



ELPRO

WHITE PAPER

Die unterbrechungsfreie Kryo-Supply Chain: Darum sind Daten so wichtig

we prove it.

🇨🇭 SWISS QUALITY

Die unterbrechungsfreie Kryo-Supply Chain: Darum sind Daten so wichtig

Die Supply Chain für Biologika ist mit zahlreichen Problemen behaftet. Die grossmolekularen Produkte und ihre Ausgangsmaterialien sind besonders sensibel gegenüber Umgebungsbedingungen und müssen daher beim Transport mit besonderer Vorsicht gehandhabt werden. In diesem Artikel betrachten wir jeden Abschnitt der Kryo-Supply Chain und untersuchen, welchen Beitrag eine gut funktionierende Datenüberwachung zu einer reibungslosen und unterbrechungsfreien Supply Chain leisten kann.

Biologika heute

Die aktuelle medizinische Entwicklung ist wahrhaftig spektakulär. Faszinierende neue Technologien zur Regeneration von Organzellen wären noch vor einigen Jahrzehnten unvorstellbar gewesen. Auch innovative Möglichkeiten zur Heilung schwerer Krankheiten durch Genom-Editierung, virale Vektoren und zellbasierte Therapien bieten aufregende Perspektiven.

Regierungen rund um die Welt versuchen, mit der rasanten Geschwindigkeit dieser Entwicklung Schritt zu halten: Sie schaffen die Voraussetzungen für eine beschleunigte Freigabe regenerativer Arzneimittel und gewährleisten gleichzeitig die Sicherheit der Patienten und die Einhaltung ethischer Grundsätze mithilfe von GxP-Leitfäden.

«Die Forschung im Bereich der Zell- und Gentherapie in den Vereinigten Staaten wächst weiterhin in rasantem Tempo, und zahlreiche Produkte werden unter klinischen Bedingungen weiterentwickelt.» U.S. FDA

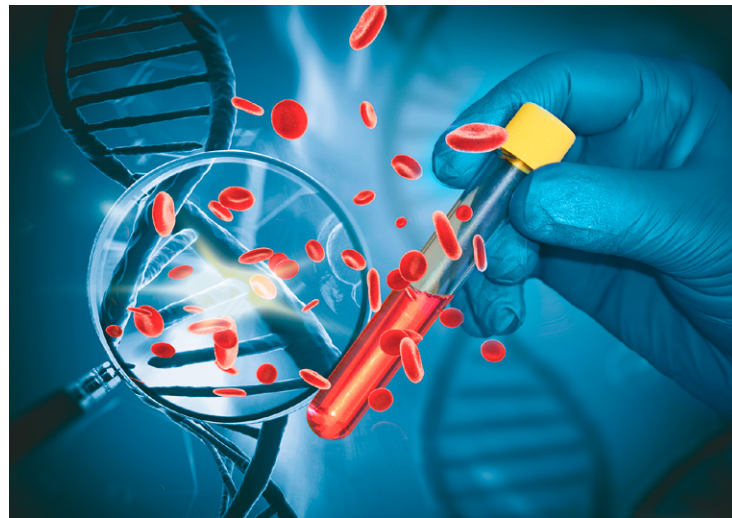
Welchen Einfluss haben diese innovativen Arzneimittel und Therapien auf die Supply Chain? Wie lässt sich Ihr Vertrieb so effektiv überwachen, dass diese lebensrettenden Therapien und Biopharmazeutika nicht zerstört werden, bevor sie den Patienten erreichen? Ist Ihre klinische Supply Chain für einen höheren Anteil biopharmazeutischer Materialien gerüstet?

Im Folgenden werfen wir einen genaueren Blick darauf, warum biologische Proben, Materialien und zellbasierte Therapien bei Tief- und Ultra-Low-Temperaturen besondere Sorgfalt in der Handhabung erfordern.

Dazu betrachten wir 1) kritische Daten, die für Sie wichtig sind und 2) die Abläufe bei Kryo-Transporten und wie diese unterbrechungsfrei und möglichst reibungslos gestaltet werden können.

Kritische Parameter

Gefroren ist gefroren, oder? Früher war ein Kryo-Versand ziemlich einfach: Versandgut einfrieren und verschicken – fertig. Bei manchen Materialien wie Blut oder anderen Körperflüssigkeiten mag das auch heute noch gelten. Aber



mittlerweile wissen wir, dass sensible Materialien wie zellbasierte Therapien, DNA oder bestimmte menschliche Gewebearten durch zahlreiche Faktoren beeinträchtigt werden können; dazu gehören u. a. Neigung, Erschütterungen, Vibrationen und Temperatur. Darüber hinaus sind auch die Konservierungsverfahren zum Einfrieren und Auftauen von DNA von grosser Bedeutung für die Gewährleistung der Proben- oder Produktqualität über den gesamten Vertriebskanal hinweg.

Woher wissen Sie also, welche Handhabung Ihr Produkt erfordert? Die Produktentwicklung führt Stabilitätsstudien durch, die die kritischen Parameter für Produkte, Proben oder Prüfärzneimittel (IMG Investigational Medical Product) während des Vertriebs festlegen.

Warum sind diese kritischen Parameter so wichtig? Die Parameter bestimmen über die Vorgaben hinsichtlich der Qualität und Wirksamkeit Ihres Produkts oder Ihrer Proben. Mit Daten von zuverlässigen Fühlern können Sie nicht nur sich selbst, sondern auch alle anderen Beteiligten in Ihrer Supply Chain und die zuständigen Behörden von der Qualität Ihres Produkts überzeugen. Je mehr Produkte die Bitech-Branche zur Prüfung einreicht, desto besser werden die Behörden der Welt darin, diese Spezialprodukte zu bewerten und kritische Daten anzufordern, die die Patientensicherheit gewährleisten.

Vorbereitung einer Kryo-Sendung

Was meinen Sie: *Ein Fühler ist ein Fühler, oder?*

Es gibt verschiedene Arten von Fühlern, aber aufgrund ihrer Genauigkeit sind Pt100-Fühler mittlerweile zum Branchenstandard avanciert. In manchen Überwachungslösungen werden auch andere Steckverbinder eingesetzt, beispielsweise M8-Stecker, die eine besonders sichere Verbindung und Datenübertragung gewährleisten.

Doch egal welches Monitoringsystem Sie nutzen: Sie sollten in jedem Fall eine vollständige Systemqualifizierung vornehmen, um sicherzustellen, dass alle Bestandteile des Systems auch im praktischen Einsatz richtig funktionieren.

Denken Sie einmal nach: *Haben Sie schon einmal eine Kryo-Sendung erhalten, bei der der Datenlogger keine Daten anzeigte?*

Wenn ein Kryo-Behälter per Luftfracht verschickt wird, ist er bei grossen Flughöhen externem Druck ausgesetzt, der zum Austreten von Flüssigstickstoff (LN2) führen kann. Als Folge kann sich die Temperatur im Inneren des Behälters ändern; darüber hinaus kann es aufgrund des extrem kalten Gases auch zu Schäden an der Leiterplatte oder Batterie des elektronischen Überwachungsgeräts kommen. Und ohne Überwachungsgerät gibt es keine Dokumentation – eine sehr ungünstige Situation.

In diesem Fall sollten Sie auch bei Ihrem Lieferanten nachfragen, ob das Befestigungs- oder Abdichtverfahren Ursache des Problems sein könnte.

Denken Sie einmal nach: *Können Sie Ihren Datenlogger so konfigurieren, dass Sie während des LN2-Lade- oder Füllvorgangs Zeit einsparen?*

Zeigt der Datenlogger zum Beispiel Temperaturmessungen an, während der Behälter geladen oder mit LN2 befüllt wird? Können Sie den Logger so konfigurieren, dass die Überwachung bei Erreichen einer Temperatur von -196 °C beginnt, so dass Sie die Proben bei optimalen Bedingungen einlagern und so Zeit sparen können? Können Sie den Alarm zeitweise ausschalten? Ein solches «Pausieren» des Alarms wird im PDF-Bericht dokumentiert; somit müssen Sie nicht den Logger anhalten, PDF-Berichte erstellen und speichern und dann den Logger wieder starten. Im weiteren Verlauf können PDF-Berichte jederzeit ausgelesen werden.

Probleme im Zusammenhang mit dem Kryo-Versand



Empfang einer Kryo-Sendung

Fallbeispiel: *Die empfangene Sendung zeigt einen Alarm an, aber der Bericht ist nicht eindeutig.*

Bei mehreren ähnlichen Sendungen wurde um dieselbe Zeit eine Temperaturspitze verzeichnet. Was ist da los? Eventuell wurde der LN2-Behälter zum Nachladen oder Auffüllen geöffnet? Eine Nachfrage beim Kurier bestätigt diesen Verdacht. Was machen Sie nun mit dem Alarmbericht; wie dokumentieren Sie den Fehlalarm?

Sie könnten mit einer Software einen korrigierten Auswertungsbericht erstellen, um das Produkt freigegeben zu können. Oder aber Sie verwenden einen Datenlogger, bei dem Sie die Alarmfunktion nach Bedarf ein- und ausschalten können. In diesem Fall werden die Daten weiterhin im Hintergrund erfasst und das Aus- bzw. Wiedereinschalten des Alarms wird klar im PDF-Bericht dokumentiert.

Fallbeispiel: *Sie möchten Sendungen an neuen Standorten empfangen, sind sich aber nicht sicher über deren Hard-/Softwareausstattung.*

Für einen erfolgreichen Kryo-Versand ohne Unterbrechungen müssen Sie letztendlich einen leichten Zugang zu den Daten ermöglichen. Die einfachste und direkteste Methode ist die Anzeige eines Alarms auf dem LCD-Bildschirm; damit kann der Empfänger schnell über «Freigabe ja oder nein» entscheiden. Wir werden später noch auf das Auslesen mittels kabelloser Datenübertragung eingehen, aber bei Echtzeitgeräten wird zum Auslesen eine Software benötigt. Ein moderner USB-Datenlogger wird einfach in einen USB-Port am Computer gesteckt und generiert dann eine PDF-Datei mit eingebetteten Rohdaten – ganz ohne Spezialsoftware.

Die andere Überlegung im Zusammenhang mit neuen Empfangsorten betrifft die Rückübermittlung der Daten an Sie. Denn Sie müssen die Übereinstimmung der Sendung mit den vorgegebenen Temperaturtoleranzen dokumentieren. Die Berichte müssen für eventuelle Audits gespeichert werden; hier ist die sicherste Methode eine zentrale Datenbank oder die Datenarchivierung in einer Cloud, die die FDA-Vorschrift 21 CFR Part 11 und die Vorgaben zur Datenintegrität erfüllt.

Temperaturschwankungen im Flugzeug

Bei Kryo-Sendungen können Ausschläge der Temperatur nach oben oder unten mit Bewegungen des Flugzeugs zusammenhängen. In den Kryo-Behältern diverser Hersteller und Anbieter kann die Temperatur gegenüber dem ansonsten konstanten Niveau während des Transports kurz nach dem Start sinken und kurz vor der Landung ansteigen.

Diese Temperaturschwankungen nach oben und unten sind auf Unterschiede im Luftdruck nach dem Start und vor der Landung des Flugzeugs zurückzuführen. Solche Spitzen treten üblicherweise bei internationalen Sendungen auf, aufgrund der dort üblichen Flughöhe.

Manche Studien zeigen, dass die Temperaturen auf diesen Flügen zwischen -165 °C und -196 °C schwanken können.

Mögliche Ursachen können ein niedriges LN2-Niveau im Dry-Shipper sein oder eine fehlerhafte Befestigung des Fühlers, der daraufhin den falschen Bereich im Behälter misst.

Um zu erfahren, ob das Problem durch die Befestigung des Fühlers verursacht wird, sollten Sie Ihren Lieferanten kontaktieren und eine vollständige Systemkalibrierung des Behälters vornehmen lassen.

Kabellose Daten

Es gibt heute zahlreiche Optionen für eine kabellose Überwachung Ihrer wertvollen Biopharmazeutika. Bluetooth Low Energy (BLE), GSM-fähige Geräte, «Smart Boxes» sind nur einige davon. USB-Datenlogger sind derzeit noch immer der Standard bei Kryo-Transporten; dennoch gibt es ein zunehmendes Interesse und einen Trend hin zur Echtzeitüberwachung, denn diese bietet eine bessere Nachverfolgbarkeit des Transportwegs sowie proaktive Informationen über Temperaturabweichungen.

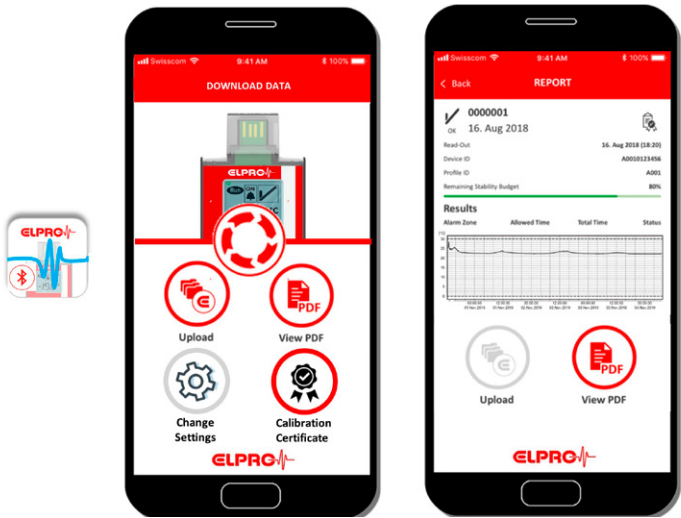
Wie entscheiden Sie also, welche Art der Überwachung die beste für Ihr Produkt ist? Wie erkennen Sie, ob Sie mehr in Hard- und Software für die Echtzeitüberwachung investieren sollten? Meist spielen bei solchen Überlegungen Aspekte wie das Risiko des Transportwegs, das Transportmittel, der Wert und die Haltbarkeit des Produkts sowie Zeitersparnisse und Qualitätsgewinne im Gesamtprozess eine Rolle.

Jedoch läuft die Entscheidungsfindung in jedem Unternehmen und bei jeder Person unterschiedlich ab. Es ist so, als würde man sein nächstes Auto aussuchen – eine recht subjektive Entscheidung.

Diese Fragen sollten Sie sich für Ihren Prozess stellen

- 1. Verwendet Ihr Überwachungssystem Knopfzell-Batterien, die von der Deklarationspflicht nach DGR ausgenommen sind, so dass keine Versandverzögerungen entstehen?
- 2. Kann Ihre Datenerfassung unterbrochen und der Alarm ein- und ausgeschaltet werden, falls während des Transports LN2 nachgefüllt werden muss? Oder hat Ihr Überwachungssystem sogar eine «Pause»-Taste?
- 3. Wurde jede Komponente Ihres Kryo-Behälters korrekt installiert, kalibriert und die ganze Einheit qualifiziert?
- 4. Ist Ihr Logistikpartner die beste Wahl, um die Funktion des gesamten Kryo-Systems aufrechtzuerhalten und zu gewährleisten?
- 5. Wählen Sie eine integrierte Lösung, bei der Logger, Halterung und Befestigung aus einer Hand kommen, um ein stabiles Überwachungssystem zu erhalten.

Beispiel für eine kabellose Datenerfassung durch eine Smartphone-App



Die zehn wichtigsten Lektionen für den Kryo-Transport

- 1. Stellen Sie sicher, dass Ihr Überwachungsgerät regelmäßig nach ISO 17025 kalibriert wird.
- 2. Lassen Sie Ihr gesamtes Kryo-Transportsystem einmal jährlich von einem nach ISO 17025 akkreditierten Labor kalibrieren.
- 3. Stellen Sie sicher, dass der Temperaturfühler fachkundig und mit dem richtigen Dichtmittel befestigt wird.
- 4. Stellen Sie sicher, dass Ihr Datenlogger auch bei falscher Handhabung oder unbeabsichtigtem Ausschalten weiterhin Daten im Hintergrund erfasst.
- 5. Wählen Sie das beste System seiner Klasse, mit einer Speicherkapazität (75'500 Werte) und Batterielebensdauer, die auch bei längeren Transportwegen oder Anwendungszeiten eine zuverlässige Überwachung gewährleisten.
- 6. Wählen Sie ein Gerät mit «Alarm pausieren»-Funktion, das beim Auffüllen von Kryo-Behältern Zeit spart und alle Aktionen vollständig in Ihrem PDF-Bericht dokumentiert.
- 7. Prüfen Sie die Vorteile einer kabellosen Überwachung, die eine schnellere Datenabfrage und Produktfreigabe ermöglicht.
- 8. Sorgen Sie dafür, dass Ihre Überwachungs- und Versandberichte für den Fall eines Audits sicher archiviert werden.
- 9. Fangen Sie klein an und prüfen Sie sorgfältig, wo zusätzliche Software benötigt wird, z. B. zur Automatisierung.
- 10. Entscheiden Sie sich für die beste Überwachungslösung ihrer Klasse, die vollständig nach GDP/GMP-Anforderungen validiert ist.

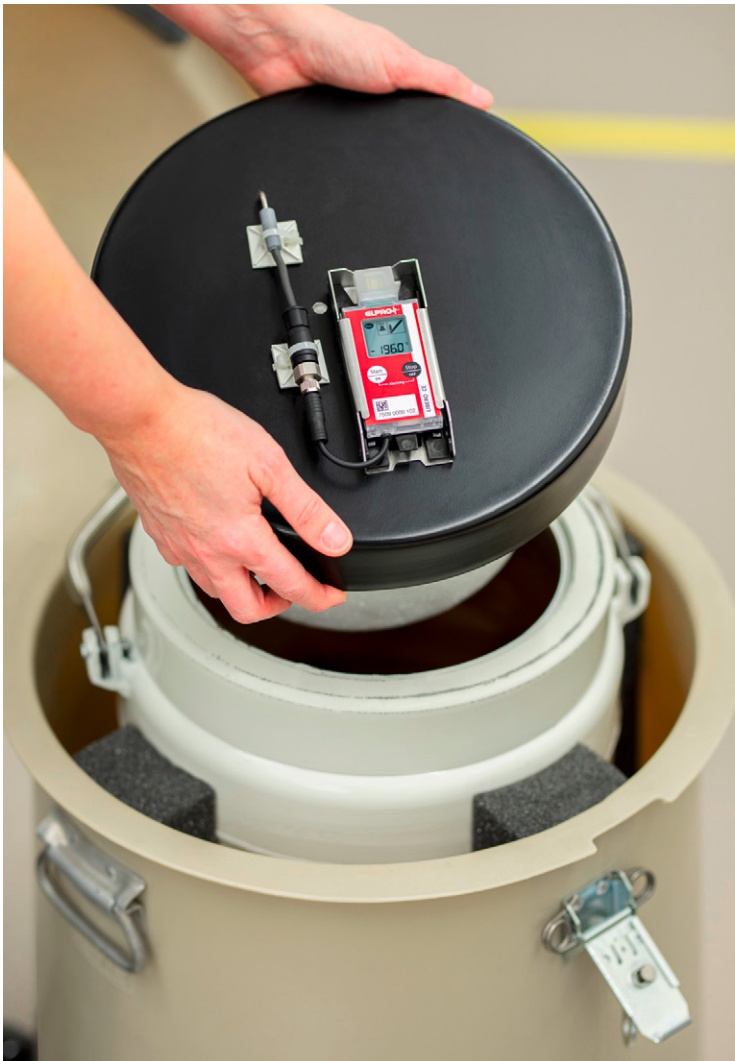
Fazit

Kryo-Transporte sind komplizierter geworden. Heute lastet ein grosser Druck auf Herstellern und Logistikpartnern, die gewährleisten müssen, dass lebensrettende und wertvolle biologische Materialien fachgerecht gehandhabt werden.

Mithilfe entsprechender Daten können Sie nachweisen, dass Ihre Produkte oder Materialien freigegeben sind und sicher verwendet werden können – das freut sowohl die zuständigen Behörden als auch Ihre Investoren. Datenmanagementlösungen sind ebenfalls ein wichtiger Faktor, der für mehr Transparenz in der Kryo-Supply Chain sorgt und Ihnen mehr Kontrolle gibt. Ihre Patienten verlassen sich auf Ihre zuverlässige und effiziente Supply Chain!

Wenden Sie sich an ELPRO, um mehr zu diesem Thema zu erfahren und darüber, wie der Datenlogger **LIBERO CE (Datenlogger)** und die **liberoMANAGER (Cloud-Datenbanklösung)** zu stabilen Prozessen für Ihre Kryo-Supply Chain beitragen können. Dank seiner hohen Genauigkeit und des robusten Überwachungssystems für Supply Chain aller Art gilt der LIBERO CE als bestes Kryo-Monitoringsystem seiner Klasse auf dem Markt. Merkmale wie die Alarm-EIN/AUS-Taste sorgen für deutlich einfachere Abläufe.

Pharmaunternehmen verlassen sich auf ELPRO als zuverlässigen Partner für den weltweiten Versand von menschlichem Zellmaterial in Kryo-Behältern.





Führen Sie die Gespräche weiter

Mit ELPRO setzen Sie auf Bildung.

Als zuverlässiger globaler Marktführer in unserer Branche arbeiten wir seit über 30 Jahren kontinuierlich an Innovationen und entdecken neue Wege, um Sie bei den täglichen Herausforderungen bestmöglichst zu unterstützen.

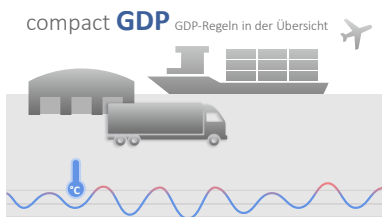
Werden Sie Mitglied des Leading Minds Networks, um unseren monatlichen Newsletter zu erhalten, Links zu neuen White Papers und exklusiven Beiträgen sowie Einladungen zu relevanten Industrieveranstaltungen.

Wenn in Ihrem Pharmaunternehmen, Gesundheitslabor, Ihrer Produktion oder Supply Chain die Überwachung der Umgebungsbedingungen und das Daten-Management eine zwingende Anforderung ist – dann werden Sie unbedingt Teil unserer Community – wir können mit unserem Know-how die wichtige Unterstützung bieten.

Lesen Sie mehr! leadingminds.elpro.com



Wie Lundbeck die Verschwendung von Ressourcen für die Qualitätssicherung im Bereich klinische Versorgung gestoppt hat.



Gute Vertriebspraktiken (GDP's) – Nichts für Weicheier!



Temperaturüberwachung im schwierigen Umfeld von klinischen Studien – Fokus auf Direct-to-Patient