

Schon bei herkömmlichen Arzneimitteln weisen Kühltransport und -lagerung große Schwachstellen auf. „Grundsätzlich gilt, dass mit der Länge der Transportstrecke und der Anzahl der Zwischenstufen die Gefahr von unsachgemäßen Sicherungen in der Kühlkette steigt“, so Andreas Biermann, Leiter des Bereichs Logistik, Ver- und Entsorgung bei Dekra Certification. „In Audits sehen wir häufig, dass die erforderlichen Lagerbedingungen während des gesamten Transportwegs durch fehlenden Schutz vor thermischen Einflüssen nicht eingehalten werden.“

Allzu oft würden auch die Verpackungen wie zum Beispiel Umkartons beim Handling beschädigt oder seien schlicht nicht für den Arzneimitteltransport zugelassen, wenn sie nicht dem GDP-Standard (Good Distribution Practice) entsprechen, so Biermann. Bei der Panne, die in den letzten Tagen des Jahres 2020 beim Impfstart in Nordbayern passierte, wurden Kühlboxen aus dem Lebensmittelbereich für tausende Vakzindosen verwendet, die dadurch teils erneut einfroren. Die Behälter können durch aktive Kühlung sogar Gefrieremperaturen erreichen, doch sind diese nur für Umgebungstemperaturen ab 16°C zugelassen. Nach Angaben des bayerischen Gesundheitsministeriums mussten dort bisher 1.100 Dosen wegen falscher Temperierung oder auch Transportschäden entsorgt werden.

Auffälligkeiten beim Temperatur-Mapping oder auch mit nicht gewarteten oder falsch installierten Temperatursensoren sind in der Pharma-Logistik an der Tagesordnung. „Diese müssen eigentlich von einem akkreditierten Labor kalibriert sein“, erklärt Biermann. Weil die Kalibrierung nach ISO-Norm 17025 aufwändig ist, wird bei temperaturüberwachten Transporten gern mit Einmalsonden – auch *Datenlogger* genannt – gearbeitet, die nach dem Auslesen entsorgt werden. „Und es reicht natürlich auch nicht, dass nur der Ist-Zustand der Temperatur beim Sen-

Corona-Impfstoff eisgekühlt (II)

KÜHLKETTE – Die Versorgung mit COVID-19-Impfstoffen ist eine der größten logistischen Herausforderungen, vor allem die Kühlung der verschiedenen Vakzine. Es ist aber auch ein wachsender Markt für Verpackungslösungen.

VON STEFAN KLEIN



Eine Impfstofflieferung von Biontech Pfizer trifft an einem nicht benannten Logistikzentrum in Nordrhein-Westfalen ein. Die mit Trockeneis gefüllte und entsprechend gekennzeichnete Mehrfachverpackung mit innerer Isolierung stammt von Softbox. Der auf temperaturgeführte Boxen spezialisierte Anbieter aus Großbritannien ergatterte einen Großauftrag des Impfstoffherstellers.

dungsempfang registriert wird“, so der Dekra-Experte. Für Pharmatransporte seien Temperaturlogger notwendig, die auch nachträglich den Temperaturverlauf dokumentieren. Entscheidend ist zudem, die Temperatursensoren so anzuordnen, dass sie die *Cold*- und *Hotspots* im Transportsystem erkennen. Die Sensoren sollten an den potenziell kritischsten, d.h. wärmsten oder kältesten Punkten eines Transportsystems oder einer Lagerfläche installiert werden. „Auch bei herkömmlichen Transporten passiert es oft, dass ein Medikament auf den Gefrierpunkt herunterkühlt, wenn es etwa mit einem tiefgefrorenen Kühlakku in direkten Kontakt kommt“, erklärt Biermann. Häufig sei der Wirkstoff dann nicht mehr patientensicher.

Die Probleme in der Pharmalogistik sind oft struktureller Art und dürften auch die Lieferketten der Corona-Impfstoffe beeinträchtigen. „Gerade wenn passive Kühllösungen genutzt werden, also isolierte Spezialverpackungen mit Kühlelementen, müssen die Empfänger – auch mobile Impfteams – darauf geschult sein, dass die Packstücke keine Beschädigungen aufweisen, sie nicht geöffnet wurden etc.“, so Biermann. Wurden keine Datenlogger eingesetzt, ist die Temperatur des Medikaments bei Entnahme per Hand zu dokumentieren, was einen sehr hohen manuellen Dokumentationsaufwand bedeutet. Genau an diesen organisatorischen Schnittstellen tauchen in der Praxis Unsicherheiten oder unsachgemäße Handhabungen auf.



Foto: Hellmann

Impfstoffauslieferung des Logistikunternehmens Hellmann in einem GDP-zertifizierten Fahrzeug sowie mit Polizeieskorte: Auch Sicherheit im Sinne von Security spielt bei hochwertigen Pharmatransporten eine Rolle.

Diebstahl und Fälschung

Doch nicht nur die Einhaltung und der Nachweis einer sicheren Kühlkette sind ein Problem in der Pharma-Logistik, sondern auch Diebstahl und Fälschung der hochsensiblen und teils hochwertigen Produkte. Auch bei den gerade entwickelten Corona-Impfstoffen hat es das bereits gegeben. Anfang Februar wurde bekannt, dass gefälschte COVID-19-Impfstoff-

Dosen aus China exportiert worden sind, mit einer Kochsalzlösung statt eines Wirkstoffs. „Ein Hersteller sollte mit einer fälschungssicheren Verpackung und einem RFID-System, also einem Transponder bzw. Funketikett, die eindeutige Identifikation und Rückverfolgbarkeit der Verpackungen sicherstellen“, sagt Dekra-Experte Biermann. In dem RFID-Datenträger können eine Reihe von Informationen hinterlegt werden, wie das Ablaufdatum, wann und wo der Impfstoff abgefüllt wurde, bis hin zur Ortung der damit versehenen Packstücke.

Zudem schützen sich Logistiker vor Diebstahl oder Überfällen, in dem nur wenige Umschlagpunkte bis zum Impfzentrum vorgesehen sind oder auch verplombte Fahrzeuge mit GPS-Ortung genutzt werden. Dass Umschlag- und Lagerhallen mit Schleusen gesichert sind und die Lagerräume keine Fenster haben, hat sich ebenso in der Praxis bewährt. Entscheidende Sicherheitsfaktoren sind auch organisatorische Maßnahmen, z. B. eine sichere, variierende Streckenführung oder die Auswahl überwachter Rastplätze. Wichtig ist zudem die Sicherheitsüberprüfung des Personals, insbesondere der Disponenten.

Dies sind nur einige der Anforderungen, wenn Logistiker die Zuverlässigkeit und Sicherheit ihrer Lieferkette nach einem Sicherheitsmanagementsystem wie der ISO-Norm 28000 oder gemäß TAPA (Transported Asset Protection Association) zertifizieren lassen. Die Anforderungen der TAPA-Vereinigung von Herstellern und Logistikern sind weltweit als industrieller Standard für Transportsicherheit anerkannt.

Behälter und Verpackungen

Die Corona-Impfstoffe weisen sehr unterschiedliche Kühlanforderungen auf. Sie liegen bei -70 und -80°C beim mRNA-Impfstoff von Biontech/Pfizer, bei -15 bis -25°C bei dem von Moderna und bei +2 bis +8°C beim vektorbasierten Vakzin von AstraZeneca (siehe **Tabelle** auf **Seite 23**).

Der AstraZeneca-Impfstoff kann somit problemlos im Kühlschrank oder größeren Kühlzellen gelagert werden, wobei auch die beiden mRNA-Vakzine in den Tagen vor der Verimpfung bis auf geringe Plusgrade auftauen dürfen. Wegen der unterschiedlichen Anforderungen, aber auch weil dies als ein lukrativer Markt erscheint, gibt es immer mehr Verpackungslösungen für Pharma- bzw. Impfstofftransporte, darunter auch von solchen Anbietern, die vorher nicht in dem Bereich tätig waren.

Interkontinental, aber auch auf längeren Strecken werden Impfstoffe in großen Luftfrachtbehältern befördert, die entweder aktiv (mit Stromversorgung) oder passiv (durch Isolierung und Vakuumtechnik) gekühlt werden bzw. die Temperatur halten, was sich elektronisch überwachen lässt. Wegen ihrer aufwändigen Technik und Konstruktion kosten die Behälter mitunter so viel wie ein Kleinwagen. Zudem gibt es derzeit zu wenige dieser Luftfrachtcontainer am Markt, wenn man davon ausgeht, dass ein beträchtlicher Teil der 15 Milliarden Impfdosen, die voraussichtlich weltweit benötigt werden, darin befördert wird – dies gilt vor allem für den Ultra-Tiefkühlbereich. Bedeutsame Hersteller von Luftfracht-Kühlcontainern kommen mit Dokasch und va-Q-tec auch aus Deutschland. Dazu kommen Envirotainer (Schweden) oder Skycell (Schweiz). Skycell hat vor Kurzem zusammen mit der Universität St. Gallen eine Analyse vorgelegt, der zufolge bis zu 1,7 Prozent aller Pharma-Sendungen zu temperaturbedingten Korrektur- und Vorbeugemaßnahmen führen, sogenannte CAPA-Fälle (Corrective and Preventive Action). Aufgrund einer Temperaturabweichung aus dem durch den Pharmahersteller definierten Temperaturbereich und bestehenden regulatorischen WHO-Vorschriften muss hier eine Prüfung erfolgen. Rund 0,4 Prozent aller Sendungen enden sogar in einem Totalverlust der Ware.

Good Distribution Practice

Die 2013 von der EU veröffentlichte Leitlinie „Good Distribution Practice of medicinal products for human use“, kurz GDP, stellt für den immer komplexeren Vertrieb von Humanarzneimitteln heute das Maß aller Dinge dar. Mit GDP sind Großhändler in ihrer Verantwortung für die Arzneimittelsicherheit auf das Niveau der Produktion und Fertigung angehoben worden. Logistikunternehmen sind daher gut beraten, sich die Qualitätsspezifikationen wie Transportbehälter und -temperaturen vom Hersteller exakt vorgegeben zu lassen, bevor eine Beförderung geplant wird.

Von der einmal festgestellten Korrektheit des Wareneingangs pauschal auszugehen, ist nicht im Sinne von GDP. Über die Organisationsstruktur, die Prozesse und Ressourcen

ist sicherzustellen, dass auf allen Stufen der Supply Chain die Qualität und Unversehrtheit eines Arzneimittels erhalten wird. Alle kritischen Vertriebsabläufe und wesentliche Änderungen sollten begründet und, soweit erforderlich, validiert werden.

Jedes Glied in der Lieferkette muss einen relevanten Fehler oder Mangel erkennen und kommunizieren können. Wenn an einer Stelle der Lieferkette keine Temperaturmessung möglich ist, muss eine Risikobewertung erfolgen, die u. a. Fahrtdauer, Außentemperaturen, eingesetztes Fahrzeug, Transportbox oder schriftliche Bestätigungen des Herstellers berücksichtigt. Eine sorgfältige und fehlerfrei dokumentierte Risikobewertung bewirkt im Einzelfall mehr als nachlässig überwachte Messsysteme.

Bei reinen Landtransporten und in der Distribution zu den einzelnen Impfzentren braucht es indes kleinere Spezialverpackungen. Laut einer Studie von DHL und McKinsey sind für den Transport der Corona-Impfstoffe weltweit rund 15 Millionen solcher Kühlboxen nötig. Diese sind in aller Regel meist als Dreifach-, zuweilen auch als Vierfachverpackung ausgeführt und weisen meist eine Isolierung aus expandiertem Polystyrol auf, die entweder allein die Außenverpackung bildet oder innen an den Elementen eines Umkartons angebracht ist. Anbieter sind in Deutschland zum Beispiel Storopack oder Schaumplast.

Außer mit dem eigentlichen, die Impfpullen enthaltenden Karton werden die Boxen – je nach Behältnisgröße und Temperaturbereich des Impfstoffs – mit Kühlelementen befüllt. Im Ultra-Deepfreeze-Bereich, der bei Biontech/Pfizer vorgeschrieben ist, bestehen diese aus -78°C kaltem

Bisher in der EU zugelassene Impfstoffe			
	Biontech/Pfizer	Moderna	AstraZeneca
Impfstofftyp	mRNA in Lipid-Nanopartikel-Formulierung		vektorbasiert
Kühlung	-70 bis -80°C	-15 bis -25°C	$+2$ bis $+8^{\circ}\text{C}$
Haltbarkeit bei 2 bis 8°C ¹⁾	5 Tage	30 Tage	6 Monate
Vorgesehene Lieferungen 2021 ²⁾	100,6	77,8	56,3

¹⁾ In den Standard-Kühlbereichen sind alle Impfstoffe sechs Monate haltbar. ²⁾ für Deutschland in Millionen Impfdosen, Stand: 5. Februar 2021 Quelle: BMG

Trockeneis. Die Verpackungen dürfen hierbei keinen gefährlichen Druckaufbau zulassen, weil Trockeneis über die Dauer direkt in gasförmiges Kohlendioxid übergeht. Die Sublimationsrate, die unter Standardbedingungen bei 8 Litern CO_2 je Kilogramm Trockeneis und Stunde liegt, ist gerade beim Transport in kleinen Fahrzeugen zu beachten. Aber auch der höhere Kühlbereich von -15 bis -25°C , der für den Moderna-Impfstoff wegen seiner dickeren mRNA-Schutzhülle aus Lipid-Nanomolekülen gilt, erfordert die Einhaltung genauer Pack- und

Versandvorschriften. Die hier verwendeten Kühlakkus dürfen nicht zu kalt eingebracht werden, müssen aber über Tage genug Kälte konstant abgeben können, darum bestehen sie oft aus speziellem Phase Change Material (PCM).

Vom Impfstoff-Boom profitieren nicht zuletzt die Hersteller der Primärverpackungen, den sogenannten Vials aus Borosilicatglas Typ 1. Der Glastyp ist seit Langem Standard in der Pharmaindustrie. Der deutsche Glashersteller Schott hat bereits Millionen der Fläschchen für den Kampf gegen COVID-19 produziert. ■



Foto: Schaumplast

Passive Kühlboxen weisen in der Regel eine Isolierung aus expandiertem Polystyrol („Styropor“) auf, in der Mitte befindet sich der Karton mit den Impfpullen.



Foto: DHL

Entladung von temperaturgeführten Luftfrachtcontainern bei DHL am Flughafen Leipzig. Der Logistiker hat seine Kühlagerfläche am Standort vor Kurzem auf rund 5.000 Quadratmeter verdoppelt und zudem seine IATA-CEIV-Pharmazertifizierung erneuert.