

Gute Transportpraxis

in der pharmazeutischen Industrie

Detlef Werner



EDITIO CANTOR VERLAG

Gute Transportpraxis

in der pharmazeutischen Industrie

Detlef Werner

Nur für den privaten oder firmeninternen Gebrauch / For private or internal corporate use only



ECV Editio Cantor Verlag Aulendorf

Inhalt

Geleitwort	7
Vorwort	9
1 Einführung	11
1.1 Transport – das größte Risiko für die Qualität eines Arzneimittels	12
1.2 Transport – ein lange vernachlässigter Bereich	14
1.3 Transport – ein Thema mit Perspektiven	16
1.4 Arzneimitteltransport und kritische Infrastrukturen	17
1.5 Gute Transportpraxis – wo stehen wir heute?	18
2 Definition und Abgrenzung	20
2.1 Logistik und Supply Chain	20
2.2 GxP-Philosophie	22
2.3 Gute Transportpraxis	22
2.4 Lagerung und Transport – zwei Welten treffen aufeinander	23
2.5 Gesetzliche Anforderungen und Regelwerke	27
2.6 Cold-Chain-Management	31
3 Gute Transportpraxis im Lebenszyklus eines Arzneimittels	34
3.1 Interdisziplinärer Ansatz	35
3.2 Arzneimittelentwicklung (Galenik)	35
3.3 Arzneimittelanalytik	37
3.4 Stabilitätsprüfung	42
3.5 Arzneimittelherstellung	46
4 Verpackung	47
4.1 Primärverpackung	48
4.1.1 Werkstoffe für Primärverpackungen	48
4.1.2 „Alleskönner“ Folien	49
4.1.3 Einflüsse der Verpackung auf das Füllgut	51
4.2 Sekundärverpackung	52
4.2.1 Thermische Isolation	54
4.2.2 Fälschungssicherheit	58
4.3 Lagerverpackung	59
4.3.1 Paletten	59
4.3.2 Originalitätsverschluss	60

4.4	Transportverpackung	61
4.4.1	Passive Temperierung	61
4.4.2	Trockenmittel	66
4.4.3	Kennzeichnung und Handhabungsmarkierung	68
4.4.4	Versandgebände	71
4.4.5	Aktive Temperierung	72
4.4.6	Transportsimulation	75
5	Disposition und Kommissionierung	78
5.1	Auftragsdisposition	78
5.2	Kommissionierung	79
6	Der Transport	89
6.1	Interne Verantwortlichkeit	90
6.2	Gefahrenanalyse und Risikobewertung	91
6.3	Rechtsverhältnisse der Transportbeteiligten	96
6.3.1	Transportvertrag und Transportanweisung	97
6.3.2	Transportversicherung	99
6.4	Auswahl des Frachtführers und seiner Transportmittel	100
6.4.1	Qualifizierung und Validierung	101
6.4.2	Lieferantenbewertung (supplier assessment)	105
6.4.3	Hygienische Anforderungen	109
6.4.4	Schulung der beteiligten Mitarbeiter	111
6.5	Besonderheiten einzelner Transportmittel	113
6.5.1	Straßentransport mit LKW und Kleinlieferfahrzeugen	113
6.5.2	Schienenverkehr	116
6.5.3	Schiffsfracht im Container	116
6.5.4	Luftfracht (Air Cargo)	118
6.5.5	Andere Transportformen	122
6.6	Ladungssicherung	123
7	Transportdokumentation	127
7.1	Indikatoren, Monitore und Datenlogger	128
7.1.1	Sensoren	136
7.1.2	Wartung und Kalibrierung	138
7.2	Transportschäden und deren Abwicklung	139
7.2.1	GMP-gerechte Reaktion auf Abweichungen	139
7.2.2	Transportschadensrecht	141
8	Fazit	142
	Literatur	144
	Abbildungsnachweis	153
	Abkürzungen	154
	Der Autor	158
	Sachverzeichnis	159

Geleitwort

Als ich die Anfrage bekam, ein Geleitwort für das neue Buch von Dr. Detlef Werner zu schreiben, habe ich spontan zugesagt. Das hat zwei gute Gründe.

Zum Ersten die Bedeutung und Aktualität des Themas. An Arzneimittel werden heute höchste Anforderungen gestellt. Seit dem Jahr 1961 existiert das Arzneimittelgesetz (AMG) in Deutschland. 1978 führte der Contergan-Fall zu einer Neufassung des AMG, das seither stetig erweitert wurde. In den vergangenen Jahren kamen zunächst die Herstellung und jetzt aktuell die Distribution von Arzneimitteln in den Fokus der Betrachtung. Über Durchführungsverordnungen und Guidelines müssen alle an der Distribution beteiligten Parteien strenge Vorgaben erfüllen.

Im März 2013 hat die EU-Kommission die revidierten Anforderungen an die Good Distribution Practices (GDP) publiziert. Im November des gleichen Jahres erfolgte eine Korrektur von Detailvorgaben. Seither gibt es umfangreiche Diskussionen darüber, wie die GDP-Anforderungen in die Praxis umzusetzen sind. Die neuen Anforderungen gehen weit über die der ersten GDP-Guideline aus dem Jahre 1994 hinaus. Ein wesentlicher Aspekt im Rahmen der GDP-Anforderungen betrifft den Transport. Damit wurde ein ganz wesentliches Risiko, das die Arzneimittelqualität beeinträchtigen kann, erstmals umfassend durch eine regulatorische Vorgabe behandelt. Das vorliegende Buch liefert nun konkrete Anleitungen zur Umsetzung in die Praxis, die man von regulatorischen Vorgaben nicht erwarten kann.

Der zweite Grund für meine spontane Zusage war, dass ich die Expertise von Herr Dr. Werner kenne und sehr schätze. Als Geschäftsführer des größten Weiterbildungsanbieters für GMP-/GDP-Konferenzen in Europa ist es mir ein Anliegen, dass die führenden Experten der verschiedenen Fachbereiche anlässlich unserer Fachtagungen Vorträge halten. Bereits in den 1990er-Jahren sind wir auf Herrn Dr. Werner aufmerksam geworden: Mit der Publikation „GTP: Good Transportation Practice“ hat er im Jahre 1994 als einer der ersten den kritischen Bereich des Transportes von Arzneimitteln betrachtet. Schon damals erkannte er, dass der Transport von Arzneimitteln als kritisches Element zur Sicherstellung der Arzneimittelqualität nicht die Aufmerksamkeit erhält, die dringend erforderlich ist. So schrieb er 1994: *„Herstellungs- und Prüfanweisungen überlassen keinen Schritt dem Zufall und eine umfangreiche Dokumentation protokolliert den gesamten Weg jeder Charge. Umso unverständlicher erscheint es daher, wenn mit der Übergabe eines Zwischen- oder Fertigproduktes an einen Spediteur dieses hohe Verantwortungsniveau plötzlich gänzlich verlassen wird.“* Mit seiner ersten Publikation legte er somit den Grundstein, um Wege und Methoden zu beschreiben, die zur Qualitätssicherung des Arzneimitteltransportes erforderlich sind. Man kann also fast sagen, dass Herr Dr. Werner der „Erfinder“ der Good Transportation Practice (GTP) – zumindest im deutschsprachigen Raum – ist. Seit 1999 bringt Herr Dr. Werner bei Fachtagungen für unser Haus regelmäßig seine Expertise ein.

Als promovierter Pharmazeut mit langjähriger Erfahrung in der pharmazeutischen Industrie kann er die komplexen Auswirkungen, z. B. von Schwankungen der Temperatur, der Luftfeuchte, für die verschiedenen Arzneiformen bewerten. Das ist die Voraussetzung für die Ausarbeitung von Empfehlungen, die Dienstleister, wie z. B. Spediteure und Arzneimittelhersteller, umsetzen sollten. Moderne Aspekte der pharmazeutischen Qualitätssicherung, u. a. die Supplier Qualification oder das Risk Assessment werden hier in der konkreten Anwendung für den Arzneimitteltransport betrachtet, ebenso werden Anleitungen für Spediteure, um Transporte nach GTP durchzuführen, präsentiert.

Das Buch verbindet auch zwei wichtige Eigenschaften, die für die Fachliteratur zwar wünschenswert sind, aber leider nicht immer zusammen kommen. Da ist zum einen die umfassende fachliche Ausarbeitung, die alle relevanten Bereiche des Transportes umfasst und zum anderen die klare Sprache mit Erläuterungen, Tipps (in Form von „Infoboxen“) und Praxisbeispielen, durch die das Buch so empfehlenswert wird.

Die praxisgerechte Umsetzung der GTP steht immer im Mittelpunkt. Pharmazeuten und Nicht-Pharmazeuten finden sich gleichermaßen zurecht.

Heidelberg, im Sommer 2015

Oliver Schmidt, Geschäftsführer
Concept Heidelberg GmbH

Vorwort

Die Pharmaindustrie ist eine besonders anspruchsvolle Branche [1]. Sie produziert Arzneimittel, die an Patienten verabreicht werden, also an Personen, die bereits durch Krankheit geschwächt und daher besonders empfindlich sind. Aus diesem Grund werden sehr hohe Anforderungen an die Qualität der hergestellten Arzneimittel gestellt. Schon bei Entwicklung und Herstellung, aber auch beim Transport darf nichts dem Zufall überlassen bleiben.

Die Transportbranche weist ebenfalls ihre Eigenheiten auf. Sie ist auf ihr Dienstleistungsangebot und auf die damit verbundenen Herausforderungen spezialisiert.

Beim Arzneimitteltransport müssen beide zusammenarbeiten. Das erfordert zunächst Kenntnis des jeweils anderen Fachgebiets und Verständnis für die damit verbundenen Anforderungen. Die Lösung von Transportproblemen können die Beteiligten nämlich nur in gemeinsamer Anstrengung finden. Damit diese nicht aneinander vorbeireden, sondern eine gemeinsame Sprache sprechen, will dieses Buch eine Grundlage schaffen. Die aus verschiedenen Teilgebieten stammenden Akteure, vom Wissenschaftler in der Entwicklung bis zum LKW-Fahrer, sind z. T. so hoch spezialisiert, dass sie zuweilen den Blick für das Ganze verloren haben oder wenig Verständnis für die Besonderheiten der anderen Aufgabengebiete aufbringen.

So entwickelte sich in den letzten Jahren die Pharmalogistik, die sich ganz auf die besonderen Bedürfnisse der Arzneimittelindustrie und des Pharmagroßhandels eingestellt hat. Sie bietet Dienstleistungen in den Bereichen des Speditionswesens, des Transports, der Lagerhaltung und der Distribution, die zusätzlich zu den branchenüblichen Verfahrensweisen die Anforderungen des pharmazeutischen Kunden erfüllen will.

In diesem Sinn liegt der Schwerpunkt der vorliegenden Veröffentlichung darin, möglichst alle Aspekte und Sichtweisen anzusprechen. Das Verständnis der Zusammenhänge hat dabei Vorrang vor Detailtiefe im Einzelnen. Manche Teilgebiete, wie z. B. die Stabilitätsprüfung, die Verpackungswissenschaft oder das Transportrecht, können und sollen hier trotz ihrer Bedeutung für die Gute Transportpraxis nicht erschöpfend behandelt werden. Dafür gibt es ausgezeichnete Spezialwerke, auf die im Literaturverzeichnis verwiesen wird. Im Fokus steht vielmehr das koordinierte und integrierte Zusammenwirken dieser unterschiedlichen Disziplinen, die Darstellung der daraus resultierenden Synergieeffekte und der Wissenstransfer zwischen den Fachgebieten, die alle mitunter ohne Querverbindungen nebeneinander existieren – zusammengefasst also das Erkennen großer Zusammenhänge, statt sich in Einzelfragen zu verlieren, das Problem ganzheitlich anzugehen, statt an einzelnen Symptomen „herumzukurieren“.

Das Grundlagenwissen eines so wichtigen und aktuellen Fachgebiets wie der Guten Transportpraxis darf nicht auf zahlreiche und mitunter schwer zugängliche Einzelpublikationen verteilt bleiben, sondern erfordert eine Monografie, die das Gesamtgebiet in all seinen Facetten übersichtlich gegliedert darstellt. Ob dies in einer ersten Auflage schon gelungen ist, kann nur der Leser beurteilen. Kritik und Anregungen, die ggf. in einer zweiten, verbesserten Auflage einfließen können, sind willkommen und an den Autor zu richten.

Für die kritische Durchsicht des Manuskripts danke ich meinem ehemaligen Mitdoktoranden Dr. Peter Kreuzmann von der Firma Pfannenschmidt in Hamburg, meinem langjährigen Mitstreiter auf Seminaren der Firma Concept Heidelberg und Inhaber der Beratungsfirma gmPlan, Herrn Karl Metzger, sowie insbesondere Herrn Jörg Welter von der benachbarten Firma Nordmark Pharma für die zahlreichen Hinweise, die ich gern berücksichtigt habe.

Mein besonderer Dank gilt auch den Mitarbeiterinnen des Verlags für die stets unkomplizierte Zusammenarbeit und das sachkundige Lektorat des Manuskripts.

Hinweis: Inhalte aus meiner Vortragstätigkeit, u. a. für Concept Heidelberg, sind in dieses Werk miteingeflossen.

Tornesch, im Sommer 2015

Dr. Detlef Werner

1 Einführung

Die Gute Transportpraxis ist zurzeit (wieder) ein sehr aktuelles Thema in der Arzneimittelbranche. Die Impulse kommen wie so oft vonseiten des Gesetzgebers und nicht staatlicher Fachorganisationen. Neue Leitlinien (aktuell die EU-Leitlinien für die Gute Vertriebspraxis von Humanarzneimitteln, im Folgenden als EU-GDP-Leitlinien bezeichnet, englisch „Good Distribution Practice“) setzen Standards, die es zu erfüllen gilt. Dabei ist es gar nicht die geübte Praxis, die wirklich unangemessen wäre und einer grundlegenden Verbesserung bedarf, denn es wurden und werden doch täglich Arzneimitteltransporte abgewickelt, die nicht zu beanstanden sind. Vielmehr sind es formale Forderungen, die zusätzlich gestellt werden, insbesondere an ein Qualitätssicherungssystem, das nichts dem Zufall überlässt und alle Aktivitäten nachvollziehbar dokumentiert wissen will. Vielleicht lässt sich dadurch der letzte Rest an Transporten, die mitunter zu Transportschäden, Reklamationen und Versicherungsfällen führen, noch verbessern. Bei Arzneimitteltransporten, die oft einen hohen Warenwert repräsentieren oder deren Ausfall fatale Folgen haben kann, wäre dies auf jeden Fall anzustreben.

Die den Transport betreffenden Regelungen der EU-GDP-Leitlinien werden in diesem Buch in der systematischen Reihenfolge der Einzelthemen zitiert, ausführlich hinsichtlich ihrer Tragweite für die Betroffenen kommentiert und, wo aus der Sicht des Autors erforderlich, kritisch hinterfragt.

Denjenigen Beteiligten, die bereits jetzt den Gute-Herstellungspraxis(GMP)-Regularien unterliegen (Hersteller, Händler, Kliniken), sind die Neuerungen weitestgehend vertraut und die Implementierungsschritte ohne größere Anstrengungen möglich. Aber im Bereich des Transports gibt es Akteure, namentlich das Speditionsgewerbe, für die diese „GxP-Welt“ der Pharmazie noch relativ fremd ist. Natürlich gibt es schon seit längerem hochspezialisierte Transportdienstleister für die Pharmabranche, die alle Anforderungen längst erfüllen und neue Vorschriften nicht zu fürchten brauchen. Allerdings ist auch für sie die Umsetzung mitunter mit hohen Zusatzkosten verbunden. Betrachtet man aber nicht nur den Transport von Fertigarzneimitteln, sondern alle Transportvorgänge in der Lieferkette von den Rohstoffherstellern bis zum Patienten, so wird ein Wissensbedarf an vielen Stellen offensichtlich. Allerdings wird auch in der Pharmabranche, die in vielen Teilbereichen ihrer Aktivitäten mit GMP-Regularien vertraut sind, der Transport mitunter als weniger relevanter Aspekt angesehen und die Bedeutung für die Arzneimittelqualität weit unterschätzt. All diese Beteiligten, die noch relativ ratlos vor der Übertragung der GMP-Philosophie auf den Bereich des Arzneimitteltransports stehen, gilt es, mit ins Boot zu holen und behutsam an die neuen Vorschriften heranzuführen.

Dieses Buch ist zweifellos aus der Sicht des Auftraggebers einer Transportdienstleistung (wenn auch vor dem Hintergrund der Zulieferbranche) geschrieben. Mitunter kann der Leser den Eindruck haben, als würde nur Kritik an den Frachtführern geäußert und Forderungen an

diese gestellt. Dies ist nicht beabsichtigt. Der Autor muss natürlich Defizite klar benennen und diese sind nun einmal vorwiegend noch in der Speditions- und Transportbranche mit ihren systemimmanenten Herausforderungen zu finden. Es ist aber sein ausgesprochenes Ziel, durch praxisingerechte Darstellung gerade dem Transportgewerbe die Wünsche und Forderungen seiner Kunden und des Gesetzgebers transparent und verständlich zu machen. Dass bei aller Umsetzungseuphorie die wissenschaftlich-technischen Aspekte gegenüber den formalen Anstrengungen am grünen Tisch nicht zu kurz kommen, sondern stets eng miteinander verzahnt verstanden werden, ist zentrales Anliegen dieser Monografie.

1.1 Transport – das größte Risiko für die Qualität eines Arzneimittels

Während der Arzneimittelherstellung wird nichts dem Zufall überlassen. Alle Herstellungsschritte sind detailliert in Form erprobter Standardarbeitsanweisungen (SOP) vorgegeben, die eingesetzten Wirk- und Hilfsstoffe (API und excipients) werden erst nach Prüfung freigegeben, die Umgebungsbedingungen sind kontrolliert, die Maschinen qualifiziert und die Verfahren validiert. Der Ablauf wird lückenlos durch Inprozesskontrollen (IPC) und Monitoring überwacht und minutiös dokumentiert (report). Änderungen werden erst nach einem sorgfältigen Verfahren (change control) implementiert. Jegliche Abweichungen (deviation) werden registriert, hinsichtlich ihrer möglichen Auswirkungen bewertet (impact analysis) und führen meist zu Korrektur- und Vorbeugemaßnahmen (CAPA). In diesem kontinuierlichen Verbesserungsprozess sind die Herstellungsabläufe nahezu perfektioniert. Dies ist selbstverständlich in der pharmazeutischen Industrie und die angeführten englischen Bezeichnungen verweisen darauf, dass es sich um internationale Standards handelt.

Ganz anders sieht es aber während des Transports aus: Die möglichen Einwirkungen auf das Transportgut sind vielfältig und schwerwiegend. Ihr Eintreten ist nicht immer vorhersehbar und in vielen Fällen nicht kontrollierbar. Hinzu kommt, dass der Transport nicht im eigenen (firmeninternen) Einflussbereich stattfindet und Akteure beteiligt sind, auf die nur indirekt im Rahmen vertraglicher Beziehungen Einfluss genommen werden kann. Die nachfolgende Tab. 1-1 gibt eine strukturierte Übersicht über die vielfältigen Einwirkungsarten auf das Transportgut während eines Transportvorgangs.

Tab. 1-1. Übersicht über schädliche Einwirkungen auf das Transportgut während des Transports.

Kategorie	Beispiele
Mechanisch	Stoß (Verrutschen, Umkippen), Druck, Unterdruck, Vibration, Beschädigung (z. B. durch Gabelstaplerzinken)
Klimatisch	Wärme, Kälte (Einfrieren), Licht, Luftfeuchte
Chemisch	(Regen-)Wasser, Wasserdampf, Staub, Abgase, Fremdgerüche, Kreuzkontamination durch Begleitladung
Biologisch	Schädlingsbefall, Begasung, mikrobielle Kontamination
Kriminell	Vorsätzliche Manipulation, Diebstahl, Erpressung

2 Definition und Abgrenzung

2.1 Logistik und Supply Chain

Der Transport ist Teil der Logistik eines Wirtschafts- bzw. Unternehmensbereichs, der sich mit dem Material- und dem dazugehörigen Informationsfluss zwischen einem Unternehmen und seinen Lieferanten (Beschaffungslogistik), innerhalb eines Unternehmens (Produktionslogistik) und zwischen dem Unternehmen und seinen Kunden (Distributionslogistik) befasst [12]. Der Transport ist ein essenzielles Element der Logistik und die Gute Transportpraxis umfasst alle genannten Transportbereiche – nicht nur die Distribution des Endprodukts. Mit der für die Logistik ebenso wichtigen Lagerung ist der Transport eng verzahnt, hat sich aber zu einem eigenständigen Bereich entwickelt und lässt sich nicht mit den Instrumenten der Lagerwissenschaft umschreiben, etwa als „mobile Form der Lagerung“.

Betrachtet man nicht nur die Aktivitäten eines einzelnen Unternehmens, sondern den Weg von den Primärrohstoffen (mineralische und landwirtschaftliche Erzeugnisse und daraus hergestellte chemische, pflanzliche und tierische Stoffe) zu den Endprodukten für den Konsumenten, so sind in einer immer komplexer werdenden Versorgungskette (supply chain) zumeist mehrere Transport-, Handhabungs- und Lagervorgänge miteinander verbunden. Der Wechsel zwischen diesen außer- und innerbetrieblichen Systemen wird als (Waren-)Umschlag bezeichnet [12].

Dies gilt ebenso für die pharmazeutische Lieferkette, wobei die Disziplin der Pharma-Supply-Chain konkreter die Einzelbereiche definiert, wie z. B. API-Herstellung, Verpackungsmittelproduktion und deren Zulieferung (Upstream-Logistik), die Herstellung der Arzneiform (bulk production, contract manufacturing) und deren innerbetrieblicher Transport sowie schließlich die Verpackung zum Fertigarzneimittel und dessen Distribution [13]. Gerade die letzten Transportvorgänge (Downstream-Logistik) bis zum Patienten entziehen sich noch weitgehend einer detaillierten Kontrolle:

- Apotheke – Wohnung des Patienten
- Krankenhausapotheke – Station [14]
- Rettungsdienst – Notfallpatient [15]

Hier ist festzustellen, dass oft zwar die Aufbewahrung von Arzneimitteln, z.B. in Apotheken, auf den Stationen eines Krankenhauses oder in Notfalldepots, gut geregelt ist (Apothekenbetriebsordnung, GCP oder spezifische Arbeitsanweisungen der Rettungsdienste), aber die weitere Verbringung, eben der Transport, zumeist ausgeklammert bleibt.

Aus der Praxis

Arzneimittel im Rettungsdienst

Bei Betrachtung der gesamten Lieferkette endet die Gute Transportpraxis erst bei der Applikation des Arzneimittels am Patienten. Gerade diese letzten Transportvorgänge können problematisch sein und entziehen sich meist gänzlich der Kontrolle des Herstellers. Die auf Rettungsfahrzeugen mitgeführten Arzneimittelkoffer (z. B. der sog. Ulmer-Koffer), die neben Medizinprodukten auch Notfallmedikamente enthalten, sind extremen Beanspruchungen ausgesetzt. Die möglichen Temperaturen liegen zwischen -20°C und $+60^{\circ}\text{C}$ [16]. Erschwerend kommt hinzu, dass die Verfallsdaten nach Vereinzeln selten mitgeführt werden.

Lösungsmöglichkeiten in der Diskussion sind:

- Beschränkung der im Notfallkoffer mitgeführten Medikamente auf ein Standardsortiment und die für den einzelnen Einsatz notwendige Menge
- Schaffung einer kontrollierten Aufbewahrungsmöglichkeit im Rettungsfahrzeug, wobei zumindest Temperaturextreme vermieden werden müssen
- Vorzeitige Aussonderung eines Medikaments nach einer vordefinierten Anzahl von Einsätzen oder einer vorgegebenen Temperaturbelastung (Mitführung von Monitoren)

Der Transport selbst ist Gegenstand der Verkehrswirtschaft [17]. Hier werden zunächst die korrekten Begriffe dieses Fachgebiets für die weitere Verwendung vorgestellt:

Verkehr ist als der Prozess der Ortsveränderung von Gütern (sowie von Personen und Informationen) einschließlich der Nebenprozesse wie Umschlag, Zwischenlagerung, Kommissionierung, Transportverpackung, Versicherung, Finanzierung, Kommunikation usw. definiert.

Die *Durchführung eines Transports* erfolgt durch Verkehrsmedien (Land, Wasser, Luft) auf Verkehrswegen (Straße, Schiene, Schifffahrtswege, Flugrouten) mittels Verkehrsträgern (Straßenverkehr, Bahnverkehr, Luftverkehr, Schifffahrt), wobei man sich bestimmter Verkehrsmittel (LKW, Güterwaggon, Containerschiff, Frachtflugzeug) bedient. Dabei können auch mehrere (gebrochener Verkehr) oder verschiedene (multimodaler Verkehr) Verkehrsmittel miteinander verkettet sein.

Eine unabdingbare Voraussetzung ist eine kapazitätsmäßig ausreichende, flächendeckende und zugängliche *Verkehrsinfrastruktur* mit entsprechenden Knotenpunkten zum Umschlag.

Das *Transportgut* (z. B. Stückgut) wird für den Transport auf *Ladungsträger* (z. B. Paletten) zusammengestellt. Mittels *Lademittel* (z. B. Gabelstapler) wird daraus die *Transporteinheit* (z. B. Container) beladen, die dann schließlich in das Transportmittel (z. B. Containerschiff) verladen wird.

Der Transport selbst wird schließlich vom *Spediteur* organisiert und vom *Frachtführer* ausgeführt, wobei diese identisch sein können.

3 Gute Transportpraxis im Lebenszyklus eines Arzneimittels

Ein zentrales Anliegen dieses Buches ist es, die Gute Transportpraxis nicht auf den Transport selbst zu beschränken, sondern im gesamten Lebenszyklus eines Arzneimittels einzubringen. Paradoxerweise ist die Gute Transportpraxis erst dann wirklich „gut“, wenn es von der galenischen Arzneiformentwicklung über die Herstellung und Prüfung bis zur Verpackung gelingt, das neue Arzneimittel so robust gegenüber den möglichen Einwirkungen beim Transport zu machen, dass der Transport selbst zu einem unkritischen Prozess wird.

Es ist eigentlich naheliegend, möglichen Problemen während des Transports schon im eigenen Einflussbereich vorzubeugen, nämlich bei den Entwicklungs- und Herstellungsprozessen im Unternehmen selbst. Indem eine ausreichende Robustheit des Arzneimittels angestrebt wird, versucht man, besondere Anforderungen dort zu vermeiden, wo die Einflussnahme wesentlich schwieriger ist, nämlich bei Transport und Zwischenlagerung durch verschiedene Dritte bis zur Applikation am Patienten.

Die (v. a. thermische) Stabilität ist zunächst vom Wirkstoff selbst vorgegeben. Dessen Identität steht nicht zur Disposition. Seine Stabilität zu verbessern, ist schon immer ein wichtiges Entwicklungsziel gewesen. Die vielfältigen Möglichkeiten können hier nicht annähernd vollständig genannt werden, jedoch seien einige Beispiele aufgeführt:

- Synthese einer Prodrug (eine Verbindung, die erst nach Verabreichung im Körper zum eigentlichen Wirkstoff metabolisiert wird)
- Salzbildung (viele Wirkstoffe sind Säuren oder Basen, die in [stabileren] Salze umgewandelt werden können)
- Sprühtrocknung und Entwicklung einer festen Darreichungsform anstelle einer Lösung
- Einstellung eines optimalen pH-Wertes
- Zugabe von Additiven, die eine Schutzfunktion haben (Antioxidantien, Konservierungsmittel)

Im Vordergrund steht dabei das Ziel einer ausreichenden Verwendbarkeitsdauer unter Lagerbedingungen. Schon hier sollten auch die besonderen Umstände der davon abweichenden Transportbedingungen berücksichtigt werden. Natürlich gelingt eine ausreichende Stabilisierung nicht in allen Fällen. Es werden zahlreiche Produkte verbleiben, die besondere Anforderungen an den Transport stellen, aber für jeden Einzelfall, der später anstelle eines Spezialtransports nur einen Standardversand erfordert, lohnen sich die im Folgenden beschriebenen Anstrengungen.

3.1 Interdisziplinärer Ansatz

Um die angedeutete Leistung zu erbringen, also die Gute Transportpraxis umfassend und schon mit der Forschung und Entwicklung beginnend in das Unternehmen einzuführen, bedarf es umfassender Kenntnisse aus verschiedenen Arbeitsbereichen. Für diese interdisziplinäre Aufgabe sind weniger Spezialisten, denn Generalisten gefragt, die mit unterschiedlichen Ansprechpartnern wie einem pharmazeutischen Technologen, chemischen Analytiker, Stabilitätsphysiker und klinischen Mediziner ebenso zusammenarbeiten können wie mit Disponenten, Lageristen, Spediteuren und Fahrern. Die verschiedenen Akteure müssen mit dem Ziel einer gemeinsamen Problemlösung zusammengebracht werden. Dies beschränkt sich nicht nur auf Mitarbeiter im eigenen Haus, sondern eben auch die externen Partner vom Transportdienstleister bis zum Kunden. Grundlegendes Wissen und Denkweisen aus allen Teilbereichen sowie Teamfähigkeit und Koordinationstalent sind gefragt. Dies ist eine große Herausforderung für alle Beteiligten, der besondere Beachtung geschenkt werden sollte.

3.2 Arzneimittelentwicklung (Galenik)

Bei der galenischen Entwicklung eines neuen Arzneimittels ist der Wirkstoff vorgegeben. Es ist Aufgabe der Galenik, eine geeignete Arzneiform dafür zu finden. Dabei ist schon immer eine Reihe unterschiedlichster Anforderungen zu erfüllen: So muss der Wirkstoff aus biopharmazeutischen Gründen das gewünschte Freisetzungsprofil aufweisen, der Anwender fordert ein attraktives Aussehen, der Arzt eine bequeme Applikationsform für eine möglichst hohe Compliance seines Patienten und die Geschäftsführung möchte die Kosten in vernünftigen Grenzen halten. Natürlich ist auch die Stabilität über eine möglichst lange Umschlagzeit stets ein wichtiges Ziel. Dabei steht aber bisher die Langzeitstabilität unter Lagerbedingungen im Vordergrund. Die Stabilität oder besser Resistenz gegenüber Einflüssen, wie sie bei Transportvorgängen auftreten können, wird bisher kaum berücksichtigt.

Die Möglichkeiten sind vielfältig und die dafür erforderlichen Kenntnisse von Stoffeigenschaften und Reaktionsmechanismen reichen tief in die physikalische Pharmazie [56] hinein. Im Rahmen dieses Buches können nur einige wenige Beispiele die Bandbreite skizzieren.

Ein Beispiel für die vielfältigen Möglichkeiten einer Einflussnahme durch pharmazeutisch-technologische Maßnahmen ist der Einsatz von Fetten, die u. a. für Suppositorien (Zäpfchen) als Hilfsstoff verwendet werden [57]. Entwicklungsziel ist in diesem Fall, dass die Arzneiform bei Raumtemperatur fest und formstabil ist, bei der Applikation aber bereits oberflächlich schmilzt und dadurch das Einführen erleichtert und schließlich im Darm bei Körpertemperatur komplett schmilzt, um den Wirkstoff freizusetzen. Bei hohen Lager- und Transporttemperaturen schmilzt die Arzneiform aber schon im Primärpackmittel, verformt sich und kann in diesem Zustand nicht angewendet werden. Um ein solches Produkt „tropenfest“ zu machen, werden verschiedene Lösungswege beschritten. So kann ein Fett mit einem höheren, aber noch geringfügig unterhalb der Körpertemperatur liegenden Schmelzpunkt ausgewählt werden. Die Optimierung erfolgt durch Bestimmung des Schmelzpunkts mit Schmelzpunktmessgeräten. Auch alternative Rezepturen sind möglich, bei denen die Freigabe im Enddarm z.B. nicht durch Schmelzen, sondern durch Zerfallen infolge des Kontakts mit Darmflüssigkeit erfolgt.

4 Verpackung

Der Verpackung kommt im Rahmen der präventiv ausgerichteten Guten Transportpraxis eine zentrale Rolle zu. Für fast alle vorgestellten negativen Einflüsse auf das Transportgut gibt es auch eine passende Verpackungslösung [73]. Die Verpackung hat aber auch eine Reihe weiterer Funktionen zu erfüllen [74] und mitunter kommt es zu Konflikten mit anderen Zielen. Die Logistikpartner stellen unterschiedliche Anforderungen an die Verpackung, wie z.B. die Attraktivität, Handhabbarkeit oder die Reduzierung von Verpackungsabfällen. Nicht zu vergessen ist auch, dass Verpackung einen nicht unerheblichen Kostenfaktor darstellt. Je nach spezieller Situation kann daher zur Verhütung eines Transportschadens entweder eine Verpackungslösung oder eine Transportvorkehrung gewählt werden.

Zunächst sollen einige Begriffe, die im Folgenden häufig verwendet werden, definiert und voneinander abgegrenzt werden:

Infobox

Packgut, Füllgut ist das Erzeugnis, das verpackt wird, hier also das Arzneimittel oder sonstige pharmazeutische Stoffe.

Packstoff ist das Material, aus dem ein Packmittel hergestellt wird, z.B. ein Karton mit einem spezifizierten Flächengewicht und vereinbarten Lagen und Strichen.

Packmittel ist das aus einem oder mehreren Packstoffen geformte Gebilde, das das Packgut aufnimmt, z.B. eine Faltschachtel.

Packung, Verpackung ist die Einheit aus Packgut in einem Packmittel, z.B. eine Faltschachtel mit eingelegtem Blisterstreifen und Packungsbeilage.

Bei der Verpackung unterscheidet man verschiedene Stufen, nach denen dieses Kapitel auch gliedert ist:

Primärverpackung ist das Packgut in der ersten Umhüllung, zu deren Innenfläche ein direkter Kontakt besteht, z.B. ein Blisterstreifen, in den Tabletten eingeschweißt sind.

Sekundärverpackung ist eine weitere Verpackung der Primärverpackung, z.B. Blisterstreifen zusammen mit einer Packungsbeilage in einer Faltschachtel, Bündelung mehrerer Faltschachteln, Einlegen mehrerer Bündel in einen Karton. Mitunter wird auch von Tertiär- oder Quartärverpackung gesprochen.

Lagerverpackung ist die Form des Produkts, in der die Lagerung beim Hersteller oder Großhändler erfolgt, z.B. auf einer Palette gestapelte und eingestreckte Kartons.

Forts. nächste Seite

Transportverpackung ist die Form des Produkts, die transportiert wird. Sie kann mit der Lagerverpackung identisch sein, mitunter sind aber spezielle Transportbehältnisse erforderlich. Insbesondere auf späteren Distributionskanälen, bei denen nach Vereinzelung wieder niedrigere Verpackungsstufen entstehen, sind besondere Versandgebinde gebräuchlich.

4.1 Primärverpackung

Die erste Stufe der Verpackung ist die Primärverpackung. Darunter versteht man die applizierbare Arzneiform in der ersten Umhüllung [75]. Das Primärpackmittel hat direkten Kontakt mit dem Füllgut. Ihm kommt damit die entscheidende Schutzfunktion gegenüber partikulären, chemischen (gasförmig und flüssig) und biologischen Kontaminationen zu. Ein Schutz gegenüber mechanischen und insbesondere thermischen Einflüssen ist demgegenüber eher begrenzt und meist Aufgabe höherer Verpackungsstufen.

Die Schutzfunktion gegenüber äußeren Einflüssen ist immer auch gegen mögliche Einflüsse des Primärpackmittels auf die Arzneiform abzuwägen. Dabei sind für jeden Wirkstoff individuelle Aspekte zu berücksichtigen.

4.1.1 Werkstoffe für Primärverpackungen

Als Packstoff für Primärpackmittel spielen Folien eine dominierende Rolle. Daher ist ihnen ein eigener Abschnitt (4.1.2) gewidmet. Selbst bei Packmitteln, die auf den ersten Blick aus Metall (Tuben, Schraubdeckel) oder Karton bestehen, ist oft Kunststoff in Form einer Beschichtung, Innenlage oder Dichtung das eigentliche Kontaktmaterial.

Zunächst können formstabile Werkstoffe aus Glas, Metall oder massiven Kunststoffen von flexiblen Werkstoffen in Form von Folien abgegrenzt werden. Die Tendenz geht in den letzten Jahren eindeutig von den erstgenannten zu den letzteren. Die Gründe dafür sind v.a. eine Reduktion von Gewicht, Materialkosten und Verpackungsabfall, aber sicherlich auch die Zunahme funktioneller Möglichkeiten bei Kunststofffolien.

Ein weiterer Grund sind die gestiegenen Anforderungen an eine hygienische Entnahme der Einzeldosis, die zu einem weitgehenden Verschwinden von Mehrdosenbehältnissen geführt hat. Insbesondere bei festen Arzneiformen werden Flaschen, Dosen und Röhrchen für Tabletten, Kapseln und Pulver zunehmend von Durchdrückpackungen (Blister) aus Folien verdrängt, die im folgenden Kapitel besprochen werden.

Metalle, insbesondere Aluminiumfolien, haben eine herausragende Barrierefunktion hinsichtlich Licht, Gasen und Dämpfen sowie flüssigen und festen Stoffen, die auch beim Transport eine Rolle spielen. Je nach den chemischen Eigenschaften des Füllstoffs können sie jedoch angegriffen werden (Korrosion) und Ursache für metallische Kontaminationen (Metalllässigkeit) sein. Daher haben sie ihre wichtigste Anwendung bei Verbundmaterialien, bei denen Metallfolien innen mit Kunststoffen beschichtet werden (Blister für feste Arzneiformen wie Tabletten

5 Disposition und Kommissionierung

5.1 Auftragsdisposition

Die Disposition ist eine Abteilung der Unternehmensverwaltung. Sie sorgt u. a. dafür, dass Aufträge zum vereinbarten Termin zuverlässig ausgeliefert werden. Sie hat damit eine wichtige Funktion in der Umsetzung der Guten Transportpraxis.

Einerseits wählt sie die zu versendenden Lagereinheiten aus dem Warenbestand aus. Dabei wird das first-in-first-out(FIFO)- bzw. first-expired-first-out(FEFO)-Prinzip beachtet, es wird also die älteste bzw. zuerst ablaufende Ware als erstes ausgeliefert. Abweichend davon kann in Einzelfällen möglicherweise eine Charge ausgewählt werden, die aufgrund ihrer Eigenschaften oder Verpackung für den anstehenden Transport besonders geeignet ist.

Erst die Disposition weiß, zu welchem Zielort die Ware transportiert werden soll. Kenntnisse über die klimatischen Bedingungen während des Fahrtwegs aufgrund der geografischen und jahreszeitlichen Umstände sind unerlässlich.

Des Weiteren wird der Lieferzeitpunkt festgelegt. Durch Auswertung aktueller Wetterdaten und Vorhersagen können dabei extreme Witterungsverhältnisse während des Transports vermieden werden. Auf die Beachtung von Wochenenden und Feiertagen (Sonn- und Feiertagsfahrverbot für LKWs) und sogar Tageszeiten (Zeiten mit Staugefahr) kann helfen, Stand- und Wartezeiten zu minimieren.

Die EU-GDP-Leitlinien erwähnen in Kap. 9.4 Abs. 8 Lieferprozesse empfindlicher Produkte und jahreszeitlich bedingte Temperaturschwankungen. Diese müssen zuvor auf der Grundlage entsprechender Gefahrenanalysen und Risikobewertungen schriftlich niedergelegt sein. Die Auftragsdisposition hat demnach auch die jahreszeitlichen klimatischen Bedingungen, etwa bei der Beauftragung eines entsprechend ausgestatteten Fahrzeugs zu berücksichtigen.

Außerdem stellt die Disposition bzw. Versandabteilung die administrative Schnittstelle zwischen dem Unternehmen und dem Spediteur dar. Nur die Beachtung aller Transportanforderungen sowie deren Kommunikation mit dem Frachtführer stellen sicher, dass die abholenden Fahrzeuge die Anforderungen erfüllen, nicht zurückgewiesen werden müssen, und während des Transports alle Vorgaben beachtet werden.

5.2 Kommissionierung

Die Kommissionierung stellt die betriebliche Schnittstelle zwischen Lagerung und Transport dar [141]. Hier wird die Lagerware für den Transport vorbereitet.

Zunächst erfolgt eine Auslagerung aus dem Warenlager und ein innerbetrieblicher Transport in eine Bereitstellungszone (das Kommissionierungslager). Die bestellten Waren werden in der vom Kunden abgerufenen Menge zusammengestellt. Dabei werden mitunter Einzelgebände aus Lagereinheiten entnommen und mit anderen Gebänden neu zu einer Transporteinheit zusammengestellt.

An dieser Stelle werden die Waren in ein Transportgebände überführt, hier besteht die Möglichkeit, passive Temperierelemente und Isolierboxen einzusetzen. An die Zusammenstellung solcher Behälter werden besondere Anforderungen gestellt. Die Verfahrensweise muss schriftlich vorgegeben sein (Anweisungen); das Personal ist ausreichend zu schulen.

Auch eine Sicherung der Paletten erfolgt an dieser Stelle. Schließlich wird auch die Etikettierung und Kennzeichnung der Transportgebände vorgenommen.

Grundsätzlich besteht auch die Möglichkeit, in der Kommissionierzone eine Konditionierung der Versandware vorzunehmen. Voraussetzung ist, dass die vorgegebenen Lager- und Transportbedingungen dies zulassen.

Aus der Praxis

Das Kaltlagerkonzept

Bei den Neutralpellets waren nicht die extrem niedrigen Außentemperaturen als solche, sondern die schnelle Abkühlung auf diese Temperaturen für den Schädigungsmechanismus verantwortlich. Es hat sich daher angeboten, den Temperaturübergang auf zwei zeitlich getrennte Stufen zu verteilen: Die auszuliefernden Transportgebände wurden bereits einen Tag vor der Verladung aus dem kontrollierten Lager in einen Kommissionierbereich verbracht. Da dieser zwischen Lager und Auslieferzone (Rampe) lokalisiert war, lag seine Temperatur infolge häufiger Toröffnungen und andockter Fahrzeuge zwischen Lager- und Außentemperatur. Die Abkühlung (bzw. Erwärmung) des Transportguts fand somit am Vortag auf die Temperatur des Kommissionierlagers und erst am Ausliefertag dann auf die Außentemperatur statt.

6 Der Transport

Erst jetzt, nachdem alle zuvor beschriebenen Möglichkeiten nicht zu einem ausreichend robusten verpackten Arzneimittel geführt haben, sind besondere Anforderungen an den Transport selbst zu stellen.

Der Transport wird i. d. R. nicht vom Absender oder Empfänger durchgeführt. Ein eigener Fuhrpark eines der Partner ist nur noch der Ausnahmefall, am ehesten noch am Ende der Transportkette, etwa bei eigenen Fahrzeugen eines Arzneimittelgroßhändlers oder einer Apotheke, zu finden. In der Regel wird die Abwicklung des Transports in die Hände eines darauf spezialisierten Dienstleisters, dem Spediteur und dem Frachtführer, gelegt [142,143]. Spediteure, im engeren Sinn, sind lediglich die Makler des Transportgeschäfts. Frachtführer führen den eigentlichen Transport mit ihren Fahrzeugen und ihrem Personal durch. Im Fall des sog. Selbsteintritts sind sie zugleich auch Spediteur. Daher werden diese beiden Funktionen nicht immer korrekt auseinandergehalten und auch sprachlich vermengt.

Mit der Übergabe der Verfügungsgewalt über die Ware an einen Dritten verliert der Absender die unmittelbare Kontrolle über das Transportgut. Er kann aber nicht die Mitverantwortung für die Erhaltung der Qualität der transportierten Produkte abgeben. Daraus ergibt sich nun eine Reihe von Fragestellungen und Besonderheiten, die schrittweise behandelt werden sollen.

Zunächst einmal sollte dem pharmazeutischen Versender bewusst sein, dass Spediteur und Frachtführer zahlreiche andere originäre Aufgaben und Probleme haben, als sich bevorzugt um die speziellen Transportanforderungen von Arzneimitteln zu kümmern, die zudem bei nicht auf Arzneimitteltransporte spezialisierten Unternehmen auch nur ein kleines Marktsegment ausmachen (Tab. 6-1 und 6-2).

Tab. 6-1. Aufgaben des Spediteurs (Auswahl).

Akquise von Aufträgen, einschließlich notwendiger Rückfrachten
Auswahl der Transportmittel, des geeigneten Frachtführers
Planung der Routen unter Berücksichtigung von Güterverkehrszentren (GVZ) als Schnittstelle verschiedener Verkehrsmittel und Frachtführer
Organisation von Abholung und Ablieferung
Koordinierung einer evtl. Zwischenlagerung
Erstellung und Beibringung von Dokumenten, insbesondere des Transportprotokolls sowie ggf. die zollrechtlichen Abfertigungsdokumente bei grenzüberschreitendem Warenverkehr
Versicherung und Zahlungsabwicklung

Tab. 6-2. Aufgaben des Frachtführers (Auswahl).

Anschaffung, Finanzierung und Instandhaltung der Fahrzeuge
Anstellung und Ausbildung geeigneter Fahrer
Beachtung der zulässigen Achslasten bei Beladung, Ladungsverteilung und Ladungssicherung
Palettentausch
Pünktliche und sichere Leistungserbringung unter Beachtung vorgeschriebener Lenk- und Ruhezeiten, Wochenendfahrverbote, Verkehrsregeln
Abführung von Kfz-Steuern, Maut
Erstellung des Transportprotokolls

Die Bedeutung zusätzlicher Vorgaben im Sinn einer Guten Transportpraxis für Arzneimittel muss also zunächst einmal mit diesen Partnern kommuniziert werden. Hier ist auf gute Zusammenarbeit und sachliche Kooperation zu setzen, um die zunächst unterschiedlichen Fähigkeiten und Ansichten zum gemeinsamen Ziel zu bringen. Allein vertragliche Klauseln werden der Bedeutung eines pharmazeutischen Transports nicht gerecht.

Jedenfalls hat der Hersteller bzw. Versender, der die Eigenschaften seines Produkts am besten kennt und idealerweise eine Gefahrenanalyse und Risikobewertung für den Transport erstellt hat (s. Kap. 6.2), eine besondere Instruktionspflicht gegenüber den Transportdienstleistern.

An dieser Stelle soll auch erwähnt werden, dass es für pharmazeutische Transportdienstleistungen, insbesondere im Cold-Chain-Sektor, inzwischen hochspezialisierte (und international tätige) Dienstleister gibt, die nicht nur den eigentlichen Transport übernehmen, sondern auch alle damit zusammenhängenden Aufgaben von der Stellung und Qualifizierung der Thermoversandgebände, über die Messung und Dokumentation der Transportbedingungen, die sachgerechte Zwischenlagerung an zentralen HUBs, die Exportabwicklung bis hin zur Flächendistribution zu den Empfängern anbieten. Es wäre in solchen Fällen denkbar, die genannten Verpflichtungen im Rahmen eines Verantwortungsabgrenzungsvertrags (VAV) auf diesen Dienstleister zu übertragen, wenn er nachweislich über eine adäquate Sachkunde verfügt. Auch bieten sich reine Consultants an, die die Beratung und Koordinierung dieser Aufgabe übernehmen.

6.1 Interne Verantwortlichkeit

Zunächst ist zu klären, welche Instanz beim Absender für den Transport aus Sicht der GxP-Philosophie zuständig und verantwortlich ist. Arzneimittel und deren Ausgangsstoffe, die vom jeweiligen Lieferanten zum Kunden transportiert werden, sind i. d. R. freigegeben. Das bedeutet, dass die Herstellung und Prüfung erfolgreich abgeschlossen wurden und eine Sachkundige Person (QP) die Chargen formell frei gegeben hat (release). Hierfür müssen mindestens vier essenzielle Dokumente existieren, nämlich für die Herstellung und die Prüfung jeweils eine Anweisung (procedures), die das Prozedere detailliert beschreiben, sowie Protokolle (reports), welche für die konkrete Charge den tatsächlichen Ablauf dokumentieren. Herstellenanweisung, Herstellprotokoll, Prüfanweisung und Prüfprotokoll werden daher auch als „Kleeblatt“ des

7 Transportdokumentation

Die anweisungsgemäße Durchführung des Transports ist nachvollziehbar zu dokumentieren. Nur schriftliche Aufzeichnungen haben Beweiskraft, nicht nur im Sinn der GMP-Regularien, sondern auch in Schadensfällen. Überspitzt formuliert lautet der Merksatz, dass für einen Auditor nur das stattgefunden hat, was auch dokumentiert ist. Im GxP-Umfeld der Pharmabranche werden alle Maßnahmen der Dokumentation nach dem Stand der Wissenschaft und Technik als Good Documentation Practice (GDP, oder besser zur Abgrenzung gegen das hier behandelte Thema GDocP) zusammengefasst. Der EU-GMP-Leitfaden widmet dem Thema ein ganzes Kapitel. Für die Erfassung einiger transportrelevanter Daten durch Lager- und Transportpersonal sollten die Anforderungen aber auf wenige essenzielle Punkte reduziert werden, die sich an der spezifischen Gefahrenanalyse und Risikobewertung orientieren.

Das entscheidende Dokument hierfür ist das Transportprotokoll. Es wird unmittelbar von den Mitarbeitern geführt, die für die Verladung und den Transport zuständig sind, ggf. noch vom Personal des Qualitätswesens, das mit Checks und Messungen beauftragt ist.

Typische Daten, die das Transportprotokoll enthalten sollte, sind in der nachfolgenden Tab. 7-1 aufgeführt.

Tab. 7-1. Elemente eines Transportprotokolls (Auswahl).

Information	Bemerkung
Datum/Uhrzeit der Verladung	Spätere Verknüpfung mit Wetterdaten möglich
Kfz-Kennzeichen	Cave: Umladungen müssen zusätzlich erfasst werden
Name des Fahrers	
Vornutzung des Fahrzeugs	Ggf. Reinigungszertifikat beilegen
Sauberkeit des Laderaums	Auch evtl. Schädlingsbefall
Klimatische Bedingungen	Temperatur/Feuchte im Laderaum
Kurzunterweisung des Fahrers	Unterweisungsprotokoll
Transportsicherung	
Installation der Monitore	Seriennummer, später Aufzeichnung
Auffälligkeiten während des Transports	
Datum/Uhrzeit der Anlieferung beim Empfänger	
Anlieferungszustand	Ggf. Transportschäden dokumentieren

Bei allen handschriftlichen Eintragungen in ein Protokoll sind bestimmte Regeln zu beachten, die im GMP-Bereich üblich sind. Abgelesene Werte und festgestellte Befunde sind unmittelbar einzutragen, ohne zwischenzeitlich einen „Schmierzettel“ zu verwenden. Jede Eintragung oder Gruppe von Eintragungen ist mit Datum und Unterschrift zu versehen. Für Korrekturen gelten besondere Vorschriften (Korrekturregeln, Tab. 7-2), um sie von nachträglichen Manipulationen abzugrenzen.

Tab. 7-2. Korrekturregeln im GMP-Umfeld.

Richtig	Falsche Zahl so durchstreichen, dass der alte Wert noch lesbar ist, Kommentar mit Begründung, Datum und Namenszeichen
Falsch	Fett überschreiben, Tipp-Ex®, unlesbar überkritzeln, kommentarlose Korrektur

7.1 Indikatoren, Monitore und Datenlogger

Der Transport findet i. d. R. in Abwesenheit des Absenders wie auch des Empfängers statt. Trotz aller Anstrengungen hinsichtlich ausreichender Robustheit des Transportguts, geeigneter Transportverpackungen und Optimierung der Transportdienstleistung ist der Wunsch verständlich, die Transportumstände in irgendeiner nachvollziehbaren Weise anzuzeigen oder aufzuzeichnen [202]. Hierzu existieren sog. Indikatoren, Monitore und Datenlogger. Das Angebot an technischen Lösungen und Anbietern ist vielfältig und würde eine eigene Monografie rechtfertigen. In diesem Kapitel soll der Versuch unternommen werden, zumindest eine Übersicht zu geben und Argumente als Entscheidungsgrundlage aufzuführen.

Im einfachsten Fall zeigen Indikatoren einen bestimmten Zustand optisch an, der irgendwann während des Transports aufgetreten ist. Ein Beispiel dafür ist ein Indikator für Einfrieren. Falls während des Transports mindestens einmal der Gefrierpunkt erreicht wurde, ist dies am Indikator durch das Austreten von Farbstoff aus einem geplatzten Röhrchen erkennbar. Monitore können schon mehr Informationen aufzeichnen und wiedergeben. Im Sprachgebrauch handelt es sich aber meist noch um Geräte ohne elektronische Aufzeichnung von Einzelwerten. Ein typisches Beispiel dafür sind Temperatur-Zeit-Integratoren. Sie zeigen durch Verfärbung oder eine Skala an, wie groß die insgesamt aufgetretene Temperaturbelastung unter Berücksichtigung der Höhe der Temperatur und der Dauer ihres Auftretens war. Schließlich speichern Datenlogger Messwerte kontinuierlich und ermöglichen ein nachträgliches Auslesen. Der Begriff des Datenloggers umfasst streng genommen zunächst nur die Gerätekomponente, die ein von einem Sensor erhaltenes elektrisches Signal digitalisiert und speichert. Im allgemeinen Sprachgebrauch wird darunter aber die Kombination mit dem ausgewählten Sensor verstanden (Abb. 7-1).

Sachverzeichnis

Abweichung	99	Hauptumschlagsbasis	121
Adsorptionsvermögen	66	Hygroskopie	36
AMG	27	IATA	
AMWHV	27	– Vorschriften	118
Arrhenius-Gesetz	24, 43	– Chapter 17	119
Arzneimittelbetriebsordnung	28	Infrastruktur, kritische	18
Arzneimitteltransport		International Food Standard	60
– Auslandseinsätze	121	ISTA	
Auditierung	105	– COLD/HOT-Profil	76
– behördliche	107	Kältemaschine	73
– CAPA-Report	106	– Kältemittel	73
– Geheimhaltungsvertrag	106	Kaltlagerkonzept	79
– interne	107	Klimazonen, internationale	24
– Mängelkategorien	140	Kolli	69
– Transportdienstleister	108	Kontrollpunkt, kritischer	94
Auswirkungsanalyse	140	Kühlkette	32
Beschleunigungsprüfung	42	Laderaumkontrolle	114
CAPA	140	Ladungssicherung	60, 123
Chemikalientransport		– Maßnahmen	124
– SQAS/ESAD	108	Lagerung/Transport	
Cold-Chain-Management	31	– Unterschiede	23
Container		Lagerverpackung, Definition	47
– Innenraumatmosphäre		Langzeittest	42
– Einflüsse	117	Latentwärmespeicher	64
– Spezialcontainer	117	– Auswahlkriterien	64
Datenlogger	128	Lieferbedingungen, Vereinbarung	96
– GSM	135	Lieferkette	16, 20
– PDF	135	Liefervertrag	96
Diffusionskoeffizient	50	LKW-Arten	113, 114
Drucktaupunkt	123	Logistik	20
Einwirkungsarten, schädliche	12	Mikroklimakonzept	25
EU-Fälschungsrichtlinie	58	– Temperaturverlauf	26
EU-GDP-Leitlinien	23, 29	MKT-Konzept	24
EU-GMP-Leitfaden	28	Mollier-h,x-Diagramm	40
Fibertrommel	58	Neutralpellets	16
Fick'sche Gesetze	50	Nomogramm	55
FMEA	93	Packgut, Definition	47
Frachtführer, Aufgaben	90	Packmittel	
Frachtvertrag	97	– Definition	47
Gefahrenanalyse	91	– Packhilfsmittel	61
Gleichgewichtsfeuchte, relative	37, 41	Packstoff, Definition	47
Globalisierung	17	Paletten	59
GTIN-Code	69	– Austauschkriterien	59
GTP, Definition	22	– Holzpaletten	
HACCP-Konzept	94	– Behandlung	59, 60

Primärverpackung, Definition	47	- Entwicklungstendenzen	135
Prüfmittelmanagement	138	- Geräteauswahl	131
Quarantänelagerung	121	- Informationstiefe	131
Rahmentransportvertrag	98	- Massenprodukt	135
Reaktionskinetik	24	- Messlösungen	131
Rettungsdienst	21	- Parameter	131
- Arzneimittelkoffer	21	- Etikett	68
Risikobewertung	91	- Informationsbeschaffung	15
Risikoidentifizierung	92	- innerbetrieblicher	122
Risikomanagement (Qualitäts-)	92, 93, 94	- Protokoll	127
- Risikobeurteilung	92, 93	- Rohrleitungs-	122
- Risikoanalyse	92	Transportschäden	139
- Risikofaktoren	15	Transportverpackung, Definition	48
- Risikomatrix	92	Trockenmittelbeutel	68
- Risikosteuerung	94	Trockenmittelkapsel	67
Schädlingsmanagement	13	Trocknung, Produkt-	46
Schmelzenthalpie	62	Validierung	
Schutzart elektrischer Geräte	129, 130	- Reinigungs-	104
Sekundärverpackung	52	- Transport-	104
- Definition	47	Verderb, temperaturabhängiger	32
- Packstoffprüfung	53	Verification of Transportation	102
- Widerstandsfähigkeit, mechanische	53	Verkehrswirtschaft	21
Siegeletikett	61	Verpackung, Definition	47
Sorptionsisotherme	39	Versender	120
Spediteur, Aufgaben	89	- LBA-Verfahren	120
Speditionsvertrag	97	Versicherung	14, 99
Spezialisierung	17	Verunreinigungen	110
- Just-in-Time-Konzept	17	- Schädlingsbefall	13, 110
Stabilitätsprüfung		Wärmekapazität, spezifische	62
- Temperature Cycling Studies	43	Wärmeleitfähigkeit	54, 57
Standardtemperaturbereiche	70, 71	- Vakuumisolationspaneel	57, 58
Substanzen, hygroskopische	66	- Wärmeleitfähigkeitskoeffizient	55, 58
Supply Chain	20	Wasser	
Temperature Excursion Studies	43	- Kondensation	41
Temperaturmapping	103	Wasseraktivität	38
Temperaturverlauf	63, 76	- Messgerät	39
Temperatur-Zeit-Integrator	128	- Stabilität, mikrobiologische	38
Temperierelemente, passive	63	Werkstoffe	48
Transport		- Folien	49
- Bedingungen	70	- Glas	49
- Behälter	71	- Kunststoffe	49
- Formen	72	- Metalle	48
- Definition	20, 21	- Wellpappe	53
- Dokumentation	127, 128	WHO	
- Aufzeichnungsintervall	132	- Good Storage Practices for Pharmaceuticals	23
- Aufzeichnungsmöglichkeiten	130	Widerstandsfähigkeit, mechanische	
- Datenloggerplatzierung	132	- Kantenstauchversuch	54
- Datenverfügbarkeit	134	Zeitkonstante, thermische	137, 138