen an den Transport festgelegt. Deutlich wird dies allein schon am Namen des § 7 AMWHV: „Lagerung und Transport“. In der von der AMWHV abgelösten Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer war § 8 noch ausschließlich mit der Bezeichnung „Lagerung“ versehen gewesen.

Verfahren für den Transport sind nunmehr generell schriftlich zu fixieren. Es ist dafür zu sorgen, dass ein Zugriff Unbefugter ausgeschlossen ist. Haben Transportprozesse einen Einfluss auf die Produktqualität, ist deren Eignung nachzuweisen. Wie bereits oben dargelegt, gelten diese Anforderungen – obwohl in der GroßhandelsBetrV zum Teil weniger klar und eindeutig formuliert – auch für den Großhändler. Argumente, warum dies anders sein sollte, können schon aus systematischen Gründen nicht erkannt werden.

Trotz der großen Bandbreite der einzelnen Verfahren – vom mehrwöchigen Schifftransport durch verschiedene Klimazonen bis hin zu einem nur wenige Stunden dauernden Versand durch einen regional operierenden Großhändler an eine Apotheke – lassen sich die Anforderungen an den Transportprozess in wenigen Worten zusammenfassen: Es ist nachzuweisen, dass die sich aus den Stabilitätstests ergebenden Sollbedingungen auch während des Transportes eingehalten werden.

Generell sollte der Spediteur, der in aller Regel nur über Grundkenntnisse des Arzneimittelrechts verfügt, vom Auftraggeber darauf hingewiesen werden, unter welchen Bedingungen Warensendungen zu transportieren sind. Vom Arzneimittelgroßhändler darf erwartet werden, dass er die

⁷ Leitfadens einer Guten Herstellungspraxis Teil I (http://www.bmg.bund.de/nr/_603266/SharedDocs/Gesetzestexte/Arzneimittel/GMP-Leitfaden-1.templateId=raw.property=publicationFile.pdf/GMP-Leitfaden-1.pdf).

gekennzeichneten Lagerhinweise richtig interpretiert: Ist auf dem Arzneimittel kein Lagerhinweis angegeben, sind Qualitätsmängel selbst bei kurzfristigen Temperaturspitzen bis zu 40 °C nicht zu erwarten. Diese Temperatur hat das betreffende Arzneimittel in Stabilitätstests über einen längeren Zeitraum schließlich unbeschadet überstanden. Arzneimittel, die mit dem Hinweis „Im Kühlschrank lagern (2-8 °C)“ versehen sind, sollten kurzfristige Abweichungen bis zu maximal 25 °C ebenfalls problemlos verkraften. Anders ist dies bei kühlkettenpflichtigen Arzneimitteln – also solchen, die mit dem Vermerk „Kühl lagern und transportieren (2-8 °C)“ gekennzeichnet sind. Abweichungen vom erforderlichen Temperaturbereich sind im Falle dieser Arzneimittel in der Regel als kritisch zu bewerten. Wie bereits oben dargelegt, muss auch das unbeabsichtigte Einfrieren pharmazeutischer Produkte unbedingt vermieden werden.

Hinsichtlich des Vorgehens bei der Validierung von Prozessen zum temperaturkontrollierten Transport von pharmazeutischen Produkten wird in Ermangelung deutscher Regularien oder Leitlinien wiederum auf die Monographie „<1079> Good Storage and Shipping Practices“ der USP verwiesen. Dabei sollte zuerst wiederum die Eignung der Transportausrüstung nachgewiesen werden. Dies schließt die Ermittlung eines Temperaturprofils der zum Transport genutzten Ausrüstung bei unterschiedlichen Außentemperaturen ein. Mindestanforderung ist wiederum, dass an Stellen, an denen die festgelegten Solltemperaturen nicht sicher eingehalten werden, kein Transport von pharmazeutischen Produkten erfolgen darf. Kann dies nicht gewährleistet werden, darf die kritische „hot“ bzw. „cold spots“ aufweisende Transportausrüstung nicht verwendet werden. Auf eine Qualifizierung der Transportausrüstung kann nur in einfachsten Fällen verzichtet werden; denkbar wäre dies zum Beispiel bei den für den kurzzeitigen Transport genutzten Styroporboxen. Praktisch unmöglich erscheint aufgrund ihrer schieren Anzahl die Qualifizierung einzelner Container oder anderer zum Transport genutzter Ausrüstung. Hier wird mittelfristig sogenanntes „dedicated equipment“ – also Ausrüstung, die nur zum Transport von Pharmazeutika genutzt wird – erforderlich sein.

Erhebliche Bedeutung kommt der Prozessvalidierung und dem Routine-Monitoring zu. Bei den Arbeiten zur Prozessvalidierung sind tatsächliche Beladungsschemata und die zu erwartenden Extrembedingungen („worst case“) zugrunde zu legen. Es ist nachzuweisen, dass unter den gewählten Bedingungen ein Einhalten der Festlegungen während des kompletten Prozesses für alle transportierten Produkte sicher möglich ist. Bei passiver Kühlung oder begrenztem Energievorrat werden zusätzlich auch Aussagen zur maximalen Transportdauer erwartet. Die notwendige Menge des Kühlmittels ist festzustellen. Abweichungen vom validierten Verfahren sollten nach Möglichkeit vermieden werden. In der Praxis fällt jedoch zum Beispiel häufig auf, dass eingesetzte Kühlakkus eben gerade nicht bis zur festgelegten Temperatur abgekühlt wurden.

Besonders sorgfältig ist vorzugehen, wenn mit speziellen Bedingungen zu rechnen ist (zum Beispiel bei Luftfracht oder Schiffstransporten über verschiedene Klimazonen). In diesen Fällen sind die im einzelnen Container herrschenden Bedingungen unter Umständen stark von dessen Positionierung abhängig. Nicht selten stoßen deshalb

hier durchzuführende Arbeiten zur Verfahrensvalidierung an ihre Grenzen. Daher sollte hier ein besonderes Augenmerk auf das Routine-Monitoring gerichtet werden. Die hierfür verwendeten Messgeräte sollten an den ermittelten Extrempunkten, an denen ein Transport zulässig ist, angebracht werden. Sowohl bei Verfahrensvalidierung als auch bei Routine-Monitoring sollte wiederum eine Aussage zu den *im Produkt* herrschenden Bedingungen getroffen werden können.

6. Umgang mit Abweichungen

Generell gilt, dass Abweichungen sicher erkannt werden müssen. Das Störfallmanagement sollte regelmäßig überprüft werden. Treten Abweichungen auf, sind diese gemäß den im Vorfeld getroffenen schriftlichen Festlegungen zu bewerten. Angesichts extrem unterschiedlicher Toleranzen kurzzeitiger Abweichungen von den Sollbedingungen ist hierbei jeweils eine Einzelfallbetrachtung erforderlich. Zur Bewertung des Effekts von Abweichungen empfiehlt sich immer eine intensive Zusammenarbeit mit dem pharmazeutischen Unternehmer, da in der Regel nur dieser über ausreichende Kenntnisse zur Stabilität des Produktes verfügt. Kann eine Schädigung des Produktes nicht ausgeschlossen werden, darf es gemäß § 8 Abs. 1 Ziffer 1 AMG nicht mehr in den Verkehr gebracht werden. Ursachen aufgetretener Abweichungen sind zu ermitteln, geeignete korrektive Maßnahmen sind festzulegen. Alle im Zusammenhang mit der Bearbeitung von Abweichungen durchgeführten Tätigkeiten sind zu dokumentieren.

Häufig wird im Zusammenhang mit der Bewertung von Abweichungen die Methode der Berechnung einer Mittleren Kinetischen Temperatur (MKT) erwähnt. Soll diese in der Monographie „<1150> Pharmaceutical Stability“ der USP beschriebene Methode tatsächlich zum Einsatz kommen, sind deren Grenzen unbedingt zu beachten. Eine Bewertung mit Hilfe der MKT scheidet zum Beispiel von vornherein aus, wenn kühlkettenpflichtige Arzneimittel außerhalb einer Temperatur von 2 bis 8 °C gelagert oder transportiert wurden und keine detaillierten Aussagen zum Verhalten der Produkte in durchgeführten Stabilitätsuntersuchungen vorliegen.

7. Der „Human Factor“

Neben geeigneter Ausrüstung und validierten Prozessen ist das Vorhandensein qualifizierter Mitarbeiter ein weiterer entscheidender Schlüssel zum Erfolg. Regelmäßige Schulungen mit nachfolgender Erfolgskontrolle sind daher unbedingt vorzusehen.

Anschrift des Verfassers:

Rico Schulze
GMP-Inspektor beim Regierungspräsidium Dresden
Stauffenbergallee 2
01099 Dresden
E-Mail: rico.schulze@rpdd.sachsen.de