

# Sicherung der Qualität von kühlpflichtigen Arzneimitteln

Elisabeth Adams<sup>1</sup>, Herbert Plagge<sup>1</sup>, Christian Surber<sup>2</sup>, Stefanie Deuster<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universitätsspital Basel, Spital-Pharmazie, Basel (Schweiz)

<sup>2</sup> Spirig Pharma AG, Egerkingen (Schweiz)

**Korrespondenz:** Dr. rer. nat. Herbert Plagge, Universitätsspital Basel, Spital-Pharmazie, Spitalstr. 26, 4031 Basel (Schweiz); e-mail: hplagge@uhbs.ch

## ZUSAMMENFASSUNG

Die Prozesse, die ein kühlpflichtiges Arzneimittel vor der Verabreichung an den Patienten durchläuft, üben einen Einfluss auf die Qualität und damit einhergehend auf die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit aus. Daher wurden in der Vertriebskette die Schritte Versand und Lagerung überprüft und optimiert. Der Versand der Arzneimittel, ausgehend von der Spital-Pharmazie (SPh) zu ihren Kunden, wurde analysiert, optimiert und im Anschluss validiert. Mit den validierten Transportboxen kann die Einhaltung einer Temperaturspanne zwischen 2 und 8 °C über einen Zeitraum von mindestens einer Stunde sichergestellt werden. Das Verfahren zum Arzneimitteltransport von der SPh zu den Kunden entspricht somit den festgelegten Akzeptanzkriterien und gewährleistet durchgehend die notwendige Arzneimittelqualität.

Ferner wurden verschiedene Kühlschranktypen auf den Pflegestationen hinsichtlich ihrer Eignung zur Lagerung von Arzneimitteln überprüft und miteinander verglichen. Die Untersuchung machte deutlich, dass in Lebensmittelkühltschränken die Temperatur über längere Zeiten nicht im geforderten Bereich zwischen 2 und 8 °C liegt. Dies betrifft besonders die Türfächer, in denen deutlich höhere Temperaturen als 8 °C vorherrschen. In den untersuchten Arzneimittelkühltschränken liegt die Temperatur dagegen überwiegend zwischen 2 und 8 °C. Daraus ergibt sich, dass Lebensmittelkühltschränke im Gegensatz zu Arzneimittelkühltschränken nicht für eine ordnungsgemäße Lagerung von Arzneimitteln geeignet sind. Die Überprüfung, Analyse und Validierung der Prozessschritte konnte Schwachstellen aufdecken und beheben und dadurch einen Beitrag zur Sicherung der Qualität von kühlpflichtigen Arzneimitteln leisten.

## KEY WORDS

- Arzneimittel
- Kühltschrank
- Kühltransport
- Lagerungsbedingung
- Qualitätssicherung

Pharm. Ind. 72, 159–165 (2010)

## ABSTRACT

There are lots of processes in the distribution of refrigerated drugs prior to administration to the patient. They have an influence on the quality, efficacy and safety. Therefore, in the distribution chain the steps shipping and storage were verified and optimised. The shipment from the hospital pharmacy to its customers has been analysed, optimised and subsequently validated. The validated transport boxes keep the temperature conditions 2–8 °C over a period of at least one hour. The procedure of distribution from the hospital pharmacy to the customers agrees with the internal criteria of the hospital pharmacy and ensures continuous drug quality.

Furthermore various types of refrigerators on the wards were reviewed and compared with regard to their suitability for the storage of medicinal products. The investigation showed that in the food refrigerators the temperature is not in the range of 2–8 °C over long periods. Especially in the compartments of the door higher temperatures than 8 °C were measured. In the investigated medicinal refrigerators the temperatures are predominantly in the range of 2–8 °C. The outcome of this investigation is that food refrigerators are not suitable for proper storage of pharmaceutical products. Medicinal refrigerators should be used. The review, analysis and validation could detect and eliminate problems during the process steps. Accordingly this project contributes to assure the quality of refrigerated medicines.

### 1. Einleitung

Die Qualität stellt neben der Wirksamkeit und der Unbedenklichkeit eines der drei Kriterien dar, die ein Arzneimittel erfüllen muss, um eine Zulassung für den Arzneimittelmarkt zu erhalten und am Menschen eingesetzt werden zu dürfen.

Da Arzneimittel nach den Regeln der Guten Herstellungspraxis (GMP) hergestellt werden, besitzen sie ein hohes Qualitätsniveau, das auch nach der Freigabe zum Vertrieb bis hin zum Patienten aufrecht erhalten bleiben muss. Das bedeutet, dass die Eigenschaften des Arzneimittels nicht verändert werden dürfen, da dies eine Verminderung der Qualität und Haltbarkeit, aber auch toxische Abbauprodukte und im schlimmsten Fall den Verlust der Wirksamkeit mit sich bringen kann [1–5]. Besonders empfindliche Produkte stellen kühlpflichtige Arzneimittel dar, deren Qualität durch unvorschriftsmä-

ßige Temperaturen negativ beeinflusst werden kann. Zudem treten häufig Probleme bei der Handhabung von Arzneimitteln auf, die zwischen 2 und 8 °C gelagert werden müssen [6], wodurch gerade diese Produktgruppe ein interessantes Untersuchungsfeld darstellt. Vor allem der Versand und die Lagerung auf den Stationen sind im Spitalbereich bisher wenig beachtete und nicht kontrollierte Aspekte, die einen wesentlichen Einfluss auf die Qualität der Arzneimittel ausüben.

Die WHO legt im Annex 5 der Richtlinie 937 mit dem Titel „Good distribution practices for pharmaceutical products“ (GDP) fest, dass die Lagerbedingungen während des Transports eingehalten werden müssen und nur akzeptable Abweichungen erfolgen dürfen [7]. Die GDP-Vorgaben der Food and Drug Administration (FDA) in den USA legen eine Temperaturkontrolle und ein Monitoring während des Transports fest, die Good Storage and Shipping Practices (GSP) der amerikanischen Pharmakopöe beschreiben Vorgaben für die sachgerechte Lagerung und den Transport [8]. Auch die kanadische Health Products and Food Branche weist in ihrer Vorschrift darauf hin, dass die Regeln von GMP, GSP und GDP bei der Verteilung von Arzneimitteln eingehalten werden müssen [9].

In der EU gelten die „Leitlinien der Guten Vertriebspraxis von Humanarzneimitteln“. Diese fordern ebenfalls, dass Arzneimittel, die bei einer bestimmten Temperatur gelagert werden, unter geeigneten Bedingungen transportiert werden müssen [1, 10]. Die Arzneimittelbewilligungsverordnung der Schweiz verweist explizit auf diese Richtlinie, womit diese auch in der Schweiz Gültigkeit erhält. Die USA, Kanada und Südafrika gehen sogar soweit, eine Transportvalidierung zu verlangen, wobei sowohl die Produkte selbst Gegenstand der Validierung sind als auch die Transporte durch die Firmen [11].

Diese Aufstellung zeigt, dass die Behörden verschiedener Länder in Richtlinien und Vorschriften Bedingungen für die Lagerung und den Transport von Arzneimitteln definieren. Somit ist ein Qualitätssicherungssystem auf der Basis von GMP und GDP auch für Spitalapotheken unabdingbar.

Die Spital-Pharmazie (SPh) des Universitätsspitals Basel besitzt eine Herstellungs- und Großhandelsbewilligung des Schweizerischen Heilmittelinstituts Swissmedic. Der Versand von Arzneimitteln spielt für die SPh eine große Rolle, da sie ihre Kunden täglich mit Medikamenten versorgt. Vor der Prozessvalidierung wurden von der SPh verschiedene Kühlboxen und Kühlelemente zum Versand kühlpflichtiger Arzneimittel eingesetzt. Die Kühlboxen besaßen unterschiedliche Abmessungen und Wandstärken, ebenso waren die Kühlelemente unterschiedlich beschaffen. Es handelte sich um einen nicht-standardisierten Prozess, bei dem die Art der Kühlelemente (vorkonditioniert auf 2 bis 8 °C oder auf unter –15 °C) und die Anzahl pro Kühlbox im Ermessen der einzelnen Mitarbeiter lag. Für die Ist-Aufnahme wurden die Bedingungen des Transports der SPh an ihre Kunden untersucht.

Damit der Arzneimitteltransport keine negativen Auswirkungen auf die Produkte hat, sind validierte Verfahren unabdingbar. Eine Validierung erfolgt nach bestimmten Prinzipien [12], wichtig ist außerdem die

schriftliche Dokumentation in Form von Validierungsvorschriften und -plänen [10, 13–15]. Mit Hilfe dieser Prinzipien sollen die Qualitätsrisiken während eines Transports minimiert und entstehende Kosten durch verdorbene Arzneimittel reduziert werden.

An den Teilprozess des Arzneimitteltransports schließt sich die Lagerung an, deren Bedingungen einen erheblichen Einfluss auf die Qualität der Arzneimittel ausüben. Die WHO hat Lagerungsbedingungen im „Guide to good storage practices for pharmaceuticals“ definiert. In der SPh werden kühlpflichtige Arzneimittel in überwachten Kühlräumen gelagert, wodurch eine permanente Kontrolle der Temperatur und Luftfeuchtigkeit erfolgt. Auf den Stationen innerhalb des Spitals werden die Arzneimittel hingegen in unterschiedlichen Kühlschranksystemen gelagert. Zum einen werden Arzneimittelkühlschränke verwendet, die zur Lagerung von Arzneimitteln ausgelegt sind. Andererseits werden aber auch Lebensmittelkühlschränke eingesetzt, wie sie in jedem Haushalt zum Kühlen von Nahrungsmitteln verwendet werden. Das Problem dieser Kühlschranksysteme ist, dass sie verschiedene Lagerorte (Gemüsefach, Türfächer etc.) aufweisen, in denen zum Teil zu hohe Temperaturen herrschen, um Arzneimittel darin zu lagern [16, 17]. Häufig sind diese Kühlschränke mit einem Eisfach ausgerüstet, so dass die Notwendigkeit des Abtauens besteht. Dadurch ergibt sich ein weiteres Problem, da beim Abtauen entstandenes Kondenswasser an der Rückwand des Kühlschranks abläuft und unter Umständen gefrieren kann. Somit besteht die Gefahr, dass Arzneimittelpackungen an die Rückwand gelangen und anfrieren können. Ein Fallbericht dokumentiert die Folgen einer unsachgemäßen Lagerung von Medroxyprogesteron-Fertigspritzen, einem Kontrazeptivum. Aufgrund des Kontakts einiger Spritzen mit der hinteren Kühlschrankwand kam es zum Anfrieren mit der kondensierten Flüssigkeit. Als Konsequenz dieser Beeinträchtigung ergab sich ein Wirkungsverlust mit der Folge, dass die behandelte Patientin schwanger wurde [5]. Da in den Lebensmittelkühlschränken keine Temperaturkontrolle möglich ist, sollte daher in diese Kühlschränke mindestens ein Minimum-Maximum-Thermometer zur Temperaturkontrolle eingelegt werden, um eine Temperaturüberwachung zu ermöglichen [4, 16, 18, 19].

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Versand von kühlpflichtigen Arzneimitteln durch die Spital-Pharmazie

Alle Versuche zur Ermittlung des Ist-Zustandes fanden bei kontrollierten Umgebungsbedingungen von 15 bis 25 °C statt. Die Temperatur wurde über 24 Stunden aufgezeichnet, um einen möglichst ausführlichen Überblick der Temperaturverhältnisse zu erhalten. Der Datalogger zur Temperatureaufzeichnung lag direkt auf dem Kühlelement, welches in einfache Luftpolsterfolie verpackt war. Die Messfühler befanden sich frei in der Box und zeichneten die Umgebungsluft innerhalb der Box auf.

Zur Erfassung der Temperaturverhältnisse, bei einem Transport von kühlpflichtigen Arzneimitteln innerhalb des Universitätsspitals Basel (interner Transport) wurden vier Messungen durchgeführt. Innerhalb jeder einzelnen Messung wurden vier verschiedene Kühlboxgrößen ge-

testet. Die Kühlboxen lagerten vor dem Versuch in einem Kühlraum bei 2–8 °C. Die Durchführung der ersten beiden Untersuchungen fand unter Verwendung eines Kühlelements pro Kühlbox statt. In den Messreihen drei und vier wurden die Kühlboxen mit bis zu vier Kühlelementen bestückt. Alle Messreihen erfolgten unter Verwendung von Kühlelementen, die auf 2 bis 8 °C vorkonditioniert und in einfache Luftpolsterfolie verpackt waren.

In einer weiteren Messreihe mit insgesamt vier Messungen fand die Ermittlung der Temperaturverhältnisse während eines Transportes von kühlpflichtigen Arzneimitteln zu den extern belieferten Kunden statt. Hierzu wurden zwei unterschiedlich große Kühlboxen mit Kühlelementen – vorkonditioniert auf unter –15 °C – versehen. In den ersten beiden Versuchsreihen wurden die Kühlboxen mit einem Kühlelement bestückt. In den beiden weiteren Messreihen wurden, je nach Größe der Kühlbox, ein bis drei Kühlelemente pro Kühlbox eingesetzt. Die verwendeten Kühlelemente waren während jeder Messung in Luftpolsterfolie verpackt und die Kühlboxen auf 2 bis 8 °C vorkonditioniert.

Im Anschluss an die Ist-Aufnahme wurden Vorversuche für die anschließende Validierung durchgeführt. Insgesamt wurden elf Messungen mit acht unterschiedlichen Kühlboxen durchgeführt. Zum Schutz vor Minustemperaturen wurde einfache und metallisierte Luftpolsterfolie verwendet. Die Kühlelemente waren bei allen Versuchen auf unter –15 °C vorkonditioniert. Alle Vorversuche fanden bei einer kontrollierten Umgebungstemperatur von 15 bis 25 °C statt. Die Temperatur wurde mit Hilfe von Dataloggern der Firma Elpro alle 1,5 Minuten aufgezeichnet.

Während der Prozessvalidierung wurde ein einheitliches Verfahren getestet, das später sowohl für den internen als auch für den externen Transport Verwendung finden sollte. Die Validierung wurde mit zwei Kühlboxen verschiedener Größe (Galaxis 16,5 × 34 × 22 cm/Plastic-Haus 18,5 × 38 × 24 cm) und Kühlelementen der Firma Exam (17 × 3 × 8,5 cm) durchgeführt. Die Kühlboxen lagerten vor dem Versuch bei 2 bis 8 °C, die Kühlelemente wurden auf unter –15 °C vorkonditioniert und in Beutel aus metallisierter Luftpolsterfolie (Abovo AG) verpackt. Die große Kühlbox wurde mit einem Kühlelement und als zusätzliche Abtrennung mit einem aluminiumkaschierten Kartonstück der Firma Emball-Iso (Dicke: 4 mm) bestückt. In die seitlichen Aussparungen der kleinen Kühlbox wurden zwei Kühlelemente eingelegt. Zusätzlich wurden die Kühlboxen mit Testarzneimitteln (NaCl 0,9%, Packung zu 10 Amp. à 5 ml der Firma Bichsel) versehen. Innerhalb der kleinen Box waren 5 Packungen Testarzneimittel nebeneinander aufgestellt, in der großen Kühlbox 12 Packungen. Die Temperaturaufzeichnung in den Boxen fand alle 1,5 Minuten an zwei unterschiedlichen Punkten mit Hilfe von Dataloggern der Firma Elpro statt. Die Messfühler der Datalogger befanden sich während der Validierung in Glasröhrchen, gefüllt mit Vaseline. In der kleinen Kühlbox befand sich einer der beiden Temperaturmesspunkte im Testarzneimittel direkt neben einem Kühlelement, der andere in der mittleren Packung. Die Messpunkte in der großen Kühlbox waren in einer Packung neben der aluminiumkaschierten Trennwand am Boden der Box und in einer Packung mit dem größtmöglichen Abstand zum Kühlelement, in der Nähe des Deckels. Als Medium für die Messfühler diente ein mit Vaseline gefülltes Glasröhrchen, welches anstelle einer Brechampulle in die Sekundärverpackung eingesetzt wurde. Der Versuchsaufbau ist in Abb. 1 wiedergegeben.

Während der Validierung wurde der Temperaturverlauf unter kontrollierten Bedingungen bei 15 bis 25 °C in der SPh untersucht, insgesamt wurden drei Testläufe durchgeführt. Der Versand mit der Spontantransportanlage an zwei Stationen des Universitätsspitals Basel wurde überprüft, wobei zwei Testläufe pro Station vorgenommen wur-



**Abb. 1:** Versuchsaufbau für die Validierung des Kühltransports.

den. Zudem wurde der Versand mit dem Kleintransporter an zwei externe Spitäler in jeweils zwei Testläufen pro Spital untersucht.

Während der Validierung mussten die von der SPh festgelegten Akzeptanzkriterien eingehalten werden. Diese gaben vor, dass die Temperatur bis 8 °C während mindestens einer Stunde und von 0 bis 12 °C mindestens vier Stunden lang eingehalten werden musste. Zudem durfte die Temperatur zu keinem Zeitpunkt unterhalb von 0 °C absinken.

## 2.2 Lagerung von kühlpflichtigen Arzneimitteln auf Station

Im Rahmen der Untersuchung zur Lagerung kühlpflichtiger Arzneimittel auf Station wurden die Temperaturverhältnisse in jeweils vier Arzneimittel- und Lebensmittelkühlschränken über einen Zeitraum von 54 Tagen erfasst. Zu diesem Zweck wurde je nach Versuchsaufbau ein Datalogger der Firma Elpro im mittleren Fach im Innern des Kühlschranks bzw. im mittleren Fach der Kühlschranktür positioniert. Die Temperatur wurde alle 3 Minuten aufgezeichnet.

Vor Beginn der Messungen wurden die im Kühlschrank befindlichen Arzneimittel gekennzeichnet und sowohl die Anzahl Packungen als auch deren Lagerorte bestimmt. Am Ende der Untersuchung fand eine erneute Bestandsaufnahme und Lagerortbestimmung der gekennzeichneten Arzneimittel statt.

Zwei Lebensmittelkühlschränke wurden mit Dataloggern versehen, welche mit zwei Messfühlern ausgestattet waren. Sie erfassten die Temperatur über die gesamte Messdauer im Innern und in der Tür des Kühlschranks. Im Lebensmittelkühlschrank einer dritten Station zeichnete ein Datalogger mit einer Messvorrichtung die Temperatur über 32 Tage im Innern und im Anschluss über 22 Tage in der Tür des Kühlschranks auf. Ein vierter Lebensmittelkühlschrank besaß keine Fächer in der Kühlschranktür, weshalb keine Arzneimittel in der Tür lagerten und die Temperaturmessung nur im Innern des Kühlschranks stattfand.

In den drei untersuchten Arzneimittelkühlschränken wurde die Temperatur über die gesamte Versuchsdauer im Innern mit Dataloggern der Firma Elpro aufgezeichnet. Zudem erfolgte eine Temperaturauslesung der in diesen Kühlschränken integrierten elektronischen Datenspeicher.

3. Ergebnisse

3.1 Versand von kühlpflichtigen Arzneimitteln durch die Spital-Pharmazie

Die Ergebnisse zur Erfassung des Ist-Zustandes zeigen, dass die geforderte Temperaturspanne von 2 bis 8 °C mit einem auf 2 bis 8 °C vorkonditionierten Kühlelement durchschnittlich nur während 23 Minuten (Standardabweichung  $s = 6,02$ ) eingehalten werden kann. Bei Gebrauch mehrerer Kühlelemente beträgt die gemessene Zeitspanne im Durchschnitt 34 Minuten ( $s = 10,75$ ). In der graphischen Darstellung (Abb. 2) wird deutlich, dass in der ersten halben Stunde ein steiler Temperaturanstieg in der Kühlbox stattfindet, gefolgt von einem flacheren Temperaturverlauf.

Beim Einsatz eines zuvor auf unter  $-15\text{ °C}$  vorkonditionierten Kühlelements dauert es im Durchschnitt 20 Stunden ( $s = 4,75$ ), bis in der Kühlbox eine Temperatur von  $8\text{ °C}$  erreicht wird. Unter Verwendung mehrerer Kühlelemente erweitert sich die Zeitspanne auf bis zu 24 Stunden ( $s = 0$ ). Die Temperatur sank jedoch in allen Messreihen unterhalb  $0\text{ °C}$ , im Durchschnitt über einen Zeitraum von 3,5 Stunden ( $s = 1,09$ ). Die gemessene Tiefsttemperatur in der Kühlbox betrug im Durchschnitt bei einem Kühlelement  $-8,2\text{ °C}$  ( $s = 2,13$ ) und bei mehreren Kühlelementen  $-10,7\text{ °C}$  ( $s = 1,75$ ).

Die in Tab. 1 wiedergegebenen Ergebnisse der Validierung zeigen dagegen, dass alle Testläufe in den untersuchten Prozessen den festgelegten Akzeptanzkriterien entsprechen. Zu keinem Zeitpunkt sinkt die Temperatur unter  $0\text{ °C}$ , der Temperaturbereich von 2 bis  $8\text{ °C}$  wird mindestens während 60 Minuten gehalten und während mindestens 4 Stunden wird ein Temperaturbereich von 0 bis  $12\text{ °C}$  eingehalten.

3.2 Lagerung von kühlpflichtigen Arzneimitteln auf Station

Vor der Messung wurden die im Kühlschrank befindlichen Arzneimittelpackungen gezählt und markiert. Nach

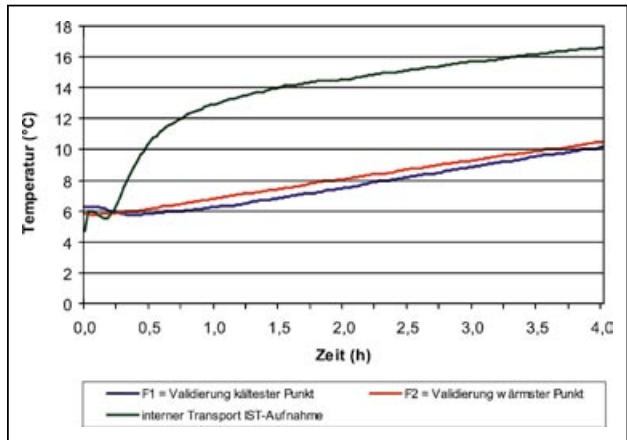


Abb. 2: Temperaturverlauf Vergleich Ist-Zustand und Validierung.

der Untersuchungsdauer von 54 Tagen wurde der Bestand der gekennzeichneten Packungen ermittelt. Die Ergebnisse der Bestandsaufnahmen zeigen, dass in allen Kühlschränken noch Packungen lagern, die vor Beginn der 54-tägigen Messreihe gekennzeichnet wurden. Im Durchschnitt waren noch 53 % ( $s = 6,02$ ) der gekennzeichneten Arzneimittel am Ende der Messung in den Kühlschränken vorhanden.

Bei der Aufnahme der Lagerorte zeigte sich, dass drei von vier Lebensmittelkühlschränken Türfächer aufwiesen. In diesen drei Kühlschränken befanden sich bis zu 42 % der Arzneimittel in der Tür, im Gemüfefach lagerten 29 % aller Arzneimittel. Da in den Arzneimittelkühlschränken nur ein Lagerort zur Verfügung steht, entfällt diese Aufteilung dort.

Die Auswertung der von den Dataloggern ermittelten Temperaturen im Innern und im Türfach der Lebensmittelkühlschränke zeigt, dass die geforderte Temperaturspanne von 2 bis  $8\text{ °C}$  während der 54-tägigen Untersuchungsdauer an beiden Messorten für die Dauer von

■ Tabelle 1

Ergebnisse der Kühltransport-Validierung in der Spital-Pharmazie.

Kühlbox	Testlauf-Nr.	Fühler des Dataloggers	T <sub>min</sub> [°C]	T <sub>max</sub> [°C]	Zeit < 0 °C [Min]	Zeit 0–8 °C [Min]	Zeit 0–12 °C [Min]
A	1	F1	3,4	6,5	0	> 240	> 240
		F2	5,4	7,8	0	> 240	> 240
	2	F1	1,9	5,3	0	> 240	> 240
		F2	4,8	5,9	0	> 240	> 240
	3	F1	2,4	5,5	0	> 240	> 240
		F2	4,9	6,1	0	> 240	> 240
B	1	F1	4,9	9,1	0	187,5	> 240
		F2	4,8	11,3	0	103,5	> 240
	2	F1	5,8	10,2	0	139,5	> 240
		F2	5,8	10,4	0	114,0	> 240
	3	F1	5,6	9,2	0	175,5	> 240
		F2	5,6	10,6	0	109,5	> 240

F1 = Messpunkt an der kältesten Stelle  
F2 = Messpunkt an der wärmsten Stelle

A = Kühlbox Galaxis (16,5 × 34 × 22 cm)  
B = Kühlbox Plastic-Haus (18,5 × 38 × 24 cm)

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

bis zu mehreren Tagen nicht eingehalten wurde. Im Innern des Kühlschranks lag die Temperatur bis zu 12,5 Tage und in der Tür bis zu 47,5 Tage außerhalb von 2 bis 8 °C (Tab. 2).

Die gemessene Höchsttemperatur innerhalb eines Lebensmittelkühlschranks lag bei 17,2 °C, in der Tür wurde ein Maximalwert von 20 °C ermittelt. Die Differenzen, welche sich aus den Minimal- und Maximalwerten von Kühlschranksinnerem und -tür ergeben, schwanken zwischen 3,1 und 9,3 °C.

Für die Arzneimittelkühlschränke zeigen dagegen die Ergebnisse der internen elektronischen Datenspeicher, dass über den gesamten Untersuchungszeitraum eine relativ konstante Durchschnittstemperatur von 3,5 bis 3,7 °C in den Kühlschränken herrschte.

Die Auslesung der parallel eingelegten Datalogger ergab, dass nur in zwei von drei Arzneimittelkühlschränken kurzzeitig Temperaturen oberhalb 8 °C gemessen wurden (Tab. 3). In einem Kühlschrank kam es während einer Gesamtdauer von 5 Tagen zu Temperaturen unterhalb des geforderten Minimalwertes von 2 °C (Tab. 3).

Der Temperaturvergleich zwischen den Lebensmittel- und Arzneimittelkühlschränken zeigt, dass in den Arzneimittelkühlschränken, im Gegensatz zu den Lebensmittelkühlschränken, keine Temperaturen < 0 °C gemessen wurden. Die gemessenen Maximalwerte liegen bei beiden Kühlschranktypen über 8 °C. Die Zeiten, in denen die Temperatur während des gesamten Untersuchungszeitraums nicht zwischen 2 und 8 °C lag, weisen jedoch große Unterschiede zwischen den beiden Kühlschranktypen auf. Bei zwei von drei Arzneimittelkühlschränken liegt diese Zeit im Rahmen von Stunden (Tab. 3). Bei drei der vier untersuchten Lebensmittelkühlschränke liegt die Temperatur dagegen bis zu mehrere Tage nicht im Sollbereich zwischen 2 und 8 °C (Tab. 2).

Betrachtet man die Standardabweichungen, welche die Streuung der Temperaturen um den Mittelwert angeben, so werden zwischen den Lebensmittel- und Arzneimittelkühlschränken Unterschiede sichtbar. Die errechneten Standardabweichungen der Lebensmittelkühlschränke sind deutlich größer als die der Arzneimittelkühlschränke. In den Lebensmittelkühlschränken lie-

■ **Tabelle 2**

Zeitdauer der Temperaturen im Lebensmittelkühlschrank außerhalb von 2 bis 8 °C (Messung mit Datalogger).

Lebensmittelkühlschrank	Innenraum			Türfächer		
	Zeit außerhalb 2–8 °C	T <sub>Min</sub> [°C]	T <sub>Max</sub> [°C]	Zeit außerhalb 2–8 °C	T <sub>Min</sub> [°C]	T <sub>Max</sub> [°C]
Station 1	12,5 d (23 %)	-0,2	12,3	39,5 d (73 %)	5,1	18,9
Station 2	4,1 d (7,5 %)	-2,6	9,9	20,8 d (38,5 %)	6,7	15,6
Station 3	4,6 d (8,5 %)	-2,7	13,5	47,5 d (88 %)	1,0	20,0
Station 4	0,12 d (0,2 %)	0,6	17,2	k. A.	k. A.	k. A.

k. A. Kein Türfach vorhanden

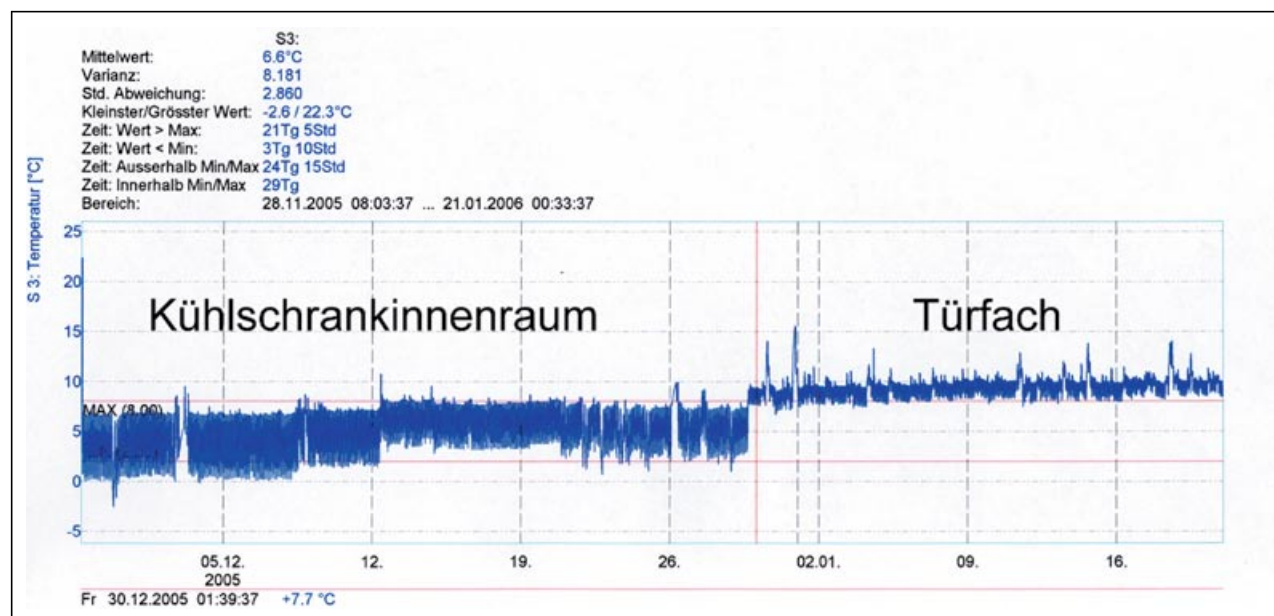


Abb. 3: Mit Datalogger aufgezeichnetes Temperaturdiagramm eines Lebensmittelkühlschranks.

■ **Tabelle 3**

Zeitdauer der Temperaturen im Arzneimittelkühlschrank außerhalb von 2 bis 8 °C (Messung mit Datalogger).

Arzneimittelkühlschrank	Zeit außerhalb 2–8 °C	T <sub>Min</sub> [°C]	T <sub>Max</sub> [°C]
Station 5	1,6 h (0,1 %)	3,8	14,7
Station 6	0,9 h (0,07 %)	3,4	15,4
Station 7	5 d (9,3 %)	0,2	6,4

■ **Tabelle 4**

Vergleich von Standardabweichungen und Varianzen der Temperaturdaten.

Stationen		Standardabweichung	Varianz
Lebensmittelkühlschrank	Station 1	1,61	2,61
	Station 2	1,84	3,40
	Station 3	1,64	2,85
	Station 4	1,01	1,04
Arzneimittelkühlschrank	Station 5	0,55	0,31
	Station 6	0,43	0,18
	Station 7	1,34	1,79

gen die Werte der Standardabweichung zwischen 1,01 und 1,84, in den Arzneimittelkühlschränken zwischen 0,43 und 1,34. Daraus ergeben sich für die Lebensmittelkühlschränke Varianzen bis zu 3,40 und für die Arzneimittelkühlschränke von 1,79. Die Varianzen der Lebensmittelkühlschränke liegen somit deutlich über denen der Arzneimittelkühlschränke (Tab. 4).

#### 4. Diskussion

##### 4.1 Versand von kühlpflichtigen Arzneimitteln durch die Spital-Pharmazie

Die Messreihen der Ist-Aufnahme machen deutlich, dass die von der SPH bisher verwendeten Kühlboxen weder für einen internen noch für einen externen Transport geeignet sind, da die Temperaturanforderungen nicht eingehalten wurden. Die Temperaturaufzeichnungen wiesen Minustemperaturen auf und lagen über lange Zeiträume unterhalb von 0 °C. Vor allem Totimpfstoffe wie Tetanus- und Diphtherieimpfstoffe sind gegenüber Temperaturen unterhalb des Gefrierpunktes empfindlich, so dass deren Wirkung abgeschwächt werden kann [21–23]. Angesichts der Ergebnisse der Versuche zur Ermittlung des Ist-Zustandes musste der Transport von der SPH zu deren Kunden evaluiert und validiert werden, um einen ordnungsgemäßen Versand von Kühlware zu gewährleisten. In der Pharmakopöe ist der Begriff „Kühlschrank“ mit einem Temperaturbereich von 2 bis 8 °C und „kalt“ oder „kühl“ mit der Spanne von 8 bis 15 °C definiert. Anhand dieser Vorgaben legte die SPH die Akzep-

tanzkriterien der Validierung fest. Diese lauteten, dass zu keinem Zeitpunkt die Temperatur unter 0 °C absinken darf und die Temperatur mindestens eine Stunde lang unter 8 °C und vier Stunden unter 12 °C liegen muss. Während der Validierung wurden unterschiedliche Testläufe durchgeführt, um möglichst realitätsnahe Bedingungen zu berücksichtigen. In der SPH verliefen die Messungen unter kontrollierten Umgebungsbedingungen (15 bis 25 °C) über einen Zeitraum von 24 Stunden, um einen längeren Temperaturverlauf zu erhalten. Bei den ausgewählten internen Stationen und externen Spitälern wurden je ein kurzer und ein langer Transportweg ausgewählt. Während der Validierung konnte gezeigt werden, dass die Zeit für den langen Transportweg maximal eine Stunde beträgt. Durch die Forderung in den Akzeptanzkriterien von mindestens vier Stunden unter 12 °C ist damit sowohl der Transport als auch ein Sicherheitszuschlag berücksichtigt. Die Ergebnisse der Validierung belegen, dass die von der SPH zuvor festgelegten Akzeptanzkriterien bei allen Testläufen eingehalten werden konnten.

Gemäß der in der EU geltenden „Leitlinien der Guten Vertriebspraxis von Humanarzneimitteln“ müssen Arzneimittel unter geeigneten Bedingungen transportiert werden [1]. Da die Arzneimittelbewilligungsverordnung der Schweiz auf diese Richtlinie verweist, erhält diese auch in der Schweiz Gültigkeit. Somit ist eine Transportvalidierung auf der Basis von GDP auch für Krankenhaussapotheken unabdingbar, da mit einem nicht-standardisierten Transportprozess die Einhaltung der Temperatur zwischen 2 und 8 °C nicht gewährleistet werden kann.

##### 4.2 Lagerung von kühlpflichtigen Arzneimitteln auf Station

Wie die Ergebnisse der Evaluation der Stationskühlschränke belegen, sind die Lebensmittelkühlschränke für eine Lagerung von Arzneimitteln nicht geeignet. Die Arzneimittel lagern nicht nur kurzfristig in den Kühlschränken, sondern nach 54 Tagen befindet sich durchschnittlich noch die Hälfte der Produkte in den Stationskühlschränken. Die Temperaturverhältnisse im Kühlschrank wirken sich somit über eine längere Zeitspanne auf die gelagerten Arzneimittel aus und beeinflussen deren Qualität.

Aufgrund des Aufbaus der Lebensmittelkühlschränke stehen mehrere Lagerorte (Türfächer, Gemüsefach) zur Verfügung. Aus Platzmangel werden diese bei fast allen Stationen mit Lebensmittelkühlschrank für die Lagerung mit einbezogen. Angesichts der übersichtlichen Lagerung und der schnellen „Verfügbarkeit“ werden die Türfächer als Lagerort bevorzugt. Die Temperaturentnahmen in den Lebensmittelkühlschränken an den beiden Lagerorten Kühlschrankinnenraum und Tür zeigen, dass die Temperatur an beiden Messorten über längere Zeit nicht zwischen den geforderten 2 bis 8 °C liegt. Beim Öffnen der Tür dringt die warme Umgebungsluft ungehindert an die Tür bzw. die Arzneimittel, die dort lagern. Diese Ergebnisse lassen erkennen, dass Lagerorte in der Tür für Arzneimittel nicht geeignet sind, was auch eine Untersuchung der Apotheke des Universitätsspitals Genf gezeigt hat [24].

Im Innern der Kühlschränke ist die Temperatur tiefer als in der Tür. Die gemessenen Tiefstwerte reichen teilweise bis in den Minusbereich und liegen bei allen Lebensmittelkühlschränken unter 2 °C. Es konnte gezeigt werden, dass die Temperatur bei drei der vier untersuchten Kühlschränke im Innern über weite Phasen nicht im geforderten Bereich von 2 bis 8 °C lag. Die Lebensmittelkühlschränke lassen sich nur über einen Temperaturregler einstellen, der in verschiedene Stufen unterteilt ist. Dies lässt keine temperaturgenaue Einstellung zu. Durch diese Regler lassen sich keine Temperaturspannen einstellen, und ein Alarm bei Über- oder Unterschreiten der geforderten Temperaturen existiert nicht. Aufgrund der Abtauvorrichtung fließt das Kondenswasser im Innern der Kühlschränke an der Rückwand ab. Kühlt der Kühlschrank ab, kann dieses Kondenswasser gefrieren und Packungen, die mit der Rückwand in Berührung kommen, frieren an. Zudem sind die Lebensmittelkühlschränke nicht mit einem Ventilator ausgestattet, so dass keine Umluftbewegung stattfindet. Es bildet sich daher ein Temperaturgradient aufgrund der unterschiedlichen Dichte von warmer und kalter Luft aus, so dass nicht im gesamten Kühlschrank die gleichen Temperaturbedingungen herrschen. Beim Öffnen der Tür entweicht die kalte Luft aus dem Kühlschrank und die warme Umgebungsluft dringt ins Innere. Da die Arzneimittel auf Gittern lagern, bieten sie eine direkte Angriffsfläche für die warme Luft.

Die gemessenen minimalen Werte der elektronischen Datenspeicher und der Datalogger der Arzneimittelkühlschränke zeigten hingegen keine Minustemperaturen. Die Maximaltemperaturen lagen zwar über 8 °C, allerdings handelte es sich dabei nur um einmalige, kurze zeitliche Abweichungen. Diese Spitzen können auf ein längeres Öffnen der Kühlschranktür z. B. beim Einräumen von Arzneimitteln zurückgeführt werden. Die Zeitspannen, in denen die Temperatur nicht in den geforderten 2 bis 8 °C lag, summierten sich bei zwei der drei ausgewerteten Arzneimittelkühlschränke nur auf den Bereich weniger Stunden innerhalb des Auswerteziterraums von 54 Tagen. Ein Arzneimittelkühlschrank wies jedoch längere Unterschreitungen der Solltemperatur auf, wobei es sich hier um ein älteres Modell handelte. Diese Ergebnisse zeigen, dass nicht alle Arzneimittelkühlschränke die gleichen Bedingungen erfüllen, sondern dass Unterschiede je nach Hersteller und Baujahr der Modelle bestehen. Anforderungen an Arzneimittelkühlschränke finden sich in der DIN Norm 58 345 „Kühlgeräte für Arzneimittel“. Aufgrund der Untersuchungsergebnisse sollte zur Sicherstellung der Arzneimittelqualität gewährleistet sein, dass Medikamente in speziellen Arzneimittelkühlschränken gelagert werden. Von einer Lagerung in Lebensmittelkühlschränken ist abzuraten, da dort eine ordnungsgemäße Lagerung bei kontrollierten Temperaturen nicht möglich ist.

## LITERATUR

- [1] Europäische Union. Leitlinien für die Gute Vertriebspraxis von Humanarzneimitteln. 94/C 63/03. Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften Nr. C 63/4, vom 01. 03. 1994.
- [2] Kommanaboyina B, Rhodes CT. Trends in stability testing, with emphasis on stability during distribution and storage. *Drug Dev Ind Pharm* 1999 Jul;25(7):857–68.
- [3] Swissmedic. Aufbewahrung von Arzneimitteln. Faktenblatt Swissmedic. 2007 05.2007.
- [4] Mahler HC, Thiesen J, Krämer I. Biopharmazeutika, Qualitätssicherung bei Transport, Lagerung und Handhabung aus pharmazeutisch-technologischer Sicht. *Krankenhauspharmazie* 2005;26(8):303–11.
- [5] Schnurrer JU. Falsche Lagerung führt zu Schwangerschaft. *Krankenhauspharmazie* 2008;29(4):147–8.
- [6] Cohen V, Jellinek SP, Teperikidis L, Berkovits E, Goldman WM. Room-temperature storage of medications labeled for refrigeration. *Am J Health-Syst Pharm* 2007(64):1711–5.
- [7] WHO. Expert Committee on Specifications for Pharmaceuticals Preparations Technical Report Series 937 (Annex 5 “Good distribution practices for pharmaceutical products”). 2006.
- [8] Bishara RH. Cold Chain Management – An Essential Component of the Global Pharmaceutical Supply Chain. *Am Pharm Rev* Jan/Feb 2006.
- [9] Inspectorate HCaFB. Guidelines for Temperature Control of Drug Products during Storage and Transportation. 2005.
- [10] Bishara RH. Model for Best Practices of Temperature-Controlled Management of Shipping for Life Science Products through End-to-End Transparent Control. *Pharm Ind* 2007;69(12):1491–7.
- [11] Schreiber JKB. Stabilitätsuntersuchungen. GMP-Berater. 2007 (14G).
- [12] Auerhoff G. PIC-Empfehlungen zur Validierung. *Pharm Ind* 1999;61(11):984–93.
- [13] Bishara RH. Cold Chain Guidance for Medicinal Products: Maintaining the Quality of Temperature-Sensitive Medicinal Products through the Transportation Environment. Parenteral Drug Association. *PDA J Pharm Sci Technol* 2005 Sep–Oct;59(3 Suppl TR39): 1–12.
- [14] Bishara RH. Guidance for Temperature-Controlled Medicinal Products: Maintaining the Quality of Temperature-Sensitive Medicinal Products through the Transportation Environment. *PDA J Pharm Sci Technol* 2007;61(2 Suppl TR39):2–19.
- [15] Geraint T. Developing cold chain solutions. *Pharm Tech Europe* 2008(4):51–5.
- [16] Kanton Graubünden G. Merkblatt: Temperaturempfindliche Arzneimittel. 2006.
- [17] (HUG) HUDG. Recommandations generales sur le stockage des médicaments au réfrigérateur dans les unités de soins. 2003.
- [18] Kropf A. Temperaturkontrolle im Apothekenkühlschrank. *Schweizer Apothekerzeitung* 2006;07:269.
- [19] Otth S. Temperaturüberwachung im Medikamentenlager. *Ars Medici* 2005;16:716–7.
- [20] Swissmedic. Verordnung über die Bewilligungen im Arzneimittelbereich (Arzneimittelbewilligungsverordnung, AMBV). 2001.
- [21] Tedree R. The supply chain for Biopharmaceuticals: Maintaining the correct Temperature. *EJHP Practice* 2007;13(4):52–4.
- [22] Matthias DM, Robertson J, Garrison MM, Newland S, Nelson C. Freezing temperatures in the vaccine cold chain: A systematic literature review. *Vaccine* 2007;25(20):3980.
- [23] Beck C. Qualitätssicherung bei kühlkettenpflichtigen rekombinanten Arzneistoffen. *Deutsche Apotheker Zeitung* 2004;144(19): 62–5.
- [24] Fonzo-Christe C, Wasilewski-Rasca AF, Bonnabry P. Validation d’une grille d’évaluation de la qualité du stockage des médicaments dans les réfrigérateurs des unités de soins. *Le Pharmacien Hospitalier* 2005;40:61–5.
- [25] Schöne D. Kühlkette. *Deutsche Apotheker Zeitung* 1998;138(12): 1033–6.
- [26] Norm D. Kühlgeräte für Arzneimittel – Begriffe, Anforderungen, Prüfung. 2007;DIN 58 345.