

# Warenlagermapping nach GMP

/ SCHRITT-FÜR-SCHRITT-LEITFADEN ZUR VALIDIERUNG VON  
LAGEREINRICHTUNGEN IN DER LIFE SCIENCE-INDUSTRIE



**VAISALA**



*Die für die Good manufacturing practice (GMP) zuständigen Behörden in den Vereinigten Staaten, Kanada, der EU, Japan, Australien und China konzentrieren Ihr Interesse mehr und mehr auf die Lagerhaltung und die Distributionssysteme. Diese Entwicklung ist ein behördliches Umdenken weg von Qualität-durch-Tests-Systemen hin zu Qualität-durch-Planung –Systemen, wobei der Schwerpunkt auf das Risikoniveau für die Produktqualität und die Patientensicherheit gelegt wird. Andere Faktoren dabei sind der gestiegene Bedarf an Lagereinrichtungen aufgrund der Globalisierung der Fertigungsprozesse, der Anstieg von temperatursensiblen Biopharmazeutika und die Veränderungen in der Technologie.*

*Die Behörden dieser Länder setzen auf das “Mapping” des Temperatur- und Feuchteprofils in Lagern für sensible Life Science Produkte. Dieser Schritt-für-Schritt-Leitfaden beschreibt die Vorgehensweise für das Mapping einer Lagereinrichtung in Übereinstimmung mit den international anerkannten GMP-Anforderungen, einschließlich derer, die erst kürzlich veröffentlicht bzw. überarbeitet wurden. (siehe „Vorschriften und Richtlinien“ am Ende dieses Artikels für ausführlichere*

*Zitate aus den GMPs). Die Richtlinien, die für die Nutzung durch sämtliche Organisationen gedacht sind, die mit der Lagerung und Distribution von temperatur- und feuchteempfindlichen Produkten befasst sind, beziehen sich auf die umfangreichen Erfahrungen von Vaisala in Nordamerika und Europa. Die Vaisala-Produkte zur Überwachung von Umgebungen und für industrielle Messprozesse werden in mehr als 140 Ländern eingesetzt*

# Schritt für Schritt – Erfolgreiches Mapping von Lagereinrichtungen

Vaisala empfiehlt für das erfolgreiche Mapping eines Lagers bzw. einer anderen kontrollierten Lagereinrichtung ein Neunpunkteprogramm:

1. Erstellung eines Validierungsplans
2. Identifizierung der Risikobereiche
3. Erarbeitung der Protokollinformationen
4. Festlegung der Sensorverteilung
5. Wahl einer geeigneten Technologie
6. Setup der Mappinggeräte
7. Durchführung von Tests und Auswertung der Daten
8. Durchführung von Änderungen
9. Dokumentation und zeitliche Planung der Mapping-Tests

Diese neun Schritte werden Ihnen helfen einen erfolgreichen Mapping-Plan zu erstellen und durchzuführen. Damit stellen Sie sicher, dass die wichtigsten Elemente der Validierung, besonders die Einflüsse von Temperatur und Feuchte auf die Produktqualität, berücksichtigt werden. Das Befolgen dieser Schritte wird darüber hinaus helfen, die Vertreter der Behörde zu überzeugen, dass Ihr Unternehmen den GMP-Anforderungen entspricht.

## Schritt 1: Erstellung eines Validierungsplans

Der Validierungsplan oder auch Validierungsmasterplan ist das Dokument, mit dem nachgewiesen wird, dass das Unternehmen hinsichtlich der Einrichtungen, Anlagen und Beschäftigten verantwortliche Entscheidungen trifft zur Aufrechterhaltung einer die GMP erfüllenden Umgebung. In dem Plan sollten die Risiken auf wissenschaftlicher Grundlage und belegbaren Messungen eingeschätzt werden. Dabei sollte man sich auf die Orte der Lagerung umgebungsensibler Produkte und auf die Frage konzentrieren, ob die Kontrolle der Umgebungen die Anforderungen durch die vorgegebenen Lagerbedingungen erfüllen können.

Der Plan dient auch als Ausgangspunkt für die Behörden bei der Bewertung der Prinzipien der vom Unternehmen verfolgten Ziele und der angewandten Verfahren.

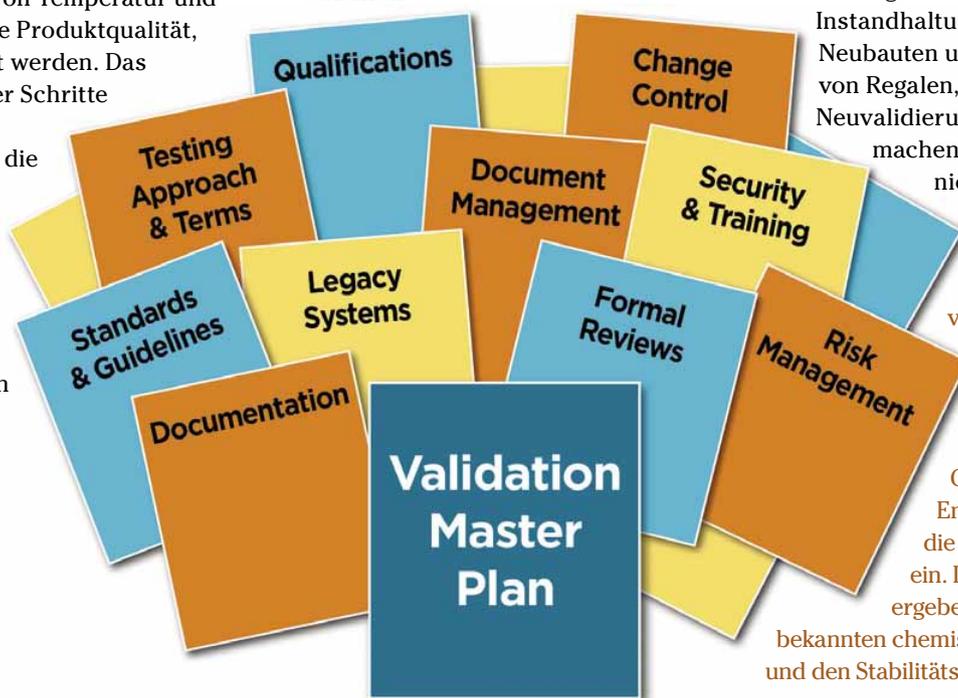
Der Validierungsmasterplan sollte

- die Ziele der Validierung benennen.
- die Rollen und Verantwortlichkeiten der im Prozess eingebundenen Qualitäts-, Metrologie- und anderen Arbeitsgruppen identifizieren.
- die Validierungstätigkeiten identifizieren, einschließlich der zugehörigen Prozesse, Ausrüstungen und Räumlichkeiten.
- die Dokumentation und Prozeduren entwickeln, einschließlich der Verantwortung des Unternehmens im Falle von Abweichungen bei Temperatur und Feuchte.
- einen Validierungszeitplan definieren.
- den Genehmigungsprozess durch die Unternehmensleitung festlegen, besonders für Zwischenfälle mit Temperaturabweichungen.
- Prüfpläne für Änderungen bei der Kontrolle festlegen, damit bei Änderungen wie z.B.

Instandhaltungsmaßnahmen, Neubauten und Neubelegungen von Regalen, die eine Neuvalidierung erforderlich machen, die Kontrolle nicht vergessen wird.

**Hinweis:** Die GMPs schließen die Aufrechterhaltung von Temperatur und Feuchte innerhalb der auf den Produktetiketten aufgeführten Grenzen oder den Empfehlungen durch die Rohstofflieferanten ein. Diese Empfehlungen ergeben sich aus den

bekanntem chemischen Eigenschaften und den Stabilitätstests.



## Schritt 2: Identifizierung der Risikobereiche

Für das Mapping eines Lagers oder einer anderen Lagereinrichtung müssen zunächst die Bereiche identifiziert werden, in denen aufgrund unzulässiger Überschreitungen bei Temperatur und Feuchte Risiken für die Produktqualität entstehen. Die Kontrolle und Variabilität Ihrer Lagerräume wird von einer Vielzahl von Faktoren beeinflusst. (Da die relative Feuchte von der Temperatur abhängig ist, haben Temperaturänderungen auch Einfluss auf die Feuchte.) Die Berücksichtigung dieser Faktoren wird Ihnen helfen, die Risiken einzugrenzen:

- Rauminhalt: Ein großes Lagergebäude unterscheidet sich kontrolltechnisch von einem kleinen Lager wegen seiner umfangreicheren Anforderungen an das HLK-System und dem Potenzial größerer Abweichungen bei Temperatur und Feuchte in verschiedenen Bereichen.
- Die Kapazität der Diffusoren oder Gebläse für eine hinreichende Luftzirkulation.
- Die Temperaturgradienten zwischen dem kühleren Boden- und dem wärmeren Deckenbereich.
- Unabhängige Energiequellen wie Raumheizungen, Luftaufbereiter und Gebläse, die Wärme- bzw. Kältebereiche bilden können.

- Die Anordnung der Regale, Fächer und Paletten, durch die die Luftzirkulation behindert wird.
- Die Positionierung der HLK-Überwachungssensoren. So kann beispielsweise eine in der Nähe eines Thermostaten befindliche Wärme- bzw. Kältequelle erhebliche Schwankungen bei der Raumtemperatur zur Folge haben.
- Anordnung in der Nähe von Wärme- bzw. Kältequellen wie z. B. Dächer und Außenwände, Fenster und Laderampen.
- Ort mit hoher Verkehrsdichte, in deren Umgebung Produkte und Ausrüstungen transportiert werden
- Jahreszeitliche Temperaturwechsel bzw. ungewöhnliche Wetterereignisse.

**Hinweis:** Sie können die GMP-Vorgaben durch eine gute wissenschaftlich fundierte Begründung Ihrer Vorgehensweise bei der Identifizierung der Risiken erfüllen. Je mehr Gesichtspunkte im Validierungsmasterplan berücksichtigt werden, desto wahrscheinlicher ist es, dass die Konformität erreicht wird.

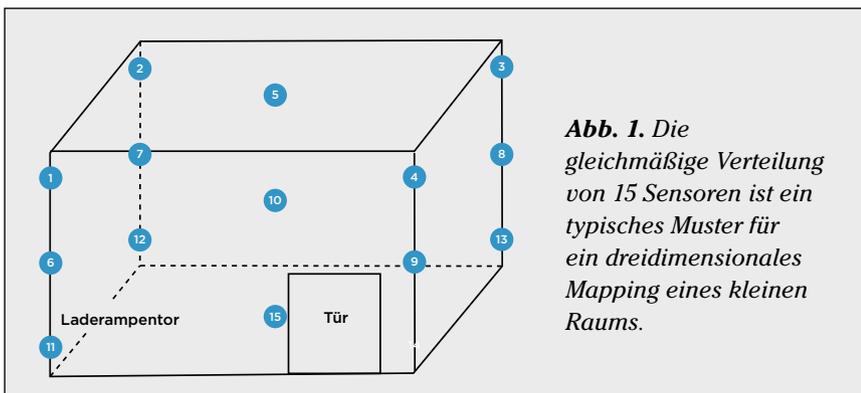
## Schritt 3: Erarbeitung der Informationen für den Prüfplan

Nach der Identifizierung der Risikobereiche muss ein Prüfplan für den Mappingtest erarbeitet werden, in dem nachstehende Sachverhalte und die Grundlage

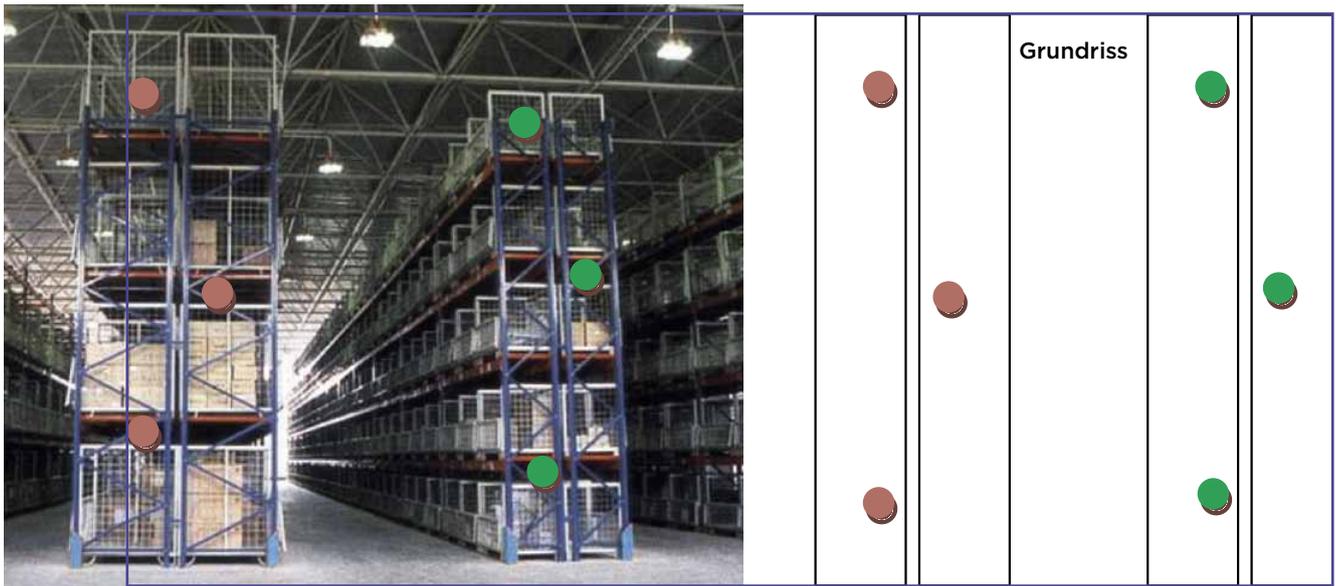
für die jeweilige Entscheidung beschrieben werden:

- Arten der zu generierenden Daten – z. B. Temperatur, relative Feuchte und deren Messintervalle. Ein Messintervall von fünf Minuten erbringt mehr Daten für die Einschätzung von Trends und für möglicherweise erforderliche Justierungen im Lager (s. Schritt 8). Wurden relativ stabile Werte für Temperatur und Feuchte erreicht, können Abstände von 15 Minuten für das abschließende Mapping ausreichend sein.
- Anzahl der einzusetzenden Sensoren (s. Schritt 4: Festlegung der Sensorverteilung).
- Festlegung der Sensorpositionen.
- Dauer der Untersuchung. Ausgehend von Ihrem Prüfplan und Ihrem Grundprinzip können Sie eine Reihe von Tests favorisieren, jeder mit einer Länge von zwei Tagen während der normalen Betriebszeiten und in das Wochenende hineinreichend. Ein davon abweichender, aber ebenso begründeter Prüfplan kann einen Einzeltest über zwei Wochen hinweg vorsehen, bei dem eine Reihe von Tätigkeiten, wie das Öffnen der Laderampentore im Lager, berücksichtigt werden
- Anforderungen an die Kalibrierung der Datenlogger (vom Hersteller festgelegt).
- Zulässige Größenordnung der Schwankungen über die Zeit und den gesamten Lagerbereich hinweg, die vom gelagerten Produkt abhängig ist.
- Zulässige Grenzwerte für die Abweichungen bei Temperatur und relativer Feuchte.
- Anforderungen an die Berichterstellung.

**Hinweis:** Haben Sie einen Prüfplan erstellt, befolgen Sie ihn konsequent. Ändert sich der Prüfplan, halten Sie die Gründe dafür fest.



**Abb. 1.** Die gleichmäßige Verteilung von 15 Sensoren ist ein typisches Muster für ein dreidimensionales Mapping eines kleinen Raums.



**Abb. 2.** Sensoren in Regalmitte zeigen die tatsächliche Produkttemperatur an. In diesem Beispiel sind neun Sensoren in jedem Doppelregal in einem Lagergebäude mit den Abmessungen 30 x 30 x 15 Metern angeordnet.

#### Schritt 4: Festlegung der Sensorverteilung

Wie viele Sensoren benötigen Sie für das Mapping eines Raumes? Wo müssen diese angeordnet werden? Auf diese Fragen gibt es keine Musterantworten und keine Gleichungen, nach denen Berechnungen angestellt werden können. Die Sensorverteilung muss aber für die Erfassung des Temperaturgefälles ausreichend sein. Eine gute Arbeitspraxis erfordert eine ausreichende Anzahl, damit Sie die Gegebenheiten in Ihrer Umgebung richtig einschätzen können, besonders die Problembereiche mit den größten Risiken.

Die Sensoren müssen dazu nach einem einheitlichen Modell in allen drei Dimensionen in Ihrer Räumlichkeit positioniert werden – von der Decke zum Boden, von links nach rechts, von vorn nach hinten. Ordnen Sie dann noch Sensoren an Stellen an, von denen Sie vermuten, dass dort kalte bzw. warme Bereiche auftreten können und in der Nähe der Sensoren des Kontroll- und Überwachungssystems. Die Positionierung der Temperatur-

und Feuchtesensoren ergibt sich aus den Überlegungen und den vermuteten Risiken, wie sie bereits in Schritt 2 erörtert wurden.

Das Mapping einer begehbaren Klimakammer oder eines kleineren Lagers geschieht häufig dreidimensional mit 15 Sensoren. Durch den Prüfplan sollten die Abstände zwischen den Sensoren auf ein Maß von nicht mehr als 6 m begrenzt werden.

Für das Mapping eines Großlagers können die Sensoren in Abständen von bis zu 60 Metern angeordnet werden. Darüber hinaus sind dann Sensoren in kritischen Bereichen, in denen sich der Luftzug durch Laderampen, die Wärme- bzw. Kälteabstrahlung durch Außenwände, die Sonnenerwärmung durch Fenster, die Erwärmung durch Leuchtkörper, die Luftzirkulation durch Verkehr oder das HLK-System, Temperaturextreme aufgrund unzureichend gedämmter Bereiche, örtliche Beeinflussung durch Raumheizungen und Klimaanlage und Luftzug durch typische Tätigkeiten für Lagergebäude auswirken. Zu berücksichtigen ist darüber hinaus, dass Luftströmungen und

Temperaturgefälle Schwankungen unterworfen sein können, je nachdem, ob die Regale leer oder mit Produkten gefüllt sind. Höhere Regalreihen weisen ein größeres Temperaturgefälle auf und erfordern damit zusätzliche Sensoren zwischen oberem Ende und Fußboden.

Es können auch an leicht zugänglichen offenen Stellen (z. B. außerhalb der Regale oder Gänge) Sensoren angeordnet werden. Leichte Zugänglichkeit sollte dabei jedoch nicht vor Wirksamkeit gehen. Die Sensoren müssen die Bedingungen messen, denen Ihre Produkte oder Materialien ausgesetzt sind.

Sollten Sie nicht über die notwendige Zahl von Sensoren für das Mapping des gesamten Lagers mittels eines Tests verfügen, können Sie sich auch für ein abschnittsweises Testen entscheiden. Das abschnittsweise Mapping nimmt mehr Zeit in Anspruch, darüber hinaus könnten Sie versucht sein, die Mappingzeit für jeden einzelnen Abschnitt weiter zu verlängern, um die Unsicherheit bei dieser Vorgehensweise zu kompensieren. Die Frage ist: Wiegen die Einsparungen bei den Geräten für ein abschnittsweises Mapping



den zusätzlichen Zeitaufwand bis zur Fertigstellung des Gesamtprojekts auf?

Beeinträchtigt dann eine hohe oder geringe relative Feuchte die Qualität die Produkt- bzw. Materialqualität, sollten Sie das Mapping sowohl für die relative Feuchte als auch für die Temperatur durchführen. Es gibt zwei Herangehensweisen zur Festlegung von Anzahl und Positionen der Sensoren für relative Feuchte.

Im ersten Schritt werden verhältnismäßig wenige Feuchtesensoren über das gesamte Lagergebäude hinweg verteilt (bis zu einem Verhältnis von einem Feuchtesensor auf sechs Temperatursensoren). Dabei geht man von der Annahme aus, dass die Temperaturverteilung gleichmäßig ist und sich somit auch der Feuchtwert innerhalb der vorgegebenen Grenzen bewegt. Bei dieser Vorgehensweise verlässt man sich auf eine Reihe früherer Temperaturmappings zu unterschiedlichen Jahreszeiten mit gleichbleibenden Ergebnissen. Mit diesen Informationen ist ein Fachmann mit Kenntnissen über die Wissenschaft der Feuchtemessung in der Lage, einem Auditor bzw. Inspektor darzulegen, dass nicht bei allen Datenerfassungspunkten eine Feuchtmessung erforderlich ist. Sollten

Sie sich für diese Strategie entscheiden und die Anzahl der Feuchtesensoren stark begrenzen, ist es äußerst wichtig, die wenigen eingesetzten Sensoren in Bereichen mit schlechterer Luftzirkulation, zwischen HLK-Gebläsen oder –Diffusoren und mit den größten Temperaturschwankungen anzuordnen.

### Diese Strategie birgt eine Reihe von Risiken in sich.

Im Vergleich zu Temperatursensoren sind Feuchtesensoren im Lauf der Zeit viel anfälliger für den Verlust ihrer Genauigkeit, d. h. einer gewissen Drift zu unterliegen. Diese Drift kann auf eine unvorteilhafte Bauart, unzureichende Kalibrierung oder durch eine Kontaminierung bei Wasserdampfsättigung oder mit chemischen Dämpfen zurückzuführen sein. Ein einziges fehlerhaftes Messergebnis zum Zeitpunkt der Neukalibrierung wird Ihre Entscheidung, bei den Feuchtesensoren zu sparen, in Frage stellen. Der Einsatz einer geringeren Zahl von Feuchtesensoren birgt das Risiko der Nonkonformität, da ein Sensor, wenn er ausfällt oder die Grenzen der Spezifikation verlässt, einen hohen Anteil der Gesamtfeuchtemessungen repräsentiert. Die Ableitung der Konformität bei der Feuchte anhand einer Temperaturgleichförmigkeit kann nur gelingen, wenn ein Sachverständiger mit Spezialwissen unter den Beschäftigten in Kontakt mit den behördlichen Inspektoren steht. Vorzugsweise sollten Sie die Zahl der erforderlichen Kontaktaufnahmen während einer Inspektion auf ein Minimum beschränken, um den Gesamtprozess übersichtlich zu halten und das Risiko von Falschmeldungen zu reduzieren.

Ist relative Feuchte ein Thema, so ist die Erfassung von Temperatur und Feuchte an allen Orten mit Datenloggern, die beide Werte aufzeichnen, eine vertretbarere

Strategie. Dann ist es besonders wichtig, Logger von hoher Qualität einzusetzen, die nachweisbar ihre Genauigkeit beibehalten.

Das Mapping mit integrierten Temperatur- und Feuchtesensoren bietet eine Reihe von Vorteilen gegenüber der Ableitung der Feuchte von den Temperaturwerten. Das Mapping sowohl der Temperatur als auch der Feuchte bei allen Sensorpositionen ergibt einen quantitativen Überblick über den gesamten Lagerraum für die Inspektoren und Auditoren, die ohne eingehendere Erläuterungen leicht verständlich ist. Wird die relative Feuchte direkt gemessen, lassen sich Abweichungen (verursacht z. B. durch das Auslösen der Sprinkleranlage oder anderen unerwarteten Feuchtequellen) leichter identifizieren und erklären.

**Hinweis:** Das Verständnis für die Unbeständigkeit der Umgebung ist für einen erfolgreichen Abschluss des Mappings und den Umgang mit Risiken in einem Warenlager von grundlegender Bedeutung.

### Schritt 5: Wahl einer geeigneten Technologie

Setzen Sie Geräte ein, die für das Mapping konzipiert wurden. Moderne elektronische Datenlogger sollten integrierte Sensoren enthalten. Datenlogger messen, speichern und zeichnen die Daten über den gesamten Zeitraum des Validitätstests hinweg auf. Mithilfe der mit den Datenloggern mitgelieferten Software werden die Einstellung der Geräte und der Download der Daten durchgeführt. Die Software sollte tabellarische und graphische Berichte erstellen können, die allen Anforderungen des 21 U.S. Code of Federal Regulations Part 11 entsprechen und mit internationalen Standards, wie European Commission Annex 11 und den in European Union GMP Chapter 4 enthaltenen Richtlinien kompatibel sind (s. dazu den Abschnitt „Vorschriften und Richtlinien“).

Achten Sie bei der Wahl der Datenlogger auf nachstehende Eigenschaften:

- Minimale Fehlerquellen – d. h. niedrige Messunsicherheit.
- Empfindlichkeit gegenüber kleinen Temperaturveränderungen. Je schneller die Reaktion darauf ist, desto exakter kann der Zeitpunkt der Messung für den jeweiligen Messpunkt bestimmt werden.
- Langzeitstabilität, besonders bei Feuchtesensoren, die mehr zur Drift neigen als Temperatursensoren. Bei Geräten von geringerer Qualität kann eine Kalibrierung vor und nach jedem Einsatz notwendig werden. Stabile und hochwertige Datenlogger, deren Genauigkeit für einen Zeitraum von 12 Monaten und mehr zwischen den Kalibrierungen gegeben ist, sparen Zeit und liefern bessere Ergebnisse, weil keine Kalibrierung vor und nach jedem Einsatz erforderlich ist.
- Hohe Genauigkeit im gesamten Betriebsbereich. Die Vaisala Logger haben eine Genauigkeit von 0,10 °C und 1 %rF im Betriebsbereich von -90 bis +85 °C.
- Rückführbare Kalibrierung im Messbereich – d. h. Kalibrierung mit Geräten, die eine ununterbrochene Kette von Vergleichen mit einem international anerkannten



Standard wie dem des National Institute of Standards and Technology aufweisen können. Das Kalibrierzertifikat des Loggers sollte alle vorstehend aufgeführten Angaben enthalten.

- Klare, umfassende und gut einsehbare Kalibrierdaten.

**Hinweis:** Von den GMPs wird die Darlegung der Verfahrensweisen von Kalibrierung, Kontrolle und Prüfung automatischer, mechanischer und elektronischer Geräte (21 CFR 111.25) in Schriftform gefordert. Internationale Standards wie ISO/IEC 17025:2005 General Requirements for the Competence of Testing and Calibration Laboratories gelten als Best-Practice-Referenzen für die Kalibrierung.

### Schritt 6: Installation der Messgeräte

Nachdem Sie die vermutlichen Risikobereiche identifiziert und die Verteilung der Sensoren festgelegt haben, kann im nächsten Schritt die Installation der für das Mapping eingesetzten Geräte und ein Mapping-Test im Lager vorgenommen werden. Dieser erste Test soll dazu dienen, herauszufinden, wo risikobehaftete (also schwankende) Bedingungen herrschen und wo Temperatur und Feuchte einheitlich und in einer für die Lagerung der Produkte geeigneten Form verteilt sind.

Gehen Sie die nachfolgende Prüfliste durch und stellen Sie sicher, dass jeder Schritt ausgeführt und dokumentiert wird:

- Die Geräte wurden kalibriert – durch die Angaben von wem und wann sowie des nächsten Fälligkeitsdatums wird bestätigt, dass der Logger innerhalb der angegebenen Grenzwerte für die Unsicherheit arbeitet.
- Die Geräte wurden validiert. Installationsqualifizierung und Funktionsqualifizierung (IQ/OQ) werden in der Regel durch den Gerätehersteller bereitgestellt.

- Der Programmzugang wurde gesichert und authentifiziert. Durch die Zugangsberechtigungen bzw. Einschränkungen wird festgelegt, wer über die Berechtigung zur Kalibrierung der Geräte und zur Nutzung der Anwendung verfügt.
- Die Software erkennt und protokolliert Modell, Version und Seriennummern von Hardware und Firmware. Die Software ist in der Lage, jedes einzelne Gerät zu identifizieren.
- Das zu testende Lager wurde ausführlich beschrieben.
- Die Positionen der Datenlogger wurde ausführlich beschrieben. Eine bildgestützte Kartierung erleichtert die konsistente Anordnung der Sensoren in nachfolgenden Tests.
- Die Intervalle für eine regelmäßige Probennahme wurden festgelegt. Typische Intervallzeiten liegen zwischen 5 und 15 Minuten.
- Die Dauer des Tests wurde festgelegt. Alle Datenlogger beginnen und beenden ihre Aufzeichnungen zur gleichen Zeit.
- Die Datenlogger sind zur Rückführbarkeit mit einer Audit-Trail-Datei verbunden. Dabei handelt es sich um eine grundlegende Anforderung, um die Vertrauenswürdigkeit der Dokumentation belegen zu können.
- Die Datenlogger befinden sich an ihren festgelegten Positionen.

**Hinweis:** Die GMPs erfordern den Einsatz kalibrierter Geräte und Aufzeichnungen, um die Einhaltung anerkannter Standards zu belegen. Zeichnen Sie die Daten in elektronischer Form auf, müssen sie den Anforderungen für diese Aufzeichnungen entsprechen, wie sie in 21 CFR Part 11, in EC Annex 11 und im European Union GMP Chapter 4 festgelegt sind (s. dazu den Abschnitt „Vorschriften und Richtlinien“)

## Schritt 7: Durchführung des Tests und Auswertung der Daten

Legen Sie die für den Bericht erforderlichen Informationen fest, um den Test auswerten zu können. Nach Abschluss des Tests liest die Software die gesicherten Dateien der Datenlogger, zeigt die aufgezeichneten Daten an, führt Berechnungen durch und stellt die ausgewählten Ergebnisse für den Mapping-Bericht grafisch dar. Das Testdokument enthält in der Regel nachstehende Informationen:

- Rohdaten mit Uhrzeit und Datum.
- Berechnete Werte wie Temperaturminimum, -maximum und -durchschnitt.

- Die Kennlinien aller Sensoren über den Testzeitraum.
- Die Geräteeinstellungen.
- Die Kalibrierinformationen.
- Datum und Uhrzeit des Tests.
- Raum für Prüf- und Genehmigungsvermerke.

Die Überlagerung der einzelnen Sensoren kann in einer Grafik dargestellt werden, um so einen schnellen Überblick über mögliche Extreme bei Temperatur und relativer Feuchte zu haben. Vorher festgelegte Grenzwerte, wie z. B. für den zulässigen Minimal- und

Maximalwert, bieten eine Hilfestellung bei der Analyse.

Die Messdaten werden Teil des gesicherten Dokuments. Dieses Dokument kann helfen, Orte mit hohem Risikopotenzial zu identifizieren, insbesondere solche, an denen Probleme nur sporadisch auftreten. So kann beispielsweise eine Temperaturspitze mit einem Zeitpunkt in Verbindung gebracht werden, zu dem die Tore der Laderampe geöffnet waren. Eine solche Abweichung kann entweder auf ein Risiko bei den täglichen Routinearbeiten sein oder auf die Notwendigkeit einer Pufferzone hinweisen.

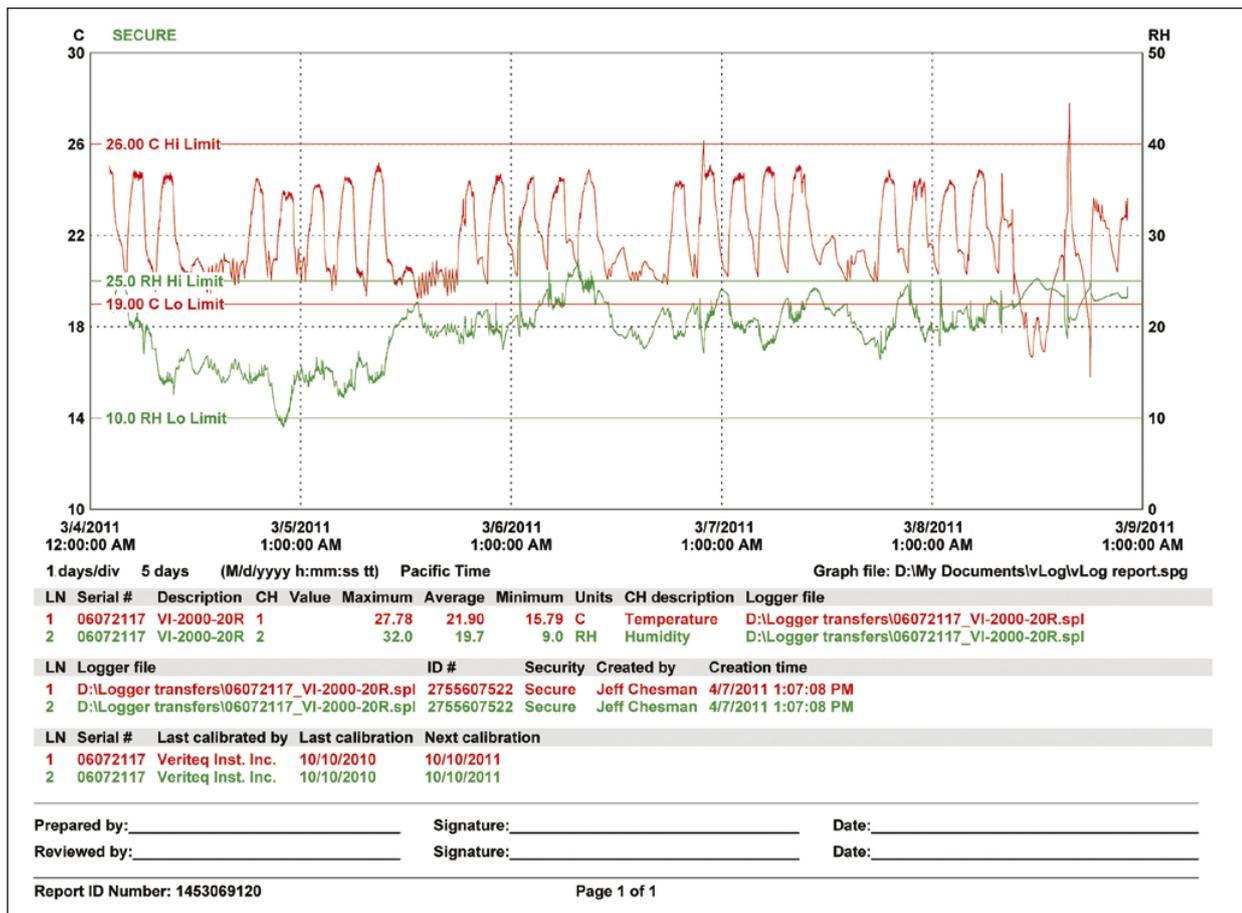


Abbildung 3. Im Mapping-Bericht können Ober- und Untergrenzen zur Visualisierung der Akzeptanzkriterien dargestellt sein.

**Hinweis:** In den Standards 21 CFR Part 11 und EC Annex 11 wird vorausgesetzt, dass computergestützte Dokumente verfügbar, lesbar, zuverlässig und sicher sein müssen. Es ist vorteilhafter, eine zusammenfassende grafische Darstellung zu präsentieren, mit deren Hilfe einfache Schlussfolgerungen gezogen werden können, als einen schwer interpretierbaren Bericht, durch den zusätzliche Fragen aufgeworfen werden.

## Schritt 8: Durchführung von Justierungen

Identifizieren Sie anhand der Ergebnisse aus dem Anfangstest Orte, an denen das Produkt Werten von Temperatur und Feuchte ausgesetzt wäre, die nicht mehr im tolerablen Bereich liegen. Nehmen Sie dann die erforderlichen Justierungen vor — z. B. an den Regalsystemen bzw. an der HLK-Anlage, um diese Abweichungen zu korrigieren. Oder entscheiden Sie einfach, an welchen Orten keine Produkte gelagert werden dürfen. So haben viele Lagergebäude eine Zwischengeschossebene, in der keine Rohstoffe und Fertigprodukte gelagert werden dürfen, da die HLK-Steuerung dort nicht effektiv genug ist. Vermerken und beschreiben Sie diese Bereiche und vorgenommene Justierungen im Validierungsplan. Passen Sie Ihr Validierungsprotokoll den Ergebnissen Ihres anfänglichen Mappingtests an.

**Hinweis:** Änderungen an einem neu in Betrieb genommenen Lager müssen nicht in die Inspektionsdokumente aufgenommen werden. Wurde jedoch von Ihrem Unternehmen ein Validierungsmasterplan genehmigt, müssen in dem Plan alle nachfolgenden Änderungen festgehalten werden.

## Schritt 9: Dokumentation und zeitliche Planung der Mapping-Tests

Nachdem die Justierung aufgrund der Abweichungen im Lager abgeschlossen wurden, ist alles zur Durchführung und Dokumentation eines genehmigungsfähigen Mapping-Tests bereit.

Über welchen Zeitraum sollte der Mapping-Test andauern? Hier gilt das Gleiche wie beim anfänglichen Test – es gibt keine feststehende Regel. Auf der Grundlage Ihrer Prinzipien und Ihres Prüfplans können Sie einen langen einzelnen Test oder eine Serie kürzerer Tests favorisieren. Wie auch immer, es ist wichtig, die Umgebung während einer Reihe von verschiedenen Tätigkeiten messtechnisch zu erfassen, wie z. B. beim Laden, Transportieren der Produkte und während der Wochenenden, wo nur wenige Tätigkeiten im Lager stattfinden.

### Wie oft sollte der Mapping-Test im Raum stattfinden?

Einige Pläne setzen ein Mapping alle drei Monate voraus, andere nur einmal jährlich oder noch seltener. Im Validierungsplan sollte die Vielzahl der Einflüsse berücksichtigt werden, durch die die Lagertemperatur nach Abschluss eines Mapping-Projekts verändert werden können. Baumaßnahmen im Lager, wesentliche Änderungen am HLK-System und ähnliche Veränderungen machen ein zusätzliches Mapping notwendig. Jahreszeitlich bedingte Veränderungen und extreme Wetterbedingungen können häufigere Mappings des Lagers oder eine Verschiebung an einen Zeitpunkt mit „günstigeren“ Temperaturverhältnissen erforderlich machen. So kann beispielsweise der Validierungsplan einen Test im Juli vorsehen, wenn die Temperaturen typischerweise am

	A	B	C
34	Channel 1 Units:	C	C
35			
36	11/3/2011 1:00 CHANNEL SUMMARY		
37	2/9/2012 0:00		
38	Logger/Channel:	1-Jan	Group
39	Serial Number:	11032003	
40	Description:	Test, RTU 29 17	
41	Channel Units:	C	C
42	Max Value:	28.13	28.13
43	Avg Value:	20.46	20.46
44	Min Value:	15.51	15.51
45	Max Value - Min Value:	12.61	12.61
46	Max Value - Avg Value:	7.67	7.67
47	Avg Value - Min Value:	4.94	4.94
48	Standard Deviation:	2.53	
49	MCT:	20.81	
50	Lethality (in minutes):	0	
51	Sample Count:	25719	
52	Max Value Logger/Channel:	1-Jan	
53	Max Value Description:	Test, RTU 29 17	
54	Max Value:	28.13	28.13
55	Max Value Date:	11/8/2011	11/8/2011
56	Max Value Time:	2:53:20 PM	2:53:20 PM
57	Min Value Logger/Channel:	1-Jan	
58	Min Value Description:	Test, RTU 29 17	
59	Min Value:	15.51	15.51
60	Min Value Date:	1/16/2012	1/16/2012
61	Min Value Time:	12:09:20 AM	12:09:20 AM
62	Min MCT Logger/Channel:	1-Jan	
63	Min MCT Description:	Test, RTU 29 17	
64	Min MCT:	20.81	
65	Min Lethality Logger/Channel:	1-Jan	
66	Min Lethality Description:	Test, RTU 29 17	
67	Min Lethality (in minutes):	0	
68			
69	11/3/2011 9:00 23.94		
70	11/3/2011 9:13 24		
71	11/3/2011 9:18 24.04		
72	11/3/2011 9:29 24.06		
73	11/3/2011 9:39 24.06		

höchsten sind. Sollte es jedoch im Juli davon abweichend einmal kalt sein, kann es durchaus begründet sein, mit dem Mapping bis zu einer warmen Periode im August zu warten. Der Validierungsplan sollte ausreichend flexibel sein, um derartige Wetterextreme berücksichtigen zu können. In Abhängigkeit vom Klima an Ihrem Standort kann Ihre Planung es z. B. erforderlich machen, ein Mapping im Sommer durchzuführen, wenn die Temperatur einen Wert von mehr als 30 °C erreicht und eines im Winter bei Temperaturen unter 0 °C.

**Hinweis:** Integraler Bestandteil bei der Einhaltung der GMPs ist das Führen sachdienlicher Aufzeichnungen. Die Dokumente müssen sicher gelagert, aber für Kontrollen leicht zugänglich sein. Sie müssen lückenlos sein. Sie müssen rückverfolgbar ein. Die Aufzeichnungen können in gedruckter, elektronischer oder einer Kombination aus beidem vorliegen. Sind die Aufzeichnungen in elektronischer Form, müssen sie die Anforderungen von 21 CFR Part 11 oder EC Annex 11 erfüllen.

# Zusammenfassung

*Der Schlüssel für das erfolgreiche Mapping eines Lagers schließt das Erstellen und Befolgen eines Validierungsplans und –protokolls auf einer logischen und wissenschaftlichen Grundlage für jeden Einzelschritt ein. Dokumentieren Sie die Änderungen an Plan und Protokoll.*

*Identifizieren die Risiken in Ihrem Lager, um die Verteilung der Sensoren und die Dauer des Mappings bestimmen zu können.*

*Wählen Sie eine zuverlässige Technologie aus, die der Aufgabenstellung gewachsen ist.*

*Führen Sie die notwendigen Anpassungen in Ihrem Lager durch, um sicherzustellen, dass Sie eine kontrollierte Umgebung validieren können.*

*Dokumentieren Sie die Mapping-Tests und stellen Sie dafür Terminpläne auf, um Veränderungen im Lager nachweisen zu können. Bewahren Sie die Aufzeichnungen so auf, dass sie sicher, aber auch jederzeit zu Prüfzwecken verfügbar sind.*

*Halten Sie nachweisbar fest, dass Ihr Plan strikt eingehalten wurde und Sie Ihre Verfahrensweise regelmäßig einer Neubewertung unterziehen.*

## Vorschriften und Richtlinien

Die Vorschriften für das Mapping von Lagern wie die CFR Title 21 und vergleichbare europäische Standards setzen den Nachweis voraus, dass eine Umgebung in einem kontrollierten Zustand und geeignet für die darin gelagerten Produkte ist. Überwachende Behörden und unabhängige Organisationen veröffentlichen darüber hinaus auch unverbindliche Richtlinien, die über die in den Vorschriften gegebenen Definitionen zu den GMPs und den aktuellen Trends der behördlichen Sicht hinausgehen. Aber auch diese Leitlinien hinken den Fortschritten in der Technologie hinterher. Im Bestreben, auf dem aktuellsten Stand zu sein, überarbeiten Aufsichtsbehörden und Industriegruppen weltweit fortlaufend ihre Interpretationen der GMPs und entwickeln ständig neue Vorschriften und Richtlinien. Es ist also unabdingbar, mit den sich ändernden Standards Schritt zu halten.

Eine Auswahl der Vorschriften und Richtlinien für Mappings sind nachstehend aufgelistet. Die Liste soll eine Hilfe sein, erhebt aber keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

### Internationale Konferenz zur Harmonisierung:

- ICH Q10 Pharmaceutical Quality System (2009)

### United States Pharmacopeial Convention:

- USP Chapter 1079 Monitoring Devices – Good Storage and Shipping Practices (under revision 2011)
- USP Chapter 1118 Monitoring Devices – Time, Temperature, and Humidity

### International Society of Pharmaceutical Engineering:

- ISPE Good Practice Guide – Cold Chain Management (2011)

### Parenteral Drug Association:

- PDA Technical Report No. 52 – Guidance for Good Distribution Practices for the Pharmaceutical Supply Chain (2011)

### European Commission:

- EC Guidelines on Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use (under revision 2011)

### Pharmaceutical Convention Inspection and Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme:

- PIC/S GMP Guide Part I: Basic Requirements for Medicinal Program Sections 3.19 and 4.9
- PIC/S GMP Guide Part II: Basic Requirements for Active Pharmaceutical Ingredients Sections 7.42 and 10.1

### U.S. FDA Code of Federal Regulations Title 21:

- 21 CFR 820.150 Storage

### Health Canada:

- GUI 0069: Guidelines for Temperature Control of Drug Products During Storage and Transportation (2011)

Nachstehend finden Sie weitere relevante Quellen für Vorschriften, Richtlinien und Standards.

### U.S. FDA Code of Federal Regulations Title 21:

- 21 CFR Part 210 cGMPs for Manufacturing, Processing or Holding of Drugs
- 21 CFR Part 211 cGMPs for Finished Pharmaceuticals

- 21 CFR Part 820 cGMPs for Medical Devices
- 21 CFR Part 600 cGMPs for Blood Products
- 21 CFR Part 111 cGMPs for Dietary Supplements
- 21 CFR Part 11 cGMPs Electronic Records & Signatures
- 21 CFR 211.46, .68, .142, .194 Ventilation, Air Filtration; Electronic Equipment, Warehousing; Laboratory Records

#### Europäische Kommission

- Eudralex Volume 4 Good Manufacturing Practices – Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex 11: Computerized Systems (2011)

#### U.S. FDA:

- Guidance for Industry: Quality Systems Approach to Pharmaceutical cGMP Regulations (2006)
- Pharmaceutical CGMPs for the 21st Century – A Risk-Based Approach (2004)

#### Internationale Konferenz zur Harmonisierung:

- ICH Q8 – Pharmaceutical Development (2006)
- ICH Q9 – Quality Risk Management (2006)
- ICH Appendix 2.4 Human and Organizational Errors and Criticality of Records

#### International Society of Pharmaceutical Engineering:

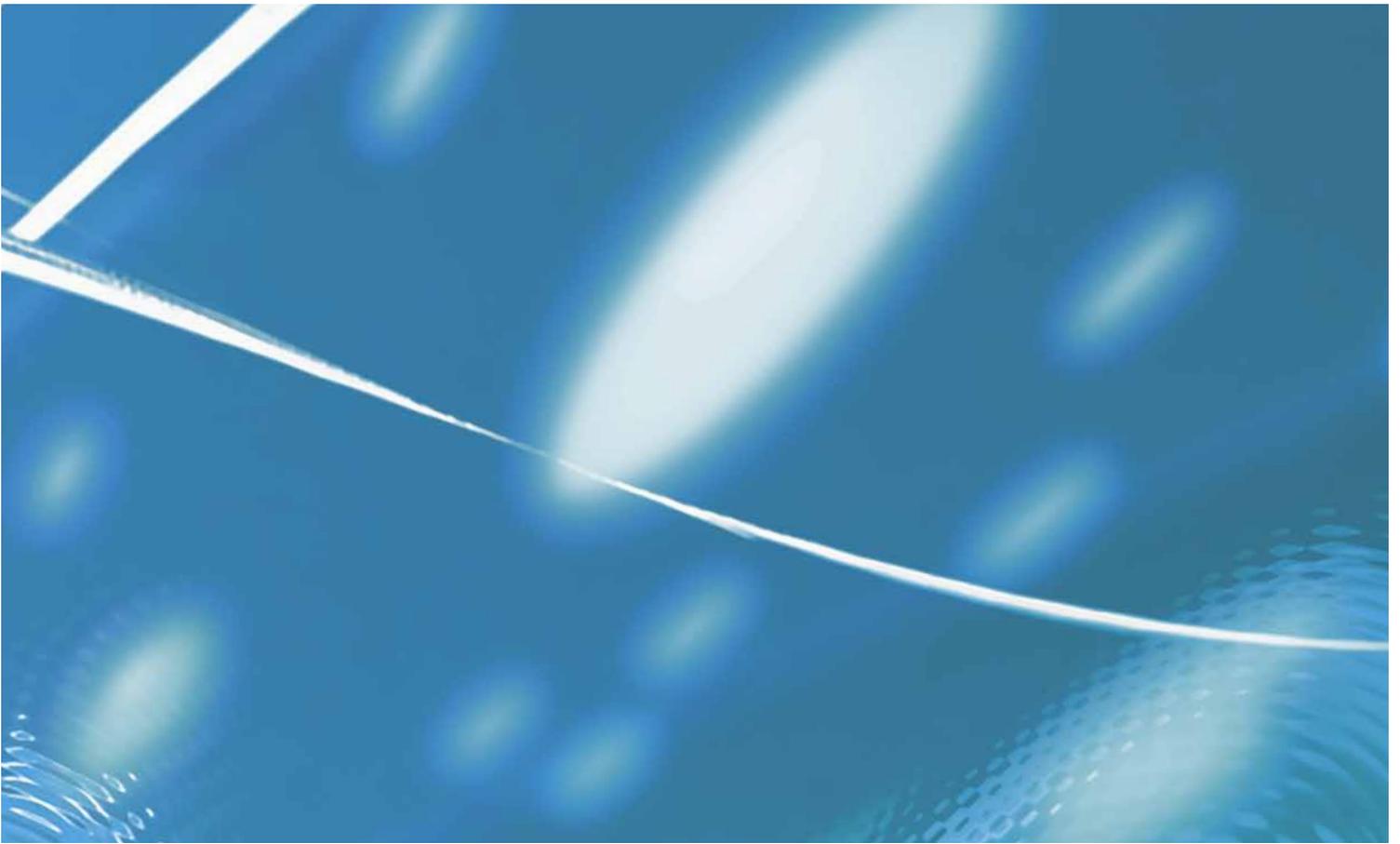
- ISPE GAMP® 5: A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems

#### Weltgesundheitsorganisation WHO:

- WHO Report 908 Appendix 2 ASTM (formerly American Society for Testing and Materials):
- ASTM E2500 Standard Guide for Specification, Design, and Verification of Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing Systems and Equipment (2007)

#### Internationale Organisation für Standardisierung:

- ISO/IEC 17025:2005 General Requirements for the Competence of Testing and Calibration Laboratories
- ISO 10012:2003 Measurement Management Systems
- ISO 14971:2007 Medical Devices – Application of Risk Management



# VAISALA

Weitere Informationen erhalten Sie auf unserer Webseite unter [www.vaisala.de](http://www.vaisala.de) oder senden Sie eine Nachricht an [sales@vaisala.com](mailto:sales@vaisala.com)

Ref. B211170DE-A ©Vaisala 2012

Das vorliegende Material ist urheberrechtlich geschützt. Alle Rechte hierfür liegen bei Vaisala und ihren jeweiligen Partnern. Alle Rechte vorbehalten. Alle Logos und/oder Produktnamen sind Markenzeichen von Vaisala oder ihrer jeweiligen Partner. Die Reproduktion, Übertragung, Weitergabe oder Speicherung von Informationen aus den vorliegenden Unterlagen in jeglicher Form ist ohne die schriftliche Zustimmung von Vaisala verboten. Alle Spezifikationen, einschließlich der technischen, können ohne vorherige Ankündigung geändert werden. Der vorliegende Text ist eine Übersetzung aus dem Englischen. Bei Widersprüchen zwischen Übersetzung und Original ist die englische Fassung des Textes maßgebend.