

Frick, Röcker, Spiggelkötter

Transport von Arzneimitteln

GMP- und GDP-Anforderungen
richtig in die Praxis umsetzen



GMP-Fachwissen DISTRIBUTION



PDF Download

GMP-BERATER Auszug



Bibliographische Information der Deutschen Nationalbibliothek: Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliographie, detaillierte bibliographische Daten sind online über die Website der Deutschen Nationalbibliothek abrufbar.

ISBN: 978-3-95807-301-2

2. Auflage 2023

Der Inhalt ist ein Auszug aus dem GMP-BERATER, dem größten GMP-Wissensportal weltweit.

© Copyright 2023 – Alle Inhalte, insbesondere Texte, Fotografien und Grafiken, sind urheberrechtlich geschützt. Alle Rechte, einschließlich der Vervielfältigung, Veröffentlichung, Bearbeitung und Übersetzung, bleiben vorbehalten, GMP-Verlag Peither AG.

GMP-Verlag Peither AG
Karlstraße 2
79650 Schopfheim
Deutschland

Telefon +49 7622 66686-70
Telefax +49 7622 66686-77
E-Mail: service@gmp-verlag.de
www.gmp-verlag.de

UStID-Nr. DE 251226929
HRB 700572 Amtsgericht Freiburg im Breisgau
Vorstand: Barbara Peither, Thomas Peither
Aufsichtsrat: Horst Geiger (Vorsitz)

Herausgeben von: Barbara Peither, GMP-Verlag Peither AG
Redaktion: redaktion@gmp-verlag.de
Umschlaggestaltung: Diana Sutter, GMP-Verlag Peither AG
Titelfoto: Bildagentur Fotolia
Satz: Computrain Marcus Bollenbach, Bad Krozingen

Das vorliegende Werk wurde sorgfältig erarbeitet. Dennoch übernehmen Autoren und Verlag für die Richtigkeit von Angaben, Hinweisen und Ratschlägen sowie eventuelle Druckfehler keine Haftung.

Einführung

Wenn es um die **Bedeutung des Transports für die Arzneimittelsicherheit und -qualität** geht, stehen zwei Aspekte im Vordergrund:

- Das Eindringen gefälschter Arzneimittel in die legale Lieferkette muss vermieden werden. Dies setzt eine lückenlose Kenntnis und Kontrolle aller Einzelschritte sowie deren Rückverfolgbarkeit voraus.
- Die vorgegebenen Temperaturbereiche während des Transports müssen eingehalten und überwacht werden. Denn sowohl Temperaturüber- als auch -unterschreitungen können die Arzneimittelqualität irreversibel schädigen.

Das Thema „Transport von Arzneimitteln“ wird daher auch in zahlreichen nationalen und internationalen Regelwerken adressiert. Allerdings gibt es derzeit kein Regelwerk, das alle kritischen Aspekte aufgreift. Viele Vorgaben sind sehr allgemein gehalten und müssen individuell ausgelegt werden. Einen Überblick über alle wichtigen GDP-Regularien und deren Inhalte finden Sie im Kapitel **Regulatorische Anforderungen an den Pharmatransport**.

Die **Transportbedingungen** für Arzneimittel können in drei Bereiche unterteilt werden: Transporte bei Normaltemperatur, Kühltransporte und Tiefkühltransporte. Um diese Temperaturbereiche einhalten zu können, sind geeignete **Transportfahrzeuge und Versandgebinde** erforderlich. Die Autoren stellen verschiedene Alternativen sowie deren Einsatzbereiche, Vor- und Nachteile vor.

Die häufigsten **Transportarten** für Arzneimittel sind der Transport per LKW und/oder per Luftfracht. Welche Leitlinien und Qualitätsmaßstäbe können hier angesetzt werden? Mangels spezifischer Vorgaben müssen Qualitätsstandards aus anderen Bereichen herangezogen werden, wie z. B. die ATP- und IATA-Richtlinien. Erschwerend kommt hinzu, dass Arzneimittel oft nur einen kleinen Teil des Geschäftsfeldes der betroffenen Transportunternehmen darstellen und das Verständnis für pharmazeutische Belange fehlt.

In dieser Situation kommt dem **Monitoring** eine besonders wichtige Rolle zu. Neben Temperaturloggern werden auch RFID- und Telematiksysteme eingesetzt. Von zentraler Bedeutung ist die Auslegung des Alarmierungssystems, damit im Falle einer Temperaturabweichung die Information rechtzeitig an die richtigen Personen weitergeleitet wird und entsprechende Maßnahmen ergriffen werden können.

Je weiter die Vorgänge vom Pharmazeutischen Unternehmer entfernt sind, desto schwieriger gestaltet sich die Kontrolle der Einhaltung aller relevanten Vorgaben. Zur Identifizierung, Bewertung und Steuerung von Risiken können Methoden des **Risikomanagements in der Transportkette** nutzbringend eingesetzt werden. Die Ergebnisse einer Risikoanalyse können z. B. für die **Qualifizierung von aktiven Großsystemen** oder die **Qualifizierung von Thermoversandgebinden** herangezogen werden. Sie liefern aber auch wichtige Ansatzpunkte für die Qualifizierung von **Logistikdienstleistern** und die **Transportvalidierung**.

Die Autoren dieses Fachbuchs beschäftigen sich seit vielen Jahren intensiv mit den Fragestellungen eines qualitätsgesicherten Arzneimitteltransports. In diesem Buch haben sie ihre Erfahrung zusammengetragen und liefern mit ihrem Wissen einen breit gefächerten Leitfaden für die Umsetzung in die Praxis.

Dieses Buch beinhaltet Themen aus dem Bereich Transport, die in der Wissenssammlung GMP-BERATER enthalten sind. Der GMP-BERATER behandelt alle Themen, die für die GMP-Konformität in der Arzneimittelherstellung von Bedeutung sind.

Schopfheim, Februar 2023

Inhaltsverzeichnis

Einführung	3
1 Bedeutung des Transports für Arzneimittelsicherheit und -qualität	4
2 Regulatorische Anforderungen an den Pharmatransport	7
2.1 Deutschland und Österreich	7
2.2 Europa	9
2.3 USA und Kanada	15
2.4 WHO-Leitlinien	18
2.5 PDA-Dokumente	19
2.6 Ausblick	21
3 Transportbedingungen	23
3.1 Transport als mobile Lagerung	23
3.2 Lagerungsbedingungen	23
3.3 Transporte bei Normaltemperatur	24
3.4 Transporte bei Kühlung und Kühlkette	27
3.5 Tiefkühltransporte	28
4 Transportfahrzeuge und Versandgebinde	30
4.1 Transportfahrzeuge mit aktiver Temperierung	30
4.2 Versandcontainer mit aktiver Temperierung	32
4.3 Versandgebinde mit passiver Temperierung	34
5 Transportarten	40
5.1 Leitlinien und Qualitätsmaßstäbe für den Transport per LKW	40
5.2 Leitlinien und Qualitätsmaßstäbe für den Transport per Luftfracht	44
6 Monitoring	48
6.1 Temperaturüberwachung während des Transportes	48
6.2 Temperaturlogger	48
6.3 RFID-Technologie	49
6.4 Telematiksystem	50
6.5 Alarmsystem	53
6.6 Monitoringsysteme	54
7 Risikomanagement in der Transportkette	68
7.1 Risikoorientierte Betrachtung	68
7.2 Risikobeurteilung	70
7.3 Risikosteuerung	72
7.4 Risikoüberwachung	72
8 Qualifizierung von aktiven Großsystemen (LKW-Trailer)	74
8.1 Regulatorische Vorgaben	74
8.2 Qualifizierungskonzept der PDA	75
8.3 Qualifizierung nach DIN Spec 91323	80
8.4 Sonderfall: 2-Zonen Fahrzeuge	82

9	Qualifizierung von Thermoversandgebinden	84
9.1	Ablauf der Qualifizierung	84
9.2	Bewertungs- und Leistungskriterien	84
9.3	Temperaturprofile und Prüfscenarien	90
10	Logistikdienstleister	95
10.1	Aufgaben eines Logistikdienstleisters	95
10.2	Anforderungsprofil eines Logistikdienstleisters	97
10.3	Unterschiedliche Distributionswege und -verfahren: Kritische Punkte am Beispiel der Kühllogistik 100	
10.4	Qualifizierung von Spediteuren	103
10.5	Fragenkatalog zur Qualifizierung/Auditierung eines Spediteurs	108
11	Transportverifizierung	115
11.1	Validierung oder Verifizierung?	115
11.2	Verifizierung eines Kühltransports	115
11.3	Verifizierung einer globalen Transportkette	123
12	Informationsquellen	126
	Die Autor*innen	129
	Index	131

1 Bedeutung des Transports für Arzneimittelsicherheit und -qualität

Dr. Christoph Frick, Dr. Nicola Spiggelkötter

Hier finden Sie Antwort auf folgende Fragen:

- Welche Rolle spielt die Gute Vertriebspraxis (GDP) für die Arzneimittelsicherheit?
- Was versteht man unter Supply Chain Integrity?
- Warum ist die Einhaltung und Überwachung der Temperatur während des Transports so wichtig?

Die Herstellung qualitativ hochwertiger und sicherer Arzneimittel ist erklärtes Ziel eines jeden pharmazeutischen Unternehmens und unterliegt den GMP-Regeln. Ein Arzneimittel, das den Herstellungsbetrieb in einwandfreier Qualität verlässt, ist während des Transports bis zum Endverbraucher jedoch zahlreichen Einflüssen ausgesetzt, die sich der unmittelbaren Kontrolle des Herstellers entziehen und die seine Qualität nachhaltig beeinträchtigen können. Die Lieferketten werden immer komplexer und vielschichtiger – vor allem in einem zunehmend globalisierten Arzneimittelmarkt – und sind dadurch schwer zu kontrollieren.

Daher ist es nicht verwunderlich, dass dem Thema „Pharmatransport“ bzw. der Forderung nach einer „Guten Vertriebspraxis“ (**Good Distribution Practice, GDP**) für Arzneimittel seit einigen Jahren eine ständig wachsende Bedeutung zukommt. Diese Bewusstseinsänderung ist sowohl bei Behördeninspektionen als auch in den Qualitätssicherungsabteilungen der pharmazeutischen Unternehmen zu beobachten. Die Zahl der Regelwerke zum Thema GDP hat inzwischen stark zugenommen. Dabei nehmen die international gültigen Leitlinien der WHO (Gute Lagerungs- und Vertriebspraxis für medizinische Produkte) und die für Europa geltenden EU-GDP-Leitlinien eine gewisse Vorreiterrolle ein. An diesen beiden richtungsweisenden Leitlinien orientieren sich viele nationale und regionale GDP-Regelwerke. Auch wenn die großen Zielsetzungen und grundlegenden Prinzipien dieser zahlreichen GDP-Regelwerke im Großen und Ganzen übereinstimmen, gibt es doch ein großes Spektrum an nationalen Besonderheiten, die oft sehr heterogen ausfallen.

§ Zielsetzung der Guten Vertriebspraxis (GDP)

Ziel dieser Leitlinien ist es, die Qualität und Identität von Arzneimitteln während aller Abläufe des Vertriebsprozesses zu gewährleisten.

Diese Abläufe umfassen unter anderem Beschaffung, Einkauf, Lagerung, Vertrieb, Transport, Wiederverpackung, Umetikettierung, Dokumentation und Protokollierung.

Abbildung 1-1 Zielsetzung der Guten Vertriebspraxis (WHO)

In diesem Zusammenhang fällt immer wieder das Schlagwort „**Supply Chain Integrity**“. Darunter versteht man die Geschlossenheit der Lieferkette in Bezug auf das Eindringen von gefälschten Arzneimitteln. Die Verhinderung des Eindringens von gefälschten Arzneimitteln in die Lieferkette ist ein wesentlicher Punkt, der folgende Aspekte von Transportprozessen beeinflusst:

- Access Control: Zutritts-/Zugriffskontrolle während des Transportvorganges
- Authentifizierung & Verifizierung von Bezugsquellen und Ablieferungsadressen
- Dokumentation der einzelnen Lieferschritte im Sinne eines Drug Pedigrees

Die Verhinderung des Eindringens von gefälschten Arzneimitteln in die Lieferkette (bzw. des Entwendens von Arzneimitteln aus der Lieferkette) ist jedoch nicht der einzige Aspekt im Hinblick auf die Arzneimittelsicherheit, den es beim Pharmatransport zu beachten gilt. Eine andere große Herausforderung besteht darin, die Einhaltung der erforderlichen Temperaturen während des Transports sicherzustellen.



Anforderungen der Arzneimittel-Handelsverordnung

§ 5 Lagerung

(1) Arzneimittel sind so zu lagern, dass ihre Qualität nicht nachteilig beeinflusst wird und Verwechslungen vermieden werden. Die für bestimmte Arzneimittel erforderliche Lagertemperatur ist durch Kühleinrichtungen oder sonstige Maßnahmen sicherzustellen. Lagerungshinweise sind zu beachten.

§ 6 Auslieferung

(3) Während des Transports der Arzneimittel ist bis zur Übergabe in den Verantwortungsbereich des Empfängers dafür Sorge zu tragen, dass kein Unbefugter Zugriff zu den Arzneimitteln hat und die Qualität der Arzneimittel nicht beeinträchtigt wird.

Abbildung 2-2 Anforderungen der Arzneimittel-Handelsverordnung

2.2 Europa

2.2.1 Leitlinien für die gute Vertriebspraxis von Humanarzneimitteln (EU-GDP-Leitlinien für Fertigarzneimittel)

Am 07.03.2013 erfolgte die Veröffentlichung der revidierten *Guidelines on Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use* (EU GDP Guidelines). Diese traten nach einer Übergangsfrist von 6 Monaten in Kraft und wurden am 5. November 2013 durch eine korrigierte und erweiterte Fassung ersetzt. Eine gesonderte Umsetzung in die nationale deutsche Gesetzgebung war nicht erforderlich, da die deutschen Gesetzestexte bereits auf die Verfahren der Guten Vertriebspraxis verweisen. So heißt es in der Arzneimittelhandelsverordnung (AM-HandelsV) unter § 1a *Qualitätssicherungssystem*: „Betriebe und Einrichtungen müssen die EU-Leitlinien für die Gute Vertriebspraxis von Arzneimitteln einhalten...“

Mit diesen Leitlinien werden in erster Linie Großhändler angesprochen. Die Umsetzung der Leitlinien soll sie in ihren Tätigkeiten unterstützen und dabei helfen, das Eindringen von mutmaßlich gefälschten Arzneimitteln in die legale Vertriebskette zu verhindern. Die Sicherheit und Geschlossenheit der Lieferkette steht hierbei an erster Stelle. Dies wird in der Einleitung folgendermaßen zum Ausdruck gebracht:

„Die Leitlinien enthalten geeignete Instrumente, die die Großhändler bei ihrer Tätigkeit unterstützen und verhindern sollen, dass gefälschte Arzneimittel in die legale Lieferkette gelangen.“

Andere an der Lieferkette Beteiligte werden ausdrücklich mit einbezogen, denn es heißt weiter:

„Relevante Abschnitte dieser Leitlinien sollten auch von anderen am Vertrieb von Arzneimitteln beteiligten Wirtschaftsakteuren eingehalten werden.“

Darunter fallen dann in erster Linie Transport- und Lagerdienstleister.

Die EU-Leitlinien zur Guten Vertriebspraxis präsentieren sich in einigen Punkten schlüssig, in anderen hingegen nicht. Die Schwerpunkte der Leitlinien sind zum einen die Abwehr von mutmaßlich gefälschten Arzneimitteln in der legalen Vertriebskette und zum anderen die Sicherstellung, dass Arzneimittel auf dem Vertriebsweg keinen Umständen ausgesetzt werden, die ihre Qualität beeinträchtigen können. Dafür ist es erforderlich, qualifizierte Einrichtungen und Gegenstände einzusetzen (Läger, Fahrzeuge, Versandboxen). Die Interpretation des Transportes als mobile Form der Lagerung findet auch hier ihre Fortsetzung und steht somit in starker inhaltlicher Nähe zu den WHO-Leitlinien zur Guten Lagerungs- und Vertriebspraxis.

Im Folgenden sollen wichtige Aspekte der einzelnen Kapitel der EU-GDP-Leitlinie vorgestellt und erläutert werden.

Weitere Informationen enthält Kapitel 5.2 *Leitlinien und Qualitätsmaßstäbe für den Transport per Luftfracht*.

3.4 Transporte bei Kühlagerung und Kühlkette



USP <1079> for example: Distribution and Shipment of Pharmacopeial Articles, Pharmaceutical Delivery Staff

Pharmacopeial articles requiring *special handling* (e.g., *refrigeration*) or environmentally sensitive preparations should be transported in a suitably equipped vehicle to ensure that the articles are maintained at the correct temperature during distribution, shipping, and delivery and up to the point of receipt.

USP <1079> for example: Shipment from Manufacturer to Wholesaler:

The vehicles used for shipping of Pharmacopoeial articles to the wholesaler, especially *products requiring storage at low temperatures*, should be suitably equipped to ensure that products are maintained at the correct temperature during shipping and distribution and up to the point of receipt. The vehicles used for shipping of Pharmacopeial articles requiring storage at room or controlled room temperatures or *controlled cold temperature* should be suitably equipped to ensure that extremes of temperature, either above or below the specified temperature, do not occur during delivery procedures. Where necessary, a monitoring device for temperature and/or humidity may be used during shipping and distribution.

WHO: Gute Lagerungs- und Vertriebspraxis für medizinische Produkte

18.24 Für den Transport medizinischer Produkte verwendete Fahrzeuge sollten, sofern zutreffend, qualifiziert werden, um ihre Eignung zur Aufrechterhaltung der erforderlichen Transportbedingungen nachzuweisen. Für das Kühl-/Heizsystem sollte ein Wartungsprogramm vorhanden sein.

18.25 Es sollten geeignete Umgebungsbedingungen aufrechterhalten, überwacht und protokolliert werden. Alle Überwachungsaufzeichnungen sollten über einen festgelegten Zeitraum gemäß den Anforderungen der nationalen Rechtsvorschriften aufbewahrt werden. Die Aufzeichnungen mit den Überwachungsdaten sollten der Regulierungs- oder Aufsichtsbehörde zur Inspektion zur Verfügung gestellt werden.

Abbildung 3-3 Regulatorische Anforderungen an die Temperaturbedingungen während des Transports (2)

Für Kühltransporte im Arzneimittelbereich ist der Temperaturkorridor von +2 bis +8 °C einzuhalten. Dabei wird gemäß den Vorgaben der AMWHV und anderer Regelwerke keine Unterscheidung zwischen kühlkettenpflichtigen und nicht kühlkettenpflichtigen Arzneimitteln getroffen (vgl. Abbildung 3-4).

Kühlarzneimittel sind bei 2–8 °C zu lagern, können aber sehr wohl einige Zeit außerhalb dieses Bereiches bis max. 25 °C ohne Qualitätseinbußen überstehen. Diese Produkte werden auch als *kühlpflichtige* Präparate bezeichnet.

Beispiel: Insuline und etliche Impfstoffe

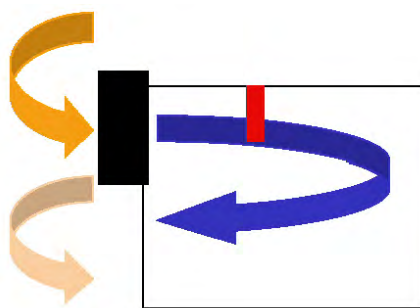
Kühlkettenpräparate sind stets bei 2–8 °C zu lagern, aber auch zu transportieren. Diese Produkte werden auch als *kühlkettenpflichtige* Präparate bezeichnet.

Beispiel: Lebendimpfstoffe

Abbildung 3-4 Kühlarzneimittel und Kühlkettenpräparate

Die Aggregate sollten vorzugsweise im *Dauerbetrieb* und nicht im Start-Stopp-Modus betrieben werden. Beim Start-Stopp-Modus wird die Luft im Laderaum zunächst auf die voreingestellte Temperatur von z. B. 20 °C gebracht. Beim Erreichen der Solltemperatur schaltet das Aggregat ab. Bis zum Erreichen der voreingestellten Grenztemperatur von z. B. 24 °C wird die Temperatur allein über die Isolationswandung des Laderaums im vorgegebenen Temperaturkorridor gehalten. Der Start-Stopp-Modus hat auf den ersten Blick einen offenbar geringeren Energiebedarf als ein auf Dauerbetrieb laufendes Aggregat. Dieses Ersparnis wird jedoch durch das immer wiederkehrende Ausschalten und Anspringen des Aggregats kompensiert. Gegenüber dem Dauerbetrieb hat der Start-Stopp-Modus allerdings definitive Nachteile: Die Temperaturverläufe bewegen sich nicht konstant im gewünschten Temperaturkorridor, sondern zeigen starke Schwankungen zwischen den erlaubten Temperaturgrenzen: um nach Erreichen einer Grenztemperatur von z. B. 24 °C in kurzer Zeit wieder die geforderten 20 °C zu erreichen, muss das Aggregat vermehrt kühlere Luft in den Laderaum blasen, was unweigerlich zu einer Absenkung der Temperatur an die untere Grenze oder sogar außerhalb des erforderlichen Temperaturkorridors führen kann, bis hin zu Alarmmeldungen. Von daher ist ein Dauerbetrieb des Aggregats sowohl bei Normaltemperatur-Transporten als auch solchen im Kühltemperaturbereich stets zu bevorzugen.

Abbildung 4-2 und Abbildung 4-3 zeigen das Prinzip temperaturgeführter Transportfahrzeuge:



Kofferaufbau

Abbildung 4-2 Kofferaufbau und Luftführung

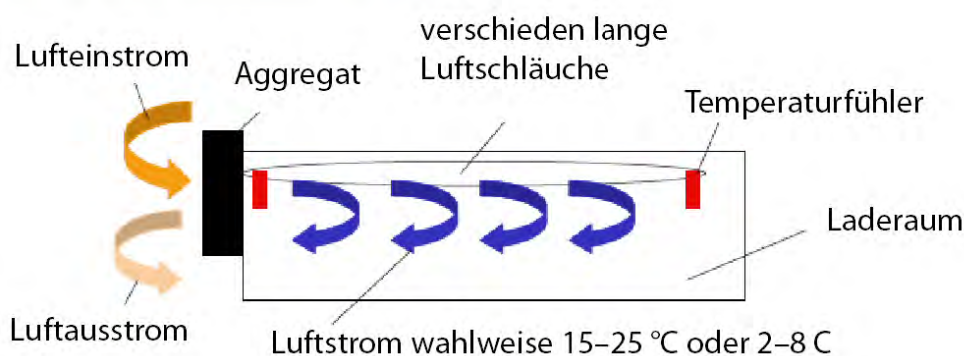


Abbildung 4-3 Kühlaufleger und Luftführung

6 Monitoring

Dr. Christoph Frick, Rainer Röcker, Dr. Nicola Spiggelkötter

Hier finden Sie Antwort auf folgende Fragen:

- Warum ist ein Monitoring erforderlich und welche Daten werden dabei überwacht?
- Welche Vor- und Nachteile haben Temperaturlogger und welche Anwendungsmöglichkeiten leiten sich daraus ab?
- Unter welchen Voraussetzungen kann die RFID-Technologie eingesetzt werden?
- Welche Möglichkeiten bieten moderne Telematiksysteme?
- Welche Funktionalitäten muss ein Alarmsystem aufweisen?
- Wie kann die Validierung eines Monitoringsystems erfolgen?

6.1 Temperaturüberwachung während des Transportes

Dr. Christoph Frick, Dr. Nicola Spiggelkötter

Insbesondere im Zuge einer beginnenden Kooperation und Validierung ist ein Monitoring der Transporttemperatur erforderlich. Dazu werden üblicherweise einzelne Packstücke mit mobilen, wiederverwendbaren Temperaturloggern versehen (s. u.). Dies ermöglicht eine unmittelbare Ableitung der Korrelation zwischen der Außen- und der Innentemperatur, aus der sich ggf. weitere Maßnahmen ableiten lassen. Nach erfolgreicher Validierung sollte zumindest ein stichprobenartiges Produktmonitoring beibehalten werden, bei dem in ausgewählte Packstücke ein Thermologger eingebracht und z. B. am Zielort ausgewertet wird. Hinsichtlich der globalen Herausforderung und der Schwierigkeit, Validität zu erreichen, der zunehmenden Bedeutung der Arzneimittelsicherheit und der Wertigkeit der Transportgüter kann jedoch ein Monitoring bei jedem Transport ratsam sein.

Immer wieder steht dabei die Frage im Raum, ob denn wirklich jedes Packstück, jedes Versandgebinde mit Datenloggern versehen werden muss, um den geforderten Nachweis zu erbringen, dass der Temperaturkorridor eingehalten wurde. Diese Frage erübrigt sich bei aktiv temperierten Versandeinheiten, da diese zu 100 % einer Temperaturüberwachung unterliegen (siehe Kapitel 8 *Qualifizierung von aktiven Großsystemen (LKW-Trailer)*). Bei Versandeinheiten, die zu den passiven Systemen zu rechnen sind (siehe Kapitel 9 *Qualifizierung von Thermoversandgebinden*), ist die Temperaturüberwachung zwar noch nicht vorgeschrieben, allerdings wäre es im Sinne der Arzneimittelsicherheit wünschenswert, wenn jedes Packstück mit einem Temperaturlogger versehen wäre.

Um die Einhaltung der erforderlichen Temperatur während des Transportes überwachen zu können, muss eine kontinuierliche *Temperaturmessung* über kalibrierte Messfühler erfolgen. Das Aufzeichnen von Temperaturdaten kann auf unterschiedliche Weise erfolgen: mit mobilen Temperaturloggern oder mit fest installierten Temperaturloggern, die dann Teil eines komplexen Telematiksystems sind. Auch die RFID-Technologie, die aus festinstallierten und mobilen Systemkomponenten besteht, bietet Möglichkeiten zur Temperaturüberwachung.

Die genannten Möglichkeiten werden im Folgenden vorgestellt und erläutert.

6.2 Temperaturlogger

Dr. Christoph Frick, Dr. Nicola Spiggelkötter

Temperaturlogger werden für ein stichprobenartiges Produktmonitoring eingesetzt. Häufig werden die mobilen Systeme in Validierungs- und Qualifizierungsphasen eingesetzt. Ein flächendeckender Einsatz ist dagegen eher die Ausnahme.

6.5 Alarmsystem

Dr. Christoph Frick, Dr. Nicola Spiggelkötter

Eine wichtige Voraussetzung für das Monitoring ist ein funktionierendes Alarmsystem, d. h. bei Über- oder Unterschreitung des geforderten Temperaturkorridors wird je nach Größe der Temperaturabweichung ein Alarm erzeugt. Dieser wird zum einen unmittelbar im Display des Transportfahrzeuges im Führerhaus angezeigt. Parallel erfolgt oft zusätzlich eine akustische und optische Alarmmeldung auf das Mobiltelefon des betroffenen Transportfahrers. Eine weitere Alarmmeldung geht über satellitengestützte GPS und Telematik in der Leitstelle des jeweiligen Spediteurs ein, die unmittelbar darauf den entsprechenden Fahrer über Mobiltelefon zu kontaktieren hat. Zudem kann ein weiterer, automatisch generierter Alarm per Mail an den Disponenten gesandt werden. Die entsprechenden QS-Rahmenbedingungen und die Vorgehensweise im Alarmfall sowie das Verhüten von Alarmen durch eine prospektive Wartung inklusive dem entsprechenden Change-Control-Verfahren sind entscheidende Untersuchungspunkte bei einer Inspektion und späteren Lieferantenbeurteilung.

Ein mögliches System zur Alarmmeldung stellt das in Abbildung 6-1 gezeigte Schema dar. Zur Vereinfachung ist lediglich ein Messpunkt der Temperaturerfassung aufgeführt. Der Soll-Temperaturbereich für einen Transport unter Normaltemperatur beträgt 15–25 °C. Alle fünf Minuten wird eine Temperaturmessung erhoben. Liegt die ermittelte Temperatur dabei einmalig unter 10 °C bzw. über 30 °C (d. h. > 5 °C Differenz zum geforderten Soll-Temperaturbereich), erfolgt umgehend eine Alarmmeldung. Liegt die Temperatur bei vier aufeinander folgenden Messpunkten im Bereich 10–15 °C bzw. 25–30 °C (d. h. < 5 °C Differenz zum geforderten Soll-Temperaturbereich), erfolgt ebenfalls eine Alarmmeldung. Ein analoges System ist auf den Kühltransportbereich übertragbar und dort ebenfalls sehr angebracht.

Damit nicht jede kurzzeitige Türöffnung einen Alarm generiert, haben sich *isolierte Temperaturfühler* bewährt, welche aufgrund ihrer verzögernden Wärmeübertragung die tatsächliche Produkttemperatur wiedergeben sollen und damit auch die Alarmtoleranz erhöhen. Der Fühler ist z. B. von einer mit Glycerol befüllten Manschette umgeben, deren Größe sich an den zu transportierenden Arzneimittelbehältnissen orientiert (siehe Abbildung 6-2). Auch im Lagerbereich erweist sich der Einsatz solcher Fühler als sinnvoll.

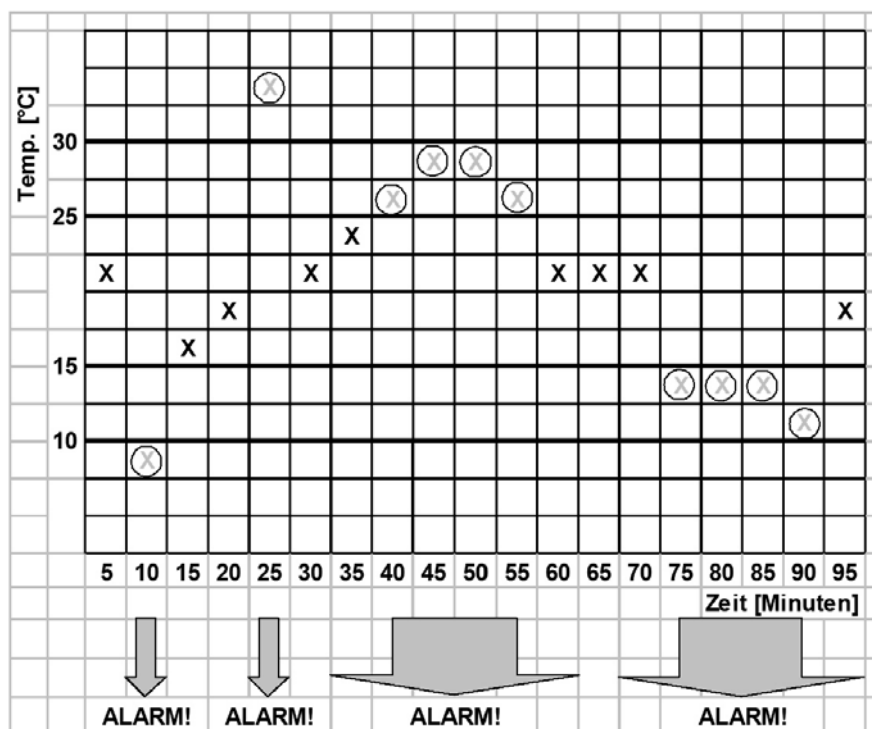


Abbildung 6-1 Schema der Alarmmeldung bei einem Transport unter Normaltemperatur

Nr.	Komponente/ Funktion	Möglicher Fehler	Mögliche Fehlerfolge	Mögliche Fehlerursache	GXP-kritisch	Bewertung vor Maß- nahme			Begründung	Maßnahme/Bemerkung	Bewertung nach Maß- nahme				
						S	A	E			S	A	E	RPZ2	
Datenweiterleitung (Funk, Ethernet, Router, Converter)															
3.1	Ethernet-Kommunikation Basis-Server	Keine Kommunikation der Messwerte zur Datenbank	Ringspeicher der Basis läuft voll (Hinweis: Bei Standard-messtakt erst nach über einem Jahr)	Ethernet-Netzausfall oder Netzstörung (z. B. Spannungsausfall) länger als $\frac{40000 \text{ Messwerte}}{\text{Messtakt}}$	Ja	5	2	3	30	Ringspeicher der Basis läuft voll	SOP-Empfehlung 04: SQL-Server-Ausfall oder Ethernetstörung	3	2	1	6
3.2	Ethernet-Kommunikation Server	E-Mail-Alarm kann nicht abgesetzt werden	Keine Alarmierung	Ethernet-Netzausfall oder Netzstörung (z. B. Spannungsausfall)	Ja	5	2	3	30	Keine Alarmierung	Maßnahmen-Empfehlung 03: Redundante Alarmierung bei kritischen Alar-men	2	1	2	4
Basisstation															
4.1	Basis/Daten-speicherung	Ausfall der Basisstation	Datenverlust der Systemkonfiguration	Hardware-Defekt (Basisstation)	Ja	5	2	4	40	Verlust der Systemkonfiguration	System Server setzt Alarm ab.SOP-Empfehlung 03: Komponentenausfall – Converter/Router/Basis	3	2	2	12

Abbildung 6-8 Beispiel einer FMEA (Auszug) (Forts.)

mender Entfernung der Prozesse vom pharmazeutischen Unternehmer nimmt dessen Einfluss auf die Qualität der Prozesse ab. Gleichzeitig werden Aufgaben von Dienstleistern aus GMP-fernen Bereichen übernommen. Dem pharmazeutischen Auftraggeber von logistischen Dienstleistungen kommt dann eine Kontroll- und Steuerungsfunktion zu.

Eine **Risikoanalyse** gliedert sich in die folgenden Prozessschritte⁸ (Abbildung 7-1):

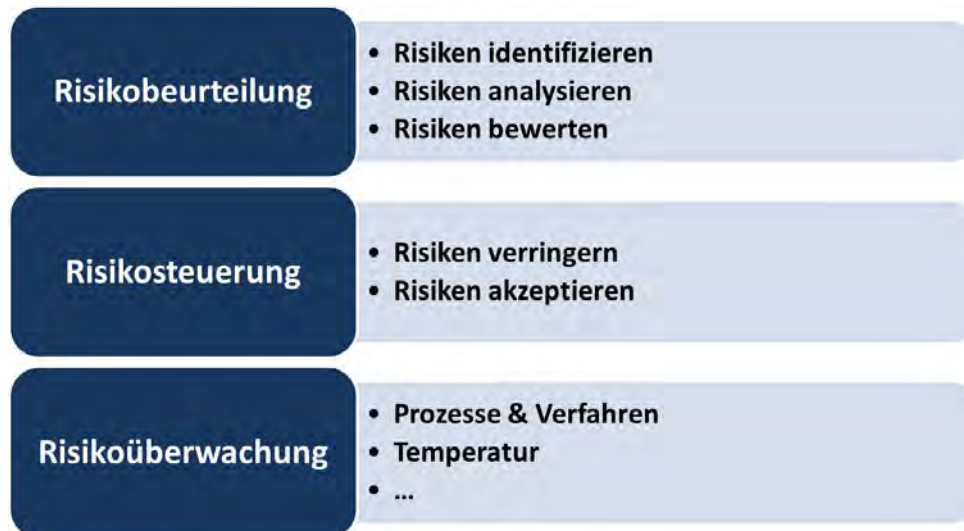


Abbildung 7-1 Risikomanagementprozess gemäß ICH Q9

Die **Risikobeurteilung** umfasst das Erkennen von Gefahren sowie die Analyse und Bewertung von Risiken, die sich aus diesen Gefahren ergeben. Für die Durchführung einer Risikobeurteilung ist keine bestimmte Methode vorgeschrieben. Ob nun die Risiken anhand einer FMEA, mittels Fischgrät-Diagramm oder einem individuellen Ansatz folgend ermittelt werden, hängt von der Komplexität des zu bewertenden Prozesses und der hierzu erforderlichen Analysetiefe ab. Der gewählte Ansatz sollte allerdings verstanden, geschult und dokumentiert sein und letztendlich eingehalten werden.

Die **Risikosteuerung** umfasst die Entscheidung, Risiken durch geeignete Maßnahmen zu verringern oder zu akzeptieren. Dies setzt eine Quantifizierung und Priorisierung im Rahmen der Risikobeurteilung voraus. Üblicherweise werden Risiken durch risikoreduzierende Maßnahmen so weit verringert, bis das Restrisiko akzeptabel ist. Dies wiederum setzt die Festlegung einer Toleranzgrenze voraus.

Risikomanagement ist ebenso wie andere Qualitätsmanagementprozesse ein kontinuierlicher Prozess. Dazu ist eine **Risikoüberwachung** erforderlich. Im Rahmen der Risikoüberwachung wird z. B. die Effizienz der risikoreduzierenden Maßnahmen geprüft und die Gültigkeit der Risikobeurteilung vor dem Hintergrund neuer Situationen geprüft.

Qualitätsrisikomanagement wirkt sich direkt auf alle GDP-relevanten Prozesse aus. So erfolgt die Qualifizierung von Lagern risikobasiert unter Beachtung diverser Kriterien, wie z. B.

- Baujahr der Immobilie,
- Temperaturbereich,
- Warenumsatz und Verweildauer der Produkte,
- geographische Lage,
- Zeitpunkt der Umschlagsaktivitäten und
- Kritikalität der pharmazeutischen Produkte.

8. ICH Q9 „Qualitätsrisikomanagement“

8.2 Qualifizierungskonzept der PDA

8.2.1 Schritt 1: Das Anforderungsprofil

Im ersten Schritt werden die Grundlagen für die Qualifizierung gelegt und die Grunddaten zusammengetragen:

- Temperaturbereich
- Temperatursensitivität
- Stabilitätsdaten
- Transportverlauf
- Versandverpackung

Letztendlich werden hier die Eckpunkte des Anforderungsprofils an das System festgelegt: was muss es leisten können, unter welchen Bedingungen und so weiter.

8.2.2 Schritt 2: Qualifizierungsplan

Der Qualifizierungsplan umfasst eine anfängliche Funktionsqualifizierung und eine Leistungsqualifizierung.

Funktionsqualifizierung

Die Funktionsqualifizierung soll unter kontrollierten Umgebungsbedingungen stattfinden.

Bei kleinvolumigen mobilen Kühleinrichtungen ist die *Klimakammer* das Mittel der Wahl. Bei Fahrzeugen der Sprinterklasse, die überwiegend für die Feindistribution eingesetzt werden, gibt es unter Umständen *alternative Möglichkeiten*, um Umgebungsbedingungen zu simulieren: Hallen bzw. Hallenteile, die sich temperieren lassen, wie Lebensmittelläger für niedrige Temperaturen, Kabinen von Autolackierereien für hohe Temperaturen oder auch Windkanäle bei Autoherstellern bieten ausgezeichnete Temperierungsmöglichkeiten und bringen die erforderliche Größe mit. Zu bedenken gilt es dabei, dass diese alternativen Simulationsräume nur Hilfsmittel sind, denn der Unterschied zu qualifizierten Testkammern ist offensichtlich, in Ermangelung von Alternativen aber wohl akzeptabel. Oder man stellt die Qualifizierung der Testkammer der eigentlichen Fahrzeugqualifizierung voraus, was eigentlich unumgänglich ist, um einen entsprechenden Nachweis über die Gleichmäßigkeit der Temperaturverteilung vorliegen zu haben.

Bei ganzen Aufliegern wird die Auswahl an entsprechenden qualifizierten Testkammern beschränkt sein.

Wahl des Temperaturprofils

Grundlegend bleibt die Frage nach dem Temperaturprofil, das zur Anwendung kommen soll (siehe Kapitel 9.3 *Temperaturprofile und Prüfzenarien*). Führt man in Klimakammern meist Temperaturprofile mit wechselnden Temperaturen, wie ISTA-Profile oder Profile der AFNOR¹¹, so ist dies sicherlich nicht auf diese Hilfskammern übertragbar. Zu fragen bleibt allerdings auch, ob zu diesem Zeitpunkt die Anwendung von zyklischen Temperaturprofilen überhaupt angebracht ist. Denn diese Profile ziehen immer die Diskussion nach sich, ob die Temperatur x doch nicht eher über y Stunden als Grundlage angesetzt werden soll. Diese Diskussionen vermeidet man, indem man auf Profile mit konstanter Prüfraumtemperatur zurückgreift. Eine mögliche Größe wäre hierbei +30 °C als Sommerprofil und -5 °C als Winterprofil. Außerdem stellt die konstante Einwirkung einer Temperatur auf einen Gegenstand für diesen eine größere physikalische Belastung dar als ein Zyklus mit Aufwärm- und Abkühlphasen. Andere Szenarien als die oben genannten sind sicherlich denkbar, aber für unsere Breitengrade sind die genannten Profile ausreichend dimensioniert.

11. Siehe AFNOR NF S99-700, Octobre 2007, „Emballages isothermes et emballages réfrigérants pour produits de santé. Méthode de qualification des performances thermiques“.

9.2.5 Außenabmessung

Der Frachtpreis für Gebinde wird nicht nur durch das Gewicht bestimmt, sondern auch durch die Außenabmessung, das Gurtmaß. Gebinde mit großen Außenabmessungen beanspruchen nicht nur beim Transport, sondern auch bei der Lagerung knappen, teuren Raum. Thermoversandgebinde weisen Wandstärken zwischen 10–60 mm auf, wobei die Wandstärke mehrheitlich zwischen 30 und 40 mm liegt. Die Konstruktion einer Box erfolgt meist nach dem Prinzip „von innen nach außen“, d. h. man setzt zuerst das benötigte Innenvolumen für das Versandgut an und addiert dazu den Raum, den die Eisakku einnehmen. Hinzu kommen die Wandstärke für die Isolation und schließlich die Wandstärke des Umkartons (siehe Abbildung 9-6).



Abbildung 9-6 Musteraufbau Thermobox

9.2.6 Testunterlagen und Prüfprotokolle

Der Verpackungshersteller sollte ausführliche und aussagekräftige Testunterlagen und Prüfprotokolle zur Verfügung stellen. Diese Unterlagen sollten klare Aussagen über Testmethode, Temperaturszenario, Temperaturhaltezeit und Temperaturbereich enthalten. Die eingesetzte Testausrüstung sollte in regelmäßigen Intervallen kalibriert werden. Leider beschränkt sich die verfügbare Dokumentation meist auf eine Temperaturkurve, und die allein ist sicherlich keineswegs ausreichend und entspricht nicht den Anforderungen an Validierungsunterlagen, wie sie in diesem Zusammenhang erforderlich sind.

Im August 2005 wurde erstmals eine DIN-Vorlage verabschiedet, die sich mit der Bewertung von Thermoversandgebinden beschäftigt: die DIN 55545-1 *Prüfverfahren für Verpackungen mit isolierenden Eigenschaften Teil 1: Erstbewertungsprüfung*. Hier werden ausführlich Testparameter, Durchführung der Testläufe sowie Testprotokoll beschrieben. Diese Vorlage ist besonders geeignet für die **Erstbewertungsprüfung** von unterschiedlichen Thermoversandgebinden zu Vergleichszwecken (siehe auch Kapitel 9.3.1 *Basistest des Temperaturhaltevermögens nach DIN 55545*). Die Anwendung dieser Vorlage ist allerdings nur für die erste Phase hilfreich, wenn man das Ziel hat, einen Vergleich der Leistungsfähigkeit verschiedener Gebinde unter sonst gleichen Testbedingungen zu erarbeiten.

In der Mehrzahl der pharmazeutischen Unternehmen existieren eigene Temperaturprofile, die es zu erfüllen gilt. Diese Validierungsanforderungen unterscheiden sich häufig von Standardvalidierungen, die von Verpackungsherstellern angeboten werden. Ein guter Lieferant ist bereit und in der Lage, kundenspezifische Validierungen vorzulegen.

Externe Prüfberichte von unabhängigen Stellen bieten ein zusätzliches Maß an Sicherheit, da diese die Güte und Temperaturhaltezeiten der Herstellerberichte belegen. Leider sucht man nach derartigen Belegen bei den meisten Anbietern von Thermoversandgebinden vergebens.

9.2.7 Green Logistics

Ökologische Aspekte nehmen einen immer breiteren Raum ein. Die Frage nach der Wiederverwendbarkeit der Gebinde bzw. einzelner Komponenten sollte mitberücksichtigt werden. Dies setzt entsprechend gestaltete Versandströme voraus.

Dazu sind folgende Fragen zu berücksichtigen:

- Was geschieht mit dem Gebinde beim Versender?
- Hat er einen Rückversand zum Absender oder kann er das Gebinde für seine eigenen temperaturgeführten Versendungen einsetzen?
- Hat der Versender ein Rückholssystem etabliert, um die Verpackung und/oder Komponenten nach eingehender Prüfung wieder einzusetzen?

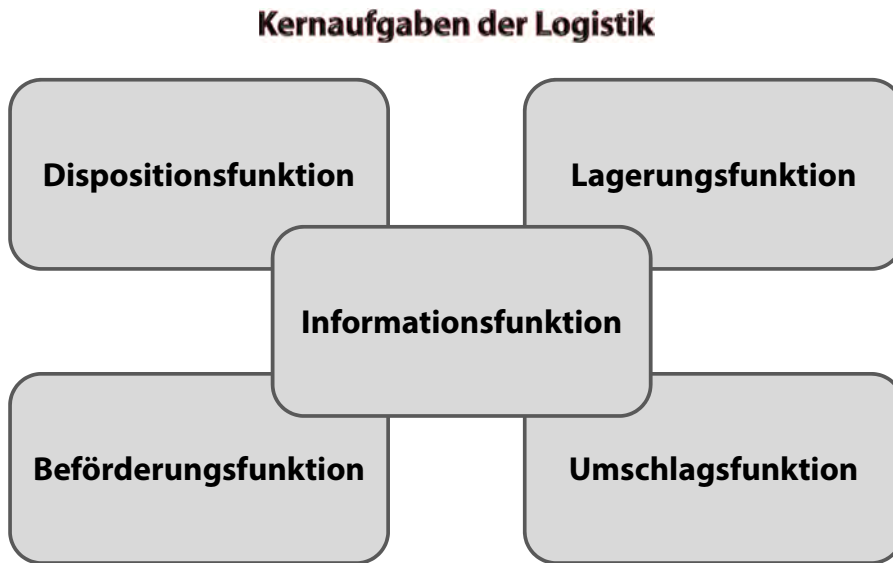


Abbildung 10-1 Kernaufgaben der Logistik

- Die *Informationsfunktion* bezieht sich auf die Erfassung, Übermittlung und Verarbeitung von Informationen zu Sendungsstatus, Zeit, Temperatur, Verzögerungen, Ankunft etc. Die Informationen fließen dabei sowohl vom Fahrer zum Disponenten und umgekehrt, als auch vom Disponenten zum Kunden und umgekehrt.

Viele Transportdienstleister erweitern ihr Leistungsspektrum, da sie gerade in den Sonder- und Komplementärfunktionen solide Wertschöpfungspotenziale sehen. Ein breites Leistungsspektrum und -angebot umfasst dann neben den bereits erwähnten Funktionen beispielsweise auch Finanzierungsleistungen, zusätzliche Leistungstools der Telematik (z. B. Sicherheitsfeatures wie „Door Lock“ oder „Engine Stop“) oder GPS-Monitoring von Temperaturen, Geschwindigkeiten etc. (siehe Kapitel 6 *Monitoring*). Diese zusätzlichen Features spielen insbesondere bei hochpreisigen Arzneimitteltransporten eine wettbewerbsentscheidende Rolle bei der Auswahl von Transportdienstleistern.

Im Hinblick auf Art und Umfang des Leistungsspektrums liegt eine **Klassifikation** von Transportdienstleistern in Einzeldienstleister, Verbunddienstleister sowie Systemdienstleister nahe.

- **Einzeldienstleister** weisen einen sehr hohen Spezialisierungsgrad auf. Sie bieten nur ausgewählte Komponenten aus dem Leistungsspektrum an. Die Kundenbeziehungen sind durchweg auf Langfristigkeit ausgelegt, was die Gefahr von Abhängigkeiten von einzelnen Kunden in sich birgt.
- **Verbunddienstleister** dagegen zielen auf eine breite, anonyme Kundschaft, das angebotene Leistungsspektrum besteht aus einer Kombination von vielen logistischen Einzelleistungen. Der Spezialisierungsgrad ist gering.
- **Systemdienstleister**, auch als *Kontraktlogistiker* bezeichnet, verfügen über vollständig integrierte Logistiksysteme, wobei der Anteil der nicht logistischen Leistungen sehr hoch ist. Eine übliche Bezeichnung hierfür ist auch *Third Party Logistics*, oder abgekürzt 3PL.

Die Weiterentwicklung des 3PL ist ein 4PL. Dieser verfügt selbst über kein logistisches Netzwerk mehr, er widmet sich ausschließlich der Koordination der logistischen Prozesse und der daran beteiligten Logistikdienstleister.

Ein *Lead Logistic Provider* (LLP) agiert als Sprachrohr bzw. Kommunikator für die weiteren Transportdienstleister mit dem Ziel, dass der Auftraggeber nur mit einem Ansprechpartner zu tun hat. Dies hat sich bei Großunternehmen als gängige Praxis erwiesen und vereinfacht die erforderlichen Koordinationsaufgaben um ein wesentliches.

Pharmalogistiker sind mehrheitlich als Systemdienstleister unterwegs, ob nun als 3PL oder 4PL. Ein großer Teil der Leistungen besteht in Überwachungs- und Monitoringaufgaben, wobei Temperatur-

monitoring nur ein Teilbereich ist. Für diesen Aufgabenbereich werden üblicherweise intelligente Telematiksysteme eingesetzt (siehe Kapitel 6.4 *Telematiksysteme*).

Der Logistikmarkt ist geprägt durch die abgeleitete Nachfrage, d. h. die Nachfrage nach Transporten hängt direkt von der Nachfrage der jeweiligen Produkte ab: ist die Nachfrage an Arzneimitteln im In- und Ausland groß, werden entsprechend viele Transporte nachgefragt. Das angebotene Leistungsspektrum tendiert zu zeitkritischeren und komplexeren Leistungen. Viele Transportdienstleister sehen ihre Chance in der Entwicklung und Bereitstellung von innovativen Speziallösungen mit einer deutlichen Dominanz der Sonderleistungen über den logistischen Leistungen.

10.2 Anforderungsprofil eines Logistikdienstleisters

Dr. Nicola Spiggelkötter

Das Anforderungsprofil an Transportdienstleister im Pharmabereich ist anspruchsvoll und komplex. Es übersteigt in Teilbereichen Anforderungen, die an Transporteure im Lebensmittelumfeld gestellt werden. Das für Lebensmittel dominierende HACCP-Konzept und GDP-Ansätze weisen grundlegende Unterschiede auf:

- HACCP fokussiert auf die Qualität von Prozessen.
- GDP als Pendant zu GMP fokussiert auf die Produktqualität und deren Erhaltung.

Je nach Versandstrom kommen noch spezielle Gesichtspunkte hinzu. Das Anforderungsprofil wird auch geprägt durch die Distributionswege und -arten, die jeweils unterschiedliche Erfordernisse an die Transportdienstleister mit sich bringen.

Im Folgenden wollen wir uns exemplarisch auf 3 unterschiedliche Logistikströme konzentrieren:

- LKW-Landverkehr (Kühllastwagen)
- Verteillogistik (vollsortierter Pharmagroßhandel – lokale Apotheke)
- Kurierdienste

Die Beleuchtung von Schnittstellen, dem Qualitätsmanagement und dessen praktischer Umsetzung, der Datensicherheit sowie der Rückverfolgbarkeit des Transportes sind nur einige dieser Aspekte, die dabei angesprochen werden.

Beginnen wir mit allgemeinen, grundlegenden Anforderungen, die für alle Pharmatransportdienstleister gelten.

10.2.1 Schnittstellen

In einem Abgrenzungsvertrag werden die Zuständigkeiten zwischen den am Transport beteiligten Parteien klar definiert und festgelegt. Die WHO-Leitlinie *Good storage and distribution practices for medical products* (Technical Report Series, No. 1025 (2020), Annex 7) verlangt im Abschnitt 19 „Outsourced Activities“ einen schriftlichen Vertrag, die Abgrenzung der Verantwortlichkeiten sowie eine regelmäßige Auditierung.

Hier zeigen sich dann auch die Nähe und der weitgehende Einfluss von GMP. Ähnliche Anforderungen finden sich in den EU-GDP-Leitlinien. VAVs – Verantwortungsabgrenzungsverträge – werden bei jedem Lohnauftrag erarbeitet und zwischen den Vertragsparteien abgeschlossen. Dies hat bei der Vergabe von Transportaufträgen ebenso zu erfolgen.

Die Definition von Schnittstellen ist auch für das nahtlose Ineinandergreifen von Informationen unerlässlich. Hierbei kann die traditionelle Ansage in der Londoner U-Bahn „Mind the gap“ als eine grundlegende Anforderung an ein lückenloses Schnittstellenmanagement als einprägsame Metapher dienen. Besonders wichtig erscheint dies gerade im Hinblick auf einen lückenlosen **Informationsfluss** (siehe auch Kapitel 10.2.5 *Informationsmanagement*). Informationen über den Sendungsstatus werden über elektronische Track & Trace Tools nachgehalten. Die Qualität der



Abbildung 10-8 LKW-Bi-Thermo-Trailer (2-Zonen-Fahrzeug).

10.5 Fragenkatalog zur Qualifizierung/Auditierung eines Spediteurs

Dr. Christoph Frick, Dr. Nicola Spiggelkötter

In Anlehnung an den nachfolgenden Entwurf eines Erstaudit-Fragenkataloges kann ein potenzieller Auftraggeber und Auditor sich ein Bild über die Qualität eines möglichen (Kühl-)Spediteurs machen. Ein entsprechendes Audit sollte einer vertraglich geregelten Zusammenarbeit stets vorangehen.

Nr.	Frage	Beurteilung			Bemerkung
		Ja, iO	Nein, niO	NZ	
1	Beschaffung (LKW, Material etc.)				
1.1	Gibt es eine Beschreibung aller eingesetzten LKWs, Kühlräume sowie der zum Transport verwendeten Materialien (Zeichnungen, Spezifikationen, Datenblätter)?	☐	☐	☐	
1.2	Wie wird sichergestellt, dass die eingesetzten LKWs, Kühlräume und Materialien den festgelegten Anforderungen genügen?				
1.3	Werden Pakete vor Schlag und Stoß geschützt?	☐	☐	☐	
1.4	Werden Pakete vor Wiedereinflüssen geschützt?	☐	☐	☐	
2	Warenannahme – Transportbeginn				
2.1	Gibt es schriftliche Protokolle für die Annahme einer (Kühl-)Lieferung?	☐	☐	☐	

Abbildung 10-9 Fragenkatalog zur Auditierung von Spediteuren

Nr.	Frage	Beurteilung			Bemerkung
		Ja, iO	Nein, niO	NZ	
2.2	Wird die zu transportierende Ware vor Annahme nach festgelegten Vorschriften kontrolliert? (Einhaltung der Kühlkette)	☐	☐	☐	
2.3	Gibt es genaue Bestimmungen, wann zu transportierende Kühlprodukte angenommen bzw. abgelehnt werden?	☐	☐	☐	
2.4	Zeichnet die Transportkontrolle die Gründe für die Zurückweisung der Waren auf?	☐	☐	☐	
2.5	Existiert eine präzise Kennzeichnung der Container (mit Namen des Produktes, ggf. Codierung, Chargenbezeichnung, Apotheke), welche die Ware ausweist?	☐	☐	☐	
2.6	Sind die (Kühl-)LKWs bzw. die Aggregate qualifiziert?	☐	☐	☐	
2.7	Wie erfolgt die Temperaturüberwachung im LKW?				
2.8	Wie sind die Messfühler kalibriert?				
2.9	Gibt es ein Alarmsystem in den LKWs? (Ausfall Kühlung, Ausfall Alarmsystem)	☐	☐	☐	
2.10	Wie werden die Temperaturverläufe dokumentiert?				
	Werden diese stets dokumentiert?	☐	☐	☐	
2.11	Wie wird bei Ausfall einer LKW-Kühlung vorgegangen?				
	Gibt es hierzu Vorschriften?	☐	☐	☐	
2.12	Gibt es Pack-/Ladevorschriften für den LKW (Bereiche in denen NICHTS stehen darf)?	☐	☐	☐	
2.13	Wird zwischen Kühlware und Kühlkette unterschieden?	☐	☐	☐	
2.14	Existieren über alle Punkte zu Alarm-/ Temperaturerfassung und Qualifizierungen entsprechende Aufzeichnungen?	☐	☐	☐	
3	Lagerung (im Depot)				
3.1	Wie wird in Depots etc. umgeladen?				
	Gibt es hierfür eine Arbeitsanweisung (SOP)?	☐	☐	☐	
3.2	Gibt es schriftliche Protokolle für die Lagerung einer Kühl-Lieferung?	☐	☐	☐	
3.3	Wird die zu lagernde Ware vor Annahme nach festgelegten Vorschriften kontrolliert? (z. B. direkte Verbringung aus Kühlung?)	☐	☐	☐	

Abbildung 10-9 Fragenkatalog zur Auditierung von Spediteuren (Forts.)

- Sicherstellung, dass keine Subunternehmer bzw. falls notwendig, geeignete Subunternehmer eingesetzt werden (siehe Kapitel 10.2.4 *Subunternehmer*),
- die Einhaltung der IATA-Richtlinien und ein funktionierendes QS-System auf Seiten der Fluglinie gemäß ICH Q10 (siehe Kapitel 5.2 *Leitlinien und Qualitätsmaßstäbe für den Transport per Luftfracht*),
- sichere Aufbewahrung in möglichen (Zwischen-)Lagern,
- das ordnungsgemäße Handling bei Großhändlern und, soweit möglich, bei Apotheken.

Letztlich gilt der bereits erwähnte Grundsatz: „Die (valide) Kette ist so stark wie ihr schwächstes Glied“.

Distributionszentren werden oftmals von Pharmazeutischen Unternehmen ausgegründet bzw. von versierten Dienstleistern aufgebaut, so dass hier eine doch sichere, in ihren Abläufen valide Einheit zu erwarten ist.

Zur Abdeckung einer solchen Transport- und Distributionskette bietet es sich an, ggf. mit einem „Logistic Provider“ zusammenzuarbeiten (siehe Kapitel 10 *Logistikdienstleister*). Anstatt sich um alle Schritte selbst zu kümmern, kann der Kunde auf einen Dienstleister zurückgreifen, der zumindest für einen Teil der Transportkette Vorteile bietet (siehe Abbildung 11-11) und damit die Sicherheit der Lieferkette verbessert.

Vorteile von Logistikdienstleistern

- ein definierter Ansprechpartner
- zur Abdeckung mehrerer Transport- und Distributionsschritte ist nur ein Audit notwendig
- vertragliche Regelung (Qualitätssicherungsvereinbarung)
- lückenlose Temperaturkontrolle
- regelmäßige, z. B. monatliche Performancekontrolle (Abweichungen, Änderungen, CAPA-Maßnahmen)
- Auswahl möglicher Spediteure und deren Qualifizierung (Subunternehmer)

Abbildung 11-11 Vorteile von Logistikdienstleistern

Zusammenfassung:

Ein Transportprozess setzt sich aus vielen Einzelschritten zusammen. Um die Validität einer Transportkette sicher zu stellen, müssen zunächst alle Einzelschritte qualifiziert bzw. verifiziert werden. Am Beispiel eines Kühltransports wird die Validierbarkeit unterschiedlicher Transportarten aufgezeigt. Während die Einhaltung des geforderten Temperaturbereichs beim Transport in einem aktiv gekühlten Fahrzeug unabhängig von der Außentemperatur möglich ist, bietet der Transport in passiv temperierten Gebinden trotz unterschiedlicher Packschemata nur bei gemäßigten Außentemperaturen ausreichenden Schutz.

Die Verifizierung einer globalen Transportkette vom Hersteller bis zum Endverbraucher stellt aufgrund der vielen Teilschritte, der großen Anzahl beteiligter Personen und der möglichen Einflussfaktoren eine große Herausforderung dar. Hier kann es hilfreich sein, Logistikdienstleister und/oder Distributionszentren vertraglich einzubinden, die ihrerseits über ein entsprechendes QS-System verfügen.

12 Informationsquellen

Gesetze und Richtlinien in Deutschland

1. AMWHV – Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung
2. AM-HandelsV – Arzneimittelhandelsverordnung: Verordnung über den Großhandel und die Arzneimittelvermittlung
3. Bekanntmachung einer Empfehlung über Lagerungshinweise für Fertigarzneimittel vom 1. März 1989 (BANz. Nr. 48 vom 9. März 1989)
4. ZLG Formular 071145_F03_01 Klassifizierung von Fehlern und Mängeln im GDP-Bereich

Gesetze und Richtlinien in Europa

5. Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel
6. Leitlinien vom 5. November 2013 für die gute Vertriebspraxis von Humanarzneimitteln (2013/C 343/01)
7. EU-GMP-Leitfaden Teil II, Abschnitt 17: Vertreter, Makler, Händler, Großhändler, Umverpacker und Umetikettierer
8. EMA Guideline on Declaration of Storage Conditions, CPMP/QWP/609/96/Rev2, 2007
9. Österreich: AMBO 2009 – Arzneimittelbetriebsordnung 2009
10. Health Products Regulatory Authority, Ireland: Guide to Control and Monitoring of Storage and Transportation Temperature Conditions for Medicinal Products and Active Substances, IA-G0011-3, 2020

Gesetze und Richtlinien in USA

11. U.S. Pharmacopeia
 <659> Packaging and Storage Requirements
 <1079> Good storage and shipping practices for drug products

Normen und Standards

12. DIN 55545-1 Verpackungen – Verpackungen mit isolierenden Eigenschaften – Teil 1: Prüfverfahren zur Ermittlung der thermischen Leistungsfähigkeit
13. AFNOR NF S99-700 Emballages isothermes et emballages réfrigérants pour produits de santé. Méthode de qualification des performances thermiques, 2022
14. IATA Temperature Control Regulations (TCR)
15. ISTA Procedure 7D: Temperature Test for Transport Packaging
16. ISTA Standard 7E: Testing Standard for Thermal Transport Packaging Used in Parcel Delivery System Shipment
17. UNECE Agreement on the International Carriage of Perishable Foodstuffs and on the Special Equipment to be used for such carriage (ATP), 2022
18. ASTM D 3103-20, Standard Test Method for Thermal Insulation Performance of Distribution Packages

ICH (www.ich.org)

19. ICH Q9 Quality Risk Management

PIC/S (www.picscheme.org)

20. PIC/S Questions & Answers Document regarding Distribution Activities for APIs, PS/INF 20/2011

WHO (www.who.int)

21. WHO Good storage and distribution practices for medical products, Technical Report Series No. 1025, Annex 7, 2020

Die Autor*innen



Dr. Christoph Frick

cfrick@kohlpharma.com

Apotheker
kohlpharma GmbH, Merzig

Dr. Christoph Frick arbeitet seit 2001 bei der kohlpharma GmbH. Als Leiter der Qualitätssicherung ist er zuständig für die Arzneimittelsicherheit. Außerdem ist er tätig als Sachkundige Person (QP) und Verantwortliche Person gemäß GDP. Seit 2021 fungiert er zusätzlich als Qualitätsmanagement-Beauftragter (QMB) im Zuge der Zertifizierung nach DIN EN ISO 13485.

Nach dem Studium der Pharmazie und Promotion in Pharmazeutischer Biologie war Herr Dr. Frick zunächst als Kundenbetreuer in der Auftragsherstellung tätig. Zu seinen Aufgaben gehörten die Beratung in Herstellungsfragen, die Umsetzung technologischer Optimierungen, Scale-up Maßnahmen und Validierungsprozesse. Es folgten Stationen als Projektmanager Regulatory Affairs, Manager Business Development sowie Herstellungs- und Kontrollleiter.



Rainer Röcker

rainer-roecker@pester.com

Staatlich geprüfter Techniker
Pester Pac Automation, Wolfertschwenden

Herr Röcker ist seit mehr als 25 Jahren im pharmazeutischen Umfeld in verschiedenen Positionen tätig. Er war sowohl national als auch international für Qualifizierungsprojekte im Anlagenbau zuständig. Weiterhin ist er als Referent für die Themen GMP, CSV, GDP und Kalibrierung tätig. Herr Röcker ist GMP-Auditor und gilt als ausgewiesener GAMP 5 Experte.

Der staatlich geprüfte Techniker mit Abschluss der Universität Cambridge begann seine Berufslaufbahn 1992 bei Uhlmann Pac Systeme. Dort war er für die Entwicklung, Programmierung und Elektrokonstruktion von Anlagensteuerungen für Verpackungsmaschinen zuständig. Von 1998 bis 2005 war er für den Aufbau und die Leitung der Abteilung Validierung verantwortlich.

Nach seiner Tätigkeit bei Uhlmann war er als regionaler Vertriebsleiter bei einem führenden Dienstleister für den Vertrieb von Kalibrierung, Qualifizierung, Validierung und für Seminare zuständig.

Seit 2015 ist er Vertriebsleiter Deutschland Süd und Ost bei pester pac automation für Endverpackungsanlagen inkl. Track & Trace für Pharma und Kosmetik.

Seit 2020 hat er zusätzlich die Vertriebsleitung für Österreich, Schweiz und Italien übernommen und fungiert als Head of Pharma Liquid. Dieser Bereich bietet innovative Automatisierungslösungen für das Handling von Pharma Liquid Produkten, z. B. Vials, Spritzen, Karpulen, Ampullen etc.



Dr. Nicola Spiggelkötter

dr.spiggelkoetter@knowledge-support.info

Unternehmensberaterin

Knowledge & Support, Bad Harzburg

Nicola Spiggelkötter ist seit 2009 als selbstständige Unternehmensberaterin tätig. Sie begleitet Firmen vor allem in den Bereichen Pharmalogistik, Transportdienstleister, Strategieberatung, Validierung und Qualifizierung. Dabei stützt sie sich auf ihre jahrelange Erfahrung in der Pharmabranche. Weitere Themenschwerpunkte sind Cold Chain und Prozessoptimierung.