Biotest
From Nature for Life

Transport und Lagerung von Plasma zur Fraktionierung

Fortbildungsveranstaltung

Arbeitsgemeinschaft Plasmapherese e.V.

23. November 2018

Svenja Tatjana Barckhausen, Senior Director,
Plasma Alliance Operations and Protein Procurement

Biotest
From Nature for Life

Weshalb sind die Lagerungs- und Transportbedingungen wichtig für den Fraktionierer?

Welche Vorschriften gibt es dazu?

Was macht der Fraktionierer mit dem Plasma?

Worauf ist zu achten?

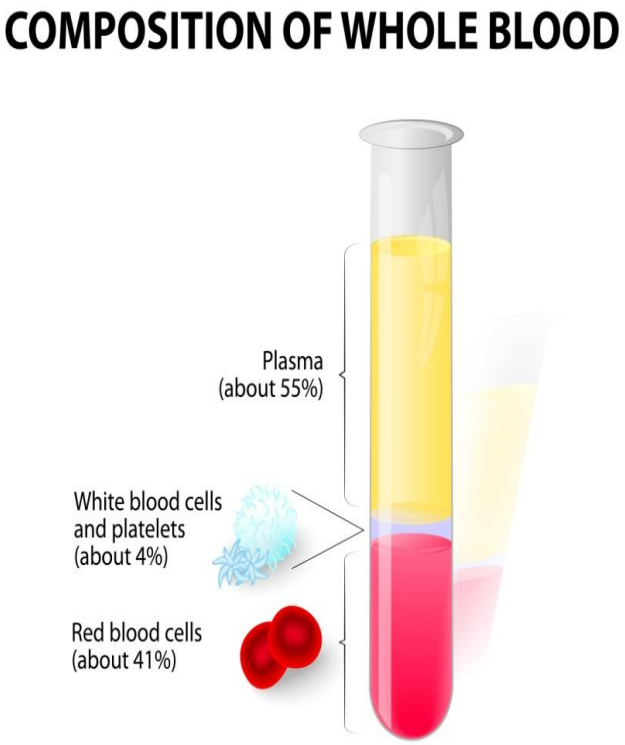
Svenja Tatjana Barckhausen, Senior Director,
Plasma Alliance Operations and Protein Procurement

Plasma ist...

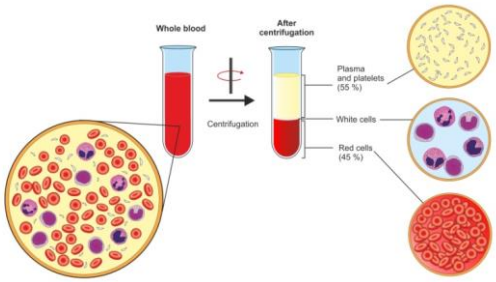
...Wasser, Proteine und Ionen

... der flüssige Teil des Blutes

…und ein Ausgangsstoff für die Herstellung von Arzneimitteln sogenannten Plasmaderivaten.



Plasma Arten nach Gewinnung



Vollblut Plasma (Recovered Plasma)

... gewonnen aus Blutspenden nach Zentrifugation des Blutes.

Pherese Plasma bzw. Apharese Plasma (Source Plasma)

… gespendet als Plasma und gewonnen durch den Einsatz von Pheresemaschinen.

Plasma Arten nach Zweck

- Plasma zur Fraktionierung – wird gesammelt für die Fraktionierindustrie

- Recovered oder Source Plasma. Für Plasma zur Fraktionierung gilt die Monographie des Europäischen Arzneibuches.

- Therapeutisches Plasma (Arzneimittel) – Recovered oder Source Plasma, vorgesehen zur direkten Transfusion am Menschen. Hier gelten die Vorschriften des Transfusionsgesetzes und die Richtlinien der Bundesärztekammer zu Blut und Blutbestandteilen.

- Quarantäne Plasma (Arzneimittel) – Transfusionsplasma, das nicht transfundiert werden darf, weil Spender kein zweites Mal innerhalb von 4 Monaten kam, Recovered und Source Plasma. Die Blutspendeeinrichtung reklassifiziert Therapeutisches Plasma nach Ablauf der gesetzlichen Quarantänefrist zu Plasma zur Fraktionierung.

Plasma Proteine

Plasma Proteine können durch industrielle Verfahren aus dem Plasma fraktioniert werden, z.B. Alkohol-Kälte Verfahren.

Sogenannte Fraktionen oder Pasten nutzt der Fraktionierer als Wirkstoff für die Herstellung von Plasmaderivaten (plasma derived medicinal products) z.B.

Kryopräzipitat zur Herstellung von Faktor VIII Konzentrat HAEMOCTIN®
Fraktion/ Paste II zur Herstellung von Immunglobulinen INTRATECT®
Fraktion/ Paste V zur Herstellung von Human Albumin ALBIOMIN ®

und andere – je nach Registrierung der Fraktionierer.

Für den Fraktionierer ist Plasma...

... **gefrorenes** Plasma humanen Ursprungs. Plasma ist der flüssige Teil von freiwillig gespendetem Vollblut, nach der Separation zellulärer Bestandteile, aufgefangen in Behältnissen, die Antikoagulantien enthalten ("Recovered Plasma"), oder es wurde durch automatische Apherese gewonnen ("Source Plasma"), vorgesehen für die Verwendung zur Herstellung von Plasmaderivaten.

Das Plasma wird spätestens 24 Stunden nach Entnahme eingefroren und erreicht dabei innerhalb von 12 Stunden nach dem Einlegen in das Gefriergerät eine Kerntemperatur von -25°C.

Die Bedeutung der Lager- und Transportbedingungen für den Fraktionierer

liegt im gefroren Zustand des Plasma und der Sensibilität der Pasten.

Anwendbare Rechtsvorschriften

Good Distribution Practice („GDP“)

Biotest
From Nature for Life

…findet grundsätzlich Anwendung bei dem Transport und Lagerung von Arzneimitteln und Wirkstoffen

Beschäftigt sich mit den Vorschriften für den angemessenen Transport und die Lagerung von Humanarzneimitteln. GDP dient dem Schutz der Qualität und der Sicherung der Integrität des Arzneimittels, des Wirkstoffes und des qualitätsrelevanten Ausgangsstoffes.

GDP regelt den Weg von den Räumlichkeiten des Herstellers oder eines anderen zentralen Punktes zum Verarbeiter und/ oder zum Endverbraucher mittels verschiedener Transportmethoden, über verschiedene Lagerorte und Einrichtungen.

Das schließt den Weg vom Spendezentrum zur Verarbeitungsstätte des Plasmas ein.

GDP Umsetzung

- Qualitätsmanagement Systeme implementieren und erhalten (Dokumentation, Verantwortlichkeiten, Risikomanagement)
- Lagerung
  - Wareneingangskontrolle
  - Sauberkeit und Wartung der Räumlichkeiten
  - Temperaturüberwachung der Lagertemperatur
  - Reklamationsmanagement
  - Trainiertes Personal
  - Selbstinspektionen
  - Physische Trennung von Freiem und Unfreiem Material
- Serialisierung (EU Falsified Medicines Directive)

§ 7(5) AMWHV – Lagerung und Transport

Die Verfahren für Lagerung und Transport sind schriftlich festzulegen, soweit sie einen Einfluss auf die Qualität der Ausgangsstoffe und Zwischenprodukte für die Arzneimittelherstellung oder für die Arzneimittel haben können.

Allgemeine und spezielle Anforderungen zu Lagerung und Transport

Biotest
From Nature for Life

- EU Richtlinien zu GxP, insbesondere EU GMP Leitfaden und AMG §67 (1), 64 (1), AMWHV §§ 5,7,31
- USA: CFR 21 und USP 10 79 Good Storage & Distribution Practice
- International: PIC, ICH, WHO guides

Im Speziellen:

- EU Blood Directive 2002/98/EG, 2004/33/EG technical requirements for Blood and Blood components,
- EU GMP Anhang 14
- Ph. Eur. monograph on plasma for fractionation
- PIC/s

PIC/S GUIDE TO INSPECTIONS OF SOURCE PLASMA ESTABLISHMENTS AND PLASMA WAREHOUSES (INSPECTION GUIDE)	PI 008-3
SITE MASTER FILE (SMF) FOR PLASMA WAREHOUSES	PI 020-3
SITE MASTER FILE (SMF) FOR SOURCE PLASMA ESTABLISHMENTS	PI 019-3

- EDQM guide on blood products
- Transfusionsgesetz, Richtlinien der Bundesärztekammer

European Pharmacopoeia
Human Plasma for Fractionation

Biotest
From Nature for Life

Der Fraktionierer wählt welche Anforderung auf seine Produkte Anwendung findet und vereinbart die Anforderung mit dem Lieferanten:

When obtained by plasmapheresis or from whole blood (after separation from cellular elements), plasma intended for the recovery of proteins that are labile in plasma is frozen within 24 h of collection by cooling rapidly in conditions validated to ensure that a temperature of – 25 °C or below is attained at the core of each plasma unit within 12 h of placing in the freezing apparatus.

When obtained by plasmapheresis, plasma intended solely for the recovery of proteins that are not labile in plasma is frozen by cooling rapidly in a chamber at – 20 °C or below within 24 h of collection.

When obtained from whole blood, plasma intended solely for the recovery of proteins that are not labile in plasma is separated from cellular elements and frozen in a chamber at – 20 °C or below within 72 h of collection.

Anforderungen des Fraktionierers an Lagerung und Transport

Biotest
From Nature for Life

- Die Regelungstiefe muss zwischen dem Lieferant/ Plasma Center und dem Fraktionierer schriftlich vereinbart werden.

- Die Anwendung des Europäischen Arzneibuches ist für Fraktionierer innerhalb des Europarates obligatorisch.
- Regelungen zu Transport und Lagerung, die der Fraktionierer im PMF angibt, müssen dem Plasma Center bekannt sein.
- Regelungen, die über die gesetzlichen Anforderungen hinausgehen, sollten in der Qualitätsvereinbarung niedergelegt sein.

- Die SOPs des Plasma Centers sollten sich an den Regelungen des strengsten Kunden orientieren, z.B.

Ph. Eur. Monograph für Plasma zur Fraktionierung (* labile Proteine)	Richtlinie Hämotherapie Bundesärztekammer Therapeutisches Plasma
Einfrieren innerhalb 24h dabei muss Kern innerhalb von 12h bei -25 °C sein. Lagerung und Transport: bei -20 °C	Einfrieren innerhalb 6h dabei muss der Kern in 1 h bei -30 °C sein. Lagerung bei – 30 °C (+ 3 °C) Transport ≤ - 18 °C

Lagerung

Lagerung von Plasma

Biotest
From Nature for Life

Schwerpunkte bei der Frage der Lagerung

- **Wahl der Kühlgeräte (Größe, Anzahl, Walk-in, Schockgefriergeräte...)**
- **Einfrierung (Zeit und Temperatur)**
- **Einfriervalidierung**
- **Temperaturmapping gemäß GDP**
- **Qualifizierung der Kühlgeräte**
- **Kalibrierung der Kühlgeräte**
- **Raumaufteilung**
- **Maßnahmen bei Ausfall**

! max. Lagerdauer bestimmt der Fraktionierer durch vereinbarte Restlaufzeit bei Anlieferung

Gerätequalifizierung und Einfriervalidierung

Biotest
From Nature for Life

- **sind wichtige Prozesse die GMP gemäß dokumentiert werden müssen**

- **die Anforderungen für Plasma für labile Proteine haben die Behörden gemeinsam mit dem PEI in den letzten Jahren gesteigert**

• im laufenden Betrieb (NaCl-Dummyflaschen) den Temperaturverlauf messen).
• Qualifizierungs- und Validierungs-Plan nach entsprechenden Kriterien (z.B. EU GMP Annex 15, PIC/s und ICH Q7)

• wo genau wird in der Tiefkühlzelle das Plasma zum Einfrieren hingestellt? Temperatur Mapping, unterschiedliche Regalhöhe bei 75 % und 95 % sowie leerer TK
• dokumentieren und auswerten (Photos, T-Kurven, Ergebnistabellen, etc).

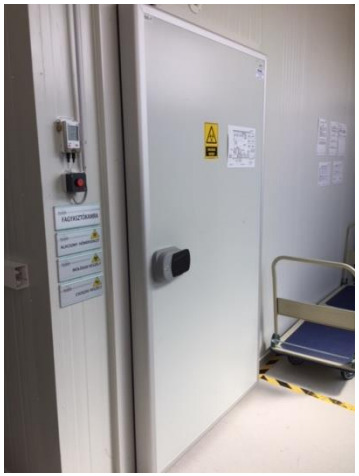
• Kalibrierung § 5 AMWHV/GMP Gute Praxis Leitfaden Kalibrierungsmanagement
• Zertifikate/ Protokolle/ Kalibrierungsgenauigkeit und Fehlergrenzen
• Was ist die Abweichung des Messgerätes und was ist die Alarmtemperatur? d.h. Fehlerabweichung abziehen und dann Alarmtemp setzen.

Temperatur Compliance gemäß GDP

Biotest
From Nature for Life

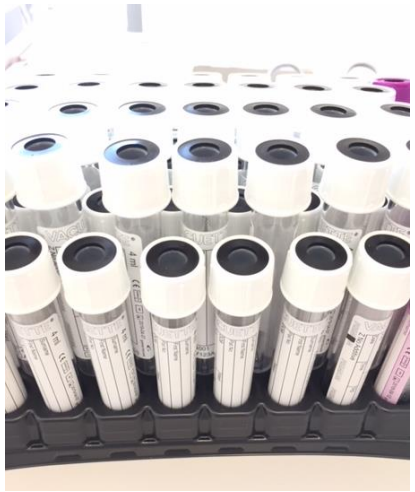
Der Fraktionierer braucht einen schriftlichen Beweis über die Temperturkontrolle und Einhaltung der Transporttemperatur für jede Plasmalieferung.

Das schließt eine Bestätigung des Plasma Centers ein, die eine Temperaturüberwachung im Center bei Lagerung und für Transport zwischen Center und Zentrallager/ und oder Herstellbetrieb.



Temperaturschwankungen

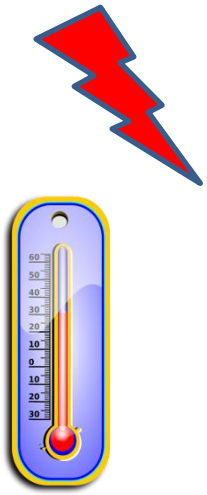
Biotest
From Nature for Life

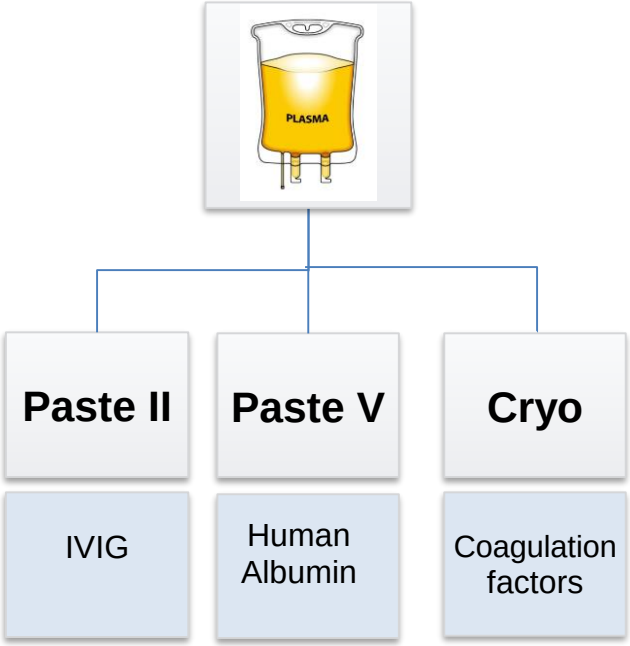


Unsachgemäße Einfrierung und Lagerung von Proberöhrchen kann falsch negative Test Ergebnisse zur Folge haben.

Plasma Proteins reagieren empfindlich auf Temperaturunterschiede

https://www.gartenjournal.net/mimose-blatt





European Pharmacopoeia
Human Plasma for Fractionation

Biotest
From Nature for Life

STORAGE AND TRANSPORT

Frozen plasma is stored and transported in conditions designed to maintain the temperature at or below – 20 °C; for accidental reasons, the storage temperature may rise above – 20 °C on one or more occasions during storage and transport but the plasma is nevertheless considered suitable for fractionation if all the following conditions are fulfilled:

- the total period of time during which the temperature exceeds – 20 °C does not exceed 72 h;
- the temperature does not exceed – 15 °C on more than 1 occasion;
- the temperature at no time exceeds – 5 °C.

Transport

GDP heißt, das Sie Ihre Lagerung und Transport Kette kennen und diese kontrollieren.

- Lagerort
- Transport Modus – Land, Luft, See
- Art des Transportes – container, box, reefer
- Transport Route
- Temperatur Überwachung auf alle Wegen

Wie oft wird das Plasma umgeladen?

Transport von gefrorenem Plasma

Biotest
From Nature for Life

✓ Regelung der Verantwortlichkeiten für den Transport in den Lieferverträgen und Anforderungen in den Qualitätsverträgen

✓ Validierung von Transportbedingungen

✓Cold Chain Management – per Land, Luft und See (Standards setzen)

✓ Temperaturkontrolle während des Transport: Fahrzeuge mit Temperaturkontrolle und Temperatur Dataloggern

✓ Plasma Master File – qualifizierte Plasma Spediteure und Läger werden im PMF Verfahren durch den Fraktionierer an die European Medicines Agency gemeldet

✓ Die ununterbrochene Kühlkette bei Lagerung und Transport ist oberstes Ziel und Gebot der Fraktionierer.

Nice to have:

✓ im Flugverkehr – achten sie auf IATA CEIV Zertifizierung. Eine globale Zertifizierung für den Transport von Arzneimitteln

✓ für die Wahl des Transportunternehmens - ein GDP Zertifikat für das Handling von Arzneimitteln (online einsehbar)

Transportrisiken bei Plasma

Biotest
From Nature for Life

mechanisch	Vibration, Stoß, Bruch
Temperatur	Abweichung durch Defekt, lange Türöffnung
kriminell	Manipulation, Diebstahl

Vermeidung: mechanische Einwirkungen können durch gutes Packen und Ladungssicherung vermieden oder gemildert werden.

•Beutel mit Füllmaterial im Karton sichern
•Flaschen mit Füllmaterial sichern
(Pappe/ Papier - zur einfacheren Entsorgung!)
•Palettisierung wenn möglich
•Paletten geschrumpft und markiert oder anderweitig auf Palette gesichert

Incoterms

Übergabe des Plasmas an den Abholer

Incoterms – International Commercial Terms der ICC (Internationale Handelsklausel) regeln den Kosten und Risikoübergang beim Transport (Risiko des Verlustes oder der Beschädigung der Ware).

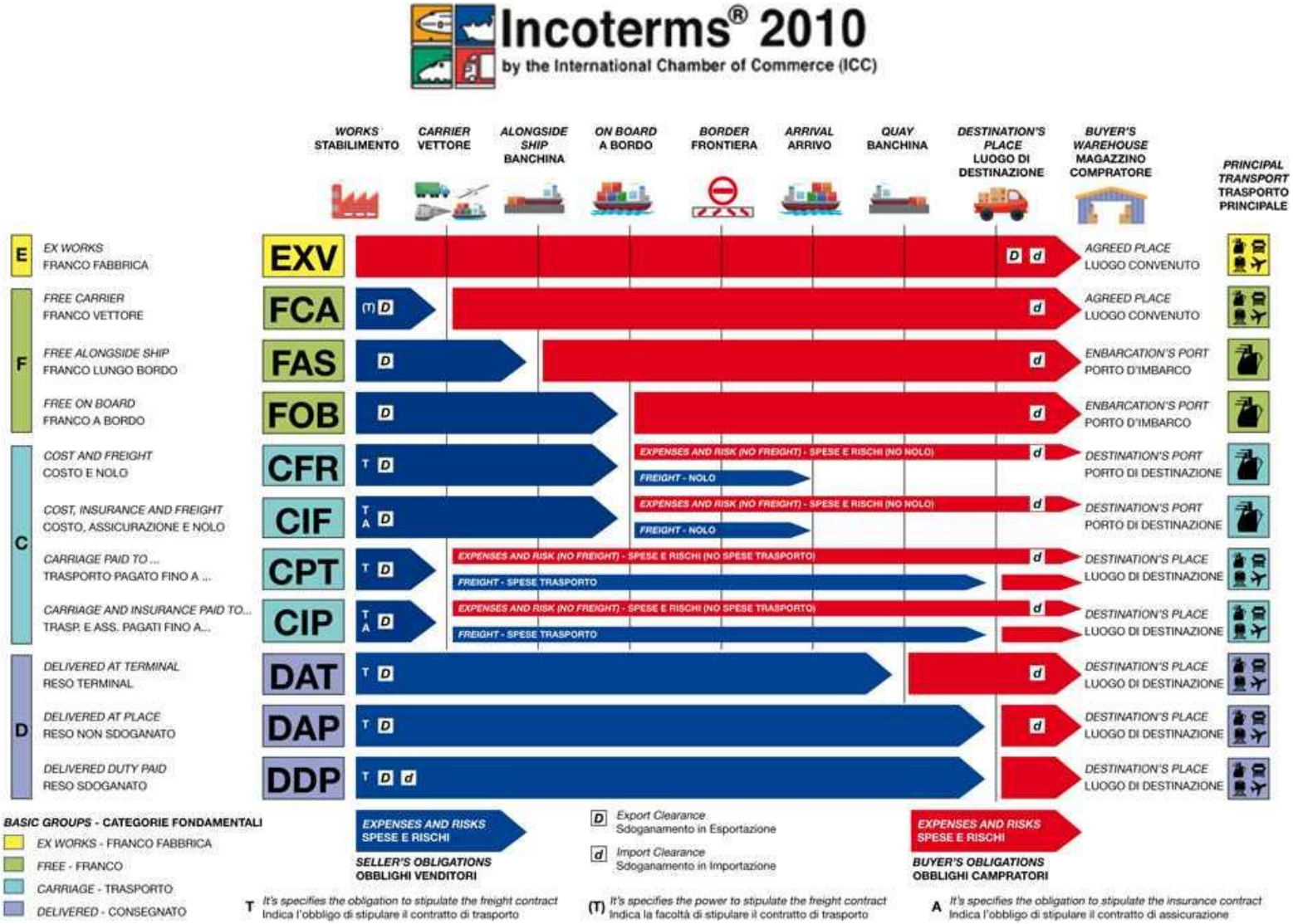
Die Incoterms werden zwischen dem Fraktionierer und dem Plasmalieferanten im Liefervertrag festgelegt.
Der Liefervertrag sollte zudem festlegen, ob der Lieferant an der Beladung mit Personal beteiligt ist.

Im Falle von Selbstabholungen sind zwei Incoterms gebräuchlich:

EXW – Ex Works – Bereitstellung im Center
FCA – Free Carrier – mit Übergabe an den Frachtführer

Kommerzielle Transportbedingungen

Biotest
From Nature for Life



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!