



## Zusammenfassung: PR05 Lesen hilft: Regelwerke verstehen und umsetzen

<https://pharmaaudio.de/pr05>



**Warum werden Regelwerke gerade von denjenigen als Bürde empfunden, die sie oft gar nicht gelesen oder verstanden haben ?**

GMP Good Manufacturing Practice ist ein Qualitätssicherungsstandard bei Herstellung und Qualitätskontrolle von Arzneimitteln, der dazu dienen soll, die Herstellungsbedingungen international vergleichbar zu halten. Auch wenn diese Vergleichbarkeit zumindest international nicht immer gewährleistet zu sein scheint, ist der GMP Standard in den meisten Ländern in den nationalen Gesetzen und Vorschriften verankert. In Deutschland sind dies im Wesentlichen das AMG Arzneimittelgesetz und die AMWHV Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung. Die AMWHV bezieht sich auch auf den EU GMP Leitfaden, der zahlreiche Details beschreibt und zu speziellen Themen jeweils Anhänge bereithält.

Zur Standardausrüstung eines jeden Qualitätssicherers im CMC Umfeld der Pharma-Industrie sollte ein zumindest ausreichendes Wissen über die in den Regelwerken beschriebenen Anforderungen gehören.  
Merksatz: *Lies und merke – Regelwerke.*

Im Internet Zeitalter ist es auch ein Leichtes, sich diese Texte zu beschaffen. Die Frage ist somit, warum geschieht das nur so selten und warum wird die wirkliche Bedeutung dieser Standards nicht erkannt oder gewürdigt ?

Die Inhalte von Vorschriften werden ja nicht nur dadurch unsinnig, dass es eben Vorschriften sind.

Die meisten GMP relevanten Vorgaben ergeben bei näherem Hinsehen durchaus Sinn. Man muss sie nur lesen und verstehen wollen. Für die diejenigen, die dazu nicht in der Lage oder bereit sind, bleibt nur die Erkenntnis: sie gelten dennoch.

Die Juristen sagen: *Unwissenheit schützt vor Strafe nicht.*

Daher: auch wenn man die Regelwerke nicht versteht, müssen sie eingehalten werden, weil sie die inhaltliche Grundlage für Behördeninspektionen darstellen. Gleichzeitig macht aber genau diese Erkenntnis die Regelwerke attraktiv: es ist dadurch nämlich bekannt, auf was die Inspektoren achten (müssen) und dadurch wird eine Vorbereitung auf eine Behördeninspektion ermöglicht.

Außerdem bilden die Regelwerke den Rahmen für die Entscheidungen, die die Sachkundige Person (QP = Qualified Person) als der Garant für ein funktionierendes Qualitätsmanagementsystem zu treffen hat.

Warum geschieht also nicht einfach Folgendes:

1. Die o.g. Regelwerke beschaffen (ein paar Mausklicks im Internet)
2. Lesen (dauert etwas länger)
3. Inhaltlich Verstehen (dauert auch etwas länger) und
4. Das Verstandene in die Praxis umsetzen (dauert am längsten)

Die folgenden beiden Grundsätze haben sich in der Praxis bewährt:

1. Alles was in den Regelwerken eindeutig schwarz auf weiß drinsteht, muss ohne Wenn und Aber umgesetzt werden. Diskussionen darüber sind müßig und damit Zeitverschwendung.

### Fall #1:

In einer großen überregionalen Tageszeitung war vor einiger Zeit zu lesen:

#### **„Falsche“ Pillen passierten Kontrollen**

*Mitarbeiter mixte Schmerzmittel Paracetamol anderen Stoff bei*

*Ein Mitarbeiter ist dafür verantwortlich, dass die Arzneimittel-firma YZ 400 000 Tabletten des Fieber- und Schmerzmittels „Paracetamol“ aus den Apotheken zurückrufen musste. Wie der Chemiekonzern jetzt mitteilte, hat der Mann bereits Mitte Dezember während der Herstellung des Medikaments nicht nur einen falschen Wirkstoff beigemischt, sondern auch die Produktionsprotokolle bewusst gefälscht. Ob es sich dabei um versuchte Sabotage handelt, prüft die Werksfahndung derzeit. XY beliefert das in Ulm ansässige Unternehmen YZ seit eineinhalb Jahren mit fertigen „Paracetamol“ Tabletten, die von YZ nur noch verpackt und schließlich unter deren Namen verkauft werden. Der Berliner Arzt und Pharma-Kritiker Ulrich Moebius hält die Qualitätskontrollen bei beiden Unternehmen für nicht ausreichend.“*

Recherchen hatten schwere Mängel im Umgang mit der GMP Herstellungs-Dokumentation ergeben.



Pharmas & Regs: Der Podcast für die Pharma-Industrie und ihre Beschäftigten. Rango Dietrich und gelegentliche Gäste berichten, diskutieren und wundern sich über die praktischen Umstände im CMC Bereich der Pharma-Industrie. Unabhängig, ungewohnt und unregelmäßig mit Einsichten, Aussichten und Regelwerken bringt Pharmas & Regs die Dinge auf den Punkt.

Es gilt das gesprochene Wort.

Pharmaaudio @ PharmDev Innovations, Im Tiergarten 16, 78465 Konstanz, T +49 7531 43675



2. Erst wenn diese Umsetzung in der Praxis (sozusagen als die „Pflichtübung“) erfolgt ist, kann man sich dem Abenteuer der Interpretation der Regelwerke (der „Kür“) hingeben.

Genauere Umsetzung der in den Regelwerken beschriebenen Einzelheiten bewahrt gleichzeitig vor Überraschungen bei der Inspektion. Ein Inspektor kann etwaige Sanktionen nur unter präziser Angabe derjenigen Passagen der Regelwerke aussprechen, gegen die im Einzelfall verstoßen wird.

**Behauptung:** Mängelrügen in einem Inspektionsbericht sind nicht notwendig, weil man die Mängel hätte kennen können. Im Rahmen der Organisation von GMP Maßnahmen und in Vorbereitungen auf Inspektionen habe ich immer die Auffassung vertreten: die AMWHV können wir auch selbst lesen, dazu benötigen wir keinen Inspektor. Andersherum ausgedrückt: es wäre mir persönlich peinlich, wenn ein Inspektor bei der Inspektion einen Verstoß gegen einen Passus aus den Regelwerken aufdecken würde, den wir nicht kannten, obwohl wir ihn durch bloßes Lesen hätten kennen und entsprechend beheben können. Der Anspruch war immer: wir müssen die für uns relevanten Regelwerke mindestens so gut kennen wie der Inspektor !

Die Inhalte, die man kennen könnte, sollte man auch tatsächlich kennen, um Überraschungen zu vermeiden. Wenn man sie kennt, müssen sie allerdings auch umgesetzt werden.

Dazu kann eine kompetente Sachkundige Person eine große Hilfe sein, weil sie mit darüber zu bestimmen hat, welche Voraussetzungen gegeben sein müssen, um eine Zertifizierung für die Freigabe durch die Sachkundige Person zu ermöglichen.

**Empfehlung:** Beziehen Sie die Sachkundige Person so früh wie möglich in Entscheidungen mit ein, die die Umsetzung von GMP Anforderungen betreffen, damit es nicht zu der (leider immer noch zu häufigen) Situation kommt, dass die QP zum Zeitpunkt der Freigabeentscheidung feststellen muss, dass in der Entscheidungsgrundlage noch Lücken bestehen, die eine Freigabe verhindern.

Wenn in einer solchen Situation - und das ist immer am Ende der Prozesskette – auf die QP Druck ausgeübt wird nach dem Motto „nun gib endlich frei, die Charge ist schon auf dem Lkw“, dann riskiert das Unternehmen viel:

Es ist nicht auszuschließen, dass unter diesen Umständen die vorgeschriebenen Qualitätsstandards nicht eingehalten wurden und sowohl der Inhaber der Herstellungserlaubnis (in der Regel also das Pharma-Unternehmen) als auch die Sachkundige Person selbst und persönlich zur Verantwortung gezogen werden.

Im besten Falle kommt es zu Rufschädigungen, Umsatzausfällen und Rückrufen, im schlimmsten Falle zu Personenschäden oder gar Todesfällen aufgrund von Qualitätsmängeln.

Und glauben Sie nicht, das käme nicht vor ! Zwei Beispiele finden Sie in der rechten Spalte.

Die Freigabe erfolgte in Unkenntnis der Vorgänge dennoch.

Der Rückruf und die Recherche wurden veranlasst durch einen lebensbedrohlichen anaphylaktischen Schock einer Patientin. Dieser wurde ausgelöst durch die Verunreinigung des Paracetamol-Granulats mit einer mehrfach überdosierten Menge des Produkts (Methylpredisolon; ein entzündungshemmendes Glukokortikoid) aus der vorangegangenen Charge im Granulierer.

#### Fall #2:

Bei der Wareneingangsprüfung eines für Re-Import Zwecke neu gekennzeichneten Arzneimittels wurden Fehletikettierungen entdeckt.

#### Falsche Kennzeichnung

*Amlodipin* 10 mg (Blutdrucksenker, Ca-Antagonist) Tabletten wurden trotz falscher Kennzeichnung mit *Amitriptylin* 10 mg (Anti Depressivum) Tabletten freigegeben.

Die Packung war mit beiden Wirkstoffnamen gekennzeichnet:



Pharmas & Regs: Der Podcast für die Pharma-Industrie und ihre Beschäftigten. Rango Dietrich und gelegentliche Gäste berichten, diskutieren und wundern sich über die praktischen Umstände im CMC Bereich der Pharma-Industrie. Unabhängig, ungewohnt und unregelmäßig mit Einsichten, Aussichten und Regelwerken bringt Pharmas & Regs die Dinge auf den Punkt.

Es gilt das gesprochene Wort.

Pharmaaudio @ PharmDev Innovations, Im Tiergarten 16, 78465 Konstanz, T +49 7531 43675