



Temperature Mapping und GMP-/ GLP-konforme Lagerqualifizierung

Swiss Cleanroom Community Event
MuttENZ, 11. April 2013



Agenda

1. Motivation
2. Ablauf einer Lagerqualifizierung
3. Konzept Temperature Mapping
4. Mapping: Wann, wo, wie, wie oft?
5. Platzierung und Instrumente
6. Mappingbericht - Inhalt und Gestaltung
7. Zusätzliche Nutzen von Temperature Mappings
8. Zusammenfassung



Motivation: Warum braucht es Qualifizierung/Mapping?

Gerätschaften und Verfahren sollten qualifiziert bzw. validiert werden, bevor sie benutzt bzw. angewendet werden, sowie nach jeder wesentlichen Änderung oder Wartung.

EU GDP Guideline



Als Konsequenz müssen Räumlichkeiten qualifiziert werden, um einen dokumentierten Nachweis der Eignung zu erbringen. Qualifizierungen werden typischerweise auf Basis des etablierten Validation Life-Cycle Modell (V-Modell) durchgeführt.



Konsequenzen falscher Lagertemperaturen

Falsche Lagertemperaturen können zu Schäden an den gelagerten Produkten führen.

Auf Basis der GxP-Regulatorien verlangen die Gesundheitsbehörden diverser Länder den dokumentierten Nachweis, dass die verwendeten Einrichtungen für die Lagerung von pharmazeutischen Produkten geeignet sind. Wird dieser Nachweis nicht erbracht, müssen die Hersteller, Verteiler oder Lagerbetreiber mit Sanktionen rechnen.





Handhabung der Herausforderung

Verschiedene Organisationen haben in den letzten Jahren Vorgaben für die Ausgestaltung und Überprüfung von Lagerräumlichkeiten für pharmazeutische Produkte ausgearbeitet. Ein Auszug:

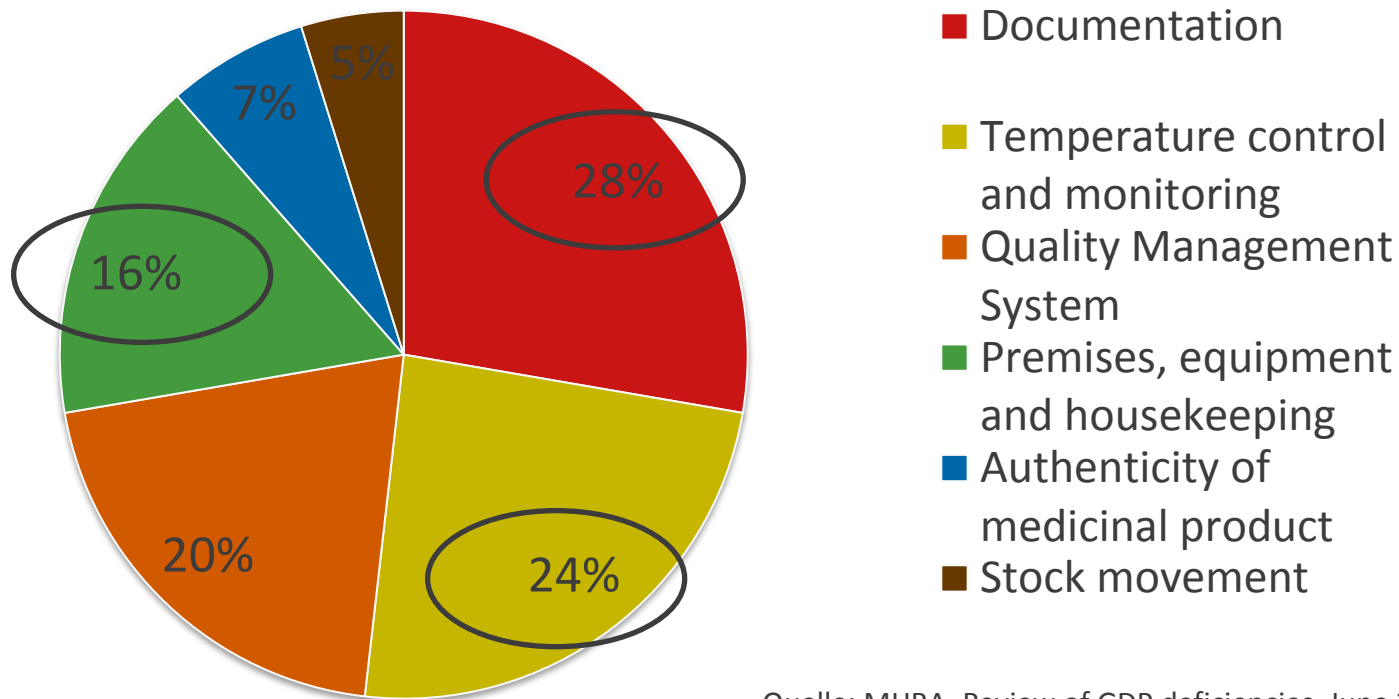
- USP 1079, Good Storage and Shipping Practices
- Leitfaden der WHO zur Guten Lagerhaltungspraxis (Guide to Good Storage Practice for Pharmaceuticals)
- EU GDP Guideline
- PDA Technical Report 52
- ISPE Good Practice Guide: Cold Chain Management

Generell kann gesagt werden, dass Lagerräume ohne kontrollierbare/beherrschbare klimatische Eigenschaften, ohne Mapping und ohne Monitoring die US oder EU Vorschriften für GDP nicht erfüllen.



Lagerungs- und Monitoringprozesse unter der Lupe

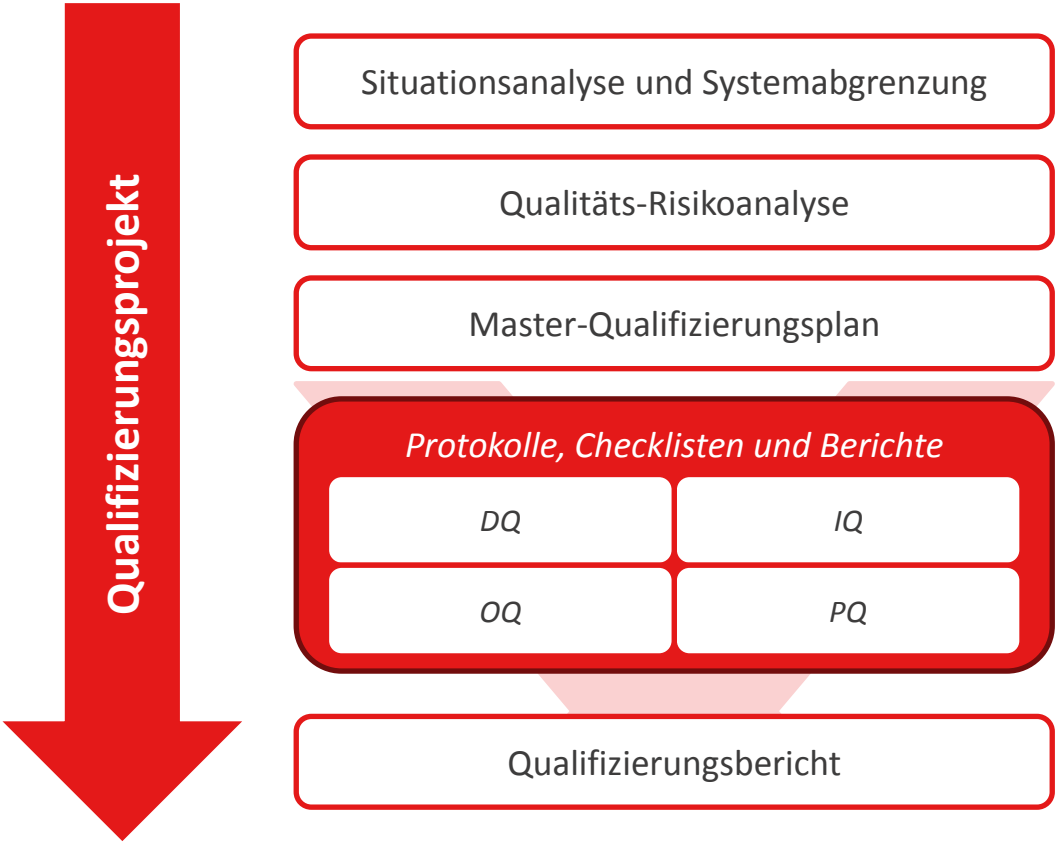
Lagerungs- und Monitoringprozesse sind nach wie vor Gegenstand vieler Bemängelungen der Gesundheitsbehörden:



Quelle: MHRA, Review of GDP deficiencies, June 2011

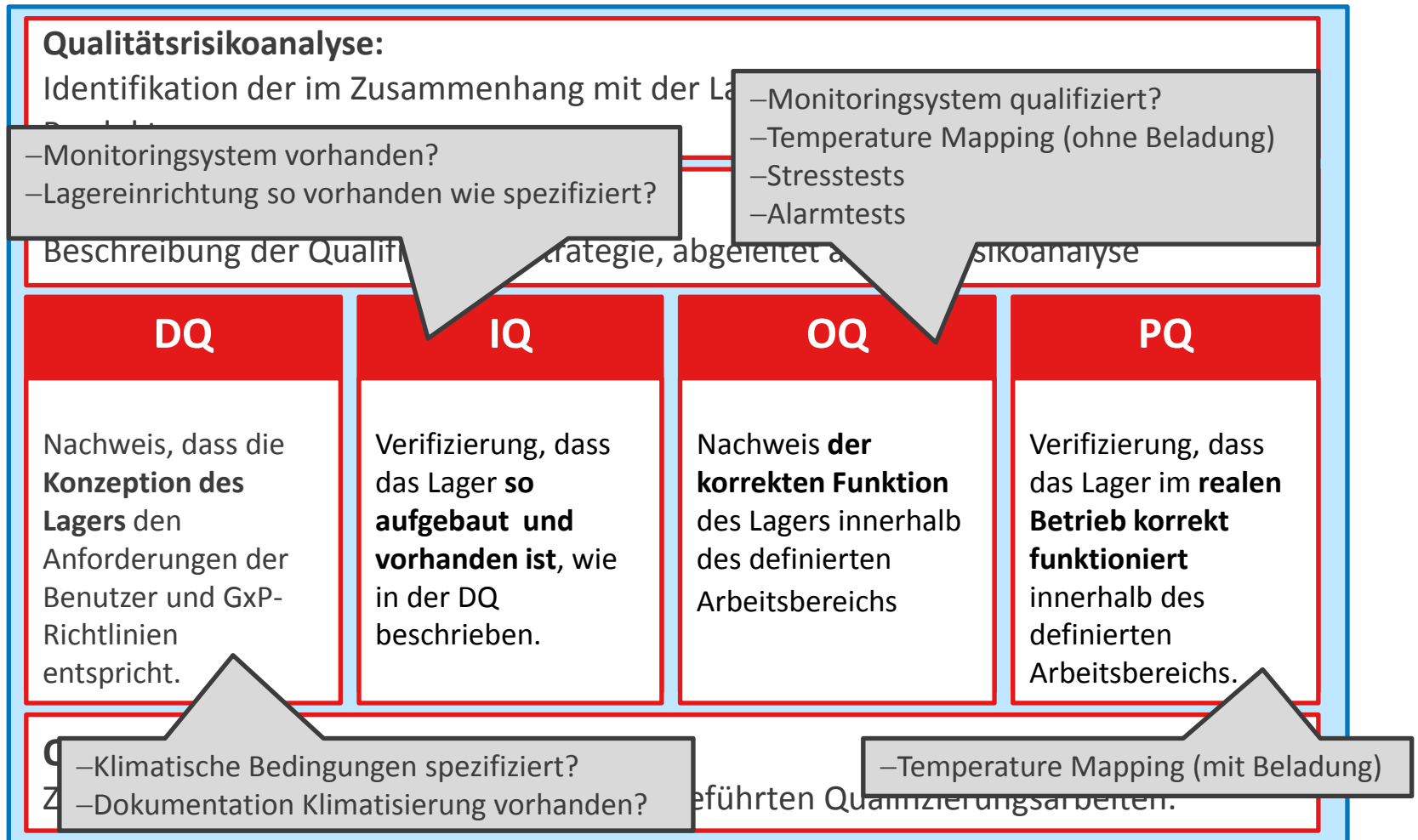


Struktur einer Lagerqualifizierung





Qualifizierungsaktivitäten





Temperature Mappings während Qualifizierungen

Vor Inbetriebnahme der Räumlichkeiten sollte eine Temperaturverteilungsstudie unter repräsentativen Bedingungen im Lagerbereich durchgeführt werden.

EU GDP Guideline

- Jedes Lager oder jede Ausrüstung, in welcher eine kontrollierte Temperatur eingehalten werden muss, sollte durch ein Mapping überprüft und dokumentiert werden.
- Die Anzahl der Messpunkte soll genügend gross sein, um den ganzen Bereich umfassend abzudecken.
- Mappings sind somit ein fester Bestandteil der Arbeiten, die im Rahmen von Qualifizierungsarbeiten durchgeführt werden.



Was sollte wie gemappt werden?

	Raumtemperaturlager	Gekühlte Lager
OO	<ul style="list-style-type: none">• Mapping leeres Lager (falls möglich)	<ul style="list-style-type: none">• Mapping leeres Lager (falls möglich)• Durchführung von Stresstests (Power failure, Open door recovery)
PQ	<ul style="list-style-type: none">• Mapping im beladenen Zustand	<ul style="list-style-type: none">• Mapping im beladenen Zustand• Be- und Entladungstests



Mapping: Einfluss des Aussenklimas

Die Aussentemperaturen müssen für das Mapping mit berücksichtigt werden, da Heizung- oder Kühlaggregate unter Umständen durch diese beeinträchtigt, oder sogar unbrauchbar werden können.

Daher sollte im **Sommer, bei hohen Temperaturen**, sowie im **Winter bei niedrigen Aussentemperaturen** ein Mapping durchgeführt werden.



Dauer von Temperature Mappings / Wiederholungen

	Raumtemperaturlager	Gekühlte Lager
OQ	<ul style="list-style-type: none">• Mapping leeres Lager<ul style="list-style-type: none">• Dauer: min. 72 h• In der Regel keine saisonale Wiederholung	<ul style="list-style-type: none">• Mapping leeres Lager<ul style="list-style-type: none">• Dauer: min. 72h• In der Regel keine saisonale Wiederholung
PQ	<ul style="list-style-type: none">• Mapping im beladenen Zustand<ul style="list-style-type: none">• Dauer: min. 1 Woche• Wiederholung Sommer/Winter	<ul style="list-style-type: none">• Mapping im beladenen Zustand<ul style="list-style-type: none">• Dauer: min. 72h• Bei Kühlzellen in der Regel keine saisonale Wiederholung



Wiederholung von Mappings

Temperature Mappings sollten wiederholt werden, wenn:

- saisonale Einflüsse auf die Lagertemperaturen zu erwarten sind.
- die Risikoanalyse zeigt, dass dies in periodischen Abständen notwendig ist.
- wenn bauliche oder technische Veränderungen am Lager vorgenommen werden.

Permanentes Monitoring ist ein wichtiges Instrument zur Beurteilung, ob ein erneutes Mapping notwendig ist (--> Trending)



Mapping: Eingesetzte Sensorik

Alle im Mapping eingesetzten Sensoren sollen eine Genauigkeit von min. $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$, idealerweise $\pm 0.2^{\circ}\text{C}$ haben und durch ein gültiges Kalibrierzertifikat auf einen nationalen Standard zurückgeführt werden können.

Das Messintervall soll maximal 10 Minuten betragen.

Platzierung von einzelnen Sensoren in Verpackungseinheiten, um den Einfluss von Schwankungen der Temperatur auf die gelagerten Produkte feststellen zu können.



Mapping-Durchführung in der Praxis

1. Planung des Ablaufes, in Übereinstimmung mit dem entsprechenden Qualifizierungsplan
2. Planung der Platzierung, inkl. Begründung
3. Wahl des Materiales / Logger und Sensoren
4. Einstellung / Überprüfung der Logger
5. Platzierung der Logger / Sensoren
6. Periodisches Überprüfen
7. Geräte einsammeln und Daten speichern
8. Auswertung und Beurteilung der Daten
9. Erstellung des Mapping-Berichtes



Anzahl Messpunkte / Platzierung

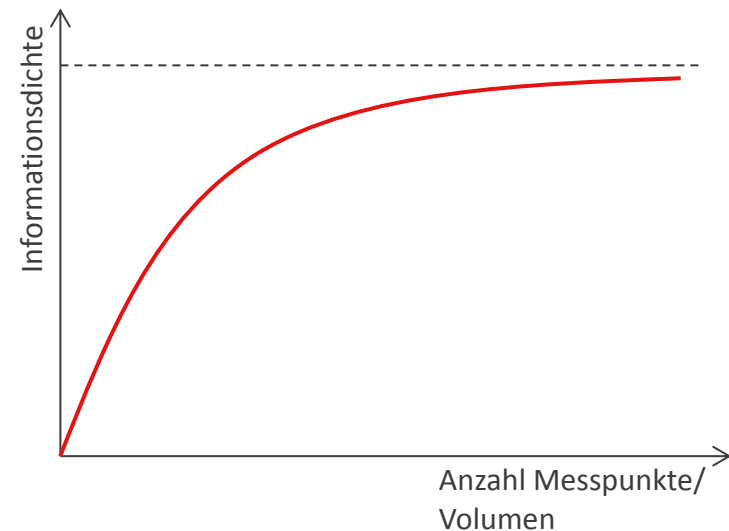
Im Raum sollten genügend Messpunkte verteilt sein, um eine repräsentative Abbildung der Temperaturverteilung zu erzielen

Kleine Anzahl Messpunkte

→ Möglicherweise Verletzung des Abtasttheorems, Informationsdichte zu klein

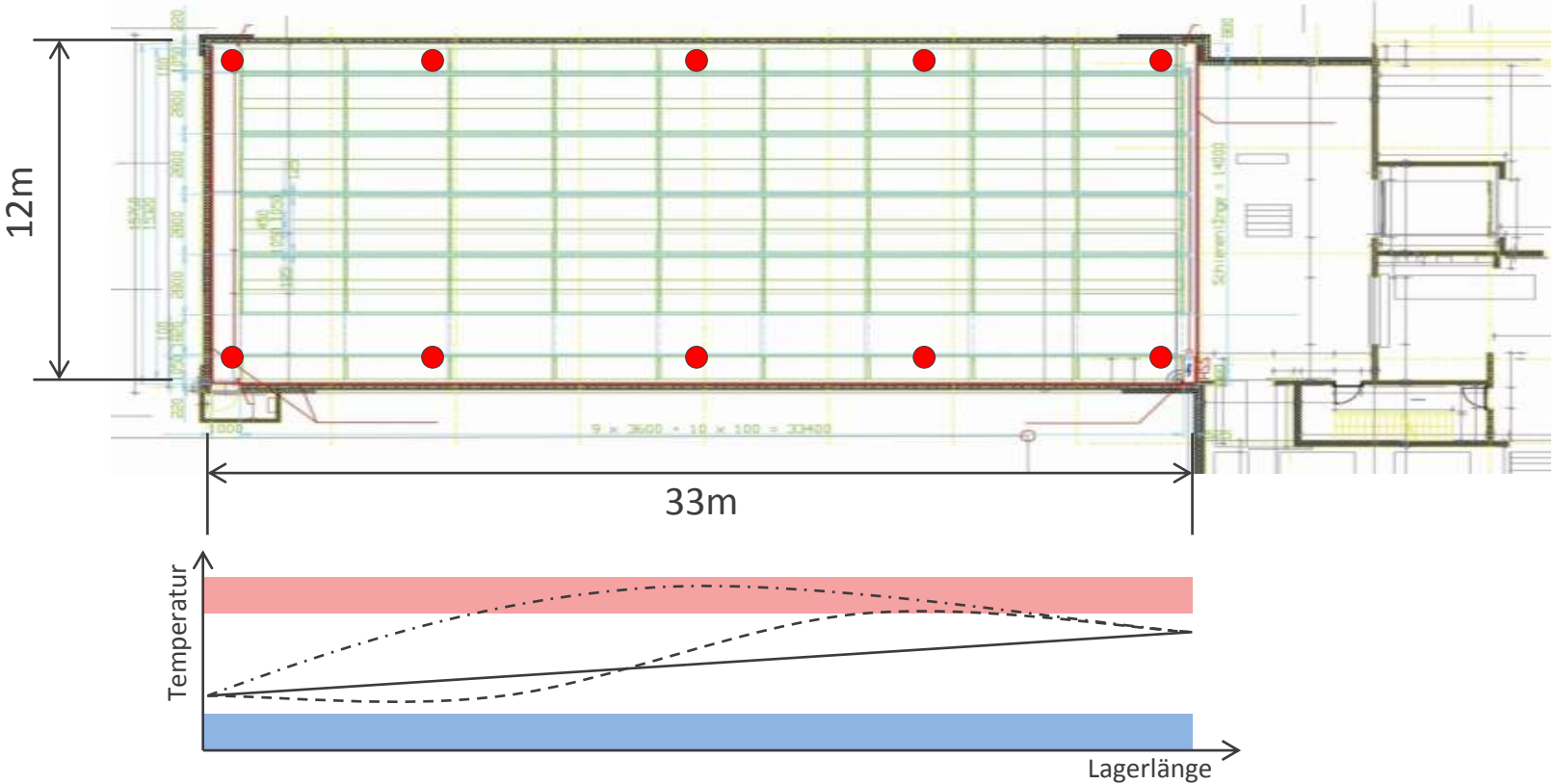
Hohe Anzahl Messpunkte

→ Hohe Datendichte, aber kein Gewinn von zusätzlicher Information





Anzahl Messpunkte / Platzierung





Anzahl Messpunkte / Platzierung

Grundraster

Regelmässiges Raster, um repräsentative Abbildung der Temperaturverteilung zu erreichen.

Zusätzliche Berücksichtigung von

- Baulichen Gegebenheiten (Fenster, Türen etc.)
- Klimatechnik
- Infrastruktur
- Lagereinrichtungen



Anzahl Messpunkte / Platzierung

Rationale

Für jeden platzierten Messpunkt Begründung angeben (z.B. Generelle Temperaturverteilung / Einfluss Türe / Einfluss Klimatisierung, etc.).

Berücksichtigung der Lagerbereiche

Mapping nur in den Bereichen durchführen, wo temperaturempfindliche Ware gelagert wird.

Temperatur oder Temperatur&Feuchte?

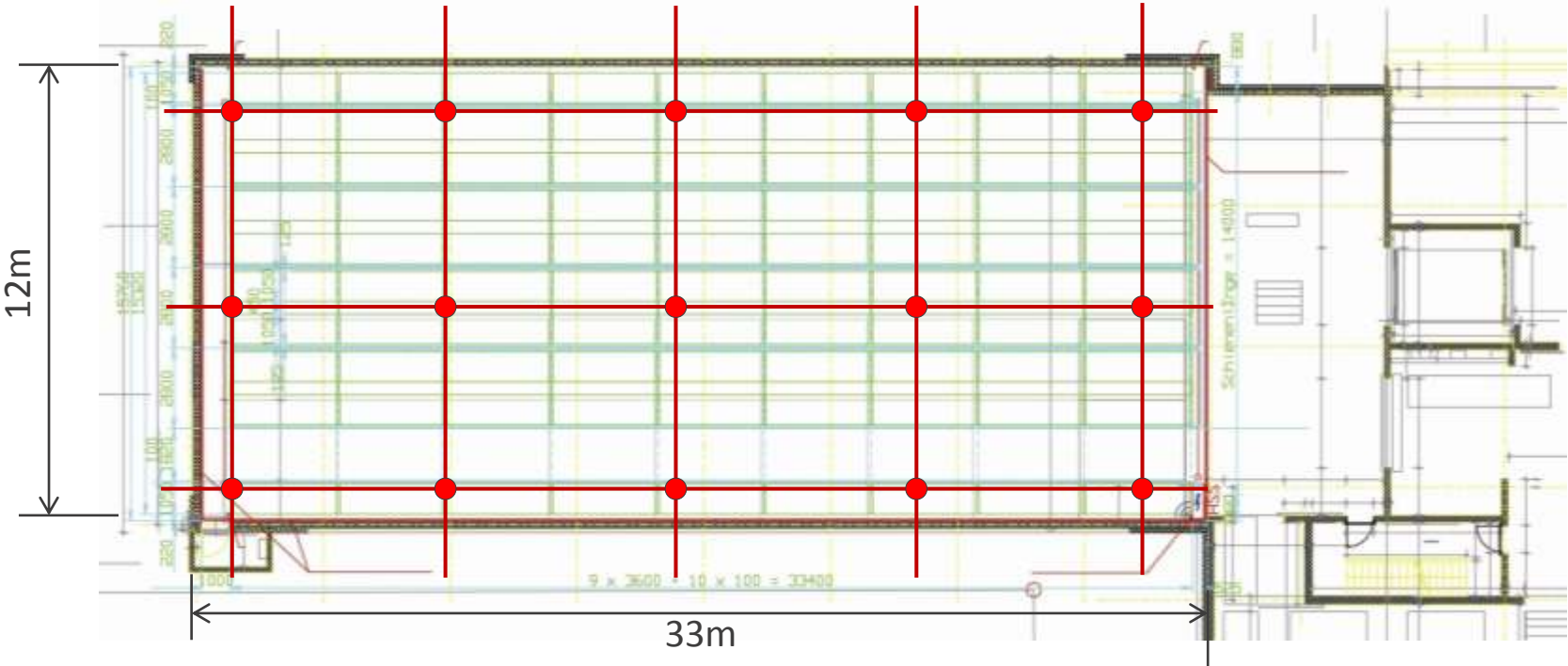
Relative Luftfeuchtigkeit = Dampfdruck

→ gleichmässige Verteilung der Feuchte über den Raum

→ Einsatz einer reduzierten Anzahl von Temperatur/Feuchteloggern



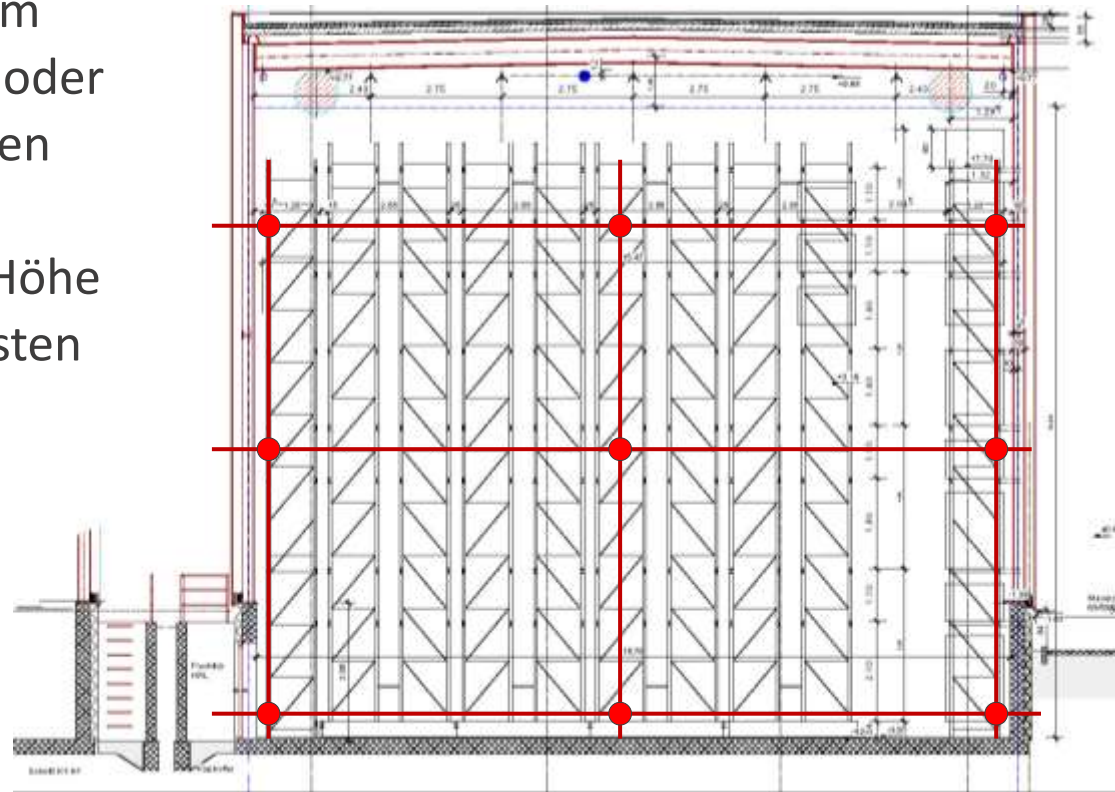
Beispiel Platzierung





Beispiel Platzierung (2)

- Abstand unten: Minimum 30 cm über dem Boden oder in der Mitte des untersten Regals.
- Abstand oben: Auf der Höhe der Ware auf dem obersten Regal





Guidance-Dokumente



ISPE Good Practice Guide "Cold Chain Management" (2011)



AFNOR NF X15-140 (2002)



Mapping: Aufbau, Aufzeichnung und Abbau

- Die Messeinrichtung darf den Betrieb der Lagereinrichtung nicht behindern.
- Die Positionierung der Sensoren erfolgt entsprechend dem vorliegenden Messkonzept.
- Alle Sensoren müssen bezeichnet sein und die Position von Sensoren und Logger soll genau festgehalten werden.
- Sofern im Qualifizierungsplan nichts anderes vorgesehen ist, soll die Lagereinrichtung während der Aufzeichnung normal betrieben werden (Ausnahme: Stresstests, die während der Qualifizierung durchgeführt werden).
- Beim Abbau der Messeinrichtung ist darauf zu achten, dass sämtliche Instrumente eingesammelt werden.



Der Auswertebereich

Inhaltselemente:

- Einführung
- Übersicht der Ergebnisse
- Pläne der Räume
- Auswahl und Platzierung der Messpunkte, inklusive Rationale
- Grafische Darstellung der Messwerte
- Zusammenstellung der Messwerte
- Empfehlungen zur Optimierung
- Empfehlungen zum Platzieren der Messpunkte für das kontinuierliche Monitoring
- Benützte Grundlagen / Prozeduren
- Kalibrierzertifikate der Logger / Sensoren





Auswertung der Messdaten

- Die Messwerte für jeden Punkt sollen dargestellt werden
- Mittelwert
- Minimal- / Maximalwert
- Berechnung der Zeit, ausserhalb der zulässigen Grenzen
- Darstellungen in verständlicher, graphischer Form

3. Conclusion

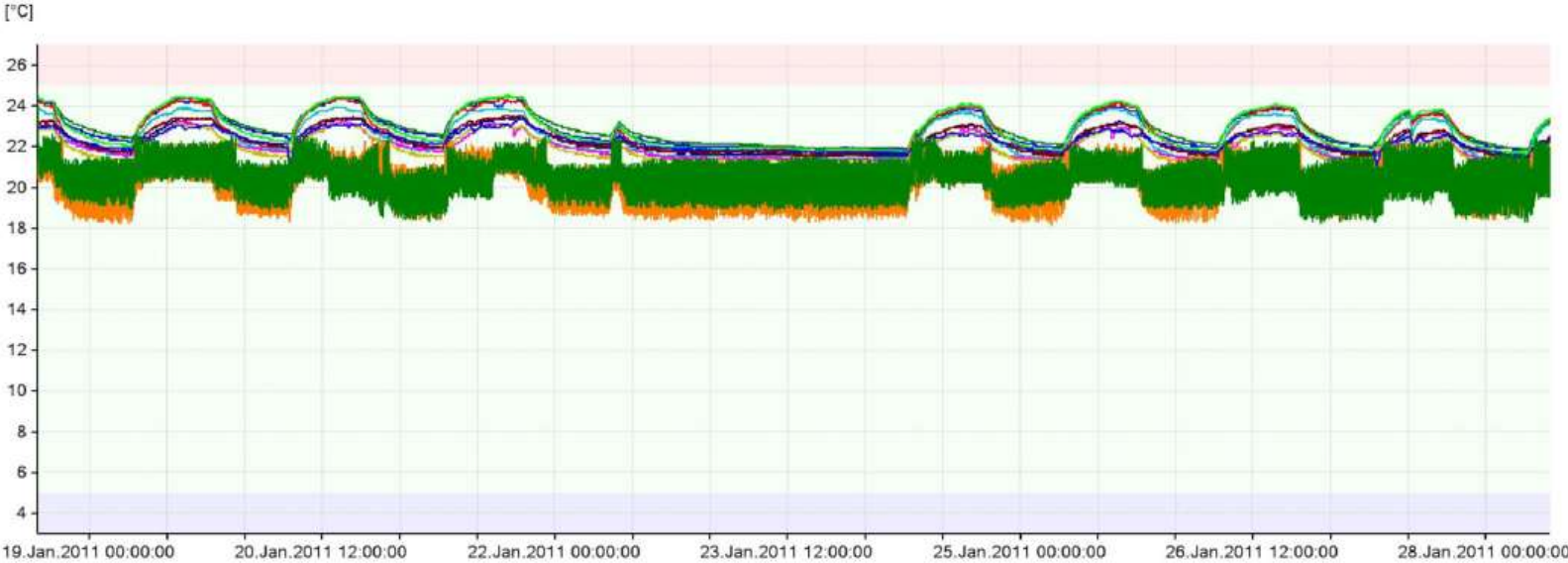
3.1 Average, Minimum, Maximum Temperatures

Measuring Point	Average [°C]	Minimum [°C]	Maximum [°C]
Measuring point: 01	22.9	21.8	24.4
Measuring point: 02	23.0	21.8	24.4
Measuring point: 03	22.7	21.5	24.3
Measuring point: 04	22.4	21.2	24.0
Measuring point: 05	22.0	19.8	23.3
Measuring point: 06	21.8	18.8	23.1
Measuring point: 07	22.2	20.6	23.5
Measuring point: 08	22.8	21.6	24.5
Measuring point: 09	22.3	20.2	23.5
Measuring point: 10	20.4	18.1	22.5
Measuring point: 11	22.2	21.0	23.4
Measuring point: 12	20.5	18.2	23.0
Measuring point: 13	22.7	21.4	24.4

Erstellung einer Dokumentation, aus welcher für jede ausgemessene Lagerräumlichkeit die klimatischen Bedingungen während der Messperiode ersichtlich sind.



Auswertung der Messdaten



Statistics			
Range	18.Jan.2011 16:00:00 .. 28.Jan.2011 10:00:00	Min/Max Thresholds (T)	5.0 / 25.0 °C
Number of files	12	Min/Max Value (T)	18.1 / 24.5 °C
Number of sensors (T)	12		
Overall Average (T)	22.1 °C		



Ergebnisse und Interpretation

Die Ergebnisse der Messungen sollten klar aus dem Mappingbericht hervor gehen:

- Das Lager hat die Anforderungen erfüllt / erfüllt nicht
- Im Falle von erlaubten Abweichungen sollen diese dargestellt werden, zum Beispiel
 - Extremwerte in einem Kühlraum liegen nicht mehr als 0.5° ausserhalb der 2-8°C Forderung.
 - Extremwerte in einem grossen Hochregallager liegen nicht mehr als 2°C ausserhalb 15-25°C Forderung.
- Informationen zu kältesten / heissesten Stellen im Lager (cold- / hot spots)
- Leistungsdaten (z.B. Erholzeit bei Türöffnungen, Verhalten bei Stromausfall)



Optimierung / Monitoring

"Die Temperaturüberwachungsanlage sollten gemäß den Ergebnissen der Temperaturverteilungsstudie so eingerichtet werden, dass Überwachungsgeräte vor allem in den Bereichen mit den größten Temperaturschwankungen aufgestellt werden."

Temperature Mappings liefern die Grundlage, damit die **Messpunkte für das kontinuierliche Monitoring optimal festgelegt werden** können.

Dieses soll im Lagerbereich die wärmsten und die kältesten Punkte ständig aufzeichnen und im Abweichungsfall Alarmierungen auslösen.



Mapping: Erkenntnisse zur Lageroptimierung

Je nach Möglichkeit soll zudem beachtet werden:

- Was passiert, wenn ein Heiz/Kühlsystem über Nacht oder über ein Wochenende ausfällt?
- Was passiert mit der Ware, welche nahe bei Fenstern oder Türen gelagert sind? (Sonneneinstrahlung)
- Gibt es Bereiche, welche schlecht isoliert sind?
- Wie gross ist der Einfluss von Heiz- resp. Kühlsystemen?



Zusammenfassung

- Eine Qualifizierung liefert den dokumentierten Nachweis, dass eine Lagereinrichtung für den Betrieb mit (temperaturempfindlichen) pharmazeutischen Produkten geeignet ist.
- Temperature Mappings sind ein integraler Bestandteil dieses dokumentierten Nachweises.
- Temperature Mappings liefern viele Informationen, die für die Optimierung des Lagers und die richtige Positionierung der Monitoringfühler verwendet werden können.



Referent

Patrik Neff

Product Manager Services

patrik.neff@elpro.com

ELPRO-BUCHS AG | Langäulistrasse 62

9470 Buchs SG | Switzerland

T + 41 81 750 03 11 | www.elpro.com