

Transport und Distribution thermolabiler Arzneimittel

Dr. Nicola Spiggelkötter

Knowledge & Support, Bad Harzburg

Zusammenfassung

Der Transport und die Distribution von thermolabilen Arzneimitteln fordern eine präzise Vorbereitung und engmaschige Überwachung. Diese Verantwortung kommt in erster Linie dem pharmazeutischen Versender zu, selbst wenn die Durchführung von Transporten weitgehend outsourct sind. In diesem Beitrag werden Verantwortlichkeiten skizziert und ein Monitoring-konzept vorgestellt. Dieses Konzept umfasst verschiedene Qualifizierungsstufen und -phasen.

Abstract

Transport and distribution of temperature-sensitive pharmaceuticals

Transport and distribution of temperature-sensitive pharmaceuticals are challenging tasks that ask solid planning and monitoring. It is primarily the responsibility of the pharmaceutical sender to act in compliance, even when transport and distribution are contracted to third parties. This article illustrates these responsibilities and describes a close monitoring concept.

Einleitung

Der Transport und die Distribution von thermolabilen Pharmazeutika zogen gerade in den letzten Monaten das Interesse einer breiten Öffentlichkeit auf sich. Kernfragen der Pharmalogistik werden in den Hauptnachrichten diskutiert: Wie ist die Arzneimittelqualität sicherzustellen und welche Beteiligte haben wesentlichen Einfluss darauf? Dabei zeigt z. B. der aktuelle Spiegel-Artikel [1] „Der Impfstoff kommt in Campingboxen mit Bierdosenhalter“, wie es nicht sein sollte. Welche Kontrollmechanismen helfen also bei der Aufrechterhaltung der Temperaturkette und somit der Arzneimittelqualität, die ausschlaggebend für eine erfolgreiche Impfung ist. Diesen Fragen wird im Rahmen dieses Beitrages nachgegangen.

Regulatorische Anforderungen

Die regulatorischen Anforderungen für den Transport von Arzneimitteln sind in der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV) [2], der Arzneimittelhandelsverordnung (AM-HV) [3] sowie der EU Good Distribution Practice

[4] formuliert. In der AMWHV erfolgt dies speziell in Artikel 7 „Lagerung und Transport“: „(1) Ausgangsstoffe, Zwischen- und Endprodukte sowie Rückstellmuster sind so zu lagern, dass ihre Qualität nicht nachteilig beeinflusst wird und Verwechslungen vermieden werden. Kritische Parameter der Lagerung und des Transports müssen kontrolliert und aufgezeichnet werden, um die Übereinstimmung mit den Anforderungen zu bestätigen.“

Die Anforderung, die Arzneimittelqualität nicht negativ zu beeinflussen, finden sich ebenfalls in der AM-HV, Artikel 1a und 6. Weitere Forderungen der AMWHV beziehen sich auf eine eindeutige Kennzeichnung, schriftliche Transportverfahren, den Nachweis der Geeignetheit der Verfahren, den Schutz vor unbefugtem Zugriff und das Nachhalten einer Transportdokumentation.

In den Leitlinien vom 05.11.2013 für die gute Vertriebspraxis von Humanarzneimitteln (EU GDP für Humanarzneimittel) sind die Anforderung an den Transport in Kapitel 9 gebündelt. Unter Punkt 9.4. wird auf Arzneimittel eingegangen, für die besondere Bedingungen gelten und es

werden u. a. folgende Aspekte genannt: qualifizierte Ausrüstungen, Kalibrierungen, Temperaturverteilungsstudie, Temperaturprotokolle und Handling von Isolierbehältern. Aber auch in der EU GDP gilt es, die Unver-

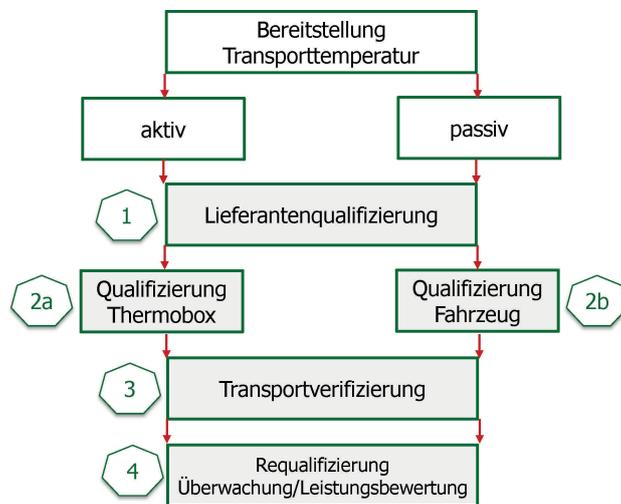
AUTOR



Dr. Nicola Spiggelkötter

ist selbstständige Unternehmensberaterin mit dem Schwerpunkt Pharmalogistik und Strategieberatung (Evaluierung, Qualifizierung, Validierung und Training sowie Pre-Auditing-Services). Sie nahm Lehraufträge im In-/Ausland wahr und hat mehr als 25 Jahre Berufserfahrung im Pharmabereich, wo sie verantwortliche Tätigkeiten in der Qualitätssicherung und Lieferantenqualifizierung ausübte. Bei Aufenthalten in Asien war sie in der Qualifizierung und Auditierung von Active-Pharmaceutical-Ingredients(API)-Herstellern tätig.

■ **Abbildung 2**



Mehrstufiges Kontrollsystem.

tragliche Vereinbarungen definiert werden (Beiladungen, Frachtführer, technische Ausstattung).

Diese vielschichtige Ausgangssituation mit diversen Einflussgrößen macht deutlich, dass ein mehrstufiges Kontrollsystem, das kontrollierend und steuernd eingreifen kann, etabliert sein muss, damit es während des Transports von thermolabilen Arzneimitteln zu keinen Qualitätseinbußen bei diesen kommt.

Mehrstufiges Kontrollsystem

Die Sicherstellung von temperaturgeführten Arzneimitteltransporten erfolgt über ein mehrschichtiges Kontrollsystem (Abb. 2). Es ist die Aufgabe des pharmazeutischen Versenders diese Kontrollmechanismen zu etablieren, umzusetzen und deren Einhaltung zu überwachen. Die Bereitstellung der Transporttemperatur erfolgt grundlegend über aktive oder passive Systeme. Aktives System bedeutet in diesem Zusammenhang, dass die erforderliche Kühlenergie durch Zuführung von externen Energiequellen wie Strom oder Batterien erfolgen. Kühl-LKW und Reefer (Seefrachtcontainer) sind Beispiele für diese Kategorie. In die zweite Kategorie (passive Systeme) fallen Thermoverpackungen, bei denen die Kühlenergie mittels temperierter Elemente zuge-

führt wird. Diese Temperierelemente weisen unterschiedliche Befüllungen auf (Wasser, Salzlösungen, Paraffine) und werden bei verschiedenen Temperaturen konditioniert, bevor sie in die Verpackungen eingesetzt werden. Das Temperaturhaltevermögen wird bei diesen Systemen bestimmt durch den Isolationswert der Verpackung und der Menge an Kühlenergie, aber auch durch die Umgebungstemperaturen während des Transports.

Bevor die einzelnen Ebenen erläutert werden, eine kurze Ausführung zu den unterschiedlichen Begriffen „temperaturgeführt“ und „temperaturkontrolliert“. Temperaturgeführt bedeutet in einer engen Auslegung, dass die Transporttemperatur über aktive und/oder passive Systeme bereitgestellt wird. Temperaturkontrolliert, bedeutet dann konsequenterweise, dass Einfluss auf die Temperatur genommen und diese gesteuert werden kann, z. B. durch die Einstellung des Setpoints auf +5 °C oder +8 °C bei LKW-Transporten.

■ 1. Lieferantenqualifizierung

Mit der Lieferantenqualifizierung [8] erfolgt der Schritte der Überprüfung der Geeignetheit der eingesetzten Dienstleister. Die Qualifizierung erfolgt auf Grundlage der EU-GDP-Kapitel 7 „Ausgelagerte Tätigkeiten/Tätigkeiten im Auftrag“:

„Der Auftraggeber ist für die ausgelagerte Tätigkeit verantwortlich.“

Der Auftraggeber ist dafür verantwortlich, die Fähigkeit des Auftragnehmers zur erfolgreichen Durchführung der Arbeiten zu bewerten und mittels Vertragsgestaltung und Audits sicherzustellen, dass die Grundsätze und Leitlinien der guten Vertriebspraxis eingehalten werden. Vor Aufnahme der ausgelagerten Tätigkeiten sowie bei jeder Änderung der ausgelagerten Tätigkeiten sollte ein Audit des Auftragnehmers durchgeführt werden. Die Häufigkeit der Audits sollte auf Risikobasis je nach Art der ausgelagerten Tätigkeiten festgelegt werden. Audits sollten jederzeit gestattet sein.“ (EU GDP 7.2)

Die Pflichten des Auftragnehmers sind unter Kapitel 7.3 aufgeführt. Eine Untervergabe der Aufträge an Dritte darf nur erfolgen, wenn der Auftraggeber diese Vereinbarung zuvor bewertet und gutgeheißen hat und die Drittpartei entweder vom Auftraggeber oder vom Auftragnehmer auditiert worden ist (EU GDP 7.3).

Bei dem Transport von thermolabilen Arzneimitteln sind auf der ersten Ebene die Lieferanten der Thermalverpackungen und die Transportdienstleister zu qualifizieren.

■ 1a) Qualifizierung Packmittellieferanten (Thermalverpackungen)

Bei der Qualifizierung eines Packmittellieferanten (Umverpackungen) bietet sich ein Abfragen der folgenden Checkpunkte an:

- Vorhandensein einer akkreditierten Zertifizierung wie ISO-9001-Zertifizierung und damit eines entsprechenden gelebten Qualitätssicherungssystems
- Ort der Produktion
- Reinigung- und Hygienekonzept für den Produktionsstandort
- Untervergabe von Produktionen und Zukauf von Produkten
- Organisation Qualitätsmanagement
- Durchführung von Verpackungstests
- Umfang Endkontrolle und Dokumentation von Produktionschargen

■ **Tabelle 1**WHO – Auszug Temperaturkategorien.¹

Label description	Recommended limits
Store at controlled room temperature	15 to 25 °C
Store in a cold or cool place	8 to 15 °C
Store in a refrigerator	5 ± 3 °C
Store in a freezer	–20 ± 5 °C
Store in deep freezer	below –15 °C or –70 ± 10 °C

¹Siehe auch Appendix der WHO GDP: “Guide to good storage practices for pharmaceuticals” in [7].

■ **Tabelle 2**

ISTA-Profil.

ISTA-Profil 7D			
Winterprofil		Sommerprofil	
Temperatur	Dauer	Temperatur	Dauer
18 °C	4 h	22 °C	4 h
–10 °C	2 h	35 °C	2 h
10 °C	12 h	30 °C	12 h
–10 °C	6 h	35 °C	6 h

- eigene Untersuchungen und mögliche Qualifizierung des Packmittelherstellers hinsichtlich des Temperaturhaltevermögens seiner Packeinheiten unter unterschiedlichen Bedingungen

Diese Informationen können z. B. im Rahmen eines Remote Audit erhoben werden. Häufig wird auch die Selbstauskunft als Tool eingesetzt, d. h. ein Fragebogen wird dem Lieferanten übermittelt. Ein Vor-Ort-Audit wird i. d. R. nicht durchgeführt.

■ 1b) Qualifizierung Transportdienstleister

Bei der Qualifizierung von Transportdienstleistern [9,10] ist der Qualifizierungsansatz weitaus komplexer. Hier spielt neben der Hardware, den Fahrzeugen, die Prozessqualität eine wesentliche Rolle und diese ist konsequenterweise Gegenstand der Qualifizierungsaudits vor Ort. Wie auch bei einem Packmittellieferanten sollte ein QS-System sowie in diesem Falle zudem eine eigene Qualifizierung der eingesetzten Fahrzeuge vorhanden sein. Die Qualifizierung sollte unbedingt das Thema Subunternehmer abdecken, die

i. d. R. für die Durchführung der Transporte eingesetzt werden. Kernfragen des Audits decken die Fragen rund um das Thema Transporttemperatur und deren Dokumentation (Temperaturprotokolle) sowie den Umgang mit Abweichungen und sich daraus ableitenden Informationsketten ab. Eine ebenso zentrale Frage ist die Wahl des Auditorts, bei Transportdienstleistern, die über ein flächendeckendes Netz an Umschlägen und Depots verfügen. Hier gilt immer noch das Prinzip: „dem Warenfluss folgen“ – d. h. im ersten Ansatz das übernehmende Depot und ein zentraler Hub. Sollte die Anzahl sehr groß sein, ist ein guter Grundsatz, alle Depots und Umschläge in einem Requalifizierungsintervall auditiert zu haben, somit in 3–4 Jahren.

■ 2a) Qualifizierung passive Gebinde [11]

Die Qualifizierung der Thermalverpackungen für den intendierten Anwendungsbereich ist der Schlüssel zur Sicherstellung der Transportbedingungen. In den letzten 15 Jahren haben sich auf diesem Gebiet Industriestandards entwickelt, die weitgehend akzeptiert

werden. Diese Standardisierung bezieht sich auf die Temperaturprofile, die bei den Klimakammertests eingesetzt werden. Profile der ISTA (Tab. 2) [12] und der AFNOR (Tab. 3) [13] bilden die Grundlage für diese Profile. Beiden gemeinsam ist, dass sie zu den zyklischen Temperaturprofilen gehören, d. h., das Profil besteht aus verschiedenen Zeitsegmenten, in denen jeweils verschiedene Temperaturen auf das Prüfgebäude einwirken:

Neben der Fähigkeit der Box, die Temperaturen über den gewünschten Zeitraum zu halten, sollten weitere Auswahlkriterien einfließen:

- Nettotonvolumen
- Leergewicht inkl. Temperierelemente
- Handling und Aufbau
- Qualifizierungsunterlagen Hersteller: Testsznarien, Beladungszustände
- Kosten

Für die abschließende Bewertung von Thermalverpackungen sollte das Handling der Box ebenso mit in die Betrachtung einfließen.

■ 2b) Qualifizierung Fahrzeuge [14]

Die eingesetzten Transportmittel (Thermotrailer und Kühlfahrzeuge) müssen ebenfalls über einen Nachweis ihrer Eignetheit verfügen. Dies ist bei Fahrzeugen i. d. R. eine Bauartqualifizierung, d. h., der Aufbauhersteller hat einen Fahrzeugtyp qualifiziert bzw. qualifizieren lassen und alle Fahrzeuge, die in dieselbe Kategorie fallen, gelten somit als qualifiziert. Für die Bauartqualifizierung bietet die DIN SPEC 91323 „Klimatisierte Nutzfahrzeuge für die Distribution von Arzneimitteln (human und veterinär) – Leitlinien für die Qualifizierung“ 2016, einen harmonisierten Industriestandard. In der Regel ist die Performance Qualification nicht Teil der Bauartqualifizierung und deshalb noch entsprechend durchzuführen. Weitere technische Aspekte sollten zusätzlich berücksichtigt werden, wie die Anzahl der Messstellen, das Intervall der Erhebung der Temperaturdaten und die Art und Weise der Übermittlung der Temperaturdaten (Ausdruck Temperaturschreiber, elek-

■ **Tabelle 3**

AFNOR-Profil.

AFNOR ST-24-d		AFNOR ST-24-a	
Winterprofil		Sommerprofil	
Temperatur	Dauer	Temperatur	Dauer
15 °C	3 h	22 °C	3 h
5 °C	4 h	30 °C	2 h
9 °C	9 h	25 °C	9 h
-2 °C	2 h	30 °C	6 h
5 °C	6 h	25 °C	4 h

tronisches Temperaturprotokoll als Teil eines komplexen Telematiksystems).

■ **3. Transportverifizierung**

Ziel der Transportverifizierung [16] ist die Überprüfung der Geeignetheit bei realen Transporten. Die Transportverifizierung erfolgt auf Basis des EU-Leitfadens der Guten Herstellungspraxis Annex 15 „Qualifizierung und Validierung“ Punkt 6 „Transportverifizierung“ [17].

Im Annex 15 wird von Verifizierung, nicht Validierung gesprochen und dies im Zusammenhang mit Transporten vollkommen zu Recht. Dies trägt dem Umstand Rechnung, dass die Validierbarkeit von Transport fraglich ist. Um einen Prozess validieren zu können, muss 1. der Prozess wiederholbar sein und zu identischen Ergebnissen führen, 2. der Prozess steuerbar sein und 3. müssen alle Einflussfaktoren bekannt sein. Im Rahmen der Transportverifizierung wird ein Verifizierungsplan und Verifizierungsbericht erstellt. Im Verifizierungsplan werden die Vorgehensweise, die Durchführung, die Verantwortlichkeiten und die Akzeptanzkriterien beschrieben. Die Festlegung von Akzeptanzkriterien legt die Punkte fest, die für eine erfolgreiche Durchführung der Verifizierung erfüllt sein müssen. Neben technischen Details erfolgt im Verifizierungsplan die Beschreibung der Touren und Lanes, die für die Verifizierung herangezogen werden. Der Verifizierungsbericht dokumentiert die Durchführung der Transportverifizierung. Der Bericht nimmt eindeutig Bezug auf den Verifizierungsplan. Der Verifizierungsbericht wird i. d. R. durch

Anhänge mit Daten der erfolgten Verifizierungstouren vervollständigt.

Fazit

Die Logistik von temperatursensitiven Arzneimitteln fordert von allen Beteiligten ein Höchstmaß an Verantwortung, denn kleinste Lücken in der Temperaturkette können hier fatale Auswirkungen haben und zur Unbrauchbarkeit der transportierten Arzneimittel führen. Dies zu verhindern ist das Ziel des vorgestellten mehrstufigen Kontrollsystems. Dieses ist selbstverständlich eingebunden in ein allumfassendes Qualitätsrisikomanagement [18]. Die Evaluierung von potenziellen Transportrisiken erfolgt z. B. im Rahmen einer Transportvalidierung.

■ **LITERATUR**

- [1] Coronalogistik in Bayern: Der Impfstoff kommt in Campingboxen mit Bierdosenhalter. Spiegel Online. <https://www.spiegel.de/wirtschaft/bayern-impfstoff-transport-in-der-campingbox-a-25df82a1-8e9a-4c71-8efa-0b9ab9df9917>
- [2] Verordnung über die Anwendung der Guten Herstellungspraxis bei der Herstellung von Arzneimitteln und Wirkstoffen und über die Anwendung der Guten fachlichen Praxis bei der Herstellung von Produkten menschlicher Herkunft (Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung – AMWHV)
- [3] Verordnung über den Großhandel und die Arzneimittelvermittlung (Arzneimittelhandelsverordnung - AM-HandelV)
- [4] Leitlinien vom 5. November 2013 für die gute Vertriebspraxis von Humanarzneimitteln (2013/C 343/01). Amtsblatt der Europäischen Union vom 23.11.2013.
- [5] WHO Good storage and distribution practices for medical Products, Mai

- 2020, Annex 7 WHO Technical Report Series No. 1025, 2020
- [6] Dr. Nicola Spiggelkötter, „GDP goes Global: Update 2020“, Pharm. Ind. 82, Nr. 10, 1283–90 (2020)
- [7] WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: thirty-seventh report. Geneva: World Health Organization; 2003: Annex 9 (WHO Technical Report Series, No. 908). <https://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18675en/s18675en.pdf>
- [8] Dr. Nicola Spiggelkötter, „Planung und Durchführung von GDP Audits“, Pharm. Ind. 82, Nr. 2, 228–237 (2020)
- [9] Dr. Nicola Spiggelkötter, „Pharmalogistiker: Anforderungen, Risiken und Chancen“ Teil 1. Pharm. Ind. 78, Nr. 1, 57–60 (2016)
- [10] Dr. Nicola Spiggelkötter, „Pharmalogistiker: Anforderungen, Risiken und Chancen“ Teil 2. Pharm. Ind. 78, Nr. 2, 208–215 (2016)
- [11] Dr. Nicola Spiggelkötter, „Kriterien für eine praxisnahe Bewertung von Thermoversandgebinden“, Pharm. Ind. 68, Nr. 9, 1112–1115 (2006)
- [12] www.ista.org.
- [13] AFNOR NF S99-700, Octobre 2007, „Emballages isothermes et emballages réfrigérants pour produits de santé. Méthode de qualification des performances thermiques“.
- [14] Hanspeter Raschle, Dr. Nicola Spiggelkötter, Rolf Glück, „DIN SPEC 91323: Klimatisierte Nutzfahrzeuge für die Distribution von Arzneimitteln (human und veterinär)“ Pharm. Ind. 78, Nr. 4, 527–532 (2016)
- [15] DIN SPEC 91323, Klimatisierte Nutzfahrzeuge für die Distribution von Arzneimitteln (human und veterinär) – Leitlinien für die Qualifizierung, 2016
- [16] Dr. Nicola Spiggelkötter, „Transportverifizierung – Transportvalidierung“, Pharm. Ind. 81, Nr. 10, 1331–1338 (2019)
- [17] Anhang 15 zum EU-Leitfaden der Guten Herstellungspraxis
- [18] Dr. Nicola Spiggelkötter, „Qualitätsrisikomanagement im GDP-Umfeld“, Pharm. Ind. 80, Nr. 2, 221–226 (2018)

Der letzte Zugriff auf alle Links erfolgte am 25.01.2021.

■ **WEITERFÜHRENDE LITERATUR**

Anlage zur Bekanntmachung des Bundesministeriums für Gesundheit zu § 2 Nummer 3 der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung vom 3. Januar 2018 (BAnz. AT 03.01.2018, S. 1–11)

Korrespondenz:

Dr. Nicola Spiggelkötter
 Knowledge & Support
 Am Stadtpark 44
 38667 Bad Harzburg (Germany)
 E-Mail: dr.spiggelkoetter@knowledge-support.info