

1.2 Transport – ein lange vernachlässigter Bereich

Der Transport war lange ein vernachlässigter Bereich, zumindest in der konsequenten Anwendung der im Arzneimittelbereich üblichen qualitätssichernden Maßnahmen. Überspitzt könnte man sagen, dass der Transport eine Qualitätslücke in der sonst lückenlosen pharmazeutischen Lieferkette (supply chain) war [4]. Die Ursache dafür ist wohl darin zu sehen, dass beim Transport Rechtssubjekte miteinander agieren, deren Beziehung meist nur durch allgemeine Rechtsvorschriften und durch kaufmännisch und versicherungsrechtlich fokussierte Vereinbarungen und Verträge geregelt ist.

So ist auf der Seite des Versenders mitunter ein „Rampendenken“ zu erkennen. Dieses geht auf die fälschliche Vorstellung zurück, dass mit der Übergabe der Ware auf der Verloaderampe auch die Verantwortung auf den Frachtführer übergeht. Dieser erhält zwar die Verfügungsgewalt über das Transportgut und unterliegt einer sog. Obhutshaftung, kann aber die spezifischen Anforderungen, die das Transportgut an die Transportbedingungen stellt, meist nicht erkennen. Es ist heute unwidersprochene Tatsache, dass der Hersteller, der die Eigenschaften seines Produkts am besten kennt, zumindest eine Mitverantwortung für den weiteren Weg bis zur Applikation am Patienten trägt und dieser in geeigneter Form nachkommen muss. So sind zahlreiche Haftungsausschlussstatbestände zu beachten, etwa bei unterlassener Ladungssicherung, nicht ausreichender oder nicht ordnungsgemäßer Verpackung, mangelnder Kennzeichnung oder fehlender Instruktion des Fahrers. Häufig reichen bei wertvollen Arzneimittelsendungen auch die Haftungshöchstgrenzen nicht aus. Für Fertigarzneimittel ist der pharmazeutische Unternehmer bereits per Gesetz (§9 Arzneimittelgesetz [AMG]) für das Inverkehrbringen verantwortlich.

Seitens des Empfängers hingegen findet man oft das „Versicherungsdenken“. Er erwartet berechtigterweise ein einwandfreies, spezifikationsgerechtes Produkt und kann bei Transportschäden die Annahme verweigern oder eine Versicherungsleistung in Anspruch nehmen. Allerdings hat auch diese Position natürlich keinen Bestand, wenn man angesichts der knapp kalkulierten Umlaufzeiten die Verzögerung bis zum Eintreffen von Ersatzware betrachtet – ganz zu schweigen von den Auswirkungen, die ein versteckter Mangel nach weiterer Bearbeitung oder Distribution haben kann. Die Beteiligten kommen nicht umhin, in einer gemeinsamen Anstrengung das Transportrisiko zu minimieren.

Diese Erkenntnis ist bei sog. kühlkettenpflichtigen Arzneistoffen nicht neu. Hier ist die Situation insoweit klar, dass zu hohe Transporttemperaturen immer und unweigerlich zu Schäden führen. Daher existieren schon seit Langem Vorkehrungen, die notwendige Kühlkette vom Lager des Herstellers bis zum Patienten einzuhalten (CCM). Dieser Spezialfall der Guten Transportpraxis wird gewissermaßen bereits praktiziert und steht deshalb nicht im Mittelpunkt dieser Monografie. Ziel ist es vielmehr, deutlich zu machen, dass auch scheinbar unempfindliche Transportgüter (viele Arzneimittel, aber auch deren Ausgangsstoffe und Zwischenprodukte) zu Schaden kommen können, wenn mehrere Risikofaktoren zusammentreffen (Tab. 1-2). Dieses Restrisiko kann in der Pharmazie jedoch nicht toleriert werden. Es versteht sich von selbst, dass die Erfahrungen aus dem Transport kühlkettenpflichtiger Arzneimittel im Sinn eines Wissenstransfers genutzt werden können und sollen.

Tab. 1-2. Gegenüberstellung extremer Szenarien.

Optimum-Szenario	Worst-Case-Szenario
Robustes Produkt	(Temperatur-)Empfindliches Produkt
Eigener Fuhrpark, Hausspedition	Unbekannte Fremdspedition
Kastenfahrzeug mit Isolierwänden (gekoffert, Thermo-LKW)	Pritschenwagen mit Plane
Exklusivladung (FTL)	Diverse Beiladungen (LTL), auch Nicht-Pharma-Erzeugnisse, mehrfache Türöffnung
Problembewusster Fahrer, dem Arbeitsanweisungen vorliegen, zu denen er unterwiesen wurde	Ungeschulter Fahrer, Verständigungsprobleme
Kurze Fahrstrecke, Direktbeförderung (Tür-zu-Tür-Transport, door-to-door)	Weite Fahrstrecke, Unterbrechungen, Umladungen (Hauptumschlagsbasen [HUB], Stauerei), Umwege
Mildes Klima	Extreme Witterungsverhältnisse, Temperaturwechsel
→ Das Transportgut wird auch ohne zusätzliche Vorkehrungen mit hoher Wahrscheinlichkeit spezifikationsgerecht beim Empfänger eintreffen!	→ Durch das Zusammentreffen widriger Umstände ist ein Transportschaden auch bei nicht kühlpflichtigen Transportgütern nicht auszuschließen!

MERKE!



Die Betrachtung von Grenzfällen macht deutlich, wie groß die Spannweite der Transportbedingungen sein kann, wenn keine besonderen Vorgaben gemacht werden. Auch Transportgüter, die zunächst keine speziellen Transportanforderungen stellen, können bei Koinzidenz widriger Bedingungen zu Schaden kommen. Die Tab. 1-2 zeigt gleichzeitig, wie viele Transportparameter betrachtet und bei Bedarf vertraglich geregelt werden müssen.

In diesem Bereich ist eine Sensibilisierung der Beteiligten für das Thema Gute Transportpraxis nach wie vor nötig, denn der Transport besteht nicht allein aus dem Anfangs- und Endpunkt des Transportwegs, den Absender und Empfänger bei Aus- und Anlieferung beurteilen können. Im Gegenteil, die längste und entscheidende Phase des Transports hinsichtlich der Einflüsse von außen entzieht sich dieser direkten Inaugenscheinnahme, und oft ist sogar das abholende/anliefernde Fahrzeug nicht dasjenige, das den Langstreckentransport durchführt. Es ist empfehlenswert, sich detaillierte Kenntnisse über die tatsächlichen Transportumstände zu verschaffen.

Möglichkeiten, solche Informationen zu erhalten, sind z. B.:

- Befragung des Disponenten der Spedition oder des Fahrers
- Begleitung eines realen Transports
- Bestückung des Transportguts mit Monitoren/Datenloggern (s. Kap. 7.1)

Nur aufgrund derartiger unvoreingenommener Informationen ist es möglich, eine Gefahrenanalyse und Risikobewertung durchzuführen (s. Kap. 6.2) und schließlich die notwendigen Vorkehrungen zu treffen.

Aus der Praxis

Neutralpellets



Abb. 1-1. Neutralpellets (sugar spheres).

Ein Beispiel für ein Transportgut, das zunächst als weitestgehend transportunempfindlich einzustufen wäre, sind Neutralpellets (sugar spheres, Abb. 1-1). Es handelt sich dabei um einen Ausgangsstoff für Retardarzneiformen. Diese winzigen Kügelchen aus Saccharose und Maisstärke, meist im Durchmesser um oder unterhalb von 1 mm, werden als Kern eingesetzt, um sie nachfolgend mit Wirkstoff und Filmbildner zu beschichten. Schließlich werden sie in Hartgelatinekapselformen abgefüllt oder zu Matrixtabletsen verpresst [5-7].

Neutralpellets können hier gewissermaßen als repräsentatives Modell für feste Arzneiformen (Granulate, Tabletten, Kapseln usw.) dienen. An ihnen wurden vom Autor vor einigen Jahren Transportschäden festgestellt, der Mechanismus aufgeklärt und präventive Maßnahmen im Sinn einer Guten Transportpraxis abgeleitet. Dieses Beispiel zieht sich zur Veranschaulichung als roter Faden durch die weiteren Kapitel dieser Publikation.

In Neutralpellets, die von Norddeutschland in die Türkei geliefert wurden, traten Agglomerate (Verklumpungen) auf. Nach Ausschluss anderer Ursachen wurden Bedingungen während des Transports, insbesondere in der Winterzeit, als verantwortlich für deren Entstehung identifiziert. Erst die Bestückung einer Lieferung mit Temperatur-Feuchte-Datenloggern machte die z.T. extremen Temperaturgradienten im Produkt deutlich, die nach Übergabe vom Lager auf das Fahrzeug bei Überquerung der Alpen, bei Mittagspausen im Sonnenschein usw. auftreten konnten.

1.3 Transport – ein Thema mit Perspektiven

Für den einzelnen Hersteller eines Erzeugnisses steht der Transport am Ende der Kette seiner Aktivitäten, nämlich dem abschließenden Transfer zum Auftraggeber oder Empfänger. Betrachtet man aber die gesamte Kette (supply chain) vom Wirkstoffhersteller bis hin zum Patienten, wird schnell deutlich, dass Transporte an zahlreichen Stellen dieser heute immer komplexeren, arbeitsteiligen Realität stehen. Auf der Herstellungsseite sind dies die Zulieferung von Wirk-, Hilfs- und Packstoffen, der Austausch von Halbfertigerzeugnissen zwischen

spezialisierten Tochterunternehmen oder Lohnherstellern sowie unzählige innerbetriebliche Transportvorgänge. Auf der Distributionsseite reicht die Spannweite von größeren Lieferungen an Großhändler, mittleren Liefermengen an (Klinik-)Apotheken bis zu Einzeltransporten durch Rettungsfahrzeuge, Boten oder den Patienten selbst bis zum Einnahmeort. Es ist nicht unberechtigt davon zu sprechen, dass der Transport die maßgebliche Schnittstelle in der globalisierten Welt der Arzneimittel ist. Im Mittelpunkt der bisherigen Diskussionen stehen primär die Transporte von Fertigarzneimitteln (Großhandel); die übrigen Bereiche, in denen Transporte in der Lieferkette stattfinden, werden wohl erst in einem zweiten Schritt in eine detaillierte Betrachtungsweise einbezogen werden.

Die Bedeutung des Transports wird dabei in Zukunft weiter zunehmen. Das Schlagwort Globalisierung ist bereits gefallen. Die traditionelle Situation, dass ein nationales Pharmaunternehmen ein Vollsortiment für den heimischen Markt produziert, gehört längst der Vergangenheit an. Multinationale Unternehmen produzieren heute an spezialisierten Standorten Medikamente für den weltweiten Absatz. Dies ist untrennbar mit weiten Transportwegen verbunden.

Die fortschreitende Spezialisierung bedingt auch, dass Einzelprozesse des Herstellvorgangs, wie z. B. die Tablettierung, Verblisterung oder Konfektionierung, von verschiedenen Tochterfirmen oder Lohnherstellern (outsourcing) durchgeführt werden. Dies bedeutet wiederum Transportvorgänge zwischen diesen Beteiligten. Besonders problematisch ist auch das Just-in-Time-Konzept, mit dem Lagerkosten reduziert werden sollen. Dies hat zur Folge, dass statt etwa eines Jahresbedarfs zunehmend Kleinmengen zur sofortigen Weiterverwendung transportiert werden. So werden aus einem Exklusivtransport oft zahlreiche kleine Teillieferungen. Auch die im Trend liegende patientenindividualisierte Medizin trägt zu einer Stückelung bei. Gleichzeitig hat der Kostendruck auf Arzneimittel besonders im Generikabereich zur Folge, dass auch beim Transport Einsparungspotenziale gesucht werden. Erschwerend kommt hinzu, dass die Verkehrsinfrastruktur dem wachsenden Transportaufkommen nicht ausreichend nachkommt und viele LKW-Transporte durch Staus, Wartezeiten oder Umwege deutlich verlängert werden. Schließlich wird auch die Transportlogistik selbst immer komplexer. Statt wünschenswerter Haus-zu-Haus-Transporte durch den ausgewählten Transporteur wird der Flächenverkehr häufig an Subunternehmer delegiert, die die eingesammelten Transporteinheiten zu zentralen HUBs oder Depots bringen, zwischen denen dann erst der Distanzverkehr stattfindet.

Zusammenfassend wird deutlich, dass das Thema Gute Transportpraxis hochaktuell und zukunftsweisend ist!

1.4 Arzneimitteltransport und kritische Infrastrukturen

Eine mengenmäßig den Bedarf deckende, qualitativ einwandfreie und pünktliche Arzneimittelversorgung ist für unsere moderne Gesellschaft fast selbstverständlich geworden. Um diese Leistung zu erbringen, bedarf es eines funktionierenden, komplexen Systems, wobei die Transportvorgänge besonders anfällig sind: Geeignete Transportmittel (Kühlfahrzeuge) müssen an funktionierenden Schnittstellen (Verladerampen) Waren übernehmen und über vorhandene, baulich einwandfreie und für den Transport freie Verkehrswege (Straßennetz) mit gesundem und ausreichend geschulten Personal transportiert werden, wofür die erforderliche Energie



Abb. 4-1. Prüfgerät für den Kantenstauchversuch nach ISO 3037.

Das Risiko, ob ein gefüllter Karton, der mit anderen Kartons zusammen auf einer Palette gestapelt ist, wirklich eingedrückt wird und die darin befindlichen Packungen beschädigt werden, hängt aber auch von der Art der Beschickung mit den Packungen und der Stapelung auf der Palette ab (Volumenausfüllung, Formbündigkeit) und kann nur an der ganzen Einheit geprüft werden. Wegen der Größe der Prüflinge handelt es sich bei den dafür entwickelten Prüfgeräten um größere Anlagen, sodass entsprechende Tests zuweilen nur von spezialisierten Instituten ausgeführt werden können. So existiert z. B. ein System zur Prüfung ganzer Ladeeinheiten unter horizontaler Schockeinwirkung (HITS), wie sie z. B. beim Ankuppeln von Anhängern oder Waggons oder bei Bremsvorgängen auftreten können.

4.2.1 Thermische Isolation

Wegen ihrer großen Bedeutung sollen an dieser Stelle die thermischen Eigenschaften von Packmitteln näher behandelt werden. Sekundärpackmittel haben eine passive Funktion für die thermische Dämmung infolge ihrer isolierenden Eigenschaften.

Auch wenn ein Packmittel das Packgut umschließt, nimmt das Innere der Verpackung und das darin transportierte Arzneimittel irgendwann die Außentemperatur an. Die Geschwindigkeit, mit der dies geschieht, hängt aber von verschiedenen Faktoren ab:

- Fläche der Packung
- Dicke der Packmittelschicht
- Temperaturdifferenz
- Wärmeleitfähigkeit des Packmittels

Die Wärmeleitfähigkeit ist eine Stoffkonstante und somit ein Spezifikationswert für Packstoffe. Sie beschreibt die Fähigkeit des Packstoffs, Wärme durchzuleiten.

Infobox

Der Wärmeleitfähigkeitskoeffizient

Der Wärmestrom Q pro Zeiteinheit, auch als Q „Punkt“ bezeichnet (Einheit Watt, W) ist die Wärmemenge (in Wattsekunden, W·s), die pro Zeiteinheit (in Sekunden, s) durch einen Stoff hindurchgeleitet wird. Er ist proportional zur Fläche A (Einheit Quadratmeter, m²) und zur Temperaturdifferenz ΔT (in Kelvin, K) sowie umgekehrt proportional zur Länge des Weges l durch das Material (in Metern, m). Der Proportionalitäts- oder Korrelationsfaktor in dieser Gleichung ist der Wärmeleitfähigkeitskoeffizient λ (in der Einheit Watt pro Meter und Kelvin, W/m·K). Er eignet sich sehr gut zum Vergleich verschiedener Materialien und Packstoffe.

$$\dot{Q} = \lambda \cdot \frac{A}{l} \cdot \Delta T$$

Die höchsten Wärmeleitfähigkeitskoeffizienten weisen unter den Packstoffen Metalle auf (z. B. Aluminium: 236 W/m·K); Glas (0,8 W/m·K) und Holz (0,2 W/m·K) liegen im mittleren Bereich. Die niedrigsten Werte werden von Luft (0,03 W/m·K) und Vakuum (theoretisch 0 W/m·K) erreicht. Das erklärt die guten Isolationseigenschaften von Wellpappe und geschäumten Kunststoffen (z. B. Styropor: 0,05 W/m·K), die luftgefüllte Poren bzw. Kanäle enthalten – sowie insbesondere von Vakuumisoliationspaneelen, die teilvakuierte Volumina besitzen (0,005 W/m·K).

Für den effektiven Wärmedurchgang bzw. umgekehrt die Dämmung eines Packmittels spielen jedoch noch weitere Faktoren eine Rolle. Neben der Wärmeleitung sind dies v. a. die Konvektion an den Grenzflächen sowie die Wärmestrahlung. Charakterisiert wird die Summe dieser Parameter durch den U-Wert, der im Bauwesen gebräuchlich ist und nach einem genormten Verfahren bestimmt werden kann [96].

Mithilfe der genannten Kenngrößen lassen sich geeignete Materialien auswählen und untereinander vergleichen. Mithilfe einfacher Rechenprogramme oder sog. Nomogramme kann dann je nach gewünschten Isoliereigenschaften die dafür erforderliche Materialstärke ausgewählt werden.

Infobox

Was ist ein Nomogramm?

Im Grunde stammen Nomogramme aus der Zeit vor der allgemeinen Verfügbarkeit elektronischer Taschenrechner und PC-basierter Rechenprogramme. Wegen ihrer einfachen Handhabbarkeit haben sie aber weiterhin ihre Berechtigung und werden vielfältig genutzt. Es handelt sich dabei um Tafeln mit verschiedenen, voreingezeichneten Skalen. Mithilfe nur eines Lineals werden verschiedene Punkte auf diesen Linien miteinander verbunden, die sich aus bekannten Größen ergeben. Dadurch ergeben sich dann Schnittpunkte mit den anderen Skalen, an denen sich eine gesuchte Größe ablesen lässt (Abb. 4-2).

Forts. nächste Seite