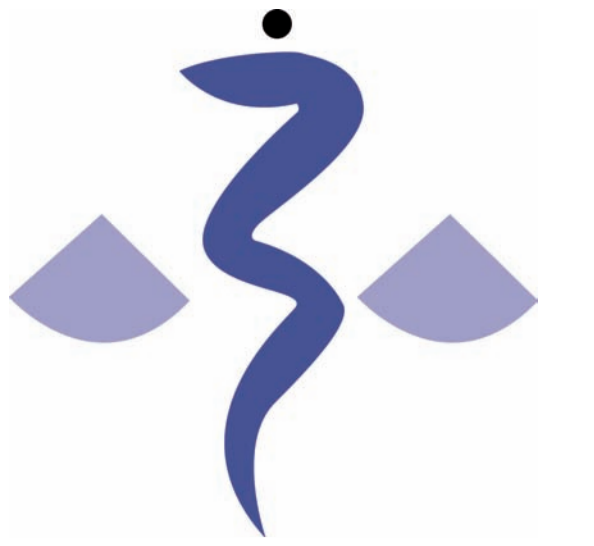


Prozessvalidierung des Versands von Kühlware

Elisabeth Adams, Herbert Plagge, Martina Gauggel, Stefanie Deuster
Universitätsspital Basel USB, Spital-Pharmazie



AUSGANGSLAGE

In der Arzneimittel-Bewilligungsverordnung wird gefordert, dass Arzneimittel nach den Regeln der Guten Vertriebspraxis (GDP)¹ versandt werden. Das bedeutet, dass Arzneimittel, die bei einer kontrollierten Temperatur gelagert werden, auch unter geeigneten Bedingungen transportiert werden müssen. Die Spital-Pharmazie des Universitätsspitals Basel versorgt neben dem eigenen Haus

noch acht weitere Spitäler im Raum Basel mit Arzneimitteln. Bislang werden zum Versand von kühlpflichtigen Arzneimitteln unterschiedliche Kühlbox- und Kühlelementtypen verwendet. Durch die Prozessvalidierung soll ein einheitliches Verfahren festgelegt werden, dass den ordnungsgemäßen Transport von kühlpflichtigen Arzneimitteln ohne Qualitätseinbußen an alle Kunden gewährleistet^{2,3}.

MATERIAL UND METHODEN

Vorversuche zur Validierung wurden mit verschiedenen Kühlbox- und Kühlelementtypen, die auf unterschiedliche Temperaturen vorkonditioniert wurden, ausgeführt. Die Validierung selbst wurde mit zwei Kühlboxen verschiedener Größe (Galexis 16.5x34x22cm / Plastic-Haus 18.5x38x24cm) und einheitlichen Kühlelementen der Firma Exam (vorkonditioniert auf unter -15°C) durchgeführt. Um ein Einfrieren der Arzneimittel zu verhindern, wurden die Kühlelemente in Beutel aus metallisierter Luftpolsterfolie (Abovo AG) verpackt. Die große Kühlbox wurde mit einem Kühlelement und einer zusätzlichen Abtrennung (aluminiumkaschiertes

Kartonstück der Firma Emball'Iso), die kleine Kühlbox mit zwei Kühlelementen bestückt. Während der Validierung wurde die Temperatur in den Boxen an zwei unterschiedlichen Punkten (wärmsten und kältesten) mit Hilfe von Dataloggern der Firma Elpro (TN4-L) aufgezeichnet (**Abb.1**). Um realitätsnahe Ergebnisse zu erhalten, wurden die Kühlboxen mit Testarzneimitteln (NaCl 0.9% 10 Amp. der Firma Bichsel; 5 Packungen in der kleinen Box und 12 Packungen in der großen Box) versehen. Zudem wurde die Temperatur in einem Medium (Vaseline) gemessen (**Abb.2**).

Bei der Validierung wurden folgende Prozesse untersucht:

- Temperaturverlauf unter kontrollierten Bedingungen (15-25°C) im Lager der Spital-Pharmazie.
- Versenden mit der Spontan Transportanlage an zwei interne Stationen.
- Versenden mit dem Kleintransporter an zwei externe Spitäler.

Muskriterien der Validierung waren:

- Die Temperaturspanne von 0-8°C muss über einen Zeitraum von ≥ 60 Minuten eingehalten werden.
- Die Temperaturspanne von 0-12°C muss über einen Zeitraum von ≥ 240 Minuten eingehalten werden.
- Zu keinem Zeitpunkt darf die Temperatur unter 0°C absinken.



Abbildung 1
Versuchsanordnung

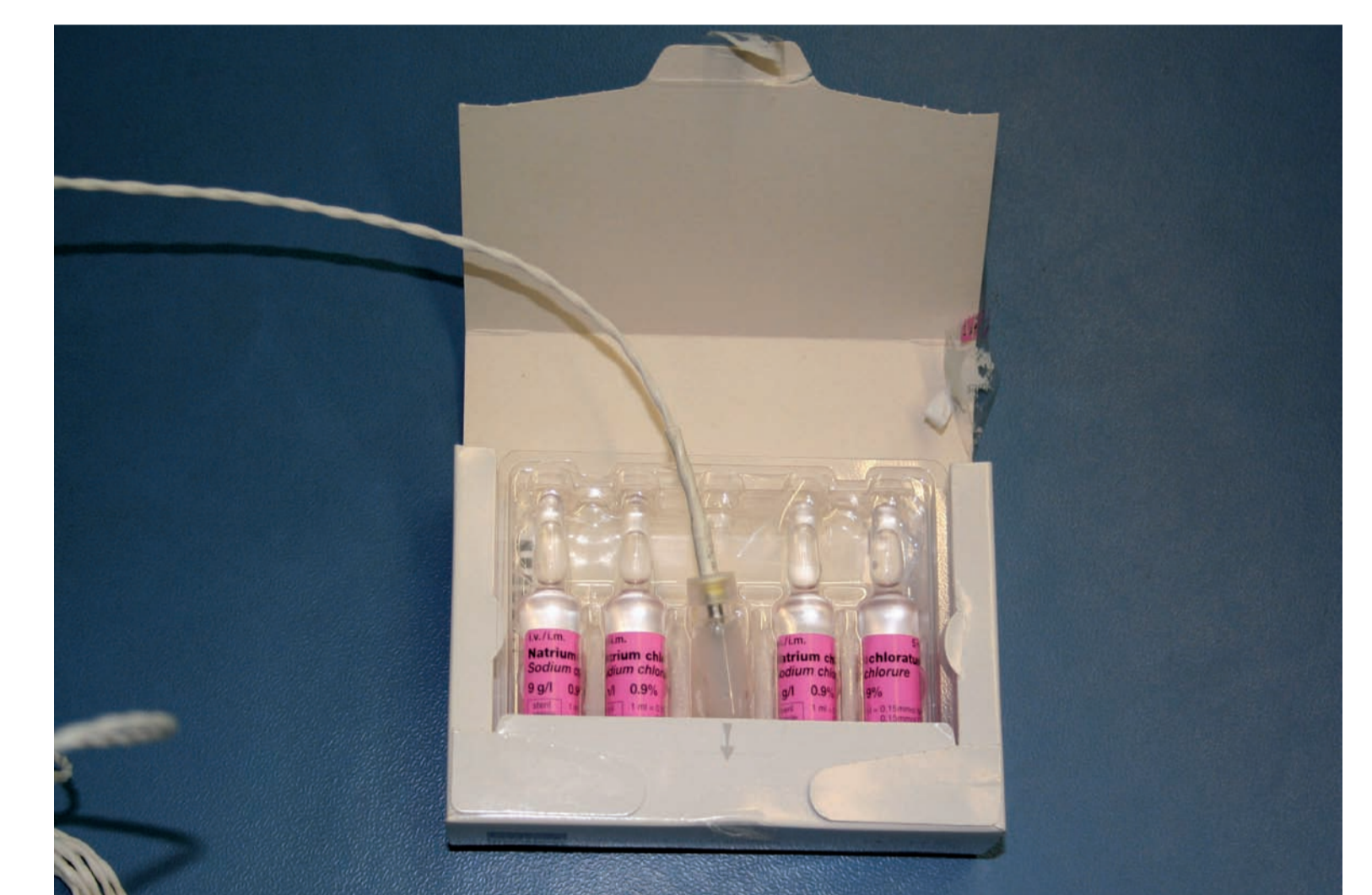


Abbildung 2
Temperaturmessung in Vaseline

ERGEBNISSE

Die Auswertungen der Vorversuche ergaben:

- Mit Kühlelementen (2-8°C) wird die Temperaturspanne von 2-8°C im Durchschnitt 30 Minuten eingehalten. (**Abb.3**)
- Bei der Verwendung von Kühlelementen (<-15°C, in einfache Noppenfolie eingepackt) wird eine Temperatur von < 8°C bis zu 24h gehalten, allerdings beträgt die Zeit unter 0°C (-8 bis -11°C) ca. 3,5h. (**Abb.4**)
- Realitätsnahe Ergebnisse werden mit Hilfe des Testmediums Vaseline erhalten.
- Die bisher verwendeten, nicht normierten Kühlboxen und Kühlelemente gewährleisten keinen GDP-konformen Transport.

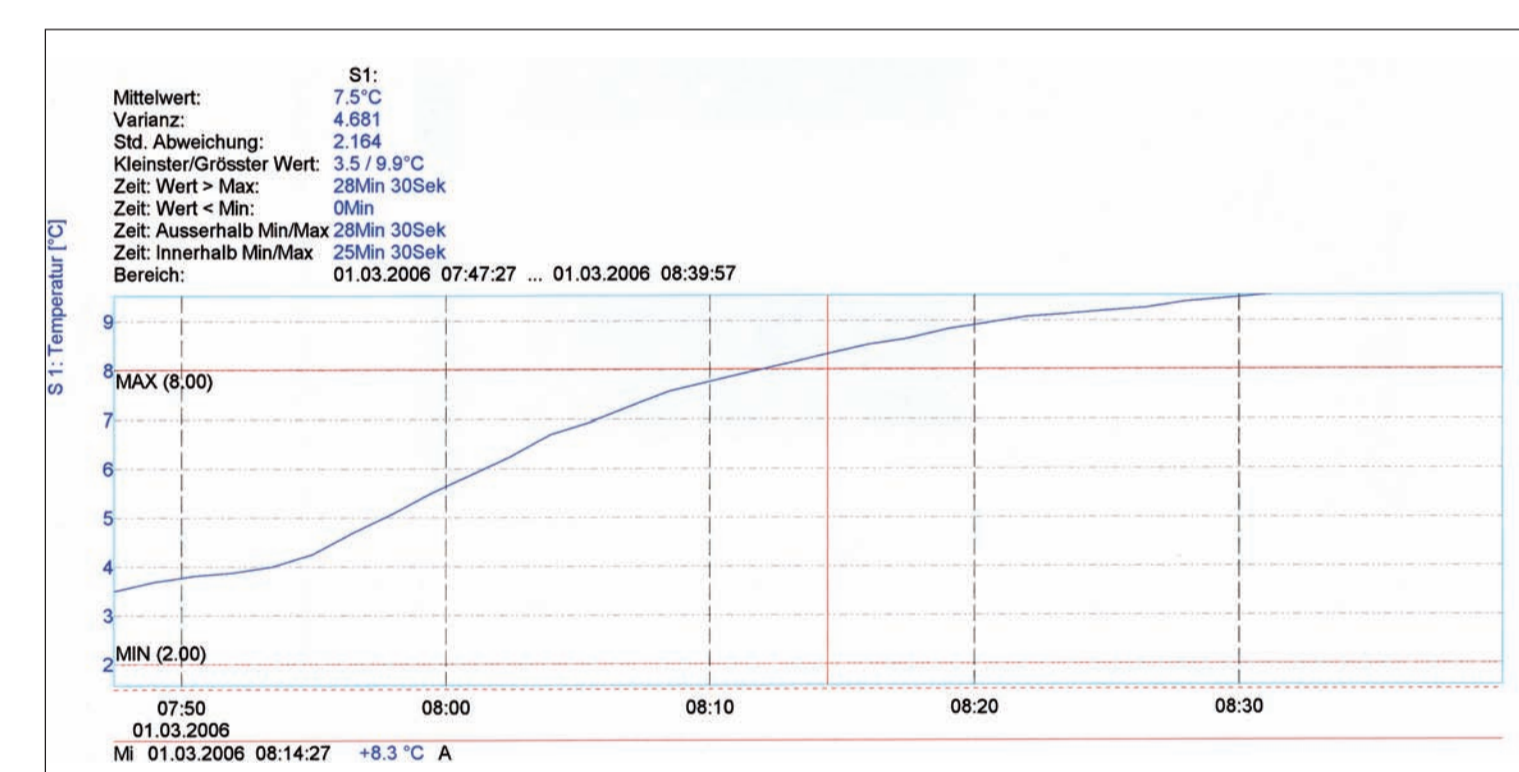


Abbildung 3
Temperaturanstieg unter Verwendung von Kühlelementen (2-8°C)

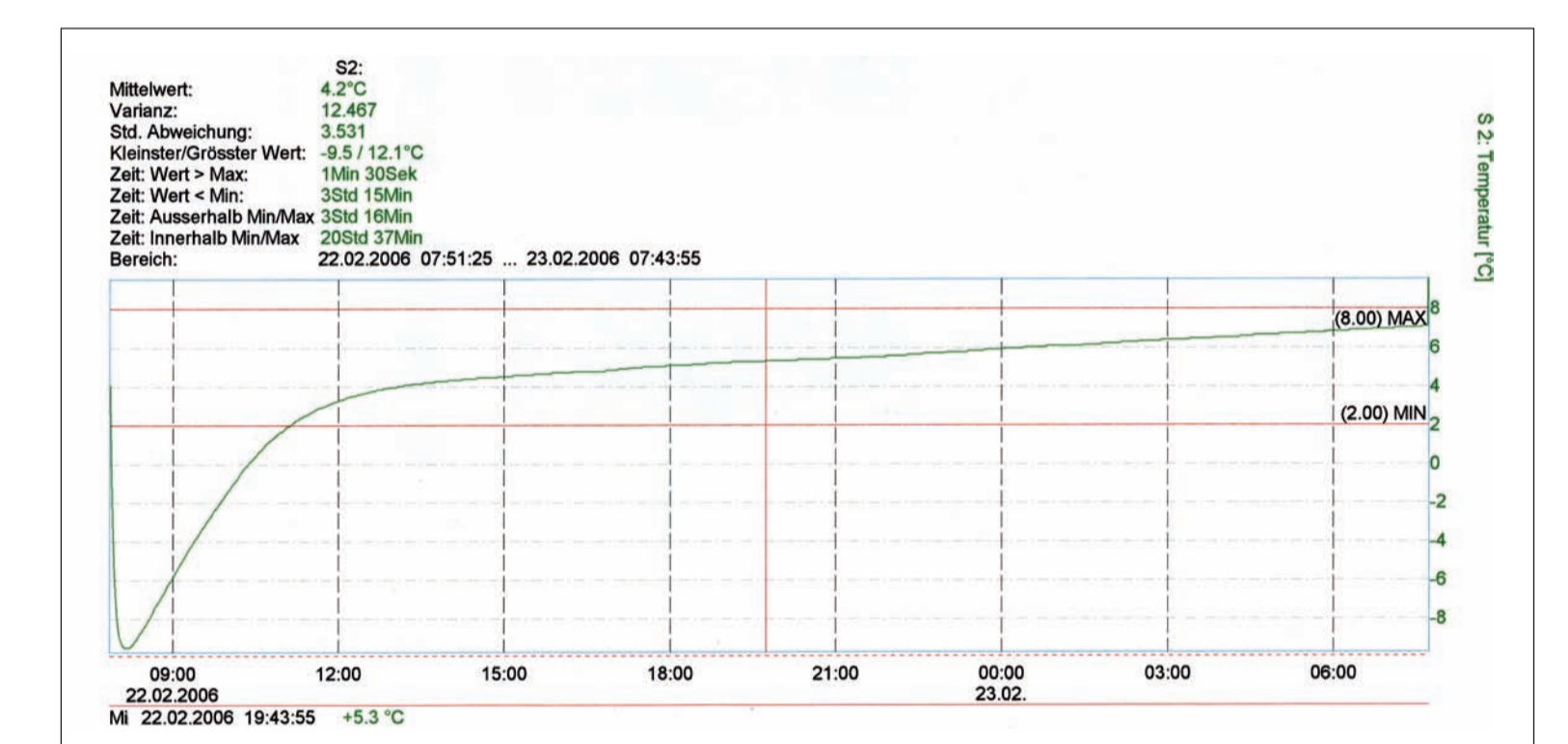


Abbildung 4
Temperaturabfall unter Verwendung von Kühlelementen (<-15°C) ohne ausreichende Verpackung

Nach Optimierung der Transportverpackung und unserer Prozessvalidierung wurden folgende Ergebnisse erhalten:

- Schon ein geringes Eindringen von wärmerer Umgebungsluft lässt die Temperatur im Innern der Kühlbox schnell ansteigen.
- Werden die mit Kühlelementen bestückten Kühlboxen wieder in einen Kühlraum gestellt, kann die Temperatur bis unter 0°C absinken. (**Abb.5**)
- Die geforderten Zeit- und Temperaturbereiche wurden mit dem ausgewählten Verfahren sowohl für den internen als auch für den externen Transport eingehalten. (**Abb.6**)

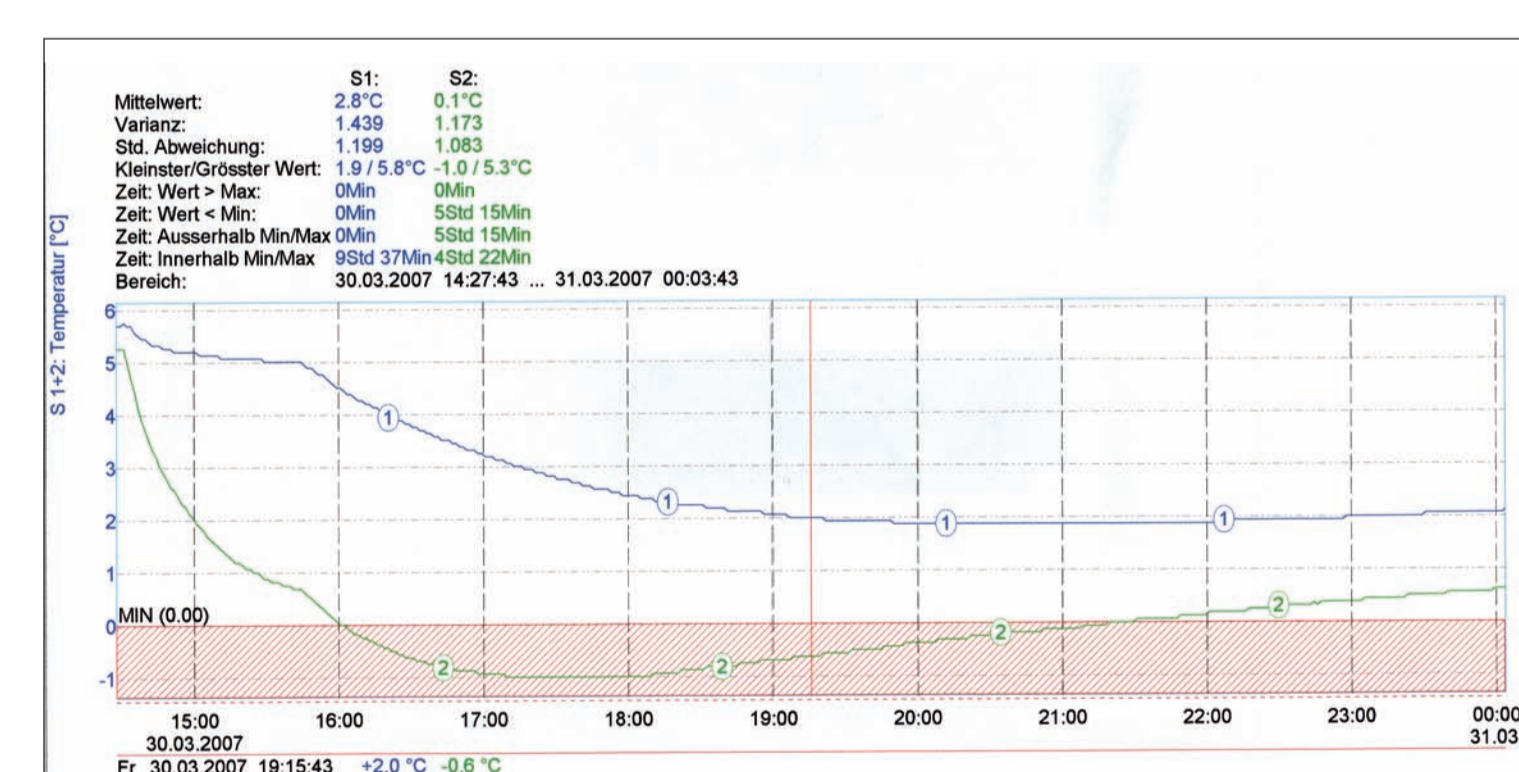


Abbildung 5
Temperaturabfall in den Kühlboxen im Kühlraum

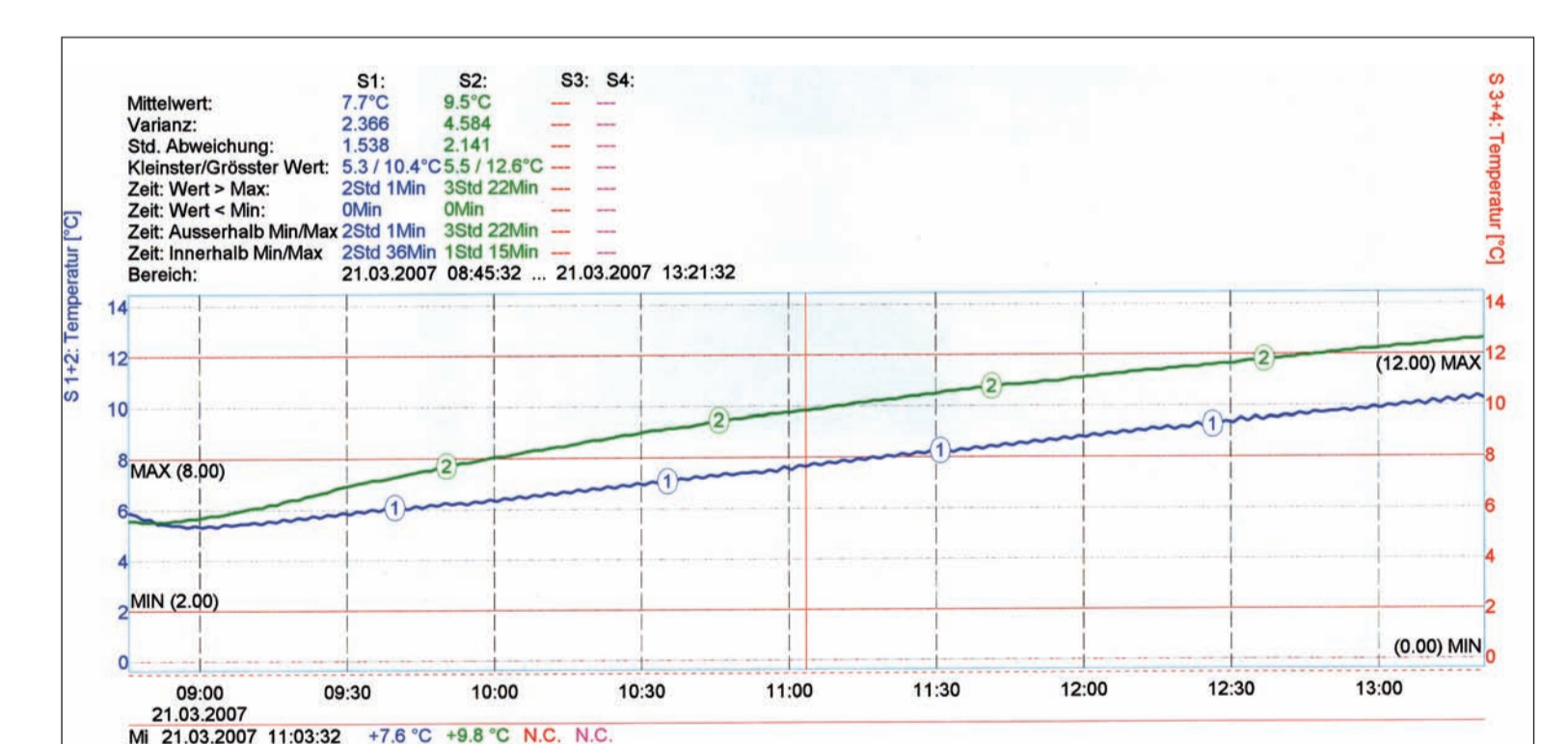


Abbildung 6
Einhaltung der geforderten Zeit- und Temperaturbereiche

KONKLUSION

- Die bisher verwendeten Materialien zur Versendung von kühlpflichtigen Arzneimitteln garantierten keinen ordnungsgemäßen Transport.
- Um möglichst realitätsnahe Bedingungen während der Validierung zu erhalten, müssen die Temperaturfühler in ein Medium eingebracht und die Kühlboxen mit Testarzneimitteln bestückt werden.
- Der komplette Transportprozess von der Versendung bis auf die Station muss validiert sein.

- Mit Hilfe der Validierung konnte bewiesen werden, dass das ausgewählte Verfahren alle Akzeptanzkriterien erfüllt und damit einen ordnungsgemäßen Transport von kühlpflichtigen Arzneimitteln gewährleistet.
- Das validierte Verfahren muss schriftlich in einer Arbeitsanweisung festgehalten werden, damit jeder Mitarbeiter den Versand von Kühlware nach dem validierten Verfahren ausführt.

Referenzen:

- 1) Guidelines on Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use, 94C/ 63/03, 03/1994
- 2) WHO Technical Report Series 937, 2006
- 3) WHO Technical Report Series 908, 2003

Korrespondenzadresse:

Elisabeth Adams
Universitätsspital Basel, Spital-Pharmazie
Spitalstraße 26, CH-4031 Basel
eadams@uhbs.ch

