

Optimierung der Temperaturüberwachung von nicht aktiv gekühlten Pharma Supply Chains

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Grades

Doktor-Ingenieur
(Dr.-Ing.)

der
Landwirtschaftlichen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

vorgelegt am 16.06.2015

von

Seyed Amir Hossein Mousavi Rizi

aus

Teheran

Referent: PD. Dr.-Ing. Judith Kreyenschmidt
1. Korreferent: Prof. Dr. rer. pol. Michael Lorth
2. Korreferent: Prof. Dr. agr. Brigitte Petersen

Tag der mündlichen Prüfung: 13.11.2015

Erscheinungsjahr 2015

Meiner Familie!



Kurzfassung

Optimierung der Temperaturüberwachung von nicht aktiv gekühlten Pharma Supply Chains

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Entwicklung einer Methode zur Optimierung der Temperaturüberwachung in nicht aktiv gekühlten Pharma Supply Chains. Dabei galt es zunächst ein Anforderungsprofil zu erstellen, welches neben der Sicherstellung der Einhaltung der rechtlichen Richtlinien eine Auswahl eines geeigneten sensorbasierten Temperaturüberwachungssystems ermöglicht. Darauf aufbauend wurden Untersuchungen durchgeführt, um zu ermitteln mit welcher Methodik, die geringste Anzahl von Temperatursensoren zur Temperaturüberwachung in einem nicht aktiv gekühlten Standard-Transportbehälter, ermittelt werden kann. Darauf aufbauend wurde die minimale Anzahl der Sensoren ermittelt, die zur Temperaturüberwachung in einem Wechselaufbau (WAB) notwendig sind, um eine effektive Temperaturüberwachung zu gewährleisten.

Zunächst wurde mithilfe eines Logikbaums das Anforderungsprofil für den Einsatz von Temperaturüberwachungssystemen in der Pharma Supply Chain erarbeitet. Diese Anforderungen wurden mittels der Methode des House of Quality den vorhandenen Marktlösungen gegenübergestellt und somit eine Empfehlung für diesen Sektor ausgesprochen. Dieses System sieht den Einsatz von semi-passiven UHF-RFID-Temperatursensoren vor, welche im Verlauf des Transports die Umgebungstemperatur der Produkte aufzeichnen und diese über die vorhandene Funkschnittstelle zur Verfügung stellt. Basierend auf einem ausführlichen Temperaturmapping in einer WAB und der Datenanalyse wurde eine Methodik entwickelt, um die minimal mögliche Anzahl an Temperatursensoren zu bestimmen, die zur Temperaturüberwachung nötig ist.

Dabei hat sich zur Interpolation der Daten das Kriging-Verfahren als besonders geeignet herausgestellt. Anschließend wurden schrittweise Daten von Temperaturloggern durch Daten von Softwareloggern ersetzt, bei denen die Temperatur durch Interpolation der nahe liegenden Temperaturlogger berechnet wurde. Die Berechnung mittels Kriging-Methode ergab, dass mit 14 Sensoren eine aussagekräftige Temperaturüberwachung in einem WAB erfolgen kann. Dieses Ergebnis kann zum Aufbau von effizienten Temperaturüberwachungssystemen in der Pharma Supply Chain genutzt werden.

Abstract

Optimization of temperature monitoring of non-actively cooled pharma supply chains

The objective of this thesis was the development of a methodology to optimize the temperature monitoring of non-actively cooled pharmaceutical supply chains. The first step was the creation of a requirement profile, which, besides ensuring compliance to legal requirements, enables the selection of an appropriate, sensor-based temperature monitoring system. Research was performed on this basis, to determine a methodology to identify the minimum number of required temperature sensors to monitor the temperature in a non-actively cooled standard transportation unit. Thereafter, the minimum required number of sensors, which are necessary to ensure an effective temperature monitoring in swap bodies, was determined.

Initially the requirement profile for the usage of a temperature monitoring system within the pharma supply chain was determined by setting up a logic-tree. These requirements were compared to available market solutions through the house of quality method to make a recommendation for this sector. The solution does foresee the implementation of a semi-passive UHF-RFID-temperature sensor which records and allows access to the temperature conditions of the environment throughout the entire transportation using the existing radio interface.

Based on both, extensive temperature monitoring in a swap body and the data analysis, a method was developed to determine the minimum required sensors to execute a valid temperature recording. The kriging-method proved to be eligible for the interpolation of the data. Subsequently, in iterative steps data of temperature loggers were replaced by data from software loggers, which temperature was calculated through interpolation of surrounding sensors. The calculation using the kriging-method showed that, with only 14 sensors, it is possible to measure the temperature in a swap body. These results can be used to set up efficient temperature monitoring systems within the pharma supply chain.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----|
| Kurzfassung..... | v |
| Abstract | vi |
| Inhaltsverzeichnis | vii |
| Abbildungsverzeichnis | ix |
| Tabellenverzeichnis | xi |
| 1. Einleitung und Zielsetzung | 1 |
| 1.1 Arzneimittel, gesetzliche Hintergründe und Regularien | 1 |
| 1.2 Grundlagen der Kühlkettenlogistik und der Pharma Supply Chain | 4 |
| 1.3 Operative Kühlkettenlogistik in der Pharma Supply Chain | 12 |
| 1.4 Ziel der Arbeit | 18 |
| 2. Anforderungsprofil an ein Prüfsystem zur Temperaturüberwachung in der PSC | 20 |
| 2.1 Stand des Wissens | 20 |
| 2.1.1 Branchenspezifische Temperaturüberwachung | 22 |
| 2.1.2 Gesetzliche Anforderungen an Prüfsysteme zur Temperaturüberwachung in der PSC | 25 |
| 2.2 Methodische Vorgehensweise | 28 |
| 2.2.1 Ausarbeitung des Anforderungsprofils unter Anwendung des deduktiven Logikbaums | 28 |
| 2.2.2 Analyse von Marktlösungen unter Anwendung des House of Quality | 32 |
| 2.3 Ergebnisse..... | 34 |
| 2.4 Zusammenfassung | 40 |
| 3. Temperaturüberwachung von nicht aktiv gekühlten Transporten | 41 |
| 3.1 Einleitung..... | 41 |
| 3.2 Problemstellung und Ziel der Arbeit | 43 |
| 3.3 Stand des Wissens | 44 |
| 3.3.1 Transport von kühlpflichtigen und temperatursensitiven Gütern | 44 |
| 3.3.2 RFID-Systeme..... | 49 |
| 3.3.3 Grundlagen der Temperaturmessung..... | 58 |
| 3.3.4 Interpolationsverfahren..... | 62 |
| 3.4 Methodische Vorgehensweise | 76 |
| 3.4.1 Prüfmittel..... | 76 |
| 3.4.2 Aufbau und Durchführung der Untersuchung | 83 |
| 3.4.3 Auswertung der Daten..... | 88 |
| 3.4.4 Auswahl des geeigneten Interpolationsverfahren | 89 |
| 3.5 Ergebnisse..... | 95 |
| 3.5.1 Ergebnisse der Versuchsreihe 1..... | 96 |
| 3.5.2 Ergebnisse der Versuchsreihe 2..... | 100 |

| | |
|---|-----|
| 3.5.3 Ergebnisse der Interpolation..... | 104 |
| 3.6 Zusammenfassung | 110 |
| 4.Übergeordnete Zusammenfassung | 111 |
| 4.1 Diskussion | 111 |
| 4.2 Zusammenfassung | 114 |
| 5.Literaturverzeichnis | 120 |
| Curriculum Vitae | 141 |
| Danksagung..... | 142 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| <i>Abb. 1: Exemplarische Darstellung einer Pharma Supply Chain (eigene Darstellung).</i> | 5 |
| <i>Abb. 2: Anforderungsermittlung für eine globale PSC (eigene Darstellung).</i> | 12 |
| <i>Abb. 3: Strukturierter Logikbaum zur Ausarbeitung des Anforderungsprofils.</i> | 29 |
| <i>Abb. 4: Ablauf der GMP-Validierung für ein Temperaturüberwachungssystem.</i> | 30 |
| <i>Abb. 5: Logistischer Beispielprozess einer Pharma Supply Chain (eigene Darstellung).</i> | 31 |
| <i>Abb. 6: Schema des House of Quality.</i> | 33 |
| <i>Abb. 7: Vollständiges House of Quality.</i> | 38 |
| <i>Abb. 8: Entwicklung aktiv gekühlter Fahrzeuge in Deutschland (modifiziert nach KFA 2001).</i> | 42 |
| <i>Abb. 9: Passives RFID-System (eigene Darstellung, vgl. ISO 18000-6c).</i> | 50 |
| <i>Abb. 10: Aktives RFID-System (eigene Darstellung, vgl. ISO 18000-6c).</i> | 50 |
| <i>Abb. 11: Semi-passives RFID-System (eigene Darstellung, vgl. ISO 18000-6c).</i> | 51 |
| <i>Abb. 12: Preisentwicklung der passiven UHF-Technik (modifiziert nach Kelm 2009).</i> | 55 |
| <i>Abb. 13: Skizze einer exakten Interpolation (Kofler 1996).</i> | 62 |
| <i>Abb. 14: Skizze einer approximierten Interpolation (Kofler 1996).</i> | 63 |
| <i>Abb. 15: Inverse Distance Weighting (Hebeler 2010).</i> | 65 |
| <i>Abb. 16: Voronoi-Diagramm mit elf Punkten (Klein 2005).</i> | 67 |
| <i>Abb. 17: Beispiel einer Variogrammwolke (GITTA 2011).</i> | 71 |
| <i>Abb. 18: Exponentielle Variogrammfunktion (Bailey und Gatrell 1995).</i> | 72 |
| <i>Abb. 19: Sphärische Variogrammfunktion (Bailey und Gatrell 1995).</i> | 73 |
| <i>Abb. 20: Gauss'sche Variogrammfunktion (Bailey und Gatrell 1995).</i> | 74 |
| <i>Abb. 21: SmartSensor Temperature (eigene Abb., Fa. Infratab, Oxnard, USA 2009).</i> | 77 |
| <i>Abb. 22: Übertragungsfunktion des Temperatursensors (Silicon Labs 2010).</i> | 79 |
| <i>Abb. 23: Aufnahme eines Wechselbehälters (Fa. Mildner, Kempten, Deutschland 2015).</i> | 81 |
| <i>Abb. 24: Maße der WAB nach DIN EN 284:2006.</i> | 81 |
| <i>Abb. 25: Wechselaufbau – Rückansicht (Fa Kerex, Michalovce, Slowakei).</i> | 82 |
| <i>Abb. 26: Ausrichtung und Position des WAB (DHL Innovation Center 2009).</i> | 83 |
| <i>Abb. 27: Skizzierte Anordnung der Sensoren in Z-Y-Ansicht.</i> | 84 |
| <i>Abb. 28: Skizzierte Anordnung der Sensoren in Z-X-Ansicht.</i> | 84 |
| <i>Abb. 29: Befestigung der Sensoren im WAB (Detailansicht).</i> | 85 |
| <i>Abb. 30: Befestigung der Sensoren als 3x3x7-Matrix.</i> | 85 |
| <i>Abb. 31: Aufbau zum Auslesen der Temperaturdaten.</i> | 87 |
| <i>Abb. 32: Beispiel einer konvexen Hülle (Klein 2005).</i> | 93 |
| <i>Abb. 33: Verlauf der Durchschnittstemperaturen im WAB bei der 1. und 2. Versuchsreihe.</i> | 96 |
| <i>Abb. 34: Temperaturverlauf 1. Versuchsreihe.</i> | 97 |
| <i>Abb. 35: Temperaturmittelwerte des WAB-Außenwände 1. Versuchsreihe.</i> | 98 |

| | |
|---|------------|
| <i>Abb. 36: Absolute Differenzen der Temperaturmittelwerte 1. Versuchsreihe.....</i> | <i>99</i> |
| <i>Abb. 37: Standardabweichung der Durchschnittstemperaturen der Cluster, 1. Versuchsreihe</i> | <i>100</i> |
| <i>Abb. 38: Temperaturverlauf in der WAB 2. Versuchsreihe</i> | <i>101</i> |
| <i>Abb. 39: Temperaturmittelwerte des WAB-Außenwände 2. Versuchsreihe.....</i> | <i>102</i> |
| <i>Abb. 40: Absolute Differenzen der Temperaturmittelwerte 2. Versuchsreihe.....</i> | <i>103</i> |
| <i>Abb. 41: Standardabweichung der Durchschnittstemperaturen der Cluster, 2. Versuchsreihe</i> | <i>103</i> |
| <i>Abb. 42: Experimentelles Variogramm.....</i> | <i>104</i> |
| <i>Abb. 43: Theoretisches Variogramm.....</i> | <i>105</i> |
| <i>Abb. 44: Entwicklung des Fehlers bei der Messnetzoptimierung 2. Versuchsreihe</i> | <i>105</i> |
| <i>Abb. 45: Vergleich der Mittelwerte der interpolierten und realen Daten 2. Versuchsreihe.....</i> | <i>107</i> |
| <i>Abb. 46: Vergleich der Standardabweichungen der interpolierten und realen Daten.</i> | <i>108</i> |
| <i>Abb. 47: Verlauf des Interpolationsfehlers 2. Versuchsreihe</i> | <i>108</i> |

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Übersicht über RFID-Technologien (modifiziert nach Köster 2010)..... 53
Tab. 2: Temperaturüberwachungssysteme in der PSC (eigene Darstellung, vgl. Raab 2010)..... 61
Tab. 3: Vergleich der Interpolationsverfahren und der definierten Anforderungen..... 91

1. Einleitung und Zielsetzung

1.1 Arzneimittel, gesetzliche Hintergründe und Regularien

Arzneimittel oder Pharmazeutika sind nach § 2 Absatz 1 der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV 2006) „... Stoffe oder Zubereitungen aus Stoffen, 1. die zur Anwendung im oder am menschlichen oder tierischen Körper bestimmt sind und als Mittel mit Eigenschaften zur Heilung oder Linderung oder zur Verhütung menschlicher oder tierischer Krankheiten oder krankhafter Beschwerden bestimmt sind oder 2. die im oder am menschlichen oder tierischen Körper angewendet oder einem Menschen oder einem Tier verabreicht werden können, um entweder a) die physiologischen Funktionen durch eine pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkung wiederherzustellen, zu korrigieren oder zu beeinflussen oder b) eine medizinische Diagnose zu erstellen.“ Diese Definition entspricht auch den gesetzlichen Regelwerken über die Human- (Richtlinie 2001/83/EG) und Tierarzneimittel (Richtlinie 2001/82/EG) in der Europäischen Union (Richtlinien des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel bzw. Richtlinie des Europäischen Parlaments und des Rates zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Tierarzneimittel).

Für die Zulassung von Pharmazeutika müssen drei Kriterien erfüllt werden, damit diese für den Arzneimittelmarkt freigegeben und dem Menschen verabreicht werden dürfen. Diese beinhalten die Wirksamkeit, die Unbedenklichkeit und die Qualität (Adams et al. 2010, Richtlinie 2001/83/EG, Art. 16 des Bundesgesetzes vom 21.07.2014 BGBl. I S. 133).

Die Wirksamkeit eines Arzneimittels ist die Summe der erwünschten Wirkungen (Erkennung, Verhütung, Linderung und Heilung von Krankheiten) für das jeweilige Anwendungsgebiet (Feiden und Pabel 1985, Richtlinie 2001/83/EG). Zur Zulassung wird eine therapeutische, diagnostische oder präventive Wirksamkeit des Arzneimittels in der angestrebten Indikation gefordert. Nach einem Urteil des deutschen Bundesverwaltungsgerichtes beinhaltet der Begriff der therapeutischen Wirksamkeit die „Ursächlichkeit der Anwendung des Arzneimittels für den Heilungserfolg“ (BVerwGE, Bd. 84 1990).

Es handelt sich somit um die Wahrscheinlichkeit, dass mit Einsatz des Arzneimittels das therapeutische Ergebnis eintritt. Die Wirksamkeit muss in klinischen Studien, die in der

Regel als randomisierte, kontrollierte Untersuchungen durchzuführen sind, nachgewiesen werden (EG 2001). Die entsprechenden Studien müssen nach den Regeln der Good Clinical Practice durchgeführt werden. Geprüft wird dies durch behördliche Organisationen wie z. B. das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) durch Inspektionen vor Ort und durch entsprechende Dokumentation (EG 2001a).

Unter dem Aspekt der Unbedenklichkeit wird in erster Linie die mögliche Schädlichkeit eines Arzneimittels beurteilt. Der Begriff ist im deutschen Arzneimittelrecht verankert; international wird in diesem Zusammenhang häufig der Begriff der „Sicherheit“ verwendet. Bedenklich sind nach dem deutschen Arzneimittelgesetz solche Arzneimittel, bei denen nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse der begründete Verdacht besteht, dass sie bei bestimmungsgemäßem Gebrauch schädliche Wirkungen haben, die über ein nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbares Maß hinausgehen (§ 5 des Arzneimittelgesetzes 1976). Es gibt dabei kein absolutes Maß bzw. objektiv messbares Kriterium, welche Nebenwirkungen beim Einsatz eines Medikamentes hinnehmbar sind. Vielmehr steht im Vordergrund, dass die Bedenklichkeit nur in Abwägung zur Schwere der zu behandelnden Krankheit zu beurteilen ist. Bei der Beurteilung der Unbedenklichkeit eines Arzneimittels ist somit auch unmittelbar die Wirksamkeit zu betrachten (Hart 2005).

Die Unbedenklichkeit des Arzneimittels muss in nichtklinischen und klinischen Studien nachgewiesen werden. Die nichtklinische Prüfung enthält eine umfassende Toxizitätsbestimmung, die in geeigneten In-vitro- und Tierversuchen durchzuführen ist. In klinischen Studien werden alle Nebenwirkungen und „schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse“ (SUE) bei den Teilnehmern sorgfältig dokumentiert und ausgewertet (Stapff 2004).

Die (pharmazeutische) Qualität eines Arzneimittels wird im deutschen Arzneimittelgesetz in § 4 Abs. 15 „... als die Beschaffenheit eines Arzneimittels, die nach Identität, Gehalt, Reinheit, sonstigen chemischen, physikalischen, biologischen Eigenschaften oder durch das Herstellungsverfahren bestimmt wird“, definiert.

Für die Zulassung eines Produktes ist es erforderlich, dass das Arzneimittel eine nach anerkannten pharmazeutischen Regeln angemessene Qualität aufweist. Die bei den amtlichen Arzneimitteluntersuchungsstellen, in Deutschland der „Zentralstelle der Länder

für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten“, vorzulegenden Unterlagen beschränken sich nicht nur auf die Zusammensetzung des Arzneimittels. Auch das gesamte Herstellungsverfahren und die Kontrollen der Ausgangsstoffe, Zwischenprodukte und Fertigprodukte sowie durchgeführte Haltbarkeitsstudien sind ausführlich zu dokumentieren. Weiterhin wird geprüft, ob die Kennzeichnung und die Gebrauchsinformationen in Übereinstimmung mit den gesetzlichen Anforderungen stehen (§ 65 Arzneimittelgesetz).

Noch vor der Zulassung eines Arzneimittels muss der Hersteller eine Herstellungserlaubnis erlangen. Die Herstellung muss nach den Regeln der Good Manufacturing Practice erfolgen, deren Einhaltung durch Behörden vor Ort inspiziert wird. Nach § 65 des Arzneimittelgesetzes sind im Rahmen der Überwachung des Verkehrs mit Arzneimitteln Proben zu ziehen und in amtlichen Arzneimitteluntersuchungsstellen auf ihre pharmazeutische Qualität zu untersuchen.

Zum fortdauernden Nachweis der Arzneimittelsicherheit müssen Pharmaunternehmen zahlreiche Anforderungen insbesondere in Bezug auf die Verantwortlichkeiten bei der Produktion (Storz 2008) erfüllen. Dies beinhaltet beispielsweise die Anzeigepflicht der Pharmahersteller für sämtliche die erteilte Zulassung betreffende Änderungen als die Pflicht, nach erteilter Zulassung Erkenntnisse zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu sammeln und der Aufsichtsbehörde Bericht darüber zu erstatten (Richtlinie 2001/83/EG). Ferner muss u. a. ein Stufenplanbeauftragter ernannt sein, es muss einen Risiko-Management-Plan geben und auch die jederzeitige Erreichbarkeit verantwortlicher Beauftragter muss sichergestellt sein (94/C 63/03 EWR).

Neben den genannten Verantwortlichkeiten ist die Produktionshygiene sowie die Einhaltung relevanter Umweltbedingungen bei der Produktion von Pharmazeutika elementar. Bei temperatursensitiven bzw. kühlpflichtigen Arzneimitteln ist dabei die Aufrechterhaltung der Kühlkette nicht nur während der Produktion, sondern auch bei der Lagerung und dem Transport von entscheidender Bedeutung. Temperaturschwankungen können die Wirksamkeit je nach Produkt signifikant reduzieren oder auch zu Reaktionen führen, bei denen toxische Nebenprodukte entstehen.

Aus diesem Grunde sind die Einhaltung von vorgegebenen Referenztemperaturen, also ein definierter Temperaturbereich, die kontinuierliche Temperaturüberwachung sowie

deren Dokumentation, unabdingbar und gesetzlich verankert (§ 10 Absatz 2 des Arzneimittelgesetzes 2006, 2013/C343/01 Good Distribution Practice).

1.2 Grundlagen der Kühlkettenlogistik und der Pharma Supply Chain

Relevanz von kühlpflichtigen Waren in der Pharma Supply Chain:

Eine von der Life-Science-Beratungsfirma Novumed GmbH im Jahre 2007 (Novumed 2007) durchgeführte Studie analysierte die Qualität und die Kosten in der Pharma-Logistik. Demnach beträgt der Logistikmarkt weltweit ca. 30 Mrd. USD, davon entfallen ca. 3 MRD USD auf die Luftfracht mit einer jährlichen Steigerungsrate von ca. 10%. Das Wachstum für gekühlte Transporte sowie der Transport von gefrorenen Medikamenten weist ein jährliches Wachstum von ca. 15 % auf.

Laut einer Studie der Life-Science-Beratungsfirma Novumed GmbH aus dem Jahr 2007 sind dabei ca. 20 % der weltweit umsatzstärksten Arzneimittel temperatursensitiv. Dieses Fünftel entsprach im Jahr 2007 ca. 650 Mrd. USD und es wurde der Novumed zufolge ein jährliches Wachstum von 13 %, getrieben durch den wachsenden Markt für biologische Pharmazeutika, prognostiziert (Novumed 2007).

Des Weiteren ging aus der Studie hervor, dass der Produktpreis stark mit der Temperatursensibilität während des Transports korreliert. Generell zeigt sich bei kühlpflichtigen Pharma Supply Chains, dass je strikter die rechtlichen Vorgaben zu Einhaltung der Kühlkette sind, desto kostenintensiver wird der Transport, da dieser sich entsprechend auf die Kosten der Arzneimittel niederschlägt. Kühlpflichtige Produkte wie Impfstoffe, Hormonpräparate oder biologische Pharmazeutika können dabei pro Verpackungseinheit (ca. 60 Liter Volumen) einen Warenwert von bis zu 6.000 USD erreichen. Ein Luftfrachtcontainer (z. B. LD3 mit einem Volumen von 2,93 m³) kann dadurch einen Wert von bis zu 20 Mio. USD haben. Im Vergleich würde eine Lieferung von hartbeschichteten Tabletten wie beispielsweise Ibuprofen im gleichen Luftfrachtcontainer einen Wert von unter 0,1 Mio. USD haben. Somit kann eine Nichteinhaltung von rechtlichen Vorgaben bzgl. der Temperatur zum Verderb bzw. zur Vernichtung der Produkte und zu einem beträchtlichen wirtschaftlichen Verlust führen (EIPL 2014).

Alle Prozessschritte in der Zulieferkette von temperatursensitiven Pharmazeutika, d. h. die Produktion, die Lagerung, der Transport und die Handhabung, haben – wie beschrieben – direkten Einfluss auf die Qualität und damit einhergehend auf die Wirksamkeit und

Unbedenklichkeit der Produkte. Die Einhaltung des hohen Qualitätsniveaus mit sehr geringen Toleranzen über die gesamte Supply Chain hat somit eine hohe Priorität. Sichergestellt wird dies u. a. durch strenge Auflagen in der Kette und durch die Richtlinien der Guten Herstellungspraxis (GMP), nach denen Pharma Supply Chains validiert und standardisiert sein müssen. Dies beinhaltet neben der sterilen Handhabung der Produkte auch den korrekten Umgang im Zusammenhang mit der Einhaltung der Referenztemperaturen (EG-GMP Anhang 1 zum Leitfaden der Guten Herstellungspraxis, Anlage zur Bekanntmachung des Bundesministeriums für Gesundheit zu § 2 Nr. 3 der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung vom 12. März 2008 Bundesanzeiger S.1217). Auch müssen beispielsweise die Mitarbeiter in der Produktion und Verpackung nach GMP-Vorgaben in Bezug auf die Hygiene und die Temperaturbedingungen geschult und fortgebildet werden. Nach der Verpackung durchlaufen die Produkte bis zum Point of Sale (POS) diverse Stufen, wie den Transport, den Großhandel, den Zoll und den Zwischenhandel. Auch hier ist die Einhaltung von Vorgaben entscheidend für die Sicherstellung der Qualität und Sicherheit über die gesamte Supply Chain. Die Beteiligten und die Abläufe einer exemplarischen Pharma Supply Chain sind in *Abb. 1* dargestellt.

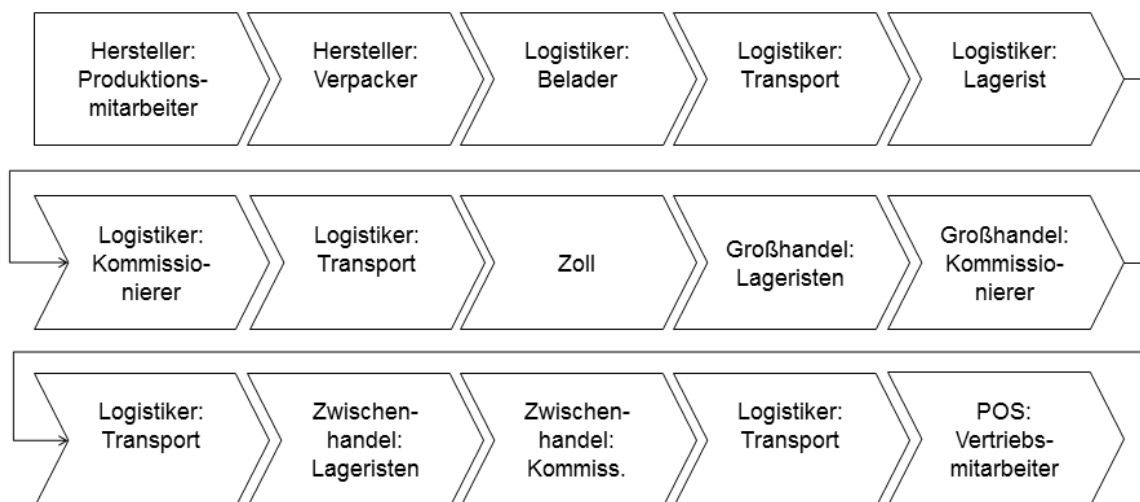


Abb. 1: Exemplarische Darstellung einer Pharma Supply Chain (eigene Darstellung).

Neben der Unversehrtheit der Verpackung ist die Einhaltung der Kühlkette dabei einer der wichtigsten Faktoren.

Nach dem POS geht die Verantwortung der korrekten Handhabung an den Kunden über: Dieser muss das Produkt entsprechend dem Beipackzettel handhaben. Bei bestimmten Arzneimitteln sollte eine Weitergabe möglichst nicht von der Apotheke an den Patienten

direkt erfolgen, nämlich immer dann, wenn der Endkunde die Einhaltung bestimmter Bedingungen zur Sicherstellung der Wirksamkeit nicht gewährleisten kann und die Qualitätsüberwachung dann nicht möglich ist, dazu gehört auch die Sicherstellung der Kühlkette (vgl. auch Kommanaboyina 1999, Swissmedic 2007).

Relevante Richtlinien in der Pharma Supply Chain:

Während sich die GMP auf die Pflichten der Hersteller fokussiert, müssen im Arzneimittelumfeld alle beteiligten Instanzen bestimmte Richtlinien und Regularien einhalten, um die Qualität der Produkte zu gewährleisten. Dazu haben sich zur Einhaltung der Qualität und Sicherheit verschiedenster pharmazeutischer Produkte grundsätzliche Richtlinien zur Qualitätssicherung etabliert. GxP bezeichnet zusammenfassend alle Richtlinien für „gute Arbeitspraxis“, welche insbesondere in der Medizin, der Pharmazie und der pharmazeutischen Chemie Bedeutung haben. Das "G" steht für "Gut(e)" und das "P" für "Praxis", das "x" in der Mitte wird durch die jeweilige Abkürzung für den spezifischen Anwendungsbereich ersetzt.

Dabei sind für die genannten Bereiche folgende GxP relevant:

- Good Agricultural Practice (GAP)
- Good Manufacturing Practice (GMP)
- Good Distribution Practice (GDP)
- Good Clinical Practice (GCP)
- Good Clinical Laboratory Practice (GCLP)
- Good Laboratory Practice (GLP)
- Good Automated Manufacturing Practice (GAMP)
- Good Documentation Practice (GDP)
- Good Engineering Practice (GEP)
- Good Pharmacovigilance Practice (GVP)

Diese Richtlinien werden zum Beispiel von der Europäischen Arzneimittelagentur oder der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) eingeführt und orientieren sich im Wesentlichen an den jeweils gültigen gesetzlichen Richtlinien.

Im europäischen Rechtsraum sind die Staaten für die Überwachung und Einhaltung der Richtlinien verantwortlich. In Deutschland sind die Überwachungsbehörden der Länder damit beauftragt.

In Zusammenhang mit der Einhaltung der geltenden Richtlinien bei der Logistik von Pharmazeutika liegt der Fokus auf der Einhaltung der Kühlkette und somit der Temperaturüberwachung der Waren. Diese sind in der EU Good Distribution Guideline, der „Leitlinie für die Vertriebspraxis von Humanmedizin“ vom 05. November 2013, festgelegt (2013/C 343/01 EU GDP, Sailer 2013, Spiggelkötter 2013, o. V. 2013). In der genannten EU-Leitlinie für die gute Vertriebspraxis wurden Richtlinien veröffentlicht, „...mit denen den jüngsten Fortschritten bei den Verfahren für die geeignete Lagerung und der Vertrieb von Arzneimitteln in der Europäischen Union (...) Rechnung getragen werden sollte.“ (2013/V 343/01 EU-GDP, Artikel 84 und 85b Absatz 3 der Richtlinie 2001/83/EG).

In der 2013/V 343/01 EU-GDP werden in Kapitel 1 und 2 zunächst die allgemeinen Anforderungen an das Qualitätsmanagement sowie an die Qualifizierung des Personals dargestellt. In Kapitel 3 werden die Anforderungen an die Betriebsräume und die Ausrüstung detailliert, auf welche im Folgenden dann näher eingegangen wird. In Kapitel 4 der EU-GDP wird die Dokumentation als „ein wesentlicher Bestandteil des Qualitätssicherungssystems“ gefordert. Kapitel 5 regelt den Betrieb, wobei wesentlich für diese Arbeit die Anforderungen der Richtlinien in Bezug auf die Lagerung und die Lieferung sind, welche in Kapitel 5.5 und 5.8 beschrieben werden und auch im Folgenden erläutert werden. Kapitel 6 und 7 befassen sich mit Beschwerden, Rückgaben und gefälschten Arzneimitteln bzw. mit der Auslagerung von Tätigkeiten. Kapitel 9 der EU-GDP geht auf die Anforderungen des Transportes und insbesondere in Kapitel 9.2 auf Temperaturkontrollen auf dem Transportweg ein. Als Abschluss werden in Kapitel 10 die besonderen Vorschriften für Vermittler und in Kapitel 11 die Schlussbestimmungen beschrieben.

Im Folgenden werden die Anforderungen mit der höchsten Relevanz für die Pharma Supply Chain näher erläutert:

Anforderungen aus Kapitel 3 der EU-GDP – Betriebsräume in Unterkapitel „3.2.1 Temperatur- und Umgebungskontrolle“: In diesem Kapitel werden Ausrüstungen und Verfahren für die Kontrolle der Umgebung und der Temperatur empfohlen. Insbesondere wird vor der Inbetriebnahme der Räumlichkeiten eine Temperaturverteilungsstudie zur Einrichtung der Temperaturüberwachungsanlage gefordert. Sollte die Temperaturüberwachung mit einem computergestützten System erfolgen, wird in Unterkapitel „3.3.1 Computergestützte Systeme“ eine geeignete Validierung des Systems vorausgesetzt.

Anforderungen aus Kapitel 5 der EU-GDP – Betrieb: Im Unterkapitel „5.5 Lagerung“ wird ergänzend zu Kapitel 3 gefordert: „Arzneimittel ... sollten vor der negativen Auswirkung von Temperatur ... geschützt werden. Besondere Aufmerksamkeit sollte Produkten gewidmet werden, die besonderer Lagerbedingungen bedürfen.“ Dabei betreffen diese Bedingungen wiederum die Einhaltung der Temperaturgrenzen bei temperatursensitiven Gütern. In Unterkapitel „5.8 Lieferung“ wird ein Dokument zur Lieferung der Produkte gefordert, welches alle relevanten Daten inklusive erforderlicher Transport- und Lagerbedingungen beinhaltet.

Anforderungen aus Kapitel 9 der EU-GDP – Transport: In Unterkapitel „9.2 Transport“ werden Details zur Handhabung der Ware im Fall einer Temperaturabweichung beschrieben. Hier werden insbesondere Verfahren zur Untersuchung von Abweichungen von der Referenztemperatur und die Definition von Maßnahmen im Eintrittsfall gefordert. Weiterhin werden die Handelsunternehmen dafür zu sorgen verpflichtet, dass alle zum „Vertrieb, der Lagerung oder der Handhabung von Arzneimitteln verwendeten Fahrzeuge und Ausrüstungen für die betreffende Verwendung geeignet und ausgerüstet sind, dass die Produkte keinen Bedingungen ausgesetzt werden, durch die ihre Qualität beeinträchtigt ... wird.“ Insbesondere wird in Bezug auf temperatursensitive Güter gefordert, dass „eine Risikobewertung der Transportwege durchgeführt werden“ muss, „um festzustellen, wo Temperaturkontrollen erforderlich sind.“

Die genannten Anforderungen aus den Richtlinien stellen für die Planung der Kühlkette eine hohe Komplexität dar, da neben den Pharmaherstellern auch Handelsunternehmen, Logistiker und Distributoren an den Prozessen beteiligt sind, welche die durchgängige Einhaltung der geforderten Maßnahmen und der Temperaturüberwachung erfüllen müssen. Jede fehlerhafte Handhabung kann dabei in einem Verlust der Wirksamkeit oder – noch schlimmer – toxischen Abbauprodukten resultieren (Mahler 2005, Cohen 2007, Schnurrer 2008).

Weiterhin ist zu beachten, dass global agierende Pharmahersteller und Logistikdienstleister zur Zulassung von Pharmazeutika in unterschiedlichen Regionen an die jeweilig geltenden Richtlinien gebunden sind und eine mehrfache Validierung vonnöten sein könnte.

Im Wesentlichen sind die geltenden Regularien dabei sehr ähnlich und unterscheiden sich nur in Details. So wird beispielsweise in den USA von der FDA in ihrer eigenen Version der GDP eine durchgehende und lückenlose Temperaturüberwachung im Verlauf des gesamten Transports explizit gefordert, während die europäische Richtlinie in Kapitel 9.2 der EU-GDP 2013/C 343/01 lediglich fordert, dass „erforderliche Lagerbedingungen für Arzneimittel während des Transportweges innerhalb der ... Grenzen eingehalten werden“. In Kanada werden im Rahmen der Richtlinien der „Health Care and Food Branch“ diese Anforderungen analog zur US-Richtlinie angewandt (CFR 21 Food and Drugs Administration Chapter 1 Part 11 1997, Inspectorate HCaFB Guidelines for Temperature Control of Drug Products during Storage and Transportation 2005).

Herausforderungen der Anwendung der Richtlinien in der Pharma Supply Chain:

In der Kapitel 3 EU-GDP „Betriebsräume und Ausrüstung“ wird unter Punkt „3.3.1 Computergestützte Systeme“ eine „geeignete Validierung“ oder „Verifikationsstudien“ zum Nachweis der Systemeignung vor Inbetriebnahme des Systems gefordert. Die Validierung basiert auf den Richtlinien zur Guten Herstellungspraxis (GMP), den Richtlinien 93/39/EWG, 93/40/EWG und 93/41/EWG und der Verordnung zur Festlegung des künftigen Zulassungssystems für Human- und Tierarzneimittel 2309/93/EWG, welche in der EU-GMP Richtlinien 2003/84/EG und 1991/412/EWG konkretisiert und wie folgt gegliedert sind:

- Kapitel 1 – Qualitätsmanagement
- Kapitel 2 – Personal
- Kapitel 3 – Räume und Einrichtungen
- Kapitel 4 – Dokumentation
- Kapitel 5 – Herstellung
- Kapitel 6 – Prüfung
- Kapitel 7 – Herstellung und Prüfung im Auftrag
- Kapitel 8 – Beschwerden und Produktrückrufe
- Kapitel 9 – Selbstinspektionen
- Glossar

Für eine Validierung nach GMP sollte daher mit folgenden Aufwänden gerechnet werden:

- Einsatz eines qualifizierten Projektteams, bestehend aus mindestens einem Projektleiter, einem Qualitätsmanager und einem Systemverantwortlichen.

- Budget von ca. 500 Personentagen (ca. 6 Monate).

Eine Validierung nach GMP ist somit budget- und zeitaufwendig und resultiert in einer sehr allgemeinen Validierung, welche nicht die Anforderungen der spezifischen Produkte widerspiegelt (Hähnel 2008). Es gibt somit keine Methodik, mit der ein spezifisches Anforderungsprofil für ein Temperaturüberwachungssystem erarbeitet werden kann.

Widersprüchliche Anforderungen ergeben sich in der Anwendung der EU-GPD 2013/C 343/01 vom 05.11.2013 weiterhin in der Anwendung von „Kapitel 3 Betriebsräume und Ausrüstung“ und „Kapitel 9 Transport“. Dies ergibt sich aus den sehr unterschiedlichen Anforderungen an Lagerung und Transport von Arzneimitteln.

In „3.2.1 Temperatur- und Umgebungskontrolle, Verfahren für die Kontrolle der Umgebung, in der Arzneimittel gelagert werden“ werden folgende Detailanforderungen gestellt:

- Vor Inbetriebnahme der Räumlichkeiten sollte eine Temperaturverteilungsstudie unter repräsentativen Bedingungen im Lagerbereich durchgeführt werden.
- Die Temperaturüberwachungsanlage sollte gemäß den Ergebnissen der Temperaturverteilungsstudie so eingerichtet werden, dass Überwachungsgeräte vor allem in den Bereichen mit den größten Temperaturschwankungen aufgestellt werden.
- Die Temperaturverteilungsstudie sollte auf der Basis einer entsprechenden Risikobewertung wiederholt werden bzw.
- die Temperaturverteilungsstudie sollte immer dann wiederholt werden, wenn erhebliche Veränderungen an den Räumlichkeiten oder der Temperaturüberwachungsanlage vorgenommen werden.

Dem gegenüber wird zum Thema Transport unter „9.1 Grundsatz“ lediglich im Beisatz folgende Anforderung gestellt:

- „Der liefernde Großhändler ... muss sicherstellen, dass die Temperaturbedingungen sich während des Transports in einem akzeptablen Bereich bewegen.

Dies wird unter „9.2 Transport“ folgendermaßen ergänzt:

- „Es liegt in der Verantwortung des Großhändlers sicherzustellen, dass die für den Vertrieb, die Lagerung oder die Handhabung von Arzneimitteln verwendeten Fahr-

zeuge und Ausrüstungen für die betreffende Verwendung geeignet und so ausgerüstet sind, dass die Produkte keinen Bedingungen ausgesetzt werden, durch die ihre Qualität beeinträchtigt werden könnte.“

- „Um festzustellen, wo Temperaturkontrollen erforderlich sind, sollte eine Risikobewertung der Transportwege durchgeführt werden.“

Falls der Transport, wie in den meisten Fällen, nicht durch den Großhändler erfolgt, sondern durch einen Logistikdienstleister, findet weiterhin noch folgende Anforderung Anwendung:

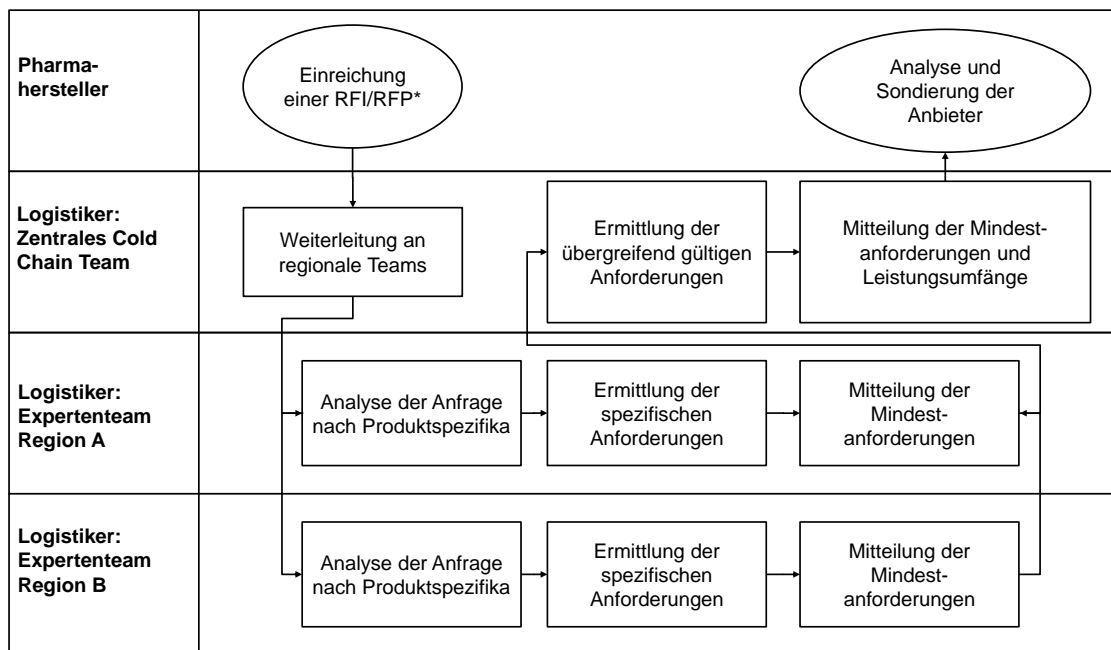
- „Transportdienstleister sollten vom Großhändler auf die für die Sendung geltenden Transportbedingungen hingewiesen werden.“
- „Umfasst der Transportweg das Abladen, Umladen oder die Zwischenlagerung an einem Verkehrsumschlagplatz, sollte der Überwachung der Temperatur (...) jedes Zwischenlagers besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden.“

Für den Bereich eines Lagers werden somit eine detaillierte Temperaturverteilungsstudie und die Einrichtung der Überwachungsgeräte (Sensoren) in den Bereichen mit den größten Temperaturschwankungen verlangt. Dementgegen wird zwar die Pflicht zur Sicherstellung der Einhaltung des Temperaturbereichs während des Transports an den liefernden Großhändler bzw. den Transportdienstleister übergeben, jedoch für den Bereich der Ladefläche von Containern, für Lastkraftwagen und andere Transportbehälter weder eine Temperaturverteilungsstudie, noch ein Temperaturüberwachungssystem oder die Verteilung von Überwachungsgeräten in deren Raum gefordert.

Auch die geforderte Risikobewertung bezieht sich auf den Transportweg und nicht auf die Transportbehältnisse. Dies ist insbesondere für nicht aktiv gekühlte Transporte kritisch, da die Fahrzeuge über keine eigene Temperatursensorik verfügen und die Temperaturverteilung sehr stark durch äußere Einflüsse wie Sonneneinstrahlung, Wind und Außentemperatur beeinflusst wird (Rodriguez-Bermejo et al. 2007). Derzeit ist keine Methodik bekannt, auf deren Basis ermittelt werden kann, wie eine Temperaturüberwachung für kühlpflichtige Arzneimittel konkret und effizient zu erfolgen hat.

1.3 Operative Kühlkettenlogistik in der Pharma Supply Chain

Anforderungsermittlung im Auftragsvergabeprozess der Pharma Supply Chain: Trotz zahlreicher Initiativen zur globalen Harmonisierung der GMP- und GDP-Richtlinien, wie beispielsweise durch die Europäische Union oder der Association of South Asian Nations, gibt es derzeit keine übergreifenden Instanzen oder Regularien, welche eine global geltende Richtlinie für den Transport von temperatursensitiven Gütern aufstellt. Aus diesem Grund sind viele global agierende Pharmahersteller und Logistikdienstleister dazu übergegangen, bei Anfragen bzw. im Rahmen eines Auftragsvergabeprozesses regionale Expertenteams zur Ermittlung der Anforderungen an die Pharma Supply Chain zu benennen. Eine exemplarische Vorgehensweise zur Ermittlung der Anforderungen und zur Definition der einzuhaltenden Richtlinien ist dabei in Abb. 2 dargestellt.



* RFI/RFP: Request for Information/ Proposal

Abb. 2: Anforderungsermittlung für eine globale PSC (eigene Darstellung).

Hierbei wird nach Erhalt einer Preis- bzw. Leistungsanfrage (Request for Proposal, Request for Information) vom Pharmahersteller – koordiniert von einem zentralen Cold Chain Team – von den oben genannten regionalen Expertenteams eine produktspezifische Anforderung ermittelt (Harrington 1998).

Dabei werden in einem ersten Schritt von jedem regionalen Team die nach geltenden Richtlinien notwendigen regionalen spezifischen Anforderungen und Handhabungsbedingungen inkl. der Referenztemperaturen für die gegebenen Produkte ausgearbeitet.

Im zweiten Schritt wird von einem zentralen Team eine überregional gültige Anforderung, bestehend aus der Summe der regionalen Handhabungsbedingungen, ermittelt. Im letzten Schritt erstellt das zentrale Team aus dieser Anforderung eine übergreifend geltende Prozessbeschreibung, welche zur Anwendbarkeit des Prozesses in allen Regionen die Summe der regionalen Anforderungen erfüllt (Mousavi 2010b).

Vorteil dieses Vorgehens ist, dass durch die überregional gültige Anforderung global nur ein Prozess für den spezifischen Kunden implementiert werden muss.

Nachteile sind zu einem, dass die Ermittlung der Anforderungen durch die mehrphasige Involvierung dezentraler Teams und der Konsolidierung durch einem zentralen Team sehr aufwendig und kostenintensiv ist. Diese mehrfache Bearbeitung der gleichen Anfrage wird in der Literatur Over-Production (Überproduktion) genannt und ist nach Taiichi Ohno, dem Erfinder des Toyota-Produktionssystems, eine Art der Verschwendung (Ohno 1993). Des Weiteren ist das Resultat ein nicht-optimaler Prozess, welcher in allen Regionen allen Anforderungen gerecht wird und somit in manchen Regionen zu einer Übererfüllung von Anforderungen führt. Eine Übererfüllung von Anforderungen ist nach dem Toyota-Produktionssystem eine weitere Art der Verschwendung. Grundsätzlich gilt es jedoch alle Arten von Verschwendung zu eliminieren (Ohno 1993, Takeda 2012).

Neben diesem Vorgehen global agierender Hersteller bei der Erstellung von Anforderungsprofilen in der Pharma Supply Chain ist ein Verständnis über den operativen Transport von Arzneimitteln notwendig, um weitere Defizite darstellen zu können:

Kühlpflichtige Waren werden in der Pharma Supply Chain in drei Kategorien unterteilt.

Diese sind die

- Frozen-Produkte, welche bei $< -18\text{ °C}$ gelagert und transportiert werden müssen.
- Chilled-Produkte, welche bei 2° bis 8 °C gelagert und transportiert werden müssen.
- Ambient-Produkte, welche bei Raumtemperatur, also bei ca. 15° bis 30 °C , gelagert und transportiert werden müssen.

Weiterhin wird der Transport in der Pharma Supply Chain in Hinblick auf die eingesetzten Fahrzeuge zur Einhaltung der Temperaturbedingungen unterschieden in „aktiv gekühlte“ und „nicht aktiv gekühlte“ bzw. passiv gekühlte Transporte, welche im Folgenden detailliert werden.

Aktiv gekühlte Transporte:

In einer Kühlkette mit aktiv gekühlten Transporten werden Pharmaprodukte in einem Lastwagen, Transporter oder Container transportiert, welche über eigene Kühlaggregate verfügen. Die zu kühlende Fläche dieser Transportmittel wird dabei auf einen definierten Temperaturbereich gekühlt und stets temperaturüberwacht. Eine Abweichung vom vorgegebenen Temperaturbereich soll weitestgehend durch die automatische Steuerung des Kühlaggregats aktiv verhindert werden (9.4 EU-GDP 2013/C 343/01).

Aktiv gekühlte Transportmittel sind mit eigener Sensorik bzw. Temperaturüberwachungssystemen ausgestattet, dabei wird die Temperatur an Positionen gemessen, an denen Sensoren installiert sind – meist zwei bis vier Sensoren im vorderen Bereich am Aggregat und in der Nähe der Tür. Am Produkt selbst sind i. d. R. keine Sensoren angebracht, wodurch die Qualität der Temperaturüberwachung auf die Aussagekraft der im Fahrzeug existierenden zwei bis vier Sensoren limitiert ist (Raab 2010).

Zur Temperaturüberwachung in aktiv gekühlter Umgebung gibt es zahlreiche Studien, (Spiggekkötter 2013, Skorna et. al. 2012) nach heutigem Stand des Wissens gibt es jedoch keine Studienresultate, welche die genaue Anzahl an notwendigen Sensoren zur präzisen Temperaturüberwachung definieren.

Je nach Hersteller wird die Luft im Raum der Kühltransporte durch ein oder mehrere Kühlgebläse umgewälzt, um eine verbesserte Temperaturverteilung zu erreichen, Studien zeigen jedoch, dass in gekühlten Räumen je nach Positionierung der Ware unterschiedliche Temperaturen vorherrschen (Raab et al. 2008), wobei unter Umständen Schwankungen von bis zu 10 °C erreicht werden können (Jedermann 2007a, Raab 2010, Kreyenschmidt 2013, Mack et al 2014).

Eine produkt- oder positionsspezifische Ermittlung der vorherrschenden Temperaturschwankung kann nach Stand des Wissens nur in Temperaturverteilungsstudien erfolgen. Es gibt keine operativ nutzbaren Systeme, welche dies erfüllen.

Neben den durch die Kühlgebläse existierenden Temperaturschwankungen kann es in wärmeren Regionen oder Jahreszeiten dazu kommen, dass die Aggregatsleistung zur durchgehenden Einhaltung der Temperaturbereiche nicht ausreicht.

Zwar wird bereits seit der EU-GDP-Fassung vom März 2013 eine „Temperaturverteilungsstudie der Ladefläche bei extremen Sommer- wie Winterbedingungen“ gefordert (Spiggelkötter 2013), eine Betrachtung von dedizierten Bereichen oder Produkten ist ohne eine am Produkt angebrachte Sensorik nach derzeitigem Stand des Wissens trotzdem nicht möglich und im Falle einer Nichteinhaltung der Referenztemperaturen müsste im Pharmabereich der Verderb aller transportierten Güter angenommen werden (BMG 2010).

Nicht aktiv (passiv) gekühlte Transporte:

Bei nicht aktiv gekühlten Transporten verfügen die Lastwagen, Transporter oder Container über keine eigene Kühlaggregate, keine aktive Steuerung der Raumtemperatur und keinerlei Fahrzeuge eigene Sensorik.

Der Transport von Chilled- und Frozen-Arzneimitteln erfolgt in nicht aktiv gekühlten Supply Chains in „qualifizierten Thermalverpackungen“, welche „ordnungsgemäße Transportbedingungen gewährleisten“ sollen (9.4 EU-GDP 2013/C 343/01). Diese müssen sicherstellen, dass Substanzen sowohl vor Überschreitung als auch vor Unterschreitung des Temperaturbereichs geschützt werden. Dazu dient eine ausreichende Isolierung (Gensthaler 2011, EU-GDP 2013/C 343/01).

Für die Beförderung von Ambient-Arzneimitteln sind, wie auch bei Ambient-Lebensmitteln, in den Richtlinien keine technische Vorrichtung zur Einhaltung der Temperaturbereiche vorgeschrieben (VO (EG) 854/2004, EU-GDP 2013/C 343/01).

Da nicht aktiv gekühlte Transporte über keine fahrzeugeigene Sensorik zu verfolgen sind, ist unabhängig davon, ob der Transport eines Produkts in Thermalverpackungen erfolgt oder nicht, die Überwachung der Raumtemperatur und der Verpackungseinheit empfehlenswert. Schließlich müssen auch bei validierter Kühltransportverpackung bestimmte Umgebungstemperaturen sichergestellt und nachgewiesen werden, um die Einhaltung der Produkt-Referenztemperatur nach ISO 13485 gewährleisten zu können (9.4 EU-GDP 2013/C 343/01, Gensthaler 2011, Josefiak 2010, EN ISO 13485:2003/AC:2007).

Temperaturverteilungsstudien zu nicht aktiv gekühlten Transporten existieren nur für spezifisch betrachtete Routen und haben durch den hohen Einfluss von Umweltfaktoren auf die Transportmittel keinerlei Allgemeingültigkeit.

Zu diesem Ergebnis kommt auch eine aktuelle Studie, welche Temperaturverteilungsstudien für spezifische Routen und validierte Thermalverpackungen betrachtet. Die Beobachtung der Studie ist, dass jede Temperaturverteilungsstudie und die Validierung der Verpackung nur für die untersuchten Versuchsspezifikationen, also die spezifischen Transportbehältnisse, Befüllungsgrade der Transportbehältnisse, Tages- und sogar Jahreszeit der Studie, Gültigkeit haben (Kohleriter 2015).

Als Resultat wird in dieser Studie erarbeitet, dass die Einführung von Echtzeit-Temperaturüberwachungskonzepten die Lösung für valide Temperaturüberwachungsstudien ist. Dies ist nach aktuellem Stand des Wissens für die Hersteller und Transportdienstleister jedoch nicht realisierbar, da keine Temperaturüberwachungskonzepte existieren, welche eine kosten- und zeiteffiziente Implementierung in nicht aktiv gekühlten Transporten erlauben würden.

Weiterhin sind, im Vergleich zu aktiv gekühlten Transporten, aufgrund der fehlenden aktiven Steuerung der Raumtemperatur und der fehlenden Sensorik, die Temperaturüberwachung und der Nachweis über die Einhaltung der Referenztemperaturen auf Verpackungseinheitsebene oftmals unabdingbar. Eine Verpackungseinheit (VE) kann dabei die Einzelpackung, als kleinste Verpackungsmenge, oder eine Sammelpackung, also mehrere Einzelpackungen gebündelt zu einer Menge des Packguts – wie zum Beispiel auf einer Palette –, sein (Gabler Wirtschaftslexikon 2014). Die Temperaturüberwachung auf Ebene der Verpackungseinheit erlaubt eine genaue Aussage über den Zustand der Ware und unterliegt im Gegensatz zur beschriebenen Temperaturüberwachung in einem aktiv gekühlten Raum, keinen starken Temperaturschwankungen. Dabei ist diese Art der Temperaturüberwachung in der Praxis für Hersteller und Logistikdienstleister besonders aufwendig, da jede VE einzeln bearbeitet werden muss. Neben der Bestückung der VE mit Sensorik stellt dabei die Prüfung im Verlauf der Pharma Supply Chain die wesentliche Herausforderung dar. In unterschiedlichen Forschungsprojekten wurde untersucht, wie eine Störung des Warenflusses durch die Einzelbearbeitung der VE zu verhindern ist. Im EU-Projekt BRIDGE (IST-2005-033546), welches sich mit der Optimierung der Pharma Supply Chain befasst hat, wurde beispielsweise empfohlen, dass Verpackungskartons mit zusätzlichen 2D-Barcodes versehen werden sollen, damit sie im Verlauf der Supply Chain identifiziert und geprüft werden können (BRIDGE 2009). Im Widerspruch dazu steht die Empfehlung des Smart.NRW-Projekts (LOG2037), welches RFID-Echtzeitdaten dafür empfiehlt (Smart.NRW 2013).

Der Prozess, die VE mehrmals zur Ausstattung, Zwischen- und Endprüfung aus dem Warenfluss der Supply Chain entnehmen zu müssen, um einen Nachweis der Einhaltung der Temperaturüberwachung erbringen zu können, erhöht die Kosten in der PSC wesentlich und stellt einen Unwirtschaftlichkeitsfaktor in den betroffenen Kühlketten dar (Aletheia 2011).

Weiterhin wird hierdurch die Komplexität in der Pharma Supply Chain erhöht, da alle beteiligten Instanzen der betroffenen Zulieferketten involviert sein müssen, um eine durchgehende und korrekte Handhabung und Temperaturüberwachung gewährleisten zu können (EU-GDP 2013/C343/01).

Zusätzlich werden die Anforderungen sowohl an aktiv als auch an nicht aktiv gekühlte Transporte in besonderen Fällen – wie beim Transport von Impfstoffen – durch eine vom Gesetzgeber vorgeschriebene 100-%-Temperaturüberwachung auf VE-Ebene erhöht (Tippmann 1998).

Die wesentlichen Nachteile einer Überwachung auf VE-Ebene können im Folgenden zusammengefasst werden (Tippmann 1998, Aletheia 2011):

- Komplexität durch Sonderprozesse zur Bestückung und Prüfung der mit Sensorik auszustattenden VE.
- Verzögerung und Störung des Warenflusses der Pharma Supply Chain durch die genannten Sonderprozesse.
- Erhöhung der Prozesskomplexität durch Aufwand zur Identifikation, Extrahierung und Wiedereinführung von VE, was Zustandsinformationen während des Transports benötigt.
- Erhöhung des Risikos zur Einhaltung der Kühlkette durch die Extrahierung zur Zwischenprüfung der Temperatur.
- Unwirtschaftlichkeit der Sonderprozesse als „paralleles Netzwerk“, da andere Anforderungen existieren.
- Evtl. Notwendigkeit von zusätzlichem, fachlich individuell geschultem Personal zur Bearbeitung der Sonderprozesse.
- Künstliche Verlängerung der Kühlkette durch Zeitaufwand zur Temperaturkontrolle.
- Unwirtschaftlichkeit durch Erhöhung der Kosten für Sensorik, Mess- und Auslesevorrichtungen.

1.4 Ziel der Arbeit

Derzeit sind weder allgemeingültige Temperaturverteilungsstudien noch Temperaturüberwachungskonzepte für nicht aktiv gekühlte Transporte vorhanden, weshalb der Forschungsfokus dieser Arbeit auf die Temperaturüberwachung eben dieser Transporte gelegt wird.

Die Ermittlung der Anforderungen an Prüfsysteme zur Temperaturüberwachung von Pharma Supply Chains erfolgt anfragespezifisch und außer der komplexen GMP-Validierung gibt es derzeit keine methodische Vorgehensweise zur Ermittlung dieser Anforderungsprofile. Weiterhin gibt es bislang keine Methodik, auf deren Basis ermittelt werden kann, wie eine Temperaturüberwachung in einem nicht aktiv gekühlten Transportbehältnis effizient erfolgen kann oder welche Mindestanzahl an Sensoren notwendig ist, um dies zu tun.

Daher ist das Ziel dieser Arbeit, zur Substitution der Temperaturüberwachung auf Verpackungseinheitsebene eine Methode zu entwickeln, welche es ermöglicht, nicht aktiv gekühlte Transportbehältnisse mit Sensortechnologien lückenlos zu überwachen.

Dabei gilt es zunächst, ein Anforderungsprofil zu erstellen, welches neben der Sicherstellung der Einhaltung der Regularien eine Empfehlung für eine geeignete sensorbasierte Temperaturüberwachungstechnologie ausspricht. Darauf aufbauend wird ein Modell entwickelt, welches mit dem Einsatz von möglichst wenigen Sensoren die Temperatur an jedem Punkt des Laderaums von nicht aktiv gekühlten Transportbehältnissen messen bzw. kalkulieren kann.

Aus der Zielsetzung leiten sich die folgenden Forschungsfragen ab:

- Welches Anforderungsprofil gibt es an ein Prüfsystem zur Temperaturüberwachung in der Pharma Supply Chain, das überregional die regulatorischen Anforderungen erfüllt und den Pharmaherstellern und Logistikdienstleistern als Basis für den Aufbau ihrer Temperaturüberwachungssysteme dienen kann?
- Welches Verfahren eignet sich, zur Ermittlung der Anzahl von mindestens notwendigen Sensoren zur Temperaturüberwachung in nicht aktiv gekühlten Transporten?
- Wie hoch ist die Anzahl der mindestens notwendigen Sensoren um in einem Standard-Transportbehältnis die Temperatur innerhalb von vorab definierten Toleranzen messen zu können.

Die Erstellung des Anforderungsprofils wird in Kapitel 2 untersucht. Dort werden durch die Methodik eines deduktiven Logikbaums die Branchenvorgaben sowie die gesetzlichen und die technischen Anforderungen erarbeitet und zusammen mit der ökonomischen Gestaltungszielsetzung zu einem Anforderungsprofil zusammengeführt.

Im Anschluss wird durch ein House of Quality evaluiert, welche Sensortechnologie die Temperaturüberwachung in einer Pharma Supply Chain gewährleisten kann.

Anschließend wird in Kapitel 3 auf Grundlage mathematischer Interpolation ein Verfahren entwickelt, das es erlaubt, die minimal notwendige Anzahl erforderlicher Temperatursensoren für nicht aktiv gekühlte Transportbehälter zu ermitteln. Dieses Verfahren wird anschließend auf das Beispiel eines Standardtransportbehälters angewandt.

Kapitel 4 fasst noch einmal die wesentlichen Ergebnisse der Arbeit zusammen, bewertet diese und gibt einen Ausblick auf weitere Maßnahmen zur praktischen Implementierung des entwickelten Verfahrens.

2. Anforderungsprofil an ein Prüfsystem zur Temperaturüberwachung in der PSC¹

2.1 Stand des Wissens

Zur Bewertung der Qualität von Zulieferketten (Supply Chains) werden oftmals die *Seven Rights* von *Plowman* herangezogen. Die (*richtige*) Einhaltung dieser sieben Anforderungen wird hier als Integrität der zu befördernden Waren in der Zulieferkette definiert. Konkret wird gefordert, dass das richtige Produkt in der richtigen Menge im richtigen Zustand zur richtigen Zeit zu den richtigen Kosten am richtigen Ort dem richtigen Kunden zur Verfügung gestellt werden muss (Plowman 1964).

Bei der Betrachtung von temperatursensitiven bzw. kühlpflichtigen Produkten steht dabei die Einhaltung der vorgeschriebenen Transport- und Lagertemperatur in der gesamten Supply Chain im Fokus (Blecker et al. 2007). Somit nimmt bei der Bewertung der Qualität von Kühlketten die durchgängige Einhaltung der vorgeschriebenen Temperaturen der Güter von der Produktion bis zum POS einen zentralen Stellenwert ein. Eine Nichteinhaltung der geforderten Temperaturgrenzwerte gilt entsprechend als Integritätsverletzung. Zum Nachweis der vorgeschriebenen Produkt-, Transport- und Lagertemperaturen werden in kühlpflichtigen Supply Chains unterschiedliche Temperaturüberwachungssysteme eingesetzt (Heiss und Eichner 2002, GS1 Germany 2008, Raab 2010).

Konventionelle Thermometrie:

Bei der Kontrolle der Produkttemperatur (Eingangs-, Ausgangs- und intraprozessuale Kontrollen) werden Berührungsthermometer eingesetzt. Diese Methode wird in der Lebensmittelindustrie, in der Pharmaindustrie bei Bulkverpackungen, aber auch in der chemischen Industrie angewandt. Sie erlaubt eine Momentaufnahme der Produkttemperatur. Nachteil ist, dass nur eine Aussage über den aktuellen Zustand getroffen werden kann, jedoch nicht über die Temperaturhistorie. Falls also die Ware im Verlauf des Transports Temperaturen außerhalb der für Transport und Lagerung vorgeschriebenen Grenzen ausgesetzt war, lässt sich dies nicht nachvollziehen.

¹ Dieses Kapitel wurde bereits in Auszügen veröffentlicht in: Berichte zur GQW-Tagung 2010, Band 12/2010 in Rücksprache mit dem Erstbetreuer und nach Vorgaben der Promotionsordnung vom 28. August 1985 der Landwirtschaftlichen Fakultät der Universität Bonn. Siehe Mousavi et al. (2010).

Als weiterer Nachteil ist zu nennen, dass eine invasive Messung notwendig ist, d. h. die Umverpackung der Produkte geöffnet werden muss, um eine Messung durchzuführen. Dies stellt u. U. bereits eine Verletzung der Integrität der Produkte entsprechend der EU-GDP 2013/C 343/01 dar, da dort eine qualifizierte Thermalverpackung für temperaturempfindliche Produkte verlangt wird, welche im gesamten Verlauf der Supply Chain nicht geöffnet werden darf. Den Anforderungen einer durchgängigen Temperaturüberwachung wird diese Methode der Messung somit nicht gerecht.

Zeit-Temperatur-Indikatoren:

Indikatoren sind allgemein Hilfsmittel, die gewisse Informationen anzeigen und dadurch die Feststellung von Zuständen bzw. die Verfolgung von Abläufen erlauben, indem sie das Erreichen oder Verlassen der zuvor bestimmten Zustände anzeigen (Taoukis und Labbuza 1989). Zeit-Temperatur-Indikatoren (eng. Time-Temperature Indicators, TTI) erlauben dementsprechend einen eingeschränkten Rückschluss auf den Temperaturhistorie. Hohe Temperaturen rufen schnelle Farbveränderungen hervor und niedrige Temperaturen entsprechend langsamere Veränderungen (Tsoka et al. 1998, Labuza 2000, Taoukis 2001, Kreyenschmidt und Petersen 2004, Kreyenschmidt et.al. 2010). Jedoch besteht keine Möglichkeit, Detailinformationen über die Dauer oder Höhe der Abweichung zu den Grenzwerten nachzuvollziehen, da die Temperaturhistorie nur durch einen Farbverlauf angezeigt wird (Kreyenschmidt 2013). Für den Einsatz in der Pharma Supply Chain sind TTI dadurch nur bedingt geeignet.

Elektronische Datenlogger:

Ein Datenlogger ist eine prozessorgesteuerte Speichereinheit, die Daten in einem bestimmten Intervall über eine Schnittstelle aufnimmt und auf einem Speichermedium ablegt. Kombiniert mit einem Sensor, sind Datenlogger Messgeräte, welche die Aufzeichnung von physikalischen Messdaten über eine bestimmte Zeit erlauben (Feil und Lang 2007). Dies stellt auch den Vorteil von Datenloggern dar: Sie ermöglichen eine durchgängige Temperaturaufzeichnung über alle Lager- und Transportwege. Zum Auslesen der Temperaturhistorie von elektronischen Datenloggern werden ein PC-System (Handheld, mobil oder stationär) und spezielle Software benötigt. Dies bedeutet für den Nutzer eine infrastrukturelle Abhängigkeit, die mit hohem Zeit- und Kostenaufwand verknüpft sein kann (Kreyenschmidt et al. 2002, Kreyenschmidt et al. 2003, Buchenau und Rietz 2009).

Sensornetzwerke (autarke Mikrosysteme):

Sensornetzwerke (engl.: Wireless Sensor Networks) sind erweiterte Datenlogger, welche über eine Funkschnittstelle kommunizieren. Diese Kommunikation findet entweder zu einem zentralen Rechner oder in einem sich selbst organisierenden Ad-hoc-Netzwerk zwischen mehreren Sensorknoten statt. Diese ermöglichen ebenfalls eine kontinuierliche Aufzeichnung der Temperatur. Im Gegensatz zu elektronischen Datenloggern werden die Daten über Funk aktiv übertragen. Aus wirtschaftlicher Sicht sind diese Systeme für die Einzelproduktüberwachung derzeit nicht anwendbar (Gospavic et al. 2008). Obwohl bei steigender Anzahl der Sensoren reduzierte Preise zu verzeichnen sind, sind die Systeme außer beim Einsatz für Speziallösungen häufig noch zu teuer, um sie auf VE-Ebene einzusetzen (Gassmann und Kottmann 2002, AMA Fachverband für Sensorik 2010, Majumdar 2014).

Temperaturgeführte Transporte und Lagerung sind insbesondere in folgenden Branchen von Bedeutung (Mousavi und Josefiak 2008):

- Chemie
- Lebensmittel
- Pharma

Je nach Branche und Produkt werden dabei unterschiedliche Anforderungen an Temperaturüberwachungssysteme gestellt, worauf im Folgenden näher eingegangen wird.

2.1.1 Branchenspezifische Temperaturüberwachung

Branchenspezifische Anforderungen an ein Prüfsystem zur Temperaturüberwachung unterscheiden sich oftmals. Im Folgenden werden einige wesentliche Eigenschaften und Anforderungen von branchenspezifischen Temperaturüberwachungssystemen erläutert.

Chemie:

In der chemischen Industrie sind es bestimmte Chemikalien, die unter definierten Temperaturen gelagert und transportiert werden müssen. Zu dieser Gruppe zählen u. a. Produkte wie Farben, Kunststoffe, Granulate zur Kunststoffherstellung oder andere Produktionsrohstoffe. Der Fokus dabei liegt auf der Einhaltung bestimmter vorgeschriebener Mindest- und Maximalwerte, basierend auf den Eigenschaften der Produkte. Bezogen auf das Cold Chain Management ist für diese Produktgruppe eine generelle Einführung von Technologien zur Erfassung der Temperaturhistorie nicht erforderlich.

Für kühlpflichtige Chemikalien wird die Temperaturüberwachung produkt- und kundenabhängig als Zusatzleistung (Value added Services) erbracht (Mousavi und Josefiak 2008). So wird beispielsweise beim Transport von Naturkautschuk mit einer empfohlenen Transport-temperatur von 5 bis 30 Grad Celsius das Risiko bei einem namhaften Transport-dienstleister dadurch reduziert, dass in der Prozessbeschreibung der Supply Chain verlangt wird, dass die Container unter Deck transportiert werden, um eine direkte Sonneneinstrahlung zu verhindern und damit eine langfristige hohe Temperatur zu verhindern². Ein weiterer Forschungsfokus der Temperaturüberwachung in der Chemie-Industrie liegt in der Entwicklung von günstigen Indikatoren zur Ermittlung der Mindesthaltbarkeit der Produkte (Forschungsprojekt PolyTakSys 2012). Temperaturüberwachung wird in der chemischen Industrie produktspezifisch nach Kundenanforderung angeboten und gehört nicht zur übergreifenden Anforderung dieser Zulieferketten.

Lebensmittel:

Für unterschiedliche kühlpflichtige Lebensmittel sind die Temperaturbedingungen während der Lagerung und Verarbeitung gesetzlich geregelt (VO-EG 852/2004, Verordnung (EG) Nr. 852/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 29. April 2004 über Lebensmittelhygiene, VO-EG 853/2004, Verordnung (EG) NR. 853/2004 über spezifische Hygienevorschriften für Lebensmittel tierischen Ursprungs). Geflügelfleisch ist zum Beispiel bei maximal 4 °C zu lagern, während für frisches Schweinefleisch eine Lagertemperatur von 7 °C vorgeschrieben ist. In „Kapitel 4 Beförderung“ der Verordnung (EG) Nr. 852/2004 wird unter Punkt 7 gefordert, dass „Transportbehälter und/oder Container, die zur Beförderung von Lebensmitteln verwendet werden, ... eine Überwachung der Beförderungstemperatur ermöglichen müssen.“ Je nach Produkt können bereits kurzzeitige Unterbrechungen der Kühlkette das Risiko eines Wachstums pathogener Keime erhöhen und das Wachstum der Verderbniserreger (James 1996, Bruckner et al.

² Vergleich: Transport-Information-Service, Fachinformationen der Deutschen Transportversicherer: „Temperaturen >30 °C und Sonneneinstrahlung schon von wenigen Stunden führen zur Aktivierung der Fäulnisbakterien, insbesondere in Verbindung mit Feuchte und den Eiweißstoffen. Ferner werden die Oxidationsprozesse und der damit verbundene Molekülabbau gefördert, es treten beim Kautschuk Erweichungen, Verklebungen und Deformationen auf (Oxidized Rubber). Bei der Reise in kältere Klimagebiete verblocken die Ballen infolge Temperaturrückgangs, und die Entladung der Container bzw. des Transportmittels wird dadurch erschwert. Während der Reise von Singapur nach Europa herrschen dabei die höchsten Reisetemperaturen im Golf von Aden und im Roten Meer. Da die Reisetemperatur von 30 °C nicht überschritten werden sollte (kritische Reisetemperatur), sind die Container möglichst Unterdeck zu stauen. Die optimale Reisetemperatur von Kautschuk liegt bei 20 °C; 25 °C sollten über einen längeren Zeitraum annähernd gehalten werden [...]“ und Hinweis auf die Prozessdefinition aus Lloyds Survey Handbook, 6th edition 1996, LLP Limited.

2013) beschleunigen und damit zum Verderb oder zu einer Verkürzung der Resthaltbarkeit führen (Bruckner et.al. 2012, Kreyenschmidt und Ibaldo 2012). Um die Auswirkungen der Temperaturunterbrechung auf die Resthaltbarkeit bewerten zu können, wurden in den letzten Jahren zahlreiche Haltbarkeitsmodelle entwickelt (Taoukis et al. 1997, Uppmann 2000, Raab et al. 2008, Kreyenschmidt et al. 2009). Temperaturlaufzeichnungssysteme kombiniert mit mikrobiologischen Wachstumsmodellen ermöglichen die Prognose der Resthaltbarkeit bzw. erlauben es, die Auswirkungen einer Temperaturunterbrechung direkt vorherzusagen. Für kühlpflichtige Lebensmittel gehören die Temperaturüberwachung und die Dokumentation zu den Pflichten für Hersteller und Lieferanten (VO 852, VO 853). Die Temperaturüberwachung erfolgt auf Fahrzeugebene nach der VO-EG 852 und 853, welche den Nachweis der durchgehenden Kühlkette unter Kapitel 1, Artikel 1 für alle kühlpflichtigen Lebensmittel fordern. Die Notwendigkeit für einen Nachweis für Ambient-Produkte wird nicht explizit gefordert.

Pharmaprodukte:

Die dritte Produktgruppe sind Produkte in der Pharma Supply Chain. Für diese Cold-Chain-Produkte existieren die weitreichendsten und strengsten Regularien (Mousavi und Josefiak 2008, Frick 2010). Während eine Integritätsverletzung bei Chemikalien in manchen Fällen nur einen wirtschaftlichen Schaden verursacht, beispielsweise durch Verklumpung von Lacken, kann eine Integritätsverletzung bei Pharmazeutika wie auch bei Lebensmitteln eine Gefahr für die Konsumenten darstellen. Bei bestimmten Produkten kann eine einmalige Unterbrechung der Kühlkette zum Verlust der medizinischen Wirksamkeit bzw. sogar zu einer unmittelbaren Gefahr für den Konsumenten führen. Je nach Dauer und Höhe der Temperaturüberschreitung können Integritätsverletzungen der Kühlkette zur Vernichtung der Ware führen. Daher ist eine kontinuierliche Überwachung der Produkttemperatur unerlässlich. Eigene Untersuchungen haben gezeigt, dass bislang eine Temperaturüberwachung häufig nur mit unzureichenden Kenntnissen über die Regularien und Kundenanforderungen erfolgt.

Es wird angenommen, dass die Auswahl von Temperaturüberwachungssystemen durch die Fach- oder Einkaufsabteilungen in der Pharma Supply Chain nicht der Branche angepasst erfolgt (Mousavi und Josefiak 2008). Daraus resultiert, dass Schwachstellen bei der Temperaturüberwachung häufig nicht erkannt werden.

Die Implementierung eines Systems, welches den Anforderungen der Pharmabranche entspricht, kann einen wichtigen Beitrag zur Effektivitäts- und Effizienzsteigerung in der Temperaturüberwachung von Pharmaprodukten leisten.

2.1.2 Gesetzliche Anforderungen an Prüfsysteme zur Temperaturüberwachung in der PSC

Einführend in die gesetzlichen Anforderungen zur Temperaturüberwachung in der Pharma Supply Chain, wird auf die EU-GMP und die EU-GDP hingewiesen, welche fordern, dass jedes „computergestützte System (...) durch eine geeignete Validierung“ nachweisen muss, „dass das System in der Lage ist, die gewünschten Ergebnisse genau, kontinuierlich und reproduzierbar zu erreichen“ (2003/84/EG EU-GMP, 2013/C 343/01 EU-GDP). Analoge Anforderungen werden durch die FDA in den USA, die HCaFB in Kanada, die japanische ISPE, die chinesische SFDA und weitere regional geltende Richtlinien gestellt (FDA 21 CFR Part 11 2003, HcaFB 2005, ISPE o. J. 2011, SFDA GMP 2010 MOH No.79). Ein nicht validiertes System im pharmazeutischen Umfeld muss den Nachweis der Korrektheit durch eine 100-%-Kontrolle erbringen (FDA, ISPE o. J., PIC Scheme o. J., EC 1987, § 2 Arzneimittelgesetz 1976).

Die regional geltenden Richtlinien unterscheiden sich dabei in geringer Ausprägung und können in die wesentlichen Richtlinien der USA, der EU-Mitgliedsstaaten und der asiatischen Staaten zusammengefasst werden. Andere Regionen wie Südamerika, Afrika, Ozeanien und Australien akzeptieren in Abhängigkeit vom Zulieferungs- oder Auslieferungsland die US- oder EU-Richtlinien. In den EU-Staaten gelten u. a. die „EU Guidelines on Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use“ (EU-GDP 2013/C343/01) und insbesondere die „EU GMP in respect of medical products for human use and investigational medicinal Product for human use“ (EU-GMP 2003/94/EC). Die länderspezifischen Anforderungen in der EU orientieren sich an diesen Richtlinien. In den USA gelten die Regularien der Food and Drug Administration (FDA) nach Part 11, Title 21 der Federal Regulations (FDA 21 CFR Part 11).

Eine 100-%-Kontroll-Auflage würde jeden Effizienz- und Operationalisierungsansatz für den Betrieb einer Pharma Supply Chain verhindern. Aus diesem Grund wird die Validierung nach der jeweils geltenden GMP bzw. GDP für ein Prüfsystem zur Temperaturüberwachung in der Pharma Supply Chain zur Pflichtanforderung (WHO 2005, Bishara 2006, Kommission der Europäischen Gemeinschaften 2005, Bundesministerium der Justiz 1991).

Aus der Summe der branchenspezifischen und gesetzlichen Anforderungen ergibt sich eine Reihe von expliziten und impliziten Anforderungen, welche ein komplexes Konstrukt bilden (WHO 2005, Bishara 2006). Die meisten betrachteten Systeme erbringen entweder eine Übererfüllung der Anforderungen oder weisen Lücken in Bezug auf die Erfüllung der überregional geltenden Richtlinien auf. Somit handelt es sich entweder um Ineffizienz, also Verschwendung, oder um eine Verletzung der geltenden Richtlinien (Mousavi und Josefiak 2008, Takeda 2012). Dies ist auch dem Zustand geschuldet, dass die geltenden Richtlinien keine konkreten Handlungsempfehlungen beinhalten, sondern nur den Rahmen setzen, in dem sich die Hersteller und Transportdienstleister zu verhalten haben. Eine zu strenge Auslegung der Richtlinien wird somit zur Quelle der Verschwendung bzw. eine Missinterpretation davon führt zur Verletzung der Richtlinien.

Im Folgenden soll anhand von zwei Beispielen näher erläutert werden, wie diese Verschwendung bzw. Richtlinienverletzung zustande kommen.

In eigenen Untersuchungen im Rahmen der Forschungsprojektes Aletheia (Aletheia 2011 Projektnr.: 01IA08001) wurde eine Pharma Supply Chain betrachtet, in der die Gewinnmarge für einen Transportweg 100 € betrug. Hier wurde in den validierten Temperaturschutzverpackungen den im LKW befindlichen Temperaturloggern zusätzlich jeweils ein Datenlogger beigefügt. Eine Temperaturschutzverpackung ist eine nach EU-GDP validierte Verpackung, welche einen Transport von kühlpflichtigen Waren über eine bestimmte Dauer und in einem bestimmten Temperaturbereich gewährleistet (EU-GDP 2013/C 343/01 Kapitel 9, Absatz 2). Die Kosten für die zusätzliche Ausstattung für jeden Transportweg betrugen 120 €, dabei setzten sich diese aus Kosten für die Datenlogger, Handhabung und Ausstattung der Pakete und die Auslesung der Daten nach dem Versand zusammen. Diese Auslegung der Richtlinien führte zu zwei wesentlichen Fehlern: Zum einen wurde die Gewinnmarge nicht nur eliminiert, sondern gar ein Verlust von 20 € pro Transportweg verursacht, und zum anderen wäre durch die validierten Temperaturschutzverpackungen unter der Voraussetzung der nach entsprechenden GMP-Vorgaben korrekten Handhabung keine zusätzliche Temperaturüberwachung notwendig gewesen. Die Begründung für die Ausführung der zusätzlichen Temperaturüberwachung war nach Angaben des verantwortlichen Qualitätsmanagers, dass die FDA eine lückenlose Temperaturüberwachung nach 21 CFR Part 11 fordern würde. Diese findet jedoch keine Anwendung bei Nutzung validierter Temperaturschutzverpackungen.

Somit zeigt sich, dass den Akteuren vielfach das Verständnis für Wärmeeintrag bzw. Schwachstellen in der Kühlkette fehlt (Kreyenschmidt 2013).

In einer weiteren eigenen Untersuchung im Rahmen eines Industrieprojektes (2009) mit einem global agierenden Pharmahersteller wurden Verpackungen in Umschlaglagern in nicht gekühlten Bereichen von Personen geöffnet, um die Datenlogger bzw. die Einhaltung der Kühlketten zu überprüfen. Durch die höhere Umgebungstemperatur im Lager kam es zum Anstieg der Temperatur in der Verpackung und somit auch zum Anstieg der Warentemperatur.

Diese Beispiele lassen sich in zwei Problemarten in der Anwendung von Temperaturüberwachungssystemen in Pharma Supply Chains zusammenfassen:

1. Falscher Einsatz von Prüfsystemen, d. h. Ineffektivität in Form von Unter- oder Überdimensionierung, da die Anforderungen des Prüfsystems komplex oder unbekannt sind.
2. Falsche Handhabung von Prüfsystemen, d. h. Ineffizienz, also ohne Kenntnis der Auswirkung einer Anwendung auf das Prüfsystem, da die Details der Anforderungen unbekannt sind.

Wie bereits erläutert, sind die vorhandenen Richtlinien nur grobe Handlungsempfehlungen, welche den Rahmen setzen, jedoch keine konkreten Handlungsempfehlungen für den konkreten Einsatz von Datenloggern darstellen.

Ziel dieser Arbeit ist es daher, ein Anforderungsprofil an ein Prüfsystem zur Temperaturüberprüfung in der Pharma Supply Chain zu erstellen und dieses den vorhandenen Marktlösungen gegenüberzustellen. Basierend darauf soll eine Empfehlung für ein effektives und effizientes Prüfsystem ausgesprochen werden.

2.2 Methodische Vorgehensweise

Zur Herleitung der Anforderungen an das Temperaturüberwachungssystem wurde die Methode des deduktiven Logikbaums genutzt. Der Logikbaum ist ein Werkzeug, um Probleme zur Komplexitätsreduktion in ihre Einzelteile zu zerlegen und zu visualisieren. Dabei werden jeweils neue Ebenen gebildet, bis das Problem hinreichend in Teilprobleme aufgespaltet wird, welche lösbar sind bzw. für welche dann konkrete Maßnahmen zur Lösung formuliert werden können (Schawel und Billing 2009). Weiterhin wurde das V-Modell als GMP-Validierungsmodell zur Identifikation der Teilkriterien angewandt.

Das V-Modell ist ein aus der Softwareentwicklung entstandenes Validierungsmodell; welches die aus dem Lasten- und Pflichtenheft erwachsenen Anforderungen nach Entwicklung durch Funktions- und Prozesstests abgleicht und so die Erfüllung aller geforderten Kriterien gewährleistet (Bröhl und Dröschel 1993). Mithilfe dieser Methoden wurden in einem ersten Schritt die zu berücksichtigenden Kriterien strukturiert ausgearbeitet und beurteilt.

Im zweiten Schritt wurde ein House of Quality aufgesetzt, welches die Anforderungen mit den Qualitätsmerkmalen von Marktlösungen gegenüberstellt und abgleicht. Das House of Quality ist Teil der Quality Function Deployment (QFD)-Methode, einer Methode der Qualitätssicherung. Ziel dieses Verfahrens ist die Konzeption, die Erstellung und der Verkauf von Produkten und Dienstleistungen, die der Kunde wirklich wünscht (Stuart 1981, Akao 1992). Im Folgenden werden die einzelnen Schritte näher erläutert.

2.2.1 Ausarbeitung des Anforderungsprofils unter Anwendung des deduktiven Logikbaums

Die Anforderungsanalyse wurde vom Ausgangspunkt strukturiert in Teilanalysefelder zerlegt. Mithilfe von Experteninterviews wurden gesetzliche, kundenbezogene und prozessbezogene Anforderungen als drei Anforderungs-Cluster festgelegt, in denen die Systemvoraussetzungen analysiert wurden (Mousavi 2010c). In *Abb. 3* ist der aus den Interviews und der Analyse resultierende deduktive Logikbaum zu sehen.

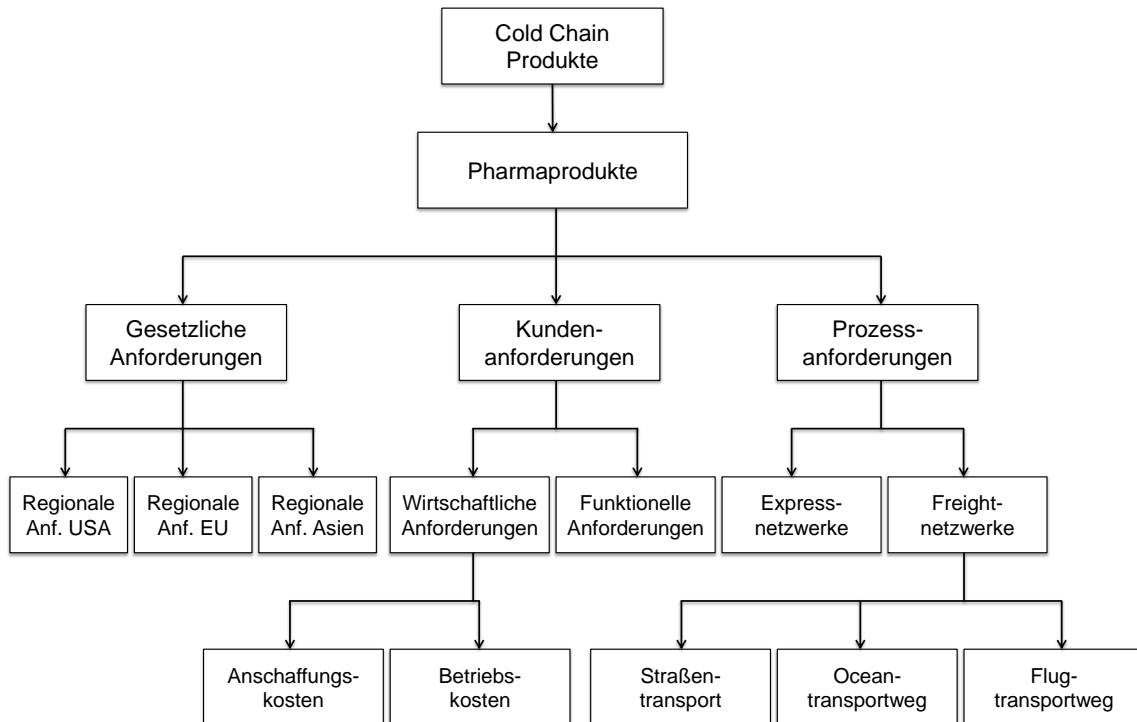


Abb. 3: Strukturierter Logikbaum zur Ausarbeitung des Anforderungsprofils.

Unter dem Aspekt gesetzliche Anforderungen wurde das jeweilige System in Hinblick auf die Zuverlässigkeit der Temperaturüberwachungshardware und die Genauigkeit der Datenerfassung, der Softwarestabilität, Datenqualität und Nutzungssicherheit, der Prozessanwendbarkeit und der Stabilität gegenüber Fehlern betrachtet.

Diese Anforderungen lassen sich wie oben beschrieben von der GMP-Validierung ableiten. Die Validierung erfolgt nach dem V-Modell in folgenden vier Hauptphasen (Abb. 4).

1. Design Qualification (DQ): Hier werden die funktionalen und operativen Anforderungen an Gerätschaften und Software für die Auswahl der Zulieferer aufgestellt.
2. Installation Qualification (IQ): Die Prozesse und Gerätschaften werden auf Kompatibilität mit den gestellten Anforderungen geprüft. Weiterhin wird getestet, ob die Peripherie und die Software ordnungsgemäß installiert werden können.
3. Operational Qualification (OQ): Die operative Nutzbarkeit aller Komponenten wird in dieser Phase nachgewiesen.
4. Performance Qualification (PQ): Zum Abschluss wird die Interaktion aller Elemente getestet und das System validiert.

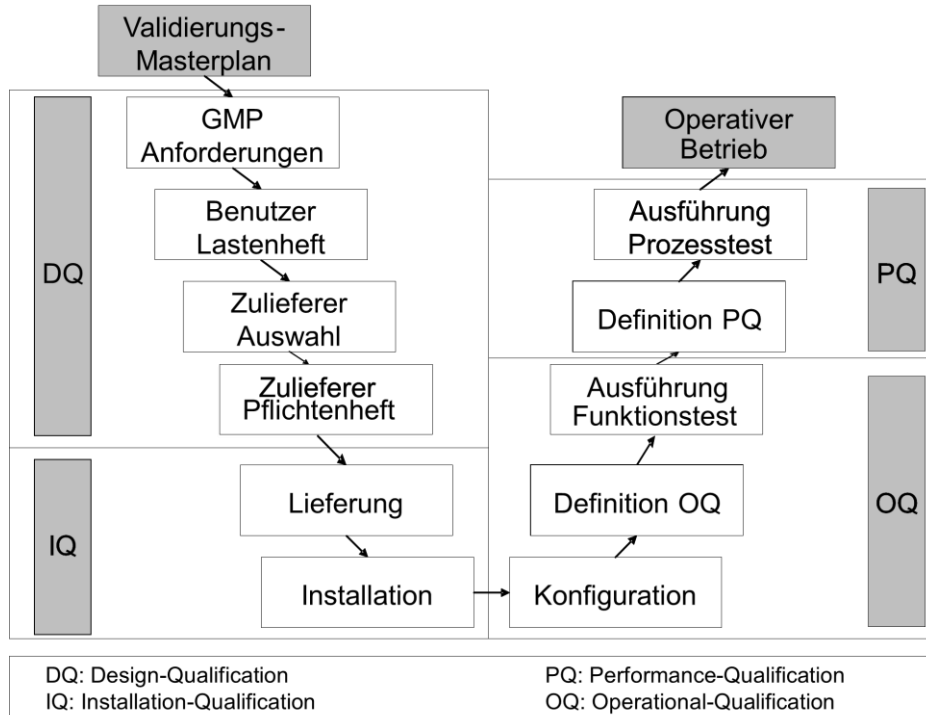


Abb. 4: Ablauf der GMP-Validierung für ein Temperaturüberwachungssystem.

Jeder Validierungsphase wurde entsprechend den Anforderungen inkl. aller Schritte und Testfälle vollständig dokumentiert und für den operativen Betrieb ausgelegt. Diese Validierungsdokumente dienen als Basis einer Auditierung oder externen Zertifizierung.

Bei den kundenbezogenen Anforderungen wurden funktionelle Anforderungen und wirtschaftliche Aspekte aus Kundensicht untersucht. Diese Aufteilung wurde gewählt, um Wechselwirkungen zwischen Funktionalität und Kosten eines Temperaturüberwachungssystems zu verhindern. Das heißt, es sollte verhindert werden, dass aus wirtschaftlichen Gründen funktionale Elemente, welche zur Erfüllung der Anforderungen wesentlich sein könnten, vernachlässigt werden könnten.

Zur Herleitung der funktionellen Anforderungen wurde neben den gesetzlichen Anforderungen und der Integrierbarkeit in vorhandene Systeme und Abläufe die Anwendbarkeit für die Mitarbeiter betrachtet. Beispielsweise sollte das System erkennen, ob ein Datenlogger, der für einen neuen Transport eingesetzt werden soll, einen leeren Speicher hat oder ob dieser ggf. bereits genutzt wurde und bei einem erneuten Einsatz wichtige Daten von vorherigen Transporten gelöscht werden könnten. Eine Auslagerung von zusätzlichen Aufgaben an die Mitarbeiter sollte verhindert werden. Weiterhin wurde

die Verfügbarkeit der notwendigen Temperaturdaten zur richtigen Zeit als funktionelle Anforderung definiert.

Bei der Ermittlung der wirtschaftlichen Anforderungen wurde wiederum differenziert in Anschaffungs- und Betriebskosten des Temperaturüberwachungssystems. Die Anschaffungskosten sollten neben den Software-, Hardware und Lizenzkosten des neuen Systems die Kosten für eine evtl. Wiederverwendung von Datenloggern, Kosten für die Rückführung vom Kunden zu den eigenen Warenhäusern bzw. die Entsorgung beinhalten. Die Betriebskosten sollten die Kosten für die Integration in vorhandene Systeme und Prozesse sowie evtl. Kosten durch eine Verzögerung des Warenflusses inkludieren.

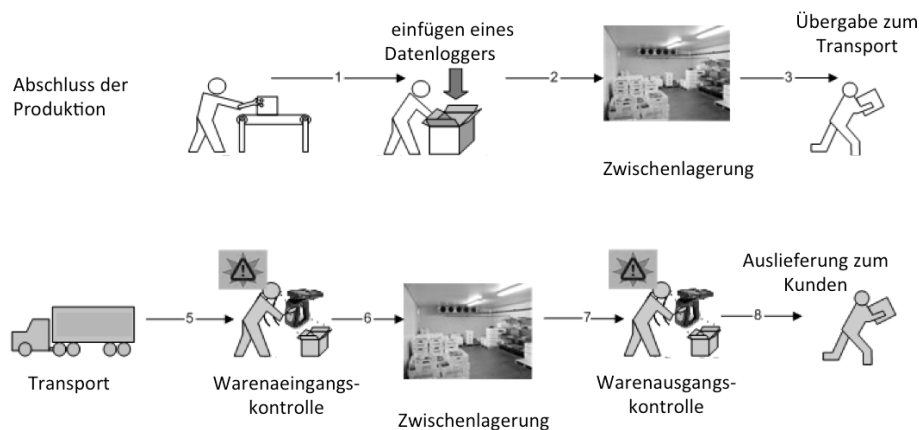


Abb. 5: Logistischer Beispielprozess einer Pharma Supply Chain (eigene Darstellung).

Unter dem Gesichtspunkt prozessbezogener Anforderungen ist die Abhängigkeit vom Logistiknetzwerk zu verstehen, bei Pharmaprodukten überwiegend Express- und Frachtnetzwerke, welche die Güter auf dem Straßen-, Luft- und Seetransportweg befördern. Ein typischer Prozess ist exemplarisch in Abb. 5 dargestellt. Dieser beispielhafte Prozess wurde zur Herleitung der prozessualen Anforderungen genutzt.

Die prozessuale Betrachtung begann in diesem Beispiel nach Abschluss der Produktion. Bei der Verpackung der Ware wurde ein Datenlogger hinzugefügt und die Temperatureaufzeichnung gestartet. Grundsätzlich wäre es jedoch auch möglich gewesen, diese an einem späteren Punkt vor Verlassen des temperaturkontrollierten Lagerbereichs zu starten. Zu Vereinfachung wurde als Start der Zeitpunkt des Verpackens gewählt. Da dies jedoch keinen Einfluss auf die Anforderungen hat, wurden diese anhand des vereinfachten Beispiels hergeleitet. Anschließend durchlief die Ware die unterschiedlichen Schritte der dargestellten Supply Chain bis hin zur Auslieferung an den Kunden.

Schritt 5 und 7 des Beispiels zeigen Wareneingangs- bzw. Warenausgangskontrollen, welche auch zur Prüfung des Datenloggers bzw. der Temperaturbedingungen genutzt wurden.

Um den Prozessanforderungen für eine solche typische Supply Chain gerecht zu werden, musste der Datenlogger dementsprechend folgende Eigenschaften haben: Damit die Transportkosten nicht erhöht werden, sollte er kein extra Volumen in der Verpackung beanspruchen und auch kein hohes Gewicht haben. Des Weiteren musste das System einfach zu starten und zu überprüfen sein, damit der Prozess und der Warenfluss durch die Zwischenschritte nicht gestört werden. Zuletzt sollte das Erfassen und Dokumentieren der Daten nach Abschluss des Zulieferprozesses ohne hohen Zeitaufwand und hohe Kosten erfolgen. Themen wie Datensicherheit etc. waren in den gesetzlichen Anforderungen inkludiert.

2.2.2 Analyse von Marktlösungen unter Anwendung des House of Quality

Zur Bewertung und Auswahl der Systemkomponenten wurde ein vereinfachtes House of Quality (HoQ) aufgesetzt. Die Standardvorgehensweise zur Evaluierung durch ein HoQ sieht nach Schmitt und Pfeiffer (2010) sechs Schritte vor. Diese sind:

1. Ermittlung der Anforderungen (Was?)
2. Ableitung der Qualitätsmerkmale (Wie?)
3. Abschätzung der Korrelation der verschiedenen Merkmale untereinander (Merkmalskorrelation!)
4. Bewertung der Zusammenhänge zwischen Produktanforderungen und Qualitätsmerkmalen (Anforderungskorrelation!)
5. Gewichtung der Qualitätsmerkmale (Welche?)
6. Ableitung von Zielwerten und weiteren Kennzahlen (Warum?)

Dabei sollte die Prüfung der Anwendbarkeit auf Grundlage eines auf dem Markt vorhandenen Systems, welches zur Anwendung in einer Pharma Supply Chain geeignet ist, als Ziel angenommen werden, da eine Neuentwicklung aus wirtschaftlicher Sicht keinen Ausblick auf Erfolg hat. Unter Anwendung dieser Prämisse konnten Schritt 2, 3 und 5 fokussiert auf existierende Marktlösungen ausgeführt werden. Da sich die Qualitätsmerkmale und deren Gewichtung direkt aus den Anforderungen ableiten lassen, konnte eine vereinfachte Korrelation dieser Merkmale erfolgen, da keine Identifizierung der Entwicklungs- und Produktionseigenschaften notwendig war.

Aus diesem Grund wurde das aufgesetzte HoQ, wie in Abbildung 4 zu sehen ist, in vier Schritten hergeleitet:

1. Herleitung der Anforderungen aus gesetzlicher, kundenbezogener und prozessualer Sicht
2. Auswahl der relevanten Qualitätsmerkmale
3. Bewertung der Zusammenhänge zwischen Anforderungen und Qualitätsmerkmalen
4. Bewertung der verfügbaren Systeme und Vergleich der Marktlösungen

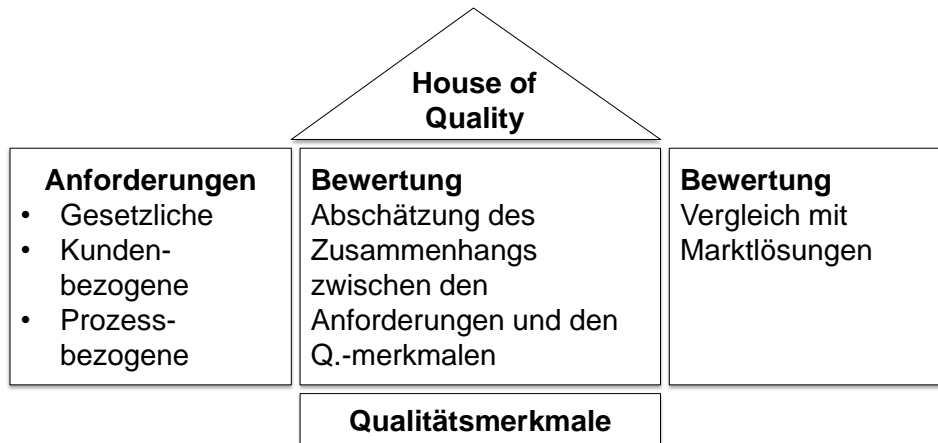


Abb. 6: Schema des House of Quality.

Hierdurch wurden die hergeleiteten Anforderungen in Korrelation zu den Qualitätsmerkmalen gesetzt, um Marktlösungen vergleichen und bewerten zu können (Abb. 6).

Für die Bewertung und Abschätzung der Zusammenhänge stand ein Expertenteam mit je einem Vertreter aus dem Qualitätsmanagement, dem technischen Einkauf und dem Supply Chain Management zur Verfügung.

Hierauf aufbauend sollen im folgenden Ergebnisteil die technische und die organisatorische Lösung, welche dem Anforderungsprofil gerecht werden, durch Evaluierung des House of Quality identifiziert werden.

Als Voraussetzung, dass eine Lösung empfohlen werden kann, wurden folgende Kriterien festgelegt:

- Die Lösung sollte weltweit, intermodal und netzwerkübergreifend einsetzbar sein.
- Ein System sollte als Gesamtlösung eingeführt werden, multiple länder- oder produktgruppenbezogene Lösungen sind zu verhindern.

2.3 Ergebnisse

Aus der Anwendung der kritischen Pfadanalyse sind die folgenden Mindestanforderungen an Lösungen zur Integritätsüberwachung temperatursensitiver Transporte in der Pharma Supply Chain hervorgegangen.

Gesetzliche Anforderungen:

Die gesetzlichen Anforderungen setzen im Wesentlichen eine Validierung des Systems nach den Good Manufacturing Practices (GMP) basierend auf der „EU GMP Guideline Annex 11 for Computerized Systems“ nach europäischer Norm oder den „FDA Regulations 21 CFR Part 11“ nach US-amerikanischer Norm voraus. Diese Systemvalidierung erfolgt nach dem in Kapitel 2.2.1 Ausarbeitung des Anforderungsprofils genannten V-Modell der Systemvalidierung.

Die Anforderungen aus gesetzlicher Sicht sind:

- Sämtliche Entwicklungs- und Prozessschritte werden dokumentiert und in einem Qualitätshandbuch festgehalten, sodass sie jederzeit nachvollziehbar sind.
- Jede Veränderung des Systems wird dokumentiert.
- Für das gesamte System existieren Bedienungsanleitungen.
- Jeder Anwender wird mit Bedienungsmaterial versorgt, sodass er befähigt wird, das System sicher und fehlerfrei zu nutzen.
- Basierend auf den Operational Qualifications (OQ) ist die operative Nutzbarkeit aller Komponenten nachgewiesen.
- Basierend auf den Performance Qualifications (PQ) ist die Interaktion aller Systemkomponenten nachgewiesen.
- Ein Qualitätshandbuch wird geführt und bei jeder Änderung aktualisiert.
- Sämtliche Zertifikate (beispielsweise Kalibrierung der Sensoren) oder Produktdatenblätter der Systemkomponenten werden im Qualitätshandbuch aufgeführt

Die genannten Voraussetzungen minimieren das Risiko einer Fehlanwendung und garantieren beste Anwendbarkeit des Prüfsystems. Gleichzeitig kann im Problemfall die Fehlerursache gesucht und identifiziert werden.

Kundenbezogene Anforderungen:

Aus funktioneller bzw. qualitativer Sicht stellen Kunden und Anwender von Temperaturüberwachungssystemen die Prämisse, dass Systeme nicht nur die gesetzlichen Anforderungen erfüllen, sondern die Mitarbeiter dabei unterstützen, fehlerfrei und ohne Verstoß gegen diese Anforderungen und Richtlinien zu arbeiten. Das Temperaturprüfsystem muss also unter Kenntnis und Einhaltung der gesetzlichen Anforderungen die Qualität der durchgängigen Temperaturaufzeichnung und Datensicherung gewährleisten, um die funktionellen Anforderungen der Kunden zu befriedigen (Bishara 2006). Des Weiteren muss gewährleistet werden, dass dem Kunden in Abhängigkeit vom Produkt und der Supply Chain Informationen über den Temperaturverlauf der Güter zwischen verschiedenen Transportschritten zur Verfügung gestellt werden (Russell 1997, McDonald und Sun 1999, Krämer 2002, Kreyenschmidt 2003, Olsson 2004, Montanari 2008, Raab 2010, Kreyenschmidt et al. 2010). Temperaturmessfühler oder kabelgebundene Temperaturüberwachungssysteme erlauben jedoch keinen Zugriff auf die Temperaturdaten ohne die Öffnung der Verpackung. Oftmals wird in der Literatur darauf verwiesen, dass aus praktischen Gründen tatsächliche Produkttemperaturen ohne Zerstörung der Verpackung nicht erfasst werden können (Olsson 2004). Doch jedes Öffnen der Verpackung stellt nicht nur – beispielsweise dadurch, dass die Kühlung hinfällig ist – ein großes Qualitätsrisiko dar, sondern bedeutet zudem einen Eingriff in den Warenfluss sowie den Prozess und führt deshalb zu Verzögerungen in der Supply Chain. Somit wird die Anforderung gestellt, dass die Temperaturdatenauslesung in der Cold Chain ohne Verpackungsöffnung durchführbar sein soll.

In analysierten Supply Chains innerhalb Europas haben die Kosten für die Reverse Logistic, also die Rückführung der Datenlogger vom Kunden zum Betreiber, 25 % der gesamten Kosten verursacht (BSI 2005). Dabei ist zu beachten, dass die Kunden nur bedingt bereit sind, einen Mehraufwand für den Rücktransport von Temperaturüberwachungssystemen zu akzeptieren.

Zusammenfassend sind die funktionellen Anforderungen aus kundenbezogener Sicht folgende:

- Einhaltung gesetzlicher Richtlinien.
- Intuitive Führung der Mitarbeiter durch die Abläufe.
- Erkennung von Fehlerquellen oder möglichen Integritätsverletzungen.

- Aktive Verhinderung von unbeabsichtigten Anwenderfehlern.
- Adäquate Temperaturauflösung des Systems.
- Einhaltung der durch Normen geltenden Messtoleranzen.
- Permanente Logging-Funktionalität der Temperaturüberwachungssysteme.
- Verfügbarkeit der Temperaturverläufe an jedem Punkt der Supply Chain.

Wirtschaftliche Anforderungen:

Die wirtschaftlichen Anforderungen ergeben sich zum einen aus der eingeschränkten Bereitschaft der Kunden, einen Mehraufwand für die Temperaturüberwachung zu zahlen. Zum Anderen, ergeben sie sich jedoch durch die prozessuale Anforderung, welche beispielsweise Mehrkosten für den Rückversand verursachen. Positiv wirken Systemmerkmale auf diese Einschränkung ein, welche die Mitarbeiter der betroffenen Unternehmen in ihrer täglichen Arbeit unterstützen und dadurch einen Mehrwert erbringen (Kerry, O'Grady und Hogans 2006).

Zusammenfassend sind die Anforderungen aus wirtschaftlicher Sicht folgende:

- Geringe Anschaffungskosten der Datenlogger-Systeme durch entweder Mehrfachverwendbarkeit oder günstigen Preis bei Einfachverwendbarkeit.
- Sicherstellung von geringen Rückversandkosten durch die Bauform der Datenlogger bei Mehrfachverwendbarkeit.
- Geringe Betriebskosten durch geringe Integrations- und Implementierungskosten.
- Geringe Betriebskosten durch Unterstützung des Mitarbeiters bei der täglichen Arbeit und Kontinuität des Warenflusses.

Prozessanforderungen:

Prozessanforderungen sind abhängig vom Logistiknetzwerk. Der Transport der Güter erfolgt hier zu Land, zu Wasser und in der Luft. Prozessual bestehen die weitreichendsten Anforderungen durch luftfahrtrechtliche Regularien, welche während des Lufttransports keine aktiven Funkschnittstellen, wie beispielsweise bei Sensornetzwerken, im Einsatz erlauben. Diese würden permanent einen Daten-Upload initiieren und könnten zu Interferenzen mit den Flugzeugnavigationssystemen führen, was entsprechend der US-Luftfahrtbehörde FAA als auch der Europäische Flugsicherheitsagentur EASA verboten ist.

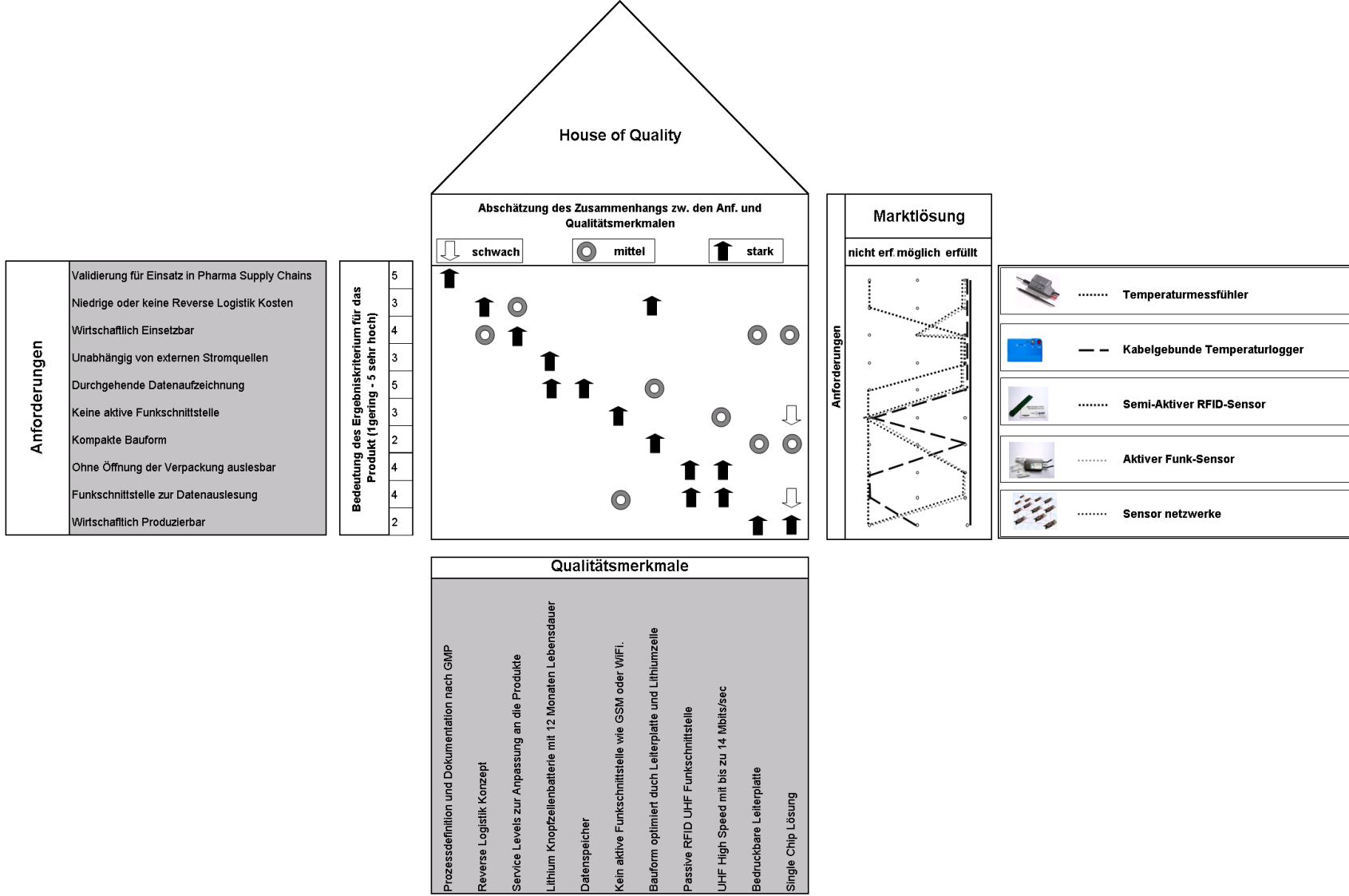
Seefrachten werden überwiegend von Fremdspediteuren über mehrere Wochen transportiert. Lösungsansätze müssen dementsprechend möglichst infrastruktur-unabhängig und international einsetzbar sein, da Unternehmen sich auf die Qualität der Daten der Temperaturüberwachungssysteme verlassen müssen und keine anderen Anhaltspunkte für eine Integritätsverletzung haben (Mousavi 2010).

Zusammenfassend bestehen folgende Anforderungen aus prozessualer Sicht:

- Intermodale Einsetzbarkeit des Systems (zu Land, zu Wasser und in der Luft).
- Erfüllung der luftfahrtrechtlichen Regularien und daher Vermeidung von Lösungen mit aktiven Funkschnittstellen.
- Unabhängigkeit von Infrastruktur zur Gewährleistung des Betriebs durch Fremdspediteure.
- Internationale Einsetzbarkeit zur Gewährleistung gleicher Datenqualität an jedem Punkt der Supply Chain.

Die Anforderungen an ein Prüfsystem zur Temperaturüberwachung in der Pharma Supply Chain können durch folgende *Abb. 7* zusammengefasst betrachtet werden.

Abb. 7: Vollständiges House of Quality.



Diese Analyse verringert die Komplexität und visualisiert, welche Lösung dem Anforderungsprofil am nächsten liegt, um eine Entscheidung zu ermöglichen. Einige Anforderungen können prozessual erfüllt werden und stellen keine technologiespezifischen Vorgaben an ein Temperaturüberwachungssystem. Zur Empfehlung und Auswahl einer geeigneten Gesamtlösung ist jedoch die Bewertung der vorhandenen Marktlösungen notwendig, welche den rechten Teil des House of Quality darstellt.

Die Lösungen wurden bezogen auf Erfüllung bzw. Nichterfüllung von Anforderungen bewertet. Die wirtschaftliche Produzierbarkeit kabelgebundener Systeme bzw. die wirtschaftliche Einsetzbarkeit von aktiven Funksensoren sowie Sensornetzwerken wurden jeweils mit machbar bewertet.

Aus dieser Bewertung geht hervor, dass besonders semi-aktive RFID-Temperaturüberwachungssysteme den Anforderungen entsprechen. Thermometer sind hierfür nicht geeignet, da diese nur eine Momentaufnahme der Temperaturdetails bieten. Kabelgebundene Lösungen sind stromquellenunabhängig, erlauben durchgehende Temperaturaufzeichnungen und bieten eine kompakte Bauform. Durch die fehlende Funkschnittstelle zur Auslesung der Daten ohne Öffnung der Verpackung während des Transports sind diese aber nicht uneingeschränkt für einen Einsatz in der Pharma Supply Chain geeignet. Aktive Funksensoren und Sensornetzwerke zeichnen sich durch ihre Unabhängigkeit von externen Stromquellen, ihre durchgehende Datenaufzeichnung und die Auslesbarkeit der Daten ohne Öffnung der Verpackung aus. Diese Lösungen sind aufgrund ihrer aktiven Funkschnittstelle jedoch nicht im Flugverkehr einsetzbar und ebenso aufgrund ihrer derzeit noch hohen Kosten wirtschaftlich nicht realisierbar.

Basierend auf den erarbeiteten Anforderungen und der Bewertung der vorhandenen Marktlösungen wird eine Systemempfehlung für Prüfsysteme zur Temperaturüberwachung in der Pharma Supply Chain ausgesprochen. Die Lösung sieht den Einsatz einer semi-aktiven UHF-RFID-Single-Chip Temperaturüberwachungslösung vor, da das empfohlene System eine intermodale, durchgehende und wirtschaftliche Temperaturüberwachung in der Pharmaindustrie erlaubt. Da jedes Managementsystem auf eine ganzheitliche Betrachtung abzielt, besteht die Notwendigkeit, die vom Prüfsystem ermittelten Daten zu visualisieren und auszuwerten. Die genutzten Auswertungstools müssen dabei an die Anforderungen der Pharmaindustrie angepasst werden. Erfahrungen aus der Lebensmittelindustrie sowie für die Branche entwickelte Modelle zur optimalen

Temperaturüberwachung können hier eine wertvolle Unterstützung darstellen um die Pharmahersteller zum Wechsel zu neuen Temperaturüberwachungssystemen zu motivieren, da die Einführung neuer System mit sehr hohen Kosten für die Validierung und die Schulung der Mitarbeiter verbunden ist und nur durch einen entsprechenden Mehrwert begründbar ist.

2.4 Zusammenfassung

Im Cold Chain Management können Prüfsysteme zur Temperaturüberwachung wesentlich zur Optimierung der Abläufe beitragen. Dies ist nur möglich, wenn die sektorspezifischen Anforderungen bekannt sind. Mithilfe eines Logikbaums wurde das Anforderungsprofil für den Einsatz von Temperaturüberwachungssystemen in der Pharma Supply Chain erarbeitet. Diese Anforderungen wurden mittels der Methode des House of Quality den vorhandenen Marktlösungen gegenübergestellt und somit eine Empfehlung für diesen Sektor ausgesprochen. Dieses System sieht den Einsatz von UHF-RFID-Temperatur-sensoren vor. Neben den technischen Eigenschaften ist wichtig, dass diese ermittelten Informationen in einem Zentralsystem visualisiert werden, damit organisatorische Maßnahmen zur Optimierung der Supply Chain abgeleitet werden können.

3. Temperaturüberwachung von nicht aktiv gekühlten Transporten³

3.1 Einleitung

Durch die zunehmende Globalisierung ist die weltweite Bewegung von Waren und Gütern kontinuierlich gestiegen. Die damit einhergehende globale Arbeitsteilung verstärkt und erfordert den Transport von Rohstoffen und Teilprodukten zwischen den produzierenden Unternehmen sowie den Transport von Endprodukten zum Endverbraucher. In den Marktstrukturen vollzieht sich ein Wandel weg von einem Verkäufermarkt mit einer geringen Anzahl an Anbietern und einem geringen Warenangebot hin zu einem Käufermarkt, auf dem der Endverbraucher zwischen beliebigen Anbietern und Waren in realen sowie virtuellen Marktplätzen wählen kann (Richter und Nohr 2002, Hausladen 2013).

Durch die Deregulierung der Märkte und den Abbau von Handelsbeschränkungen ist es für den Endverbraucher möglich, weltweit die Anbieter und Waren zu vergleichen. Er möchte seine Waren zum niedrigsten Preis und in kürzester Lieferzeit in der gewünschten Qualität erhalten (Meidl 2015).

Diese Entwicklung hin zum kritischen sowie fordernden Endverbraucher und der durch das Zusammenwachsen der globalen Märkte verstärkte Wettbewerb stellen die Unternehmen vor eine besondere Herausforderung. Um am Markt langfristig bestehen zu können, müssen die vom Kunden gewünschten Waren zum vereinbarten Zeitpunkt zum vereinbarten Preis und in der vereinbarten Qualität bereitstehen (Zineldin et al. 2014).

Die gilt insbesondere für FMCG, „Fast Moving Consumer Goods, also Konsumgüter des täglichen Bedarfs, die Konsumenten in Supermärkten oder Drogerien kaufen“ (Kossmann und Kossmann 2015). Hierbei gehören sowohl kühlpflichtige und als auch nicht Arznei- und Lebensmittel zu den FMCG und sind von dieser Entwicklung betroffen (Rommelspacher 2012, Heidel 2007).

Gerade im Bereich der kühlpflichtigen Waren ist in den letzten 25 Jahren eine deutliche Zunahme bei den Transporten zu verzeichnen. Dies spiegelt sich auch in der Entwicklung

³ Dieses Kapitel wurde im Rahmen des „4th International Workshop ‘Cold-Chain-Management“ am 27. September 2010 in Bonn in Rücksprache mit dem Erstbetreuer und nach Vorgaben der Promotionsordnung vom 28. August 1985ff. der Landwirtschaftlichen Fakultät der Universität Bonn veröffentlicht. Siehe Mousavi 2010.

der Anzahl der Lastkraftwagen und Anhänger wider, welche im Bereich des Transports von temperaturgeführten Waren benötigt werden.. Abb. 8 zeigt eine Studie des Kraftfahrtbundesamts aus dem Jahr 2001, welche die Entwicklung zu mehr temperaturgeführten Transportkapazität und damit zu mehr Transporten mit kühlpflichtigen und temperaturempfindlichen Waren und Gütern zeigt. Das Anhalten dieses Trends wurde von einem Experten des Kraftfahrtbundesamt im Mai 2015 bestätigt (Anfrage des Autors beim Kraftfahrtbundesamt 2015).

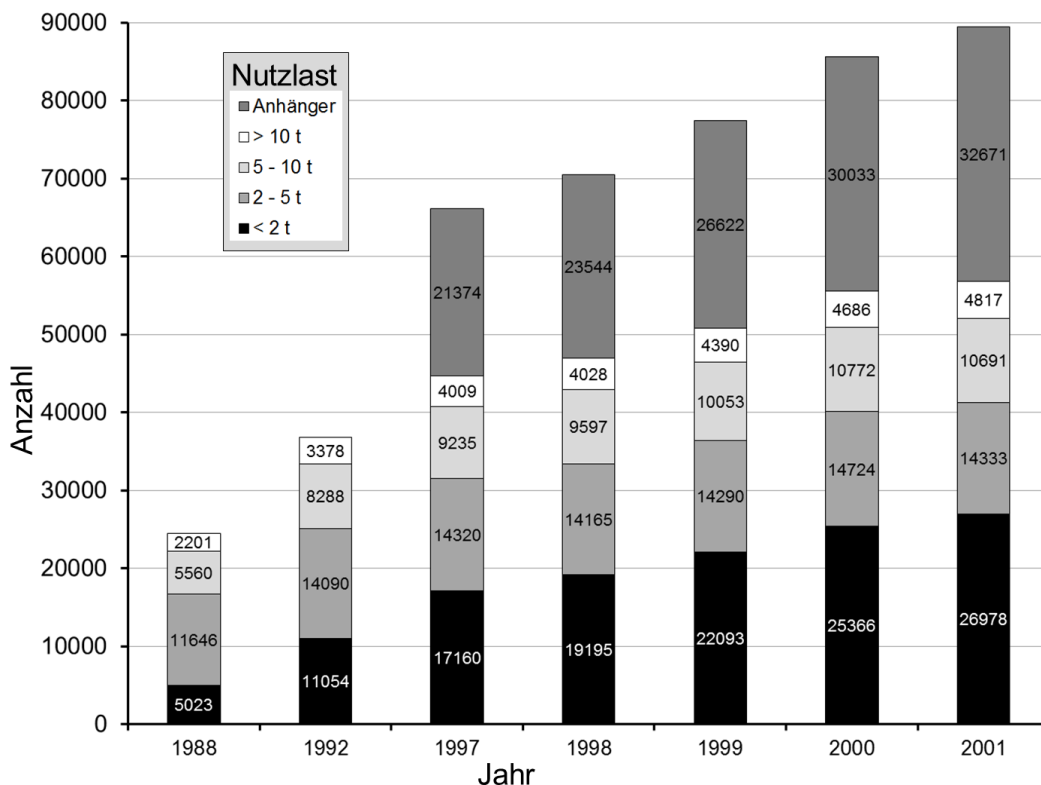


Abb. 8: Entwicklung aktiv gekühlter Fahrzeuge in Deutschland (modifiziert nach KFA 2001).

Die Zunahme der temperaturgeführten Transportkapazitäten begründet sich in der Zunahme des Warenangebots von kühlpflichtigen Gütern und deren globaler Nachfrage und der Verschiebung der Produktion dieser Produkte in Niedriglohnländer wie China und Indien. Die Zahl der Waren und Güter, die unter bestimmten klimatischen Bedingungen transportiert werden müssen, steigt dadurch stetig (Arnold et al. 2008).

Zu ihnen zählen – neben den genannten Arznei- und Lebensmitteln als Hauptmarkt und als klassische temperaturgeführte Güter – immer mehr auch medizinische und

pharmakologische Produkte wie Gewebeproben und Medikamente, aber auch empfindliche Geräte zur Diagnostik.

Vor allem die neuen Medikamente mit einem Anteil von 20 bis 25 Prozent gehören zu den temperatursensiblen Produkten, bei denen die Temperatur über den gesamten logistischen Prozess auf jeden Fall eingehalten werden muss. Einer der weltweit führenden Logistikdienstleister geht davon aus, dass bis zum Jahr 2020 dieses Segment bei circa 40 Prozent liegt (DHL Life Science 2013). Gründe hierfür liegen u. a. bei der Auslegung der geltenden Vorschriften und Verordnungen, so dass vermehrt Produkte als temperatursensitiv deklariert werden. Diese Entwicklung von steigenden Qualitätsansprüchen der Konsumenten bzgl. schnellst-möglicher und globaler Verfügbarkeit von Produkten in Kombination mit steigenden Beförderungsvolumen stellt die Logistikunternehmen vor Herausforderungen, denen sie mit neuen Transportkonzepten und technologischen Lösungen begegnen müssen. Sie müssen in einer noch engeren Kooperation mit dem Hersteller die Waren zu den vom Endkunden gestellten Anforderungen transportieren. Insbesondere Lösungen, die die Transparenz für den Kunden erhöhen, schaffen dabei einen Mehrwert. Dabei sind vor allem für kühlpflichtige Waren Track-&-Trace-Systeme, welche dem Kunden die Lokalisierung seiner Waren erlaubt, ebenso interessant (Pizzuti et al. 2014) wie Temperaturüberwachungssysteme, welche Aufschluss über den Zustand und damit die Qualität der Produkte geben (Spiggelkötter und Norheimer 2011).

Weiterhin unterstützen Qualitätsnachweise in Form von Dokumentationen über die Einhaltung der Temperaturgrenzen während des Transports den Hersteller und den Transportdienstleister, bei der Einhaltung ihrer gesetzlichen Pflichten (EU-GDP 2013/C 343/01 Absatz 3 und 9).

3.2 Problemstellung und Ziel der Arbeit

Um den steigenden Anforderungen durch den wachsenden Markt, den zunehmenden Anforderungen der Kunden und der global geltenden Richtlinien gerecht werden zu können, bedarf es neuer Temperaturüberwachungskonzepte, welche eine effizientere Temperaturüberwachung erlauben. Die Temperaturüberwachung auf Verpackungseinheitsebene wird durch steigende Volumina zu noch höherer Verschwendung in der Pharma Supply Chain führen und im Endeffekt die Kosten für alle Beteiligten nach oben treiben.

Wie bereits in Kapitel 1.3 dargestellt, gibt es für nicht aktiv gekühlte Transporte weder Temperaturverteilungsstudien noch Temperaturüberwachungskonzepte, welche diesen Anforderungen gerecht werden.

Weiterhin gibt es keine Methodik, auf deren Basis ermittelt werden kann, wie eine Temperaturüberwachung in einem nicht aktiv gekühlten Transportbehältnis effizient erfolgen kann oder welche Mindestanzahl an Sensoren notwendig ist, um dies zu tun.

Daher soll im Folgenden eine Methode entwickelt werden, welche es ermöglicht, nicht aktiv gekühlte Transportbehältnisse mit Sensortechnologien lückenlos zu überwachen. Dabei gilt es ein Modell zu entwickeln, welches mit dem Einsatz von möglichst wenigen Sensoren die Temperatur an jedem Punkt des Laderaums von nicht aktiv gekühlten Transportbehältnissen messen bzw. kalkulieren kann.

In Kapitel 3.3 wird hierzu der Stand des Wissens für den Transport von kühlpflichtigen und temperatursensitiven Gütern detailliert. Anschließend erfolgt eine Einführung in die Grundlagen von RFID-Systemen und der Temperaturmessung. Zum Abschluss des Standes des Wissens werden Interpolationsverfahren und deren Eignung zur methodischen Anwendung für die Entwicklung eines effizienten Temperaturüberwachungskonzepts für nicht aktiv gekühlte Transporte untersucht. Ziel ist es, ein Verfahren zu entwickeln, das es erlaubt, die minimal notwendige Anzahl erforderlicher Temperatursensoren zu ermitteln. Dieses Verfahren wird anschließend auf das Beispiel eines Standardtransportbehälters angewandt und evaluiert.

3.3 Stand des Wissens

3.3.1 Transport von kühlpflichtigen und temperatursensitiven Gütern

Der Transport von kühlpflichtigen Gütern lässt sich, wie in Kapitel 1 erläutert, in zwei wesentliche Arten unterscheiden: aktiv und nicht aktiv bzw. passiv gekühlte Transportmittel. Bei aktiv temperaturgeführten Transporten besitzt das Transportmittel ein Klimaaggregat mit mechanischem Antrieb zur Kühlung, welches die Luft im Laderaum ansaugt, herunterkühlt und die gekühlte Luft zurück in den Laderaum bläst und somit eine konstante Temperatur während des Transports ermöglicht (Peilsteiner und Truskiewitz 2002).

Passive Transportmittel „funktionieren autark, ohne externe Energiezufuhr. Die Temperierung wird hier mit Kühlelementen erzeugt“.

Hier wird die Ware in entsprechend isolierten Verpackungen mit unterschiedlichen Temperiermedien transportiert (Spiggelkötter und Norheimer 2011).

In Abhängigkeit von den transportierten Gütern werden temperatursensitive Güter in der Praxis in mehrere Temperaturbereiche unterschieden: Frozen-Transporte werden bei unter -18 °C durchgeführt, z. B. Tiefkühlkost. Die Temperaturspanne bei Chilled-Transporten liegt je nach Produkt bei ca. 2 bis 8 °C (DIN EN 10508:2002). Unter diese Kategorie fallen z. B. Fleisch-, Käse- und Milchprodukte (VO (EG) Nr. 853/2004). Für den Bereich der Ambient-Transporte existiert keine einheitliche Festlegung und so ist der Temperaturbereich meist von den transportierten Waren und Gütern abhängig. Für Arzneimittel wird dabei in der Literatur ein Temperaturbereich von 15° bis max. 25 °C definiert (Haefeli et al. 2013). Ambient-Arzneimittel dürfen dabei nach EU-GDP-Richtlinien in nicht aktiv gekühlten Supply Chains transportiert werden (2013/C 343/01).

Im Bereich des Transports von temperatursensitiven Gütern stehen Transportdienstleister vor hohen Herausforderungen durch die hohen Anforderungen von Herstellern, Kunden wie auch den einzuhaltenden Richtlinien, welche bereits in Kapitel 1 erläutert wurden. Gleichzeitig herrscht ein starker Preisdruck, wodurch die Anbieter gezwungen sind, ihre Zulieferketten durch ein aktives Supply Chain Management hinsichtlich Kosten und Lieferzeiten zu optimieren (Weber 2012). Als Folge dieser Optimierungsbestrebungen erfolgen sukzessive der Abbau von Lagerkapazitäten und das Umschwenken hin zu „Just in Time“-Produktion und -Lieferung (Koch 2011).

So kommt dem vom Logistikunternehmen durchgeführten Transport als „mobiles Lager“ eine noch bedeutendere Rolle innerhalb der Supply Chain eines Anbieters zu. Die Nutzung des Transports als „mobiles Lager“ ermöglicht den Herstellern zwar Kosteneinsparungen, bringt ihn aber in eine hohe Abhängigkeit vom Transportdienstleister und der Qualität von dessen Supply Chain. Durch den Ausfall einer Just-in-Time-Lieferung kann es zu Verzögerungen entlang der gesamten Supply Chain kommen. Als Folge können diese Verzögerungen zu hohen Kosten und rechtlichen Forderungen, z. B. bei der Überschreitung von Lieferfristen, führen. Weiterhin werden die Anbieter vor die Herausforderung gestellt, eine Vielzahl an gesetzlichen Regelungen bei temperaturempfindlichen Waren zu erfüllen. Besonders bei leicht verderblichen Gütern wie Arznei- und Lebensmitteln ist die durchgehende Überwachung der Temperatur entlang der Supply Chain maßgebend (EU-GDP 2013/C 343/01). Die Einhaltung der gesetzlichen Forderungen der Temperaturbedingungen sowie das lückenlose Monitoring der Temperaturbedingungen wird für Unternehmen mehr und mehr ein Qualitätsmerkmal.

Der lückenlose Nachweis der Einhaltung der Temperaturbedingungen gilt darüber hinaus als Nachweis- und Beweismittel bei rechtlichen Fragestellungen.

Als nunmehr integraler Teil der Supply Chain des Anbieters steigen die Anforderungen an das Logistikunternehmen sukzessiv. Es befindet sich nicht nur in der Rolle des reinen Transporteurs – vielmehr ist der Logistikdienstleister zu einem für den Anbieter wichtigen Partner geworden, für den im Rahmen seiner Transportdienstleistung die gleichen gesetzlichen Anforderungen gelten wie für den Anbieter selbst. Dies wird vom Gesetzgeber in der EU-GDP 2013/C 343/01 verankert. In Kapitel 7.2 wird dort der Hersteller in die Pflicht genommen: „Der Auftraggeber ist für die ausgelagerten Tätigkeiten verantwortlich. Der Auftraggeber ist dafür verantwortlich, die Fähigkeiten des Auftragnehmers zur erfolgreichen Durchführung der Arbeiten zu bewerten und (...) sicherzustellen, dass die Grundsätze und Leitlinien der guten Vertriebspraxis eingehalten werden.“ Mit Übernahme des Auftrags verpflichtet sich der Transportdienstleister im Gegenzug zur Erfüllung der Richtlinie unter Kapitel 9.1 und „muss sicherstellen, dass die Temperaturbedingungen sich während des Transports in einem akzeptablen Bereich bewegen.“

Durch die Entwicklung neuer Lösungen im Bereich der automatischen digitalen Identifikationssysteme (Auto-ID) (Bartneck et al. 2008) und der elektronischen Datenverarbeitung (EDV) bietet sich für Logistikunternehmen die technologische Basis, diesen Anforderungen gerecht zu werden (Mack et al. 2015). So entwickelt sich parallel zum Warenfluss ein umfangreicher Informationsfluss entlang der Supply Chain des Anbieters mit Daten zum Ort, Status und Zustand der transportierten Waren. Dieser Informationsfluss nimmt besonders durch einen Wandel bei den Auto-ID-Systemen zu. Hier vollzieht sich eine Entwicklung weg von traditionellen Systemen wie Barcode oder Optical Character Recognition (OCR) hin zu kontakt- bzw. drahtlosen Systemen, die es ermöglichen, den Informationsfluss effizienter zu nutzen und größere Datenmengen zu speichern (BSI 2005). Hier hat in den letzten Jahren besonders die Radio Frequency Identification Technologie (RFID) mehr und mehr an Bedeutung gewonnen. Sie ermöglicht die drahtlose Bereitstellung von Objektinformationen, ohne dass diese beispielsweise optisch wie beim Barcode erfasst werden müssen, und eröffnet so die Möglichkeit zur Entwicklung von Auto-ID-Systemen in Richtung ganzheitlicher Vernetzung aller Waren- und Güterinformationen (Cost et al. 2013).

Derzeit werden von allen führenden Logistikunternehmen als Dienstleistungen sowohl passiv als auch aktiv gekühlte temperaturgeführte Transporte angeboten.

Passiv gekühlte Transporte erfolgen meist durch Express-Netzwerke. Als Beispiel sind u. a. der „DHL World Wide Medical Express“ oder „Trans-o-flex Ambient“ zu nennen. Bei diesen Dienstleistungen werden Arzneimittel GDP-konform, temperaturkontrolliert und dokumentiert transportiert (EU-GDP 2013/C 343/01). Dies geschieht in validierten Thermalverpackungen mit Transportvolumina zwischen 15 L und 1200 L und erfolgt innerhalb von drei Tagen. Somit sind diese Transportverfahren für Waren und Güter geeignet, welche durch ihre Eigenschaften eine kurzfristigen Lieferung innerhalb der genannten drei Tage Lieferzeit benötigen oder welche ein geringes Transportvolumen haben und deren Transport sich in einem aktiven Kühlfahrzeug nicht wirtschaftlich bewerkstelligen lässt.

Aktiv gekühlte Transporte werden nicht im Bereich der Kurier-, Express- und Paketdienstleister transportiert, da entsprechend ausgerüstete Fahrzeuge in diesen Logistiknetzwerken nicht vorhanden sind (Arnold et al. 2008). Im Gegensatz zur Food Supply Chain, in welcher durch steigenden Onlinevertrieb vermehrt in Standardnetzwerken Lebensmittel in Kühlverpackung an Endkunden versendet werden (Maurer 2014). Gerade der Transport von größeren Sendungsvolumina erfordert aktiv gekühlte Transporte, da – wie oben bereits geschildert – ein Transport in validierter Thermalverpackung unwirtschaftlich ist. Dabei ergibt sich die Unwirtschaftlichkeit aus Kosten für die validierte Thermalverpackung (100 bis 2000 € pro VE) und der reduzierten nutzbaren Fläche durch die Isolierung der Verpackung. Beispielsweise bietet die Thermalverpackung GTS 5420 von der Firma KoolTemp GTS ein für kühlpflichtige Ware nutzbares Volumen von 1200 L bei einem Gesamtvolumen von 4100 L (KoolTemp 2014).

Aus diesem Grund werden großvolumige Transporte sowie solche Transporte, welche keine Anforderung an kurze Lieferzeiten haben, in Frachtnetzwerken der Logistikdienstleister abgewickelt. Dabei sind aktiv gekühlte Transporte mittlerweile Standarddienstleistungen und keine Sonderdienstleistungen, womit die Transportdienstleister auf die wachsenden Marktbedürfnisse nach speziellen temperaturgeführten Transporten im Bereich von Teilladungen mit einem Volumen von einer bis zu 20 Paletten (Less Than Truckload – LTL) reagiert haben (Intranet der DP DHL, 2010).

Weiterhin werden natürlich auch temperaturgeführte Transporte für Großmengen angeboten (Full Truckload – FTL).

Das Volumen an transportierten Waren und Gütern liegt hier zu ca. 70 % im Ambient-Temperaturbereich von 15 bis 25 °C und zu 30 % im Chilled-Bereich von 2 bis 8 °C (DP DHL Supply Chain 2014).

Global agierende Logistikunternehmen besitzen dabei nur eine begrenzte Anzahl an aktiv gekühlten Transportfahrzeugen in ihrer Fahrzeugflotte. Daher wird zur Durchführung der Transporte, vor allem in der Pharma Supply Chain, auf entsprechende Transportkapazitäten von Subunternehmern zurückgegriffen.

Die auf Kühltransporte spezialisierten Subunternehmer setzen dabei LKW ein, welche mit Temperaturlaufzeichnungsgeräten ausgerüstet sind, um den gesetzlichen Vorgaben nachzukommen. Die Verteilung der Aufträge an die Subunternehmer erfolgt dabei koordiniert durch die primären Logistikdienstleister nach Bedarf. Herausforderung dabei ist, dass die transportierten Waren und Güter durch mehrmaliges Umladen in Umschlagzentren sowohl den Subunternehmer als auch das Fahrzeug wechseln können und dadurch ihre durchgängige Temperaturüberwachung erschwert wird. Eine für die Pharma Supply Chain nach den GMP- und GDP-Richtlinien geforderte Sicherstellung der Temperaturbereiche und durchgehende Dokumentation der Temperaturdaten ist hierdurch häufig mit hohem Aufwand und daraus resultierenden Kosten verbunden. Zudem sind die Unternehmen auf Bereitstellung und Weiterleitung der Temperaturdaten durch die Subunternehmer angewiesen, was dazu führen kann, dass die Informationen über den Temperaturverlauf und mögliche Beeinträchtigungen der Produktqualität erst mit Verzögerung zur Verfügung stehen und die Waren und Güter dann bereits weiterverarbeitet oder vom Endverbraucher genutzt worden sind. Auch hier steht die Pharma Supply Chain im Widerspruch zur Food Supply Chain, in der Temperaturprofile direkt ausgedruckt und ausgewertet werden.

Eine Temperaturüberwachung entlang der gesamten Pharma Supply Chain, welche eine Aussage über die Temperatur an jedem Punkt des transportierenden Fahrzeug zu jeder Zeit erlaubt, ist nach jetzigem Stand des Wissens nicht auf dem Markt verfügbar und möglich. Hierbei spielen zwei Faktoren eine wesentliche Rolle, zum einen wurden bestehende Systeme meist auf VE-Ebene validiert und eine Neuvalidierung bringt einen hohen Aufwand mit sich. Der zweite Punkt ist, dass es keine Studien gibt, auf deren Basis die Pharmahersteller die Überwachung von großen Ladungsvolumina mit einer festdefinierten Anzahl von Sensoren durchführen können.

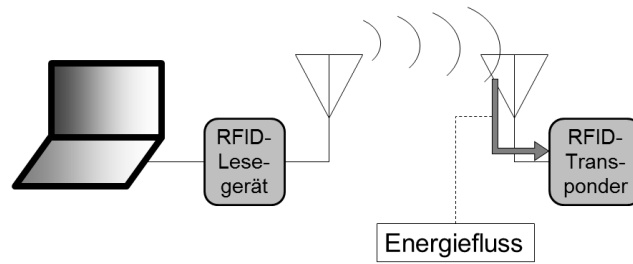
Einige der globalen Logistikunternehmen wie DHL, FedEx oder UPS haben eigene End-to-End-Temperaturüberwachungssysteme entwickelt mit dem Ziel, eine unabhängige, durchgehende Temperaturüberwachung ermöglichen zu können. Diese Systeme erlauben eine Temperaturüberwachung direkt am Produkt auf Paketebene. Beispiele für diese Systeme sind das FedEx Senseaware (Fa SenseAware, Memphis, USA), das UPS Temperature True und das DHL SmartSensor Temperature (SST) (Fa Infratab, Oxnard, USA). Beim SST handelt es sich um einen semi-passiven RFID-Transponder, welcher über einen Temperatursensor verfügt. Dieser wird mithilfe entsprechender RFID-Lesegeräte ausgelesen und die Temperaturdaten werden direkt über das Internet an eine zentrale Datenbank versendet. Der Nutzer kann die Temperaturdaten sofort über ein Webportal aus der Datenbank abrufen und benötigt hierfür keine weitere Software. Im folgenden werden die verfügbaren RFID-Systeme nochmals dargestellt.

3.3.2 RFID-Systeme

RFID-Systeme bestehen aus einem Transponder, einem Schreib- bzw. Lesegerät und einer Antenne zum Empfangen und Senden der Informationen. Die Transponder sind Datenträger mit Speicherkapazität, die über Funkwellen beschrieben oder gelesen werden können (Finkenzeller 2008).

In der Literatur werden Transponder in drei Arten unterschieden: zum einen passive Transponder, welche keine eigene Stromversorgung haben. Diese beziehen ihre benötigte Energie aus dem magnetischen oder elektromagnetischen Feld des Lesegeräts. Somit stellt das Lesegerät die gesamte Energie für die Übertragung der Daten zum Transponder und von diesem zurück zum Lesegerät bereit. Daher funktionieren passive Transponder nur, wenn sie sich im Feld des Lesegeräts befinden (Vogt 2002).

Passive RFID

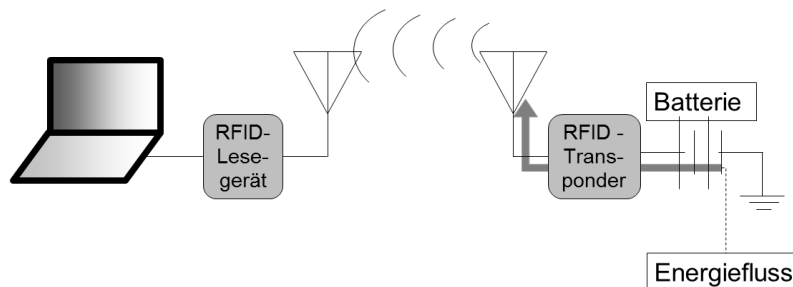


Aktivierung und Stromversorgung des Transponders durch das magnetische Feld des Lesegeräts

Abb. 9: Passives RFID-System (eigene Darstellung, vgl. ISO 18000-6c).

Dem gegenüber stehen die aktiven Transponder mit eigener Energieversorgung. Diese Energiequelle dient sowohl der Versorgung der auf dem Transponder aufbrachten integrierten Schaltkreise (IC: integrated circuits, MCU: microcontroller unit), wie z. B. Temperatursensoren, als auch der Versorgung des Transponders selbst.

Aktive RFID

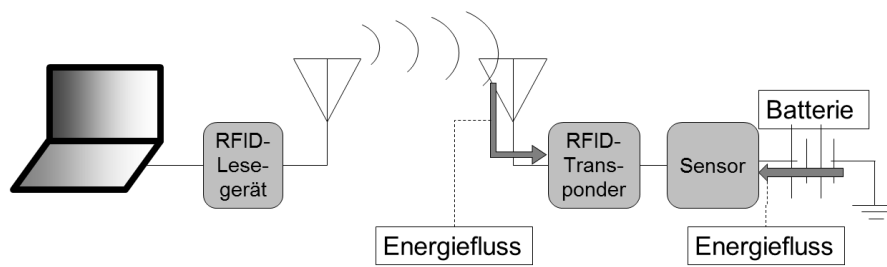


Aktive Stromversorgung des Transponders durch eigene Batterie

Abb. 10: Aktives RFID-System (eigene Darstellung, vgl. ISO 18000-6c).

Weiterhin wird in der Literatur auch von semi-passiven Datenloggern gesprochen. Diese sind eine Form der passiven Logger, welche sich wiederum dadurch unterscheiden, dass die semi-passiven Datenlogger über eine Batterie verfügen, welche jedoch ausschließlich für die Unterstützung der Sensorik oder des Datenspeichers zur Verfügung steht und nicht für die Energieversorgung des Transponders (Ni et.al. 2004).

Semi-passive RFID



Aktivierung und Stromversorgung des Transponders durch das magnetische Feld des Lesegeräts

Energieversorgung des Sensors durch eigene Batterie

Abb. 11: Semi-passives RFID-System (eigene Darstellung, vgl. ISO 18000-6c).

Dies ermöglicht dem Transponder, selbst ein schwaches Signal vom Lesegerät zu erkennen und zu verarbeiten, da keine Energie zur Versorgung der Sensorik abgezweigt werden muss. Jedoch ist auch dieser Transponder nicht aktiv in der Lage, selbständig ein Hochfrequenzsignal zum Senden der Daten zu generieren. Aus diesem Grund wird er in der Literatur oft alternativ als semi-aktiver Transponder bezeichnet (Abate et al. 2015, Finkenzeller 2008).

Ein weiteres Unterscheidungsmerkmal für RFID-Systeme besteht in der verwendeten Betriebsfrequenz. Es lassen sich drei Klassen von Betriebsfrequenzen unterscheiden. Low Frequency (LF)-Systeme arbeiten mit einer Betriebsfrequenz von 128 kHz, für High Frequency (HF)-Systeme ist eine Betriebsfrequenz von 13,56 MHz vorgesehen (Köster 2010).

Diese Frequenzen sind weltweit einheitlich. Bei den Ultra High Frequency (UHF)-Systemen liegt eine größere Diversifikation der verwendeten Frequenzen vor. So werden in Europa die Frequenzen im Bereich von 865 bis 869 MHz und in den amerikanischen und asiatischen Staaten solche bis hinauf zu 950 MHz verwendet. Darüber hinaus haben viele Einzelstaaten individuelle Frequenzuteilungen vorgenommen (Bioly und Klumpp 2012).

Je nach verwendeter Betriebsfrequenz ergeben sich für das RFID-System unterschiedliche Eigenschaften für Dämpfung, Reichweite und übertragene Energie. Die genutzten

Kopplungsverfahren unterscheiden sich in Abhängigkeit von der Entfernung vom Lesegerät.

Close-coupling-Systeme besitzen typischerweise eine Reichweite von ca. 1 cm. Hierbei handelt es sich um LF-Systeme, welche physikalisch meist magnetisch-induktiv gekoppelt werden. Dieses Kopplungsverfahren basiert auf dem Transformatorprinzip. Das Lesegerät mit seiner Antenne ist die Primärspule und der Transponder mit seinen Antennenwicklungen wirkt als Sekundärspule. Anzumerken ist hier, dass der Kopplungsfaktor sehr gering und der Wirkungsgrad im Vergleich zu einem „echten“ Transformator schlecht ist. Dennoch lässt sich bei *Close-coupling-Systemen* eine größere Energiemenge bereitstellen als bei anderen Verfahren. Diese RFID-Systeme werden oft in Bereichen eingesetzt, die hohe Sicherheitsanforderungen benötigen, jedoch keine großen Reichweiten erfordern, z. B. Chipkartensysteme mit Bezahlungsfunktionen oder elektrische Türschließanlagen (Finkenzeller 2002, ISO 10536).

Systeme mit einer typischen Reichweite von bis zu einem Meter werden als *Remote-coupling-Systeme* bezeichnet, sie arbeiten meist im HF-Bereich. Der überwiegende Teil dieser Systeme wird physikalisch magnetisch-induktiv gekoppelt, es gibt aber auch Systeme mit einer elektrisch-kapazitiven Kopplung. Etwa 90 % der verkauften RFID-Systeme sind *Remote-coupling-Systeme* (Finkenzeller 2008, Miri 2013). Bei Systemen, die eine Reichweite von über einem Meter besitzen, spricht man von *Long-range-Systemen*. Sie arbeiten ausschließlich im UHF-Frequenzbereich. Die physikalische Kopplung erfolgt bei diesen Systemen nach dem Backscatter-Verfahren (Miri 2013).

Das Backscatter-Verfahren nutzt den vom Radar bekannten Reflexionseffekt einer elektromagnetischen Welle, die auf einen metallischen Körper trifft, hier die Antenne des Transponders. Durch eine Änderung der Antennenimpedanz der Transponderantenne über eine Schottky-Diode lassen sich der Rückstrahlungsquerschnitt und damit die Reflexionseigenschaften ändern und zur Datenübertragung nutzen. Die nachfolgende Tabelle (*Tab.1*) zeigt die verschiedenen RFID-Systeme und die dabei verwendeten Kopplungsverfahren.

Tab. 1: Übersicht über RFID-Technologien (modifiziert nach Köster 2010)

| | Low Frequency (LF) | High Frequency (HF) | Ultra High Frequency (UHF) |
|------------------------------|---------------------|---|----------------------------|
| Reichweite* | ca. 1 cm bis 100 cm | bis 100 cm | bis 12 m |
| Frequenzen | 128 kHz | 13,56 MHz | 865–869 MHz, 950 MHz |
| Energieversorgung | magnetisch-induktiv | magnetisch-induktiv, elektrisch-kapazitiv | elektromagnetisch |
| Materialdurchdringung | hohe Durchdringung | mittlere Durchdringung | geringe Durchdringung |

* Die Reichweite steht in Abhängigkeit der Sendeleistung, Antenne, Antennenausrichtung und von Störquellen.

Diese RFID-Systeme werden für Tieridentifikation, Industrieautomaten und kontaktlose Chipkarten eingesetzt (ISO 45693 SmartLabels, ISO 14443 Proximity Coupling Cards).

Durch Kopplung der RFID-Transponder (Tags) mit anderen Mikrochips lassen sich viele vormals fragmentierte Bereiche, in denen Daten entlang der Supply Chain durch den Anbieter erfasst wurden, zu durchgängigen Auto-ID-Systemen zusammenfassen und Informationen direkt an den Gütern speichern, um so einen ganzheitlichen, jederzeit verfügbaren Informationsfluss zu erzeugen. Gerade im Bereich des Supply Chain Management und der Qualitätssicherung eröffnen sich hier Effizienzpotentiale. Für Logistikunternehmen besteht hier die Möglichkeit, als wichtiger Partner in der Supply Chain des Anbieters eine Lösung anzubieten, die eine vollständige Erfüllung der Anforderungen im Bereich der Temperaturüberwachung gewährleistet (Michael und McCathie 2005, Raab 2010). Dadurch kann das Logistikunternehmen den Wert seiner Transportdienstleistung für den Warenanbieter steigern und die Kundenbindung stärken. Dies kann einen entscheidenden Wettbewerbsvorteil gegenüber Mitbewerbern bedeuten.

Um eine durchgehende Temperaturüberwachung während des gesamten Transports zu gewährleisten, wird die Temperatur der Waren und Güter durchgehend von Loggern, den bereits angesprochenen Temperaturloggern, aufgezeichnet, diese werden in Pharma Supply Chains zur Sendung beigelegt.

Am Bestimmungsort wird der Temperaturlogger dann der Lieferung entnommen und die Daten werden ausgelesen. Ein Fehler, der in der PSC beobachtet wird ist, dass der

Temperaturlogger im Transportbehältnis nicht wahrgenommen und mit dem Transportbehältnis entsorgt wird, was zum Verlust der Daten führt.

Falls am Bestimmungsort keine Infrastruktur zum Auslesen der Temperaturdaten bereitsteht, muss ein Rückversand der Temperaturlogger erfolgen. Die Qualitätsverantwortlichen erhalten die benötigten Informationen mit Verzögerung, was wiederum zu Verzögerungen in der Supply Chain führen kann, da Ware beispielsweise bis zur Auswertung der Temperaturdaten nicht freigegeben werden kann. Das Auslesen der Temperaturdaten erfolgt in den meisten Fällen über eine proprietäre, herstellerspezifische optische, kabelgebundene oder kabellose Schnittstelle. Die Temperaturdaten werden über diese Schnittstelle zu einem Computer, meist PC, übertragen und dort in einer ebenfalls herstellerspezifischen Software aufbereitet und dargestellt. Die Auswertungssoftware ist meist zusätzlich vom Hersteller zu beziehen und führt zu Kosten zwischen 60 € und 1200 € abhängig von den zusätzlichen Funktionen der Anwendungen und der Lizenzmodelle (Träger 2009, GS1 Köln, Deutschland 2015). Dabei ist die Einführung der notwendigen Software zum Betrieb von RFID-Systemen mit ca. 44 % der größte Kostenfaktor für die Implementierung (Petzold und Gebert 2011, Business Textillogistik 2012).

„Der wohl größte Vorteil, den RFID mit der Einführung in den Unternehmensprozess bietet, sind Kosteneinsparungen, die durch optimierte Prozesse entstehen.“ (Petzold und Gebert 2011) In dieser Arbeit wird die Nutzung der RFID-Technologie zur Optimierung der Temperaturüberwachungsprozesse in der Pharma Supply Chain angestrebt. Als standardisierte und passive Funkschnittstelle lässt RFID sich nicht nur zu ihrem originären Zweck, der Identifikation von Objekten, einsetzen, sondern auch als Datenschnittstelle zur Übertragung von Informationen. Hierbei wirkt es sich vorteilhaft aus, dass es durch die immer größer werdende Verbreitung der RFID-Technologie und der Standardisierung, schneller zur Entwicklung preisgünstiger Komponenten für diese Systeme kommt. Dies zeigt die Entwicklung der Transponderkosten nach Definition und Verabschiedung der Spezifikationen für den EPC GEN 2 Standard, wie in folgender Abbildung verdeutlicht wird.

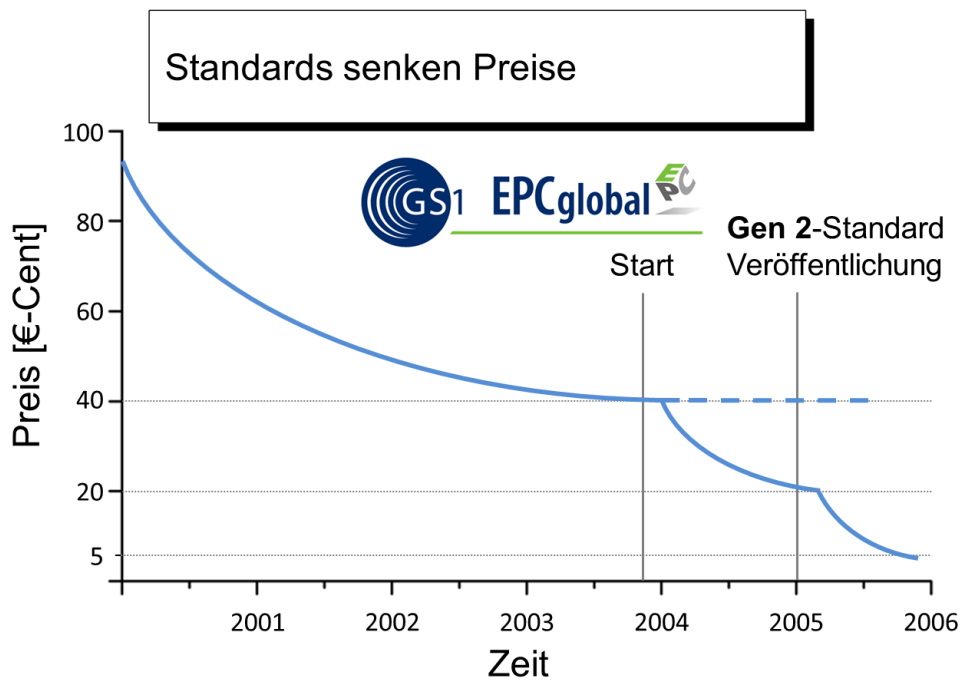


Abb. 12: Preisentwicklung der passiven UHF-Technik (modifiziert nach Kelm 2009).

Diese Entwicklung wird in zahlreichen Studien bestätigt (Kern et al. 2011, GS 2013, Irrenhauser 2014).

In Verbindung mit Temperatursensoren und Microcontrollern ist so der Aufbau von intelligenten Temperaturlöggern möglich, welche kontaktlos über RFID ausgelesen werden können. Dies kann im Gegensatz zu kabelgebundenen Technologien auch ohne das Öffnen der Verpackung durch diese hindurch erfolgen und damit also, ohne die Kühlung zu gefährden.

Dadurch wird ein ständiger Zugriff auf die Temperaturdaten mithilfe eines Lesegeräts im Verlauf der Supply Chain ermöglicht. Werden die Daten zusätzlich im Internet bereitgestellt, ist ein weltweiter Zugriff möglich und die Qualitätsverantwortlichen können schneller auf mögliche Risiken reagieren. Der Einsatz von RFID-Sensoren erhöht somit die Transparenz und Qualität durch die in annähernd in Echtzeit verfügbaren Daten im Vergleich zu konventionellen Systemen zur Temperaturüberwachung (Wannenwetsch 2014).

Dies ermöglicht ein lückenloses Monitoring entlang der gesamten Supply Chain, von dem alle Teilnehmer profitieren: Der Anbieter profitiert von der gesteigerten Transparenz und Qualität sowie von den durch die Standardisierung geringeren Kosten. Die Kontrollbehörde profitiert, da sie auf einen einzelnen Temperaturdatensatz zurückgreifen kann, statt einzelne Reports verschiedener supply Chain Teile zu erhalten, und letztendlich der

Verbraucher durch eine höhere Qualität der Waren und Güter (Arnold et al. 2008, McMeekin et al. 2008, Raab 2010). Für Logistikdienstleister bestehen somit der Anreiz und gleichzeitig die Anforderung, für seine Kunden nicht nur den Transport von temperaturempfindlichen Waren zu übernehmen, sondern auch ein entsprechendes Temperaturmonitoringsystem bereitzustellen, um den Zustand der transportierten Waren und Güter zu überwachen (Bonn 2007).

Diverse Studien haben sich mit der Nutzung von RFID zur Optimierung von Life Sciences Supply Chains befasst. Jedoch werden in diesen Arbeiten nur positive Effekte durch RFID auf den Warenfluss (Bonn 2007), RFID zur Optimierung der Lagerungswirtschaft (Wannenwetsch 2014) oder RFID zur Unterstützung der Tracking-Technologien zur Optimierung von Arbeitsprozessen (Eisenhauer et al. 2007) betrachtet. Es liegen aber keine Studien vor, welche die RFID bzw. RFID-gestützte Sensorik zur Optimierung der Temperaturüberwachung in der Pharma Supply Chain betrachten.

Studien, welche die Temperaturüberwachung von Kühlketten untersuchen, fokussieren sich im Wesentlichen auf die Betrachtung von Sensorik in temperaturgeführten Lebensmittel-Supply-Chains. Bei den temperaturgeführten Transporten liegt zudem eine Ausrichtung auf Frozen-Transporte bei bis unter -18 °C und auf Chilled-Transporte bei ca. $2\text{ bis }8\text{ °C}$ vor. Arbeiten, die sich mit der Überwachung von temperaturgeführten Transporten im Ambient-Temperaturbereich beschäftigen, liegen nicht vor.

Bisherige Studien und Arbeiten, die sich mit dem Thema Temperaturüberwachung bzw. dem Transport von temperaturempfindlichen Waren ($2\text{-}8\text{ °C}$) und Gütern befassen, lassen sich in drei wesentliche Bereiche einordnen.

Zum einen sind dies Arbeiten, die sich mit dem thermischen Verhalten im Inneren von Transportfahrzeugen und -behältnissen beschäftigen. Diese haben die technische Ausgestaltung der Kühltechnik sowie der Verteilung der gekühlten Luft in den Transportfahrzeugen und Ladungsträgern zum Untersuchungsgegenstand. So untersuchten Rodriguez-Bermejo und Mitarbeiter (2007) die Temperaturverteilung in einem Transportcontainer. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass externe Faktoren, wie z. B. Sonneneinstrahlung oder Umgebungstemperatur, Auswirkungen auf die Temperaturverteilung im Container haben. Zudem spielten auch interne Faktoren, wie die Regelung der Klimageräte und die Dauer der Betriebsphasen der Klimageräte, eine wichtige Rolle

(Rodriguez-Bermejo et al. 2007). Hierbei handelte es sich um aktiv gekühlte Transporte, welche für kühlpflichtige Waren genutzt werden. Moureh und Flick (2004) widmen sich in ihrer Arbeit „*Airflow pattern and temperature distribution in a typical refrigerated truck configuration loaded with pallets*“ der Strömung der gekühlten Luft in Transportfahrzeugen im Beladungszustand. Anhand eines Lastwagen-Modells im Maßstab 1:3,3 untersuchten sie die Strömungsverhältnisse in beladenem und unbeladenem Zustand sowie die daraus resultierende Temperaturverteilung im Laderaum. Die Untersuchung stützt sich zum einen auf die Ergebnisse aus dem Modellversuch und zum anderen auf numerische Berechnungen anhand eines Computermodells. Sie kommen zu dem Schluss, dass die Temperaturverteilung stark von der Art der Beladung abhängt. So führe ein zu geringer Palettenabstand zu verminderter Strömung im hinteren Bereich der Transportfläche und daher dort zu höheren Temperaturen. Dies kann durch eine entsprechende Beladung und durch Luftkanäle bei Kühltransporten verhindert werden.

Zum anderen sind es Arbeiten, die sich mit dem Einsatz von RFID-Systemen und RFID-Sensoren in der Lebensmittellogistik beschäftigen. Jedermann zeigt in seinen Arbeiten die Besonderheiten in der Lebensmittellogistik und die daraus resultierenden Herausforderungen wie z. B. die niedrige Datenrate von manchen RFID-Transpondern, die limitierte Lesereichweite oder fehlende Standardisierung der RFID-Schnittstellen mancher Hersteller (Jedermann und Lang 2007b, Jedermann et al. 2008), wobei seine Untersuchungen allesamt an aktiv gekühlten Transporten erfolgen und zumeist den Temperaturbereich der Frozen- und Chilled-Transporte abdecken.

So betrachtet er die Dämpfung der magnetischen und elektromagnetischen Felder durch den Feuchtegehalt der Waren und den Einfluss der Luftfeuchtigkeit in den Transportfahrzeugen auf die Leserate, welche durch dynamische Senderleistung beim Lesen bzw. Beschreiben der Transponder ausgeglichen werden können (Jedermann und Lang 2007). Weiterhin zeigt er Möglichkeiten für den RFID-Einsatz über die reine Identifikation von Waren hinaus.

Er skizziert, wie der Einfluss der Temperatur auf die Qualität der Ware eine Ausrichtung hin zu qualitätsorientiertem Transport und Lagerung bedingt und wie RFID-basierte Sensornetzwerke hier neue Potentiale eröffnen (Jedermann und Lang 2007). Dies wurde von Kreyenschmidt et.al. (2006) ebenfalls für die Food Supply Chain beschrieben. Diese Ergebnisse werden durch aktuelle Studien gestützt, in denen RFID als Lösung für ein durchgehendes und automatisiertes Qualitäts-Tracing im Bereich der Meat Supply Chain

genannt wird (Mack et al. 2014). Diese Studien skizzieren die Restriktionen, wie z. B. die Verhinderung der RFID-Auslesung durch Metalle oder Flüssigkeiten, aber auch die Möglichkeiten der RFID-Technologie und deren Nutzung als dynamischen Datenspeicher, was ein großer Mehrwert der Technologie ist und evtl. Mehrkosten im Vergleich zu Barcode-Labeln rechtfertigen kann.

Die dritte Gruppe sind Arbeiten, die sich mit den Auswirkungen der RFID-Technologie auf die Kostenstruktur der Supply Chain beschäftigen. Hier haben Ustundag und Tanyas (2009) in ihrer Arbeit „*The impacts of Radio Frequency Identification (RFID) technology on supply chain costs*“ Faktoren ermittelt, die Einfluss auf die Kosten haben. Weiterhin haben sie anhand von Simulationen die verschiedenen Abschnitte einer Modell-Supply-Chain simuliert und den Einfluss der RFID-Technologie auf die Kosten analysiert. Ergebnis ihrer Arbeit ist, dass der Einsatz der RFID-Technologie zu Kosteneinsparungen in der Supply Chain führe, auch wenn diese für die einzelnen Abschnitte unterschiedlich hoch seien (Ustundag und Tanyas 2009). Zu einem ähnlichen Resultat kommt auch das Projekt Smart.NRW, welches an der RWTH Aachen die Echtzeitfähigkeit von Supply Chains durch RFID untersuchte (Smart.NRW 2013, LOG2037). Diese Kosteneinsparungen werden unter anderem durch die Möglichkeit der Automatisierung von Abläufen durch RFID und durch Zeiteinsparungen beim Auslesen von Labeln erreicht, da kein optischer Kontakt zwischen Lesegerät und Label notwendig ist. Ein weiterer nicht zu vernachlässigender Punkt sind die Möglichkeiten und Herausforderungen der Speicherung und Analyse der Daten. Sensor- und Loggerdaten können auch zur Optimierung der Prozesse und Abläufe in Big-Data-Szenarien genutzt werden. Unter Big Data wird die Verarbeitung sehr großer Datenmengen in Echtzeit verstanden (Gaddatsch 2012).

Dabei sind diese Daten wichtige Informationsquellen aus der laufenden Operative und müssen in der Auslegung der Big-Data-Prozesse in neuen Systemen in Betracht gezogen werden, um als Basis der Optimierung und Auslegung der Supply Chain genutzt werden zu können (Gaddatsch 2012). Ein wesentliches Element dieser Daten sind die Temperaturmessdaten. Im folgenden werden die Grundlagen der Temperaturmessung erläutert.

3.3.3 Grundlagen der Temperaturmessung

Wärme ist die Energie, die zwischen zwei thermodynamischen Systemen aufgrund von Temperaturunterschieden übertragen wird. Beide Systeme ändern dabei ihren Zustand.

Wärme fließt stets vom Ort hoher Temperatur zum Ort tiefer Temperatur. Der Wärmetransport kann durch Wärmeleitung, Wärmestrahlung oder ein strömendes Medium erfolgen. In vielen Fällen steigt dabei die tiefere und verringert sich die höhere der beiden Temperaturen (Einstein 1905, Reif 1987).

Die Temperatur hingegen ist eine physikalische Messgröße, sie beschreibt den Zustand eines Stoffes und spielt eine wesentliche Rolle in der Thermodynamik. Maxwell definiert die Temperatur als Maß für die durchschnittliche Bewegungsenergie der Moleküle in einem Stoff (Maxwell und Neeson 1878).

Dabei steht der Zusammenhang zwischen Temperatur und Wärmeinhalt eines Körpers, wie in (3.1) dargestellt, in Abhängigkeit von der Stoffart, also der stoffspezifischen Wärmekapazität c , und der Masse m :

$$\Delta E = m \cdot c \cdot \Delta T$$

ΔE = Änderung der Wärmeenergie, m = Masse, c = spezifische Wärmekapazität, ΔT = Temperaturänderung

(3.1)

Die Temperatur gilt es also zu messen, um Auskunft über den thermischen Zustand eines Systems zu erhalten. Die Geschwindigkeit der Moleküle lässt sich in der Praxis jedoch nur schwer ermitteln.

Zur genauen Temperaturmessung bedarf es einer objektiven und reproduzierbaren Messung und damit eines speziellen Messgeräts, des Thermometers.

Temperaturmessverfahren und Thermometer werden in berührende und nicht berührende Messverfahren bzw. Thermometer unterteilt (Bernhard 2004).

Die Temperaturmessung kann dabei auf mechanische (Ausdehnung, Schwingung) bzw. elektrische Prinzipien beruhen.

Mechanisch:

- Flüssigkeitsthermometer
- Bimetallthermometer
- Gasdruckthermometer
- Schwingquarze

Elektrisch:

- Widerstandsthermometer:
 - Metalle
 - Halbleiter
 - Thermoelemente.

Berührungslose Thermometer nutzen thermische Verfahren, also das Prinzip der Strahlung oder Thermographie zur Messung der Temperatur (Antoni et al. 2000).

Hier sind insbesondere die Infrarot Thermometer zu nennen.

Infrarot Widerstandsthermometer:

- Halbleiter
- photo-elektrische Detektoren

Infrarot Thermometer sind in der Food Supply Chain weit verbreitet und werden wegen ihrer einfachen und flexiblen Anwendbarkeit vor allem bei der Prüfung im Wareneingang und an Prüfpunkten eingesetzt (Raab et. al. 2010, Brunnhuber 2002).

In der PSC werden Infrarot Thermometer nicht eingesetzt u.A. können hier die Störeinflüsse durch die reflektierende Aluminium Produktumverpackungen und die selbst bei hochwertigen Geräten für die PSC zu hohe Toleranz von $\pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ als Begründung genannt werden (Henke et. al. 2004, Fa Dostmann, Wertheim, Deutschland).

Zur exakten Messung der Temperatur ist es entscheidend, dass die Temperatur des Thermometers mit der Temperatur des zu messenden Körpers ins thermodynamische Gleichgewicht steht (Bonfig 1995). Dies geht auf den nullten Hauptsatz der Thermodynamik zurück. Dieser besagt, dass zwei Systeme, wenn sie sich im thermischen Gleichgewicht zu einem dritten System befinden und untereinander ebenfalls im thermischen Gleichgewicht vorliegen, dieselbe Temperatur haben müssen (Nickel 1995). Die ersten verwendeten Thermometer waren Flüssigkeitsthermometer. Sie nutzen den Effekt, dass sich Stoffe, wie z. B. Flüssigkeiten, bei der Zufuhr von Wärme ausdehnen. Weltweit werden Temperaturen zumeist in Celsius und Kelvin gemessen, Für wissenschaftliche und industrielle Temperaturmessungen leitet man die sogenannte Internationale Temperaturskala (ITS) ab.

Dies geschah erstmals 1927 mit der ITS-27. Aktuell ist die Internationale Temperaturskala von 1990 (ITS-90) gültig. Sie wird empirisch ermittelt und stimmt so weit wie möglich mit der thermodynamischen Temperaturskala überein. Ihre Definition beruht auf 16 Fixpunkten und mathematischen Beziehungen zwischen zwei Fixpunkten. Der bedeutendste Fixpunkt ist der Tripelpunkt des Wassers bei 273,16 K (Antoni et al. 2000). In den letzten Jahren hat es eine stetige Verbesserung von thermometrischer Peripherie gegeben. Diese sind neben konventionellen Thermometern die in Kapitel 2 erläuterten Temperatur-Datenlogger, RFID-Transponder mit Temperatursensoren sowie Wireless Sensor Networks. Die technischen Spezifikationen und Einsatzgebiete sind dabei in den europäischen DIN EN 12830, 13485 und 13486 näher spezifiziert (Raab 2011). In der Pharma Supply Chain werden zur Messung der Temperatur, analog zu den in Kapitel 1 beschriebenen Schritten der Pharma Supply Chain, unterschiedliche Temperaturüberwachungssysteme eingesetzt. Diese sind in Tab.2 abgebildet:

Tab. 2: Temperaturüberwachungssysteme in der PSC (eigene Darstellung, vgl. Raab 2010).

| Pharma Supply Chain | | Methode zur Messung der Temperatur | | | |
|-----------------------|------------------|------------------------------------|------------------------------|------------------------|-----------------------------|
| Beteiligte Instanz | Prozessschritt | Raum-thermometer | Kontakt/Infrarot Thermometer | Temperatur-Datenlogger | RFID Temperatur-Datenlogger |
| Hersteller | Produktion | + | - | - | - |
| | Verpackung | + | - | + | + |
| Logistikdienstleister | Beladung | - | - | + | + |
| | Transport | + | - | + | + |
| | Lagerung | + | - | + | + |
| | Kommissionierung | + | - | + | + |
| | Transport | + | - | + | + |
| Zoll | Zollabwicklung | + | + | + | + |
| Großhändler | Lagerung | + | - | + | + |
| | Kommissionierung | + | - | + | + |
| Logistikdienstleister | Transport | + | - | + | + |
| POS | Vertrieb | + | - | - | - |

+ = Verfügbar und in Anwendung

- = Nicht Verfügbar und in Anwendung

Dabei ist zu erkennen, dass in der Pharma Supply Chain im Vergleich zur Fleischverarbeitenden Supply Chain, in der auch Kontakt-, Infrarotthermometer und TTIs genutzt werden (Raab 2011), nur Temperaturüberwachungssysteme, welche eine Dokumentation des historischen Temperaturverlaufs erlauben, eingesetzt werden. Dies ergibt sich aus den Richtlinien der EU-GDP (2013/C 343/01).

Für eine präzise und lückenlose Temperaturüberwachung sollten möglichst viele Sensoren eingesetzt werden. Dies hat jedoch das Resultat, dass Temperaturüberwachung unwirtschaftlich wird. Zur Lösung dieser Herausforderung werden mathematische Ansätze, wie Interpolationsverfahren, herangezogen. Im folgenden werden Interpolationsverfahren und ihre Eignung zur Bestimmung der kleinstmöglichen Anzahl an Sensoren zur Temperaturüberwachung in Standardtransportbehältnissen detailliert untersucht.

3.3.4 Interpolationsverfahren

Um aus einer Stichprobe, die aus gemessenen raumbezogenen Punktdaten besteht, Rückschlüsse auf unerprobte Positionen zu ermöglichen, müssen diese aus den bekannten Datenpunkten räumlich interpoliert werden. Räumliche Interpolation bezeichnet die Schätzung bzw. Näherung von Daten zwischen bekannten Datenpunkten. Dies wird auch als „vom Punkt in die Fläche gehen“ bezeichnet.

Alle Interpolationsverfahren basieren auf der Annahme, dass die Eigenschaften zweier Datenpunkte stärker zusammenhängen bzw. ähnlicher sind, je geringer ihr räumlicher Abstand zueinander ist (de Lange 2013, Kofler 1996).

In diesem Zusammenhang spricht man von der räumlichen Korrelation. Alle Interpolationsverfahren lassen sich anhand bestimmter Merkmale und Eigenschaften klassifizieren. Mithilfe dieser Merkmale und Eigenschaften kann dann ein für die Fragestellung passendes Interpolationsverfahren ausgewählt werden, um so die bestmöglichen Interpolationsergebnisse zu erzielen. Ein Unterscheidungsmerkmal ist, wie das Interpolationsverfahren mit den Originaldaten verfährt.

Exakte Interpolationsmethoden reproduzieren die exakten Werte für die verwendeten Originaldaten. Die interpolierte Funktion verläuft, wie in *Abb. 13* gezeigt, durch die zuvor gemessenen Originaldaten.

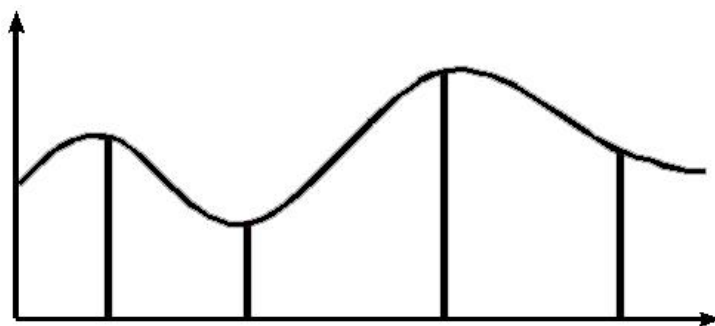


Abb. 13: Skizze einer exakten Interpolation(Kofler 1996).

Bei approximierten Interpolationsverfahren werden neben den die zur Interpolation verwendeten Originaldaten auch Annäherungswerte (approximierte Werte) durch das Interpolationsverfahren zurückgeliefert. Dies bedeutet, dass die gemessenen Punktdaten ungleich der approximierten Daten in den Messpunkten sind. Die interpolierte Funktion verläuft hier nicht durch die gemessenen Originaldaten, wie *Abb. 14* verdeutlicht.

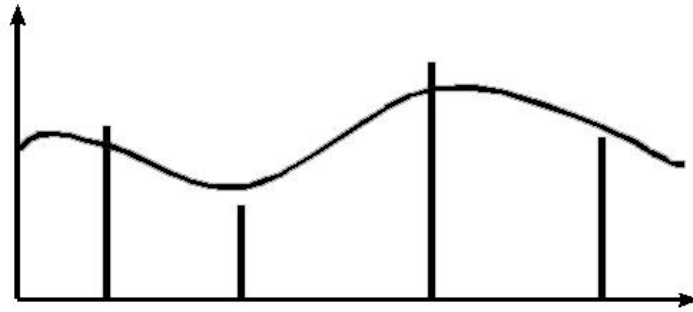


Abb. 14: Skizze einer approximierten Interpolation (Kofler 1996)

Ein weiteres Unterscheidungsmerkmal ist die Trennung in lokale und globale Interpolationsmethoden. Lokale Interpolationsmethoden verwenden nur eine Teilmenge der gemessenen Punktdaten zur Interpolation eines Datenpunktes. Bei globalen Methoden hingegen werden alle zuvor gemessenen Datenpunkte für die Interpolation eines Datenpunktes herangezogen.

In der Art und Weise, wie die Interpolationsverfahren die räumlichen Abstandsinformationen verarbeiten, lassen sich zwei Gruppen unterscheiden. So arbeiten deterministische Interpolationsverfahren mit einer festgelegten Funktion und liefern als Ergebnis immer den gleichen eindeutigen Wert. Sie zeichnen sich durch eine meist einfache Berechnung aus und benötigen je nach Verfahren nur wenige Arbeitsschritte. Dadurch können Berechnungen schnell und effizient durchgeführt werden. Dies ist gerade bei großen Datenmengen von Vorteil. Der Nachteil von deterministischen Interpolationsverfahren besteht darin, dass der räumliche Zusammenhang unabhängig vom realen Problem als z. B. lineare Funktion modelliert und angenommen wird, denn deterministische Interpolationsverfahren haben keine Information über die Eigenschaften der zu interpolierenden Daten. Weiterhin besteht die einzige Möglichkeit, das Interpolationsergebnis zu validieren, in der Anwendung der sogenannten Jackknife-Methode, also dem Vergleich der interpolierten Daten mit nicht interpolierten Originaldaten (Efron 1980).

Die zweite Gruppe bilden die stochastischen bzw. statistischen Interpolationsverfahren. Sie nutzen die statistischen Eigenschaften, welche in der räumlichen Struktur der gemess-

senen Punktdaten liegen, um ein statistisches Modell zu erzeugen. Da es sich hierbei um statistische Verfahren handelt, wird hier auch von einer Schätzung der Werte an unerprobten Stellen gesprochen.

Die Schätzwerte werden als eine der vielen möglichen Realisationen einer Verteilungsfunktion (Variogramm) gesehen. Das Variogramm wird auf Basis der gemessenen Punktdaten erzeugt. Die Interpolation bzw. Schätzung wird dann unter Verwendung des Variogramms durchgeführt. Insgesamt ist der Aufwand zur Berechnung von statistischen Interpolationsverfahren höher, insbesondere bei einer großen Anzahl von Originaldaten. Jedoch besteht bei den statistischen Interpolationsverfahren die Möglichkeit, die Qualität der Schätzung mittels Wahrscheinlichkeits- bzw. Ungenauigkeitsrechnung zu validieren.

Im Folgenden wird eine Auswahl an gängigen Interpolationsverfahren kurz dargestellt und entsprechend den oben genannten Merkmalen klassifiziert. Als zentrales Merkmal wird hier in deterministische und statistische Interpolationsverfahren unterschieden.

3.3.4.1 Deterministische Interpolationsverfahren

Inverse Distance Weighting (IDW):

Beim Inverse-Distance-Weighting-Verfahren wird der Wert an einem unerprobten Ort durch ein gewichtetes Mittel der benachbarten, bekannten Datenpunkte interpoliert. Dabei sind die Gewichte, die zum Interpolieren verwendet werden, proportional zum inversen Abstand des bekannten Messwertes zum neuen unerprobten Ort. Durch den inversen Abstand wird die zuvor schon beschriebene Annahme eingebracht, dass die Korrelation der Datenpunkte mit steigendem Abstand zueinander abnimmt (Revesz 2010).

Der interpolierte Wert \hat{z} am unerprobten Ort x_0 ergibt sich aus dem in (3.2) dargestellten Zusammenhang.

$$\hat{z}(x_0) = \frac{\sum_{i=1}^n \frac{z(x_i)}{d_{ij}^r}}{\sum_{i=1}^n \frac{1}{d_{ij}^r}} = \sum_{i=1}^n z(x_i) \frac{d_{ij}^{-r}}{\sum_{i=1}^n d_{ij}^{-r}}$$

\hat{z} = interpolierter Wert, x_0 = unerprobter Ort, x_i = bekannte Werte, $z(x_i)$ = Werte der i benachbarten und bekannten Datenpunkte, d_{ij} = Entfernung des Datenpunkts zum unerprobten Ort, r = Gewichtung

(3.2)

Hierbei sind $z(x_i)$ die Werte der i benachbarten und bekannten Datenpunkte x_i . Die Entfernung des jeweiligen bekannten Datenpunktes x_i zum unerprobten Ort x_0 wird durch d_{ij} ausgedrückt. Der Exponent r gibt die Gewichtung an. Es handelt sich hierbei meist um einen empirischen Wert bzw. Erfahrungswert.

Die Entfernung d_{ij} lässt sich z. B. über die euklidische Distanz gemäß folgendem Zusammenhang bestimmen:

$$d_{ij} = \sqrt{(x_i - x_j)^2 + (y_i - y_j)^2}$$

d_{ij} = Entfernung des Datenpunkts zum unerprobten Ort

(3.3)

Die Vorteile des Inverse-Distance-Weighting-Verfahrens liegen in seiner einfachen Berechnungsvorschrift, weiterhin wird die Distanz der Datenpunkte in der Berechnung beachtet und als Ergebnis wird ein stetiger Werteverlauf erzeugt. Es handelt sich um ein exaktes, lokales und deterministisches Interpolationsverfahren.

Nachteilig ist, dass es bei großen Abständen der Messpunkte und nur wenigen Messdaten zu Artefakten bei der Berechnung kommen kann. Zudem ist die Güte der Interpolation auch von dem verwendeten Exponent r und der maximalen gewünschten Distanz d abhängig.

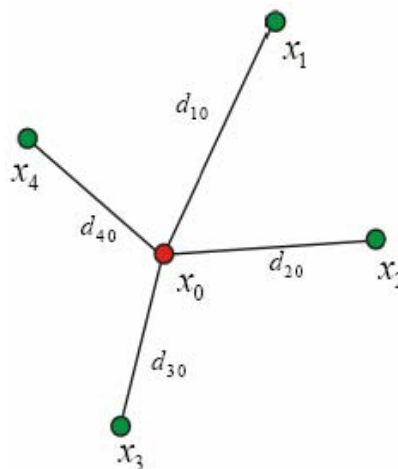


Abb. 15: Inverse Distance Weighting (Hebeler 2010).

Interpolation mittels Voronoi-Diagramms (Thiessen-Polygon):

Die Interpolation mittels des Voronoi-Diagramms (Klein 2005) ist eine „nearest neighbours“-Interpolation. Hierbei wird einem unerprobten Punkt einfach der Wert des nächstgelegenen Messpunktes zugeordnet (Joswig und Theobald 2008). Um den Einfluss eines Messpunktes auf den zu interpolierenden Punkt zu messen, kann, wie schon beim IDW-Verfahren, (3.3) verwendet werden, welche dem euklidischen Abstand entspricht. Um das Voronoi-Diagramm zu erhalten, wird der Raum zunächst in zwei offene Halbebenen gemäß (3.4) und (3.5) zerlegt.

$$D(p, q) = \{x \in \mathfrak{R}^2; d_{ij1} < d_{ij2}\}$$

$D(p, q)$ = Menge an Punkten, die näher am Messpunkt p liegen, \mathfrak{R}^2 = alle Punkte des Interpolationsraums, d_{ij1} = Abstand vom interpolierenden Punkt x zum Messpunkt p , d_{ij2} = Abstand vom interpolierenden Punkt x zum Messpunkt q

(3.4)

$$D(q, p) = \{x \in \mathfrak{R}^2; d_{ij1} > d_{ij2}\}$$

$D(q, p)$ = Menge an Punkten, die näher am Messpunkt q liegen, \mathfrak{R}^2 = alle Punkte des Interpolationsraums, d_{ij1} = Abstand vom interpolierenden Punkt x zum Messpunkt p , d_{ij2} = Abstand vom interpolierenden Punkt x zum Messpunkt q

(3.5)

Hierbei ist $D(p, q)$ die Menge an Punkten, die näher am Messpunkt p liegen, und $D(q, p)$ die Menge an Punkten, die näher am Messpunkt q liegen. Die Zuordnung erfolgt anhand des Abstands d_{ij1} des zu interpolierenden Punktes x zum Messpunkt p bzw. des Abstands d_{ij2} zum Messpunkt q . Die Menge S der Punkte, die am nächsten am Messpunkt p liegen, wird als Voronoi-Region $VR(p, S)$ bezeichnet. Sie enthält die mit dem Wert des Punktes p interpolierten Daten. Sie wird nach folgender (3.6) gewonnen:

$$VR(p, S) = \bigcap_{q \in S \setminus \{p\}} D(p, q)$$

$D(p, q)$ = Menge an Punkten, die näher am Messpunkt p liegen, $D(q, p)$ = Menge an Punkten, die näher am Messpunkt q liegen, $VR(p, S)$ = Voronoi-Region

(3.6)

Das Voronoi-Diagramm selbst besteht aus den interpolierten Punkten, die nicht eindeutig einem Messpunkt zugeordnet werden können und somit die Grenzen der Voronoi-Regionen bilden. Das Voronoi-Diagramm erhält man durch Entfernen aller Voronoi-Regionen, wie in (3.7)(3.6) beschrieben.

$$V(S) = \mathbb{R}^2 \setminus \text{VR}(p, S)$$

$V(S)$ = Voronoi-Diagramm, \mathbb{R}^2 = alle Punkte des Interpolationsraums, $\text{VR}(p, S)$ = Voronoi-Region

(3.7)

In *Abb. 16* ist exemplarisch ein Voronoi-Diagramm für elf Messpunkte dargestellt.

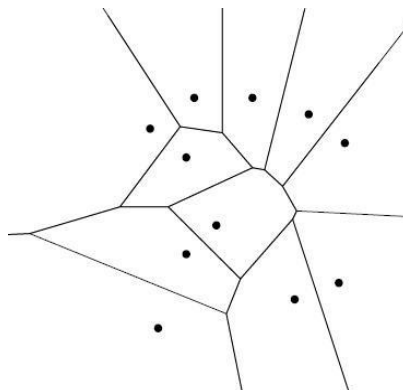


Abb. 16: Voronoi-Diagramm mit elf Punkten (Klein 2005).

Beim Interpolieren mit Voronoi-Diagrammen handelt es sich um ein exaktes, lokales und deterministisches Verfahren. Besonders gut ist es für nominale Daten geeignet. Die Vorteile dieses Interpolationsverfahrens liegen in seiner einfachen Anwendung und Berechnungsvorschrift. So ist es auch für große Datenmengen gut geeignet.

Nachteilig ist die feste und statische Zuordnung zum nächsten Messpunkt; Informationen über die Änderung der räumlichen Eigenschaften der Messpunkte werden nicht betrachtet. Dies führt zu harten Übergängen an den Kanten der Voronoi-Regionen. Zudem wird die Fläche der einzelnen Voronoi-Regionen bei nur wenigen und/oder heterogen verteilten Messpunkten unverhältnismäßig groß. Dies kann zu Problemen bei der Qualität der Interpolation führen.

Interpolation mit Splines:

Bei der Interpolation mit Splines handelt es sich um ein Verfahren, bei dem die Messpunkte über eine Splinefunktion verbunden werden. Ziel ist die Erzeugung einer Oberfläche mit minimaler Krümmung. Die Splinefunktion setzt sich aus $n-1$ Polynomen für n Messpunkte zusammen. Je nach Ordnung der verwendeten Polynome spricht man von linearen, quadratischen oder kubischen Splines (Klein 2005). Es sind auch Polynome höherer Ordnung möglich. Hier besteht jedoch die Gefahr, dass diese ab einer gewissen Ordnung instabil werden. In der Praxis werden häufig kubische Splines verwendet (Hanke-Bourgeois 2009). Die kubische Spline-Interpolation erzeugt für die n vorgegebenen Messpunkte $n-1$ Polynome, die die 3. Ordnung besitzen. An den Messpunkten sind sie zweimal stetig differenzierbar. Dies gewährleistet einen sprungfreien Übergang zwischen den Polynomen. Kubische Splines werden nach (3.8) mit den Koeffizienten a , b , c und d gebildet.

$$y(x) = ax^3 + bx^2 + cx + d$$

$y(x)$ = Kubische Splinefunktion, x = Messpunkte, a bis d = Koeffizienten

(3.8)

Bei der Spline-Interpolation handelt es sich um eine exakte, lokale und deterministische Interpolationsmethode. Die interpolierten Werte bilden eine stetige Wertoberfläche. Zudem ist das Verfahren relativ einfach in der Anwendung. Nachteilig ist, dass zur Errechnung der Koeffizienten bei kubischen Splines eine große Anzahl an Messwerten benötigt wird, um einen Punkt zu interpolieren.

3.3.4.2 Statistische Interpolationsverfahren

Die Mehrheit der statistischen Interpolationsverfahren basiert auf dem Kriging-Verfahren oder sie sind Abwandlungen hiervon für Spezialfälle. Aus diesem Grund werden hier nur die Grundlagen der statistischen Interpolation und das Kriging-Verfahren selbst beschrieben.

Kriging-Verfahren:

Das Kriging-Verfahren ist ein Interpolationsverfahren, welches seine Ursprünge in der Geostatistik hat. Entwickelt wurde es 1951 vom Geologen und Geostatistiker Daniel G. Krige in Südafrika (Krige 1951, Wu 1986).

Es wird in der Geologie genutzt, um auf Basis von Messdaten Aussagen über die Lagerstätten von Mineralien zu machen. Diese Messdaten werden aus zeitlichen und Kostengründen oft nur punktuell und nicht flächig erhoben. Das Kriging-Verfahren ermöglicht die Interpolation von Werten an Orten, für die keine Messwerte vorliegen. Im eigentlichen Sinne handelt es sich beim Kriging eher um ein Schätzverfahren, welches einen Zufallsprozess $Z(u)$ beschreibt, als um ein Interpolationsverfahren (Wu 1986, Fischer und Getis 2010).

Statistische Schätzverfahren beruhen auf einem statistischen Modell, welches die Eigenschaften des zu schätzenden Zufallsprozesses beschreibt. Das statistische Modell wird regulär aus einer Vielzahl von Wiederholungen des Zufallsvorgangs gewonnen und anschließend werden die Ergebnisse der Messung angepasst. Bei der Messung der Temperatur zu einem bestimmten Zeitpunkt oder bei einer Probebohrung an einer Lagerstätte ist eine Wiederholung jedoch nicht möglich.

Stattdessen nutzt das Kriging-Verfahren statistische Aussagen über die räumliche Struktur der gemessenen Punktdaten. Dies wird in der Geostatistik Variographie genannt. Dabei handelt es sich um ein statistisches Modell, welches die räumlichen Eigenschaften der gemessenen Punktdaten enthält. Ein solches statistisches Modell wird als Variogramm bezeichnet. Es stellt die mittlere Varianz zweier Werte in Abhängigkeit ihres Abstands graphisch dar und ihm liegt die Annahme zugrunde, dass Stationarität vorliegt. Stationarität bedeutet, dass die Varianz verschiedener Wertpaare unabhängig von ihrer absoluten Position im Raum ist. Die Annahme ist in der Realität jedoch meist nicht erfüllt (Wackernagel 1998).

Dieser Umstand kann umgangen werden, indem man den räumlichen Zusammenhang mithilfe eines Intrinsischen Statistischen Modells (ISM) beschreibt.

Voraussetzung für das Vorliegen eines ISM ist die Erfüllung der intrinsischen Hypothese. Diese Hypothese stellt geringere Anforderungen an die statistischen Eigenschaften der Messdaten als die strenge und schwache Stationarität.

So müssen folgende Voraussetzungen erfüllt werden:

- Über das gesamte erprobte Gebiet D muss der Erwartungswert des Zufallsprozesses konstant sein.

$$E[Z(u)] = m \text{ für alle } u \in D$$

$E[Z(u)]$ = Erwartungswert des Zufallsprozesses, D = erprobter Raum

(3.9)

- Weiterhin muss der Erwartungswert der Differenz von $Z(u+h)$ und $Z(u)$ null sein.

$$E[Z(u) - Z(u+h)] = 0 \text{ für alle } u \in D$$

$E[Z(u) - Z(u+h)]$ = Differenz Erwartungswert zweier Zufallsprozesse mit Abstand h , D = erprobter Raum

(3.10)

Die (Semi-)Varianz des Inkrements $(Z(u) - Z(u+h))$ zwischen zwei Punkten hängt dabei vom Abstand h und nicht vom Ort der Punkte ab.

$$2\gamma(Z(u), Z(u+h)) = 2\gamma(h)$$

$2\gamma(Z(u), Z(u+h))$ = Semi-Varianz des Inkrements, $2\gamma(h)$ = Semi-Varianz des Abstands h

(3.11)

Dabei gilt für das Variogramm der in (3.12) beschriebene Zusammenhang (Röttig 1997).

$$2\gamma(Z(u), Z(u+h)) = \text{Var}(Z(u) - Z(u+h))$$

$2\gamma(Z(u), Z(u+h))$ = Semi-Varianz des Inkrements, $\text{Var}(Z(u) - Z(u+h))$ = Variogramm des Inkrements

(3.12)

Zu beachten ist, dass die Begriffe Semi-Variogramm und Variogramm oft synonym verwendet werden. Jedoch entspricht das Semi-Variogramm dem Ausdruck $\gamma(h)$ und das Variogramm $2\gamma(h)$ (Kaluzny et al. 1998). Im Rahmen dieser Arbeit wird der Begriff Variogramm für die Funktion $\gamma(h)$ verwendet.

Um das Variogramm für ein erprobtes Gebiet D zu erhalten, wird zunächst die Varianz für alle Wertepaare nach (3.13) bestimmt.

$$\gamma = \frac{(Z(u) - Z(u+h))^2}{2}$$

γ = Varianz der Wertpaare

(3.13)

Bei einer dreidimensionalen Betrachtung ergibt sich die Distanz h zwischen zwei Messpunkten aus dem euklidischen Abstand nach (3.14):

$$h = \|u_i - u_{i+h}\| = \sqrt{(u_{i,1} - u_{i+h,1})^2 + (u_{i,2} - u_{i+h,2})^2 + (u_{i,3} - u_{i+h,3})^2}$$

h = Distanz zweier Messpunkte bei dreidimensionaler Betrachtung

(3.14)

Nun lässt sich die Varianz in Abhängigkeit des Abstands in ein Diagramm einzeichnen, jedoch ist mit der daraus resultierenden Variogrammwolke keine konkrete Aussage zum räumlichen Zusammenhang möglich.

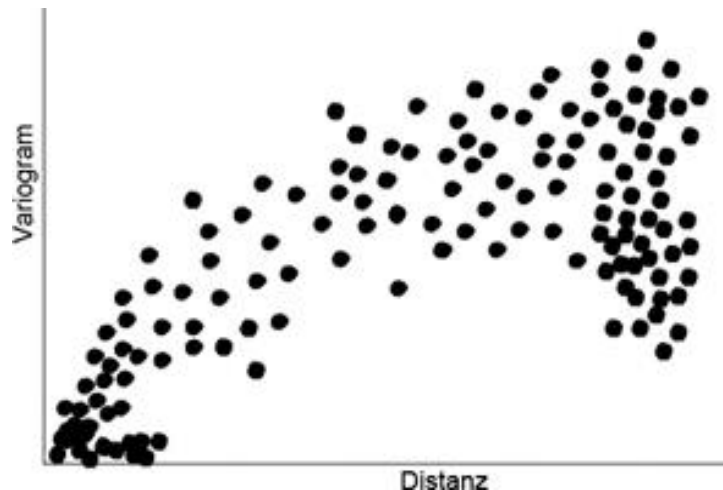


Abb. 17: Beispiel einer Variogrammwolke (GITTA 2011).

Zu diesem Zweck erfolgt die Schätzung eines experimentellen Variogramms auf Basis einer Stichprobe nach dem in (3.15) gezeigten Ansatz (Kaluzny et al. 1998):

$$\gamma(h) = \frac{1}{2N(h)} \sum_{i=1}^{N(h)} (Z(u_i) - Z(u_{i+h}))^2$$

$\gamma(h)$ = (Semi-)Varianz, $N(h)$ = Anzahl der Wertepaare mit dem Abstand h , h = Abstandsvektor, $Z(u_i)$ = Messwert an der Stelle u_i

(3.15)

Als Ergebnis erhält man nun ein Variogramm, welches diskrete Punkte enthält. Um das Variogramm für die Interpolation mit dem Kriging-Verfahren nutzen zu können, ist ein kontinuierlicher Verlauf der Variogrammfunktion nötig. So wird mittels des experimentellen Variogramms das theoretische Variogramm approximiert, welches den Verlauf des experimentellen Variogramms möglichst genau beschreiben sollte.

Zur Approximation kommt nur eine geringe Anzahl von positiv definierten Funktionen in Frage. Die „richtige“ Variogrammfunktion muss hier auf Basis von Erfahrung und einem Vergleich der Ergebnisse gewählt werden.

Nach der Auswahl einer Variogrammfunktion wird diese durch eine Least-Square-Optimierung (Methode der kleinsten Quadrate) an den Verlauf der experimentellen Variogrammfunktion angenähert. Im Folgenden sind drei gängige Variogrammfunktionen dargestellt.

Exponentielle Variogrammfunktion:

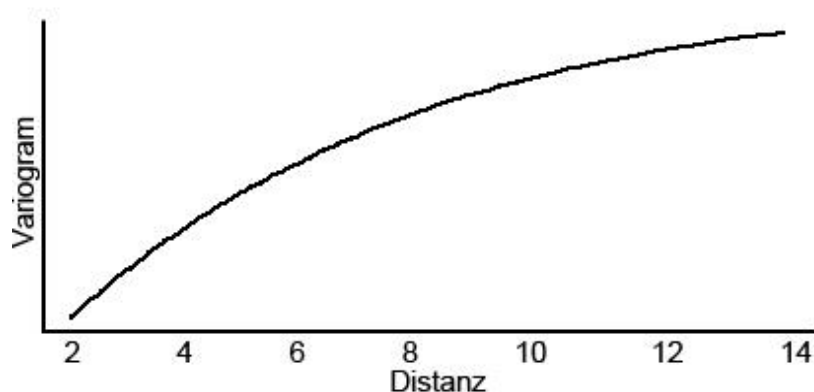


Abb. 18: Exponentielle Variogrammfunktion (Bailey und Gatrell 1995).

Die exponentielle Variogrammfunktion $\gamma(h)$ ergibt sich nach (3.16) (Bailey und Gatrell 1995):

$$\gamma(h) = \sigma^2 (1 - e^{-3h/r})$$

$\gamma(h)$ = Exponentielle Variogrammfunktion

(3.16)

Sphärische Variogrammfunktion:

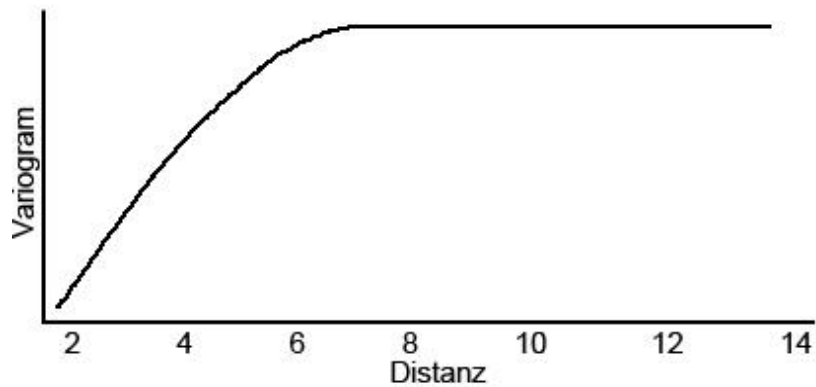


Abb. 19: Sphärische Variogrammfunktion (Bailey und Gatrell 1995).

Die sphärische Variogrammfunktion wird nach der Vorschrift (3.17) (Bailey und Gatrell 1995) ermittelt:

$$\gamma(h) = \begin{cases} \sigma^2 \left(\frac{3h}{2r} - \frac{h^3}{2r^3} \right) & \text{für } h \leq r \\ \sigma^2 & \text{für } h > r \end{cases}$$

$\gamma(h)$ = Sphärische Variogrammfunktion

(3.17)

Gauss'sche Variogrammfunktion:

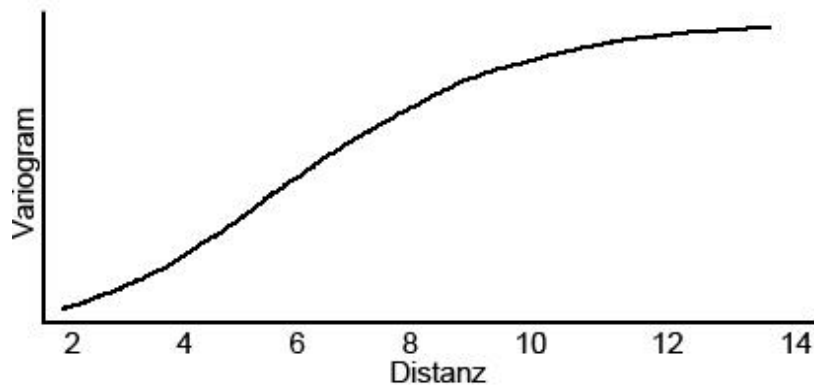


Abb. 20: Gauss'sche Variogrammfunktion (Bailey und Gatrell 1995).

Diese Funktion ergibt sich nach der Vorschrift (3.18) (Bailey und Gatrell 1995).

$$\gamma(h) = \sigma^2 (1 - e^{-3h^2 / r^2})$$

$\gamma(h)$ = Gauss'sche Variogrammfunktion

(3.18)

Zur Schätzung bzw. Interpolation der Werte für unerprobte Messpunkte kommt nun das Kriging-Verfahren selbst zum Einsatz. Hierzu werden die Werte der erprobten Stellen sowie die räumlichen Korrelationsdaten aus dem zuvor ermittelten Variogramm verwendet. Das Kriging-Verfahren gewichtet die vorhandenen Messdaten so, dass die Schätzvarianz minimiert wird. Die neuen geschätzten Werte werden nach (3.19) ermittelt.

$$Z^*(u) = \sum_{i=1}^n \lambda_i z(u_i)$$

$Z^*(u)$ = zu schätzender Wert, λ_i = gewichteter Messwert, $z(u_i)$ = Umgebung

(3.19)

Der zu schätzende Wert $Z^*(u)$ ergibt sich aus der Summe der mit einem Gewicht λ_i bewerteten Messwerte der Umgebung $z(u_i)$. Dabei ist zu beachten, dass die Gewichte die Bedingung der Erwartungstreue einhalten, welche (3.20) beschreibt.

$$\sum_{i=1}^n \lambda_i = 1$$

λ_i = gewichteter Messwert

(3.20)

Unter Verwendung des ISM bzw. Variogramms lässt sich die Schätzvarianz nach folgender (3.21) bestimmen:

$$S^2(u) = \text{VAR}[Z(u) - Z^*(u)] = -\sum_{j=1}^n \sum_{i=1}^n \lambda_j \lambda_i \gamma(u_i - u_j) + 2 \sum_{i=1}^n \lambda_i \gamma(u_i - u)$$

$S^2(u)$ = Schätzvarianz

(3.21)

Die Minimierung der Schätzvarianz stellt eine Extremwertaufgabe dar, welche durch die partielle Ableitung der (3.20) nach den Gewichtungen gelöst wird.

Da es sich um ein überbestimmtes Gleichungssystem handelt, muss zur Lösung der Lagrange-Multiplikator μ eingeführt werden. Dadurch ergibt sich das folgende lineare Gleichungssystem (3.22), um die Gewichte λ_i zu bestimmen.

$$\sum_{j=1}^n \lambda_j \cdot \gamma(u_i - u_j) + \mu = \gamma(u_i - u)$$

$$\sum_{i=1}^n \lambda_i = 1$$

λ_i = Gewichte

(3.22)

Mit den auf diese Weise ermittelten Gewichten λ_i lassen sich dann unter Verwendung von (3.20) die neuen geschätzten Werte ermitteln.

Das Kriging-Verfahren ist ein exaktes, lineares, statistisches Interpolationsverfahren, welches sowohl global als auch lokal arbeitet. Dabei minimiert es die Schätzfehler und der beste Schätzer wird für die Berechnung verwendet. Aufgrund dieser Eigenschaften wird das Kriging-Verfahren auch als BLUE (Best Linear Unbiased Estimator) bezeichnet.

3.4 Methodische Vorgehensweise

Wie bereits in Kapitel 2.4 erläutert ist das Ziel der Arbeit die Herleitung einer Methode vor, welche es ermöglicht, mit dem Einsatz von möglichst wenigen Sensoren die Temperatur an jedem Punkt des Laderaums von nicht aktiv gekühlten Transportbehältnissen messen bzw. kalkulieren zu können. Dazu wurde mit einem Temperaturüberwachungssystem, welches für den Einsatz in der Pharma Supply Chain validierten ist, eine Temperaturverteilungsstudie in einem Wechselaufbau nach DIN EN 284:2006, erstellt. Der Wechselaufbau nach DIN EN 284:2006, ist ein repräsentativer Standard-Transportbehälter für nicht aktiv gekühlte Transporte. Die Prüfmittel werden in Abschnitt 3.4.1 genauer vorgestellt.

Im Anschluss wird in 3.4.2 der detaillierte Aufbau der Untersuchung erläutert. In 3.4.3 wird das Vorgehen zur Auswertung der Daten und die Kalkulationen und Bildung von Durchschnittstemperaturen bestimmter Bereiche in der WAB beschrieben und fortführend in 3.4.4 die Kriterien vorgestellt, auf deren Basis das geeignete Interpolationsverfahren zur Lösung der Problemstellung dieser Arbeit ermittelt wurde.

Dieses Interpolationsverfahren stellt einen wesentlichen Beitrag zur Ermittlung des Zusammenhangs zwischen der Anzahl der eingesetzten Temperatursensoren und der Qualität der erhaltenen Temperaturverteilungen dar.

Daraus wurde ermittelt, wie viele Sensoren notwendig sind, um in jedem Punkt im Raum des Wechselaufbaus die Temperatur bestimmen zu können. Zum Abschluss wird in 3.5 dargestellt, wie die Verifizierung der Durchschnittstemperaturen zum Ausschluss von systemrelevanten Fehlern durchgeführt wurde.

3.4.1 Prüfmittel

3.4.1.1 Prüfmittel DHL SmartSensor, RFID-Temperatursensor

Beim DHL SmartSensor Temperature (SST, Fa Infratab, Oxnard, USA) handelt es sich um einen Temperaturdatenlogger. Dieser Temperaturlogger wird Sendungen beigelegt, um temperaturempfindliche Waren und Güter während des Transports zu überwachen. Der

Sensor wird in einer kurzen und einer langen Version gefertigt, die sich lediglich in der Distanz zwischen Temperatursensor und RFID Einheit unterscheiden. Die kurze Version, abgebildet in *Abb. 21*, beinhaltet die RFID-Antenne, die Sensorik und den RFID-Chip auf einer Leiterplatte von 10x10 cm. Bei der Langversion sind die RFID-Einheiten vom Temperatursensor getrennt, was eine genauere Platzierung des Sensors und zum anderen eine Erhöhung der RFID-Leseweite ermöglicht.



Abb. 21: SmartSensor Temperature (eigene Abb., Fa. Infratab, Oxnard, USA 2009).

Am Markt wird nur die Kurzversion des Temperaturloggers angeboten, der lange Sensor wird auf Grund der Produktion- und Zulieferumstellung nicht mehr hergestellt. Die Abmaße des kurzen Sensors betragen 10x10x0,5 cm (BxHxT). Durch die flache Bauart, die Größe und das Gewicht von ca. 70 g ist er leicht an unterschiedlichen VE anzubringen ohne die Transporteabläufe zu beeinträchtigen. Es handelt sich bei diesem System immer noch um das einzigste, von einem Transportdienstleister angeboten und nach GMP validierte UHF-RFID-Datenlogger-System (Stand: 06.2015). Der Sensor ist für Messungen in einem Temperaturbereich von -25 °C bis +70 °C ausgelegt. Die Messgenauigkeit liegt bei $\pm 0,5$ °C im Bereich von -20 °C bis +50 C, darüber hinaus bei $\pm 1,0$ °C. Das Auflösungsvermögen des Temperatursensors liegt bei 0,1 °C. Die Messintervalle lassen sich im Bereich von einer Minute bis zu vier Stunden konfigurieren, ebenso lässt sich eine Startverzögerung von bis zu vier Stunden für die erste Messung einstellen. Der eingesetzte Sensor ermöglicht die Speicherung von 100 absoluten Zeit-/Temperaturwerten. In diesen absoluten Speicherpunkten wird die seit dem letzten absoluten Speicherpunkt aufgetretene minimale und maximale Temperatur gespeichert.

Alle anderen, maximal 64.000 Messwerte werden in einem Balkendiagramm zum Download für den Anwender zur Verfügung gestellt und aggregiert gespeichert.

Bei dem verwendeten System ist es weiterhin möglich, vier Temperaturalarmlinien zu definieren, welche bei Unter- bzw. Überschreitung der Referenztemperaturen sowohl optisch durch eine LED am Sensor als auch mit einem Flag im Diagramm den Anwender darauf hinweisen. Weitere Alarmfunktionen sind zwei einstellbare Transportzeitalarme und ein Batteriealarm. Der Sensor hat eine Batterie mit einer Lagerlebensdauer von ca. drei Jahren bei einer Lagerung bei 5°C bis 35°C und eine Betriebslebensdauer von mindestens einem Jahr im Bereich von -25 °C bis +70 °C Lagerung (*Fa. Infratab, Oxnard, USA 2009*).

Der RFID-Datenlogger ist technisch in zwei Bereiche unterteilt, die Microcontroller-Einheit (MCU) und den RFID-Transponder. Als Microcontroller kommt ein Silicon Labs C8051F330 (Silicon Laboratories Inc., Austin, Texas) zum Einsatz. Dieser wird über die eingebaute Batterie mit Spannung versorgt. Auf dem MCU ist auch der Temperatursensor aufgebracht. Der Temperatursensor ist als Siliziumwiderstand ausgelegt. Dieser zeichnet sich durch eine hohe Langzeitstabilität aus mit einer typischen Drift von 0,2 K über einen Zeitraum von 10.000 Stunden (Irrgang 2005).

Er liefert ein analoges, temperaturabhängiges Spannungssignal, welches auf der MCU mithilfe eines 10-bit-Analog/Digital Converters (ADC) digitalisiert wird. Die Übertragungsfunktion des Temperatursensors weist einen linearen Verlauf auf. Die Übertragungsfunktion lässt sich wie folgt beschreiben:

$$U = 2,86 \cdot T + B$$

U = Ausgangsspannung, T = Temperatur, B = Offset

(3.23)

Somit ergibt sich die analoge Ausgangsspannung U des Temperatursensors aus der gemessenen Temperatur T , multipliziert mit dem Faktor 2,86 V/°C addiert mit einem Offset B von 776 mV.

Durch Umstellen der Gleichung lässt sich die Temperatur aus der analogen Spannung wie folgt ermitteln:

$$T = \frac{U - B}{2,86}$$

U = Ausgangsspannung, T = Temperatur, B = Offset

(3.24)

Anhand von *Abb. 22* wird der lineare Verlauf der Übertragungsfunktion des Temperatursensors deutlich.

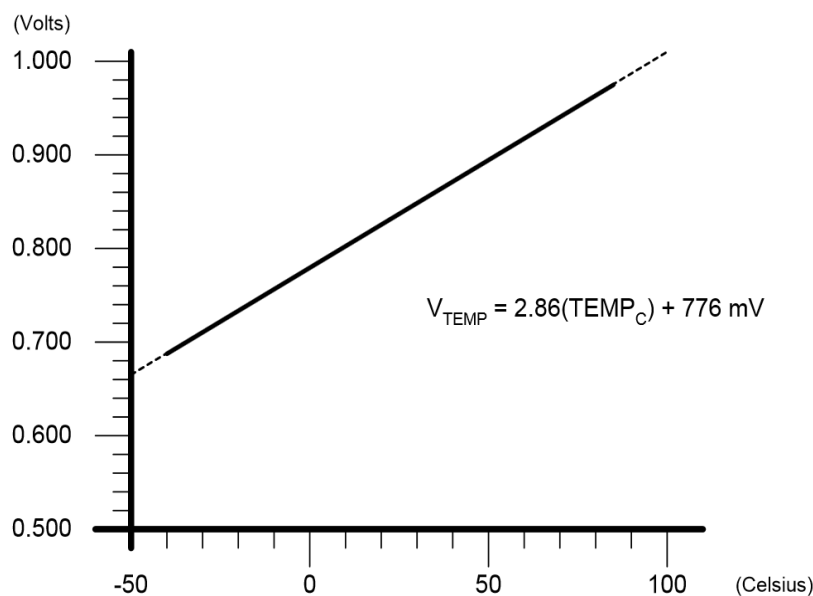


Abb. 22: Übertragungsfunktion des Temperatursensors (Silicon Labs 2010).

Der Temperatursensor des Temperaturloggers wird durch den Hersteller Infratab (Fa. Infratab, Oxnard, USA 2009) einem Kalibrierungsprozess unterzogen, welcher eine Rückführung auf das Temperaturnormal des National Institute of Standards and Technology (NIST) gestattet. Die Kalibrierung erfolgte auf Basis eines werkskalibrierten Temperaturmessgeräts Fluke 1521.

Für den RFID-Transponder des Sensors kommt ein U-CODE EPC-G2-Chip der Firma NXP (NXP Semiconductors, Eindhoven, Niederlande) zum Einsatz. Hierbei handelt es sich um einen RFID-Chip, der gemäß den EPC, Class 1, Generation 2 zertifiziert ist.

Der RFID-Transponder übernimmt in diesem System dabei mehrere Funktionen: zum einen die automatische Identifikation von Objekten über eine im Chip eingespeicherte 96 bit umfassende Electronic Product Code (EPC)-Nummer. Die EPC-Nummer ist weltweit eindeutig und ermöglicht so eine zuverlässige Identifikation eines jeden Transponders. Daneben besitzt der RFID-Transponder einen 224 bit großen Speicher für Nutzdaten. In diesem Speicher werden die Temperaturprofile sowie die vom Temperatursensor gemessenen Temperaturdaten abgelegt. Des Weiteren wird der RFID-Transponder zum Auslesen der Temperaturdaten verwendet und zum Programmieren der gewünschten Funktionen wird die Funkschnittstelle zur Datenübertragung genutzt

3.4.1.2 Prüfmittel Wechselaufbau

Als Standardtransportbehälter wurde für diese Untersuchung der Wechselaufbau gewählt, da Wechselaufbauten hauptsächlich im Stückgutverkehr sowie im kombinierten Verkehr mit der Bahn verwendet werden und im nicht gekühlten Transport als Standard gelten.

Der Wechselaufbau (WAB) – auch Wechselbrücke genannt – ist ein sehr flexibler Ladungsträger in der Logistikbranche, da er beispielsweise für Lastkraftwagen leicht austauschbar ist. Das heißt, dass der LKW den Wechselaufbau absetzen kann, damit dieser beispielsweise vom Hersteller auch über mehrere Stunden oder Tage beladen werden kann. Das Absetzen bzw. Aufnehmen erfolgt durch Absenken der Luftfederung.

Der WAB kann durch eigene Stützen ohne den Lastkraftwagen autonom vor einer Lagerhalle oder einem anderen Ort abgestellt werden. Der Ablauf des Aufnehmens ist in *Abb. 23* dargestellt.

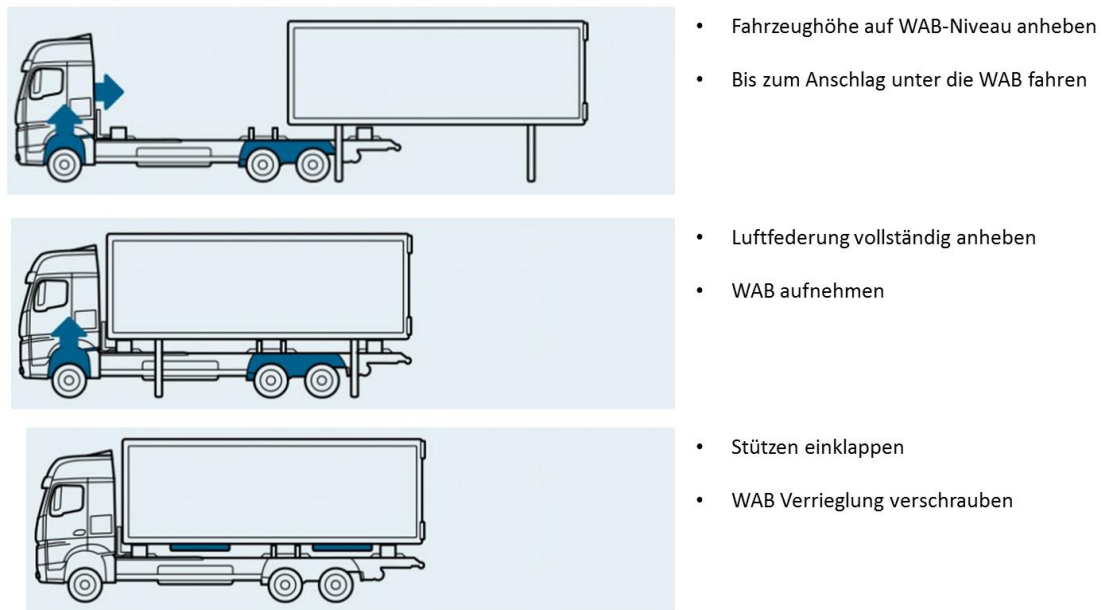


Abb. 23: Aufnahme eines Wechselbehälters (Fa. Mildner, Kempten, Deutschland 2015).

Dieser Vorteil wurde auch für den Versuchsaufbau dieser Arbeit genutzt, da die Temperaturuntersuchungen unabhängig von einem Lastkraftwagen nach Abladung der WAB durchgeführt werden konnten.

Der WAB ist in seinem Aufbau an den im internationalen Güterverkehr eingesetzten ISO-Container angelehnt. Die wesentlichen Merkmale für WBA sind in der DIN EN 284:2006 definiert.

Im Rahmen dieser Arbeit stand ein Wechselaufbau nach DIN EN 284:2006 vom Typ C zur Verfügung.

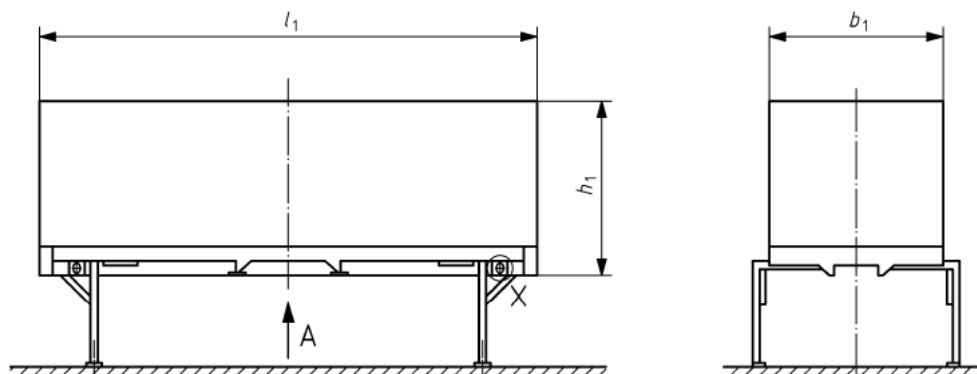


Abb. 24: Maße der WAB nach DIN EN 284:2006.

Dieser Typ hat folgende äußere Maße:

Länge (l_1): 7450 mm

Höhe (h_1): 2750 mm

Breite (b_1): 2550 mm

Gesamtgewicht: 16 t

Die WAB hat einen vollständigen Aufbau aus 4 mm dickem, trapezförmig gesicktem Stahlblech, mit einer Seitenwandbreite von 50 mm (Stahlqualität S235JR+AR nach DIN EN 10025-2:2005-04) mit einer Öffnung zum Be- und Entladen am Heck (Fa Kerex, Michalovce, Slowakei). Das Heck ist mit einem Rolltor versehen, um den Wechselaufbau zu verschließen. Zudem ermöglicht das Rolltor, welches in *Abb. 25* zu erkennen ist, ein leichtes Öffnen und Verschließen des Messraums, sowohl, wenn der WAB frei im Gelände steht, als auch, wenn sie an einer Ladebucht steht.

Eine Variante mit Flügeltüren müsste zum Öffnen und Verschließen jeweils mit einem LKW von der Ladebucht weggefahren werden und ermöglicht so keinen leichten Zugang zur Durchführung der Messung.



Abb. 25: Wechselaufbau – Rückansicht (Fa Kerex, Michalovce, Slowakei).

Der Innenraum des WAB besitzt an der linken und an der rechten Außenwand ein zweites mit einigem Abstand befestigtes Stahlblech, welches Löcher zum Einhängen von Spanngurten und anderen Ladungssicherungseinrichtungen bietet.

Der Boden und die Vorderseite des WAB sind im Inneren mit widerstandsfähigen Siebdruckplatten ausgekleidet. *Abb. 25* zeigt zur Verdeutlichung auch den Innenraum des verwendeten WAB.

3.4.2 Aufbau und Durchführung der Untersuchung

Der WAB wurde für die Untersuchung auf einer freien Fläche entsprechend der Darstellung in *Abb. 26* aufgestellt und freistehend auf seinen vier Beinen aufgebockt. Der rückwärtige Teil mit dem Rolltor ist in nord-westlicher Richtung ausgerichtet. Die Ausrichtung ist im späteren Verlauf der Untersuchung besonders für die Richtung und Dauer der solaren Einstrahlung relevant.

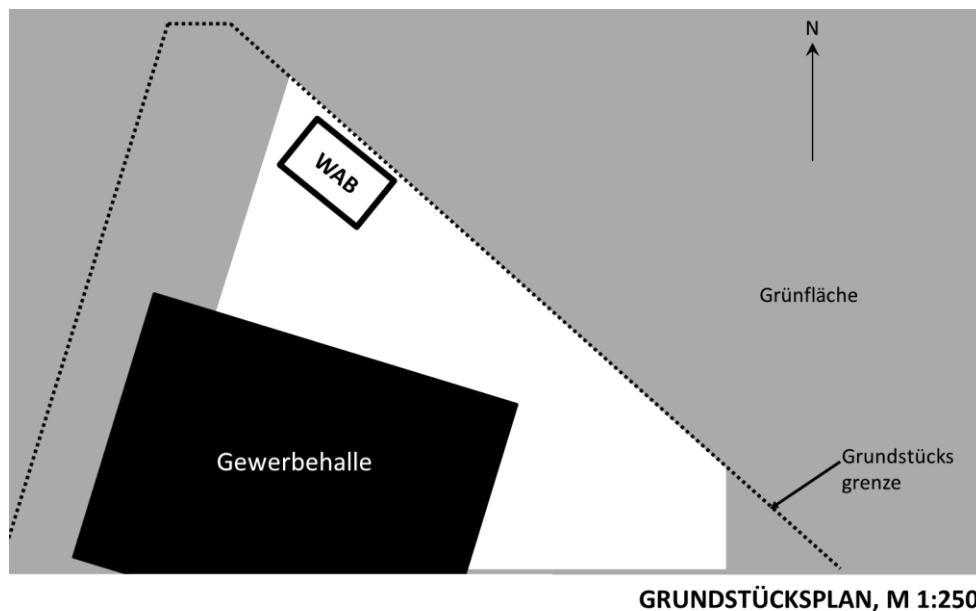


Abb. 26: Ausrichtung und Position des WAB (DHL Innovation Center 2009).

Zur Aufnahme der Temperaturdaten, wurde der WAB mit SST-Temperatursensoren ausgestattet. Um die räumlichen Maße des WAB möglichst vollumfassend zu vermessen und gleichzeitig den Aufwand für Sensoren und Aufbau möglichst gering zu halten, wurde ein homogenes Messnetz verwendet. Bei der Sensorinstallation wurde darauf geachtet, dass insbesondere mögliche systematische Messfehler erkannt und – soweit möglich – beseitigt wurden. Dazu wurde der Innenraum des WAB mit 63 SST-Sensoren ausgestattet.

Die Sensoren wurden jeweils in 3x3 Sensoren umfassende Segmente zusammengefasst. In Z-Richtung befindet sich zwischen den einzelnen Sensoren ein Abstand von 1000 mm, jeweils 150 mm zu Boden und Decke des WAB und in Y-Richtung jeweils 1000 mm

zwischen den Sensoren sowie 620 mm zu den Außenwänden. Abb. 27 zeigt den Aufbau der Sensoren in Y-Z-Ansicht.

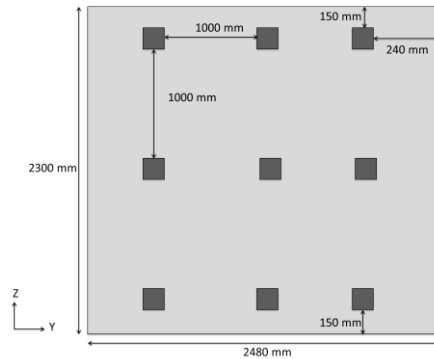


Abb. 27: Skizzierte Anordnung der Sensoren in Z-Y-Ansicht.

Insgesamt wurden sieben solcher beschriebenen 3x3-Segmente im WAB zur Messung angebracht. In X-Richtung haben die Segmente einen Abstand von 1000 mm zueinander, wobei der Abstand zur Vorder- und Rückseite des WAB jeweils 650 mm beträgt. Abb. 28 verdeutlicht diesen Aufbau noch einmal schematisch in X-Z-Ansicht.

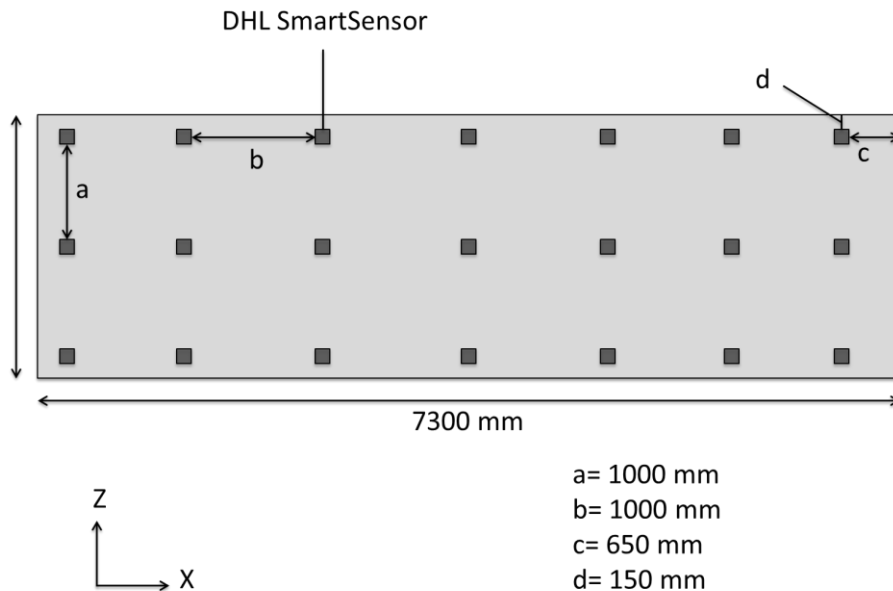


Abb. 28: Skizzierte Anordnung der Sensoren in Z-X-Ansicht.

Die für die Messungen verwendeten Sensoren wurden vor Beginn der Untersuchung auf ihre korrekte technische Funktionalität geprüft.

So wurden alle Sensoren mit einer neuen Lithium-Batterie ausgestattet und geprüft, ob für die verwendeten Sensoren seitens des Herstellers die Unterlagen über die Kalibrierung zur Verfügung stehen.

Zur Vereinfachung der Installation wurden alle 63 Sensoren mit einer Befestigungsmöglichkeit ausgestattet und dem beschriebenen 3x3x7-Netz entsprechend montiert. Die Ausrüstung des WAB erfolgte dabei vom hinteren Bereich in Richtung des Rolltors. Zunächst wurden im WAB zwischen der linken und der rechten Außenwand mit jeweils 1000 mm Abstand zueinander und 650 mm Abstand zur Rückwand sieben Querleinen am gelochten Stahlblech befestigt. Diese bildeten die Grundlage, um jeweils drei Längsleinen mit je drei Sensoren entsprechend dem zuvor beschriebenen Messnetz zu befestigen (*Abb. 29* und *Abb. 30*).



Abb. 29: Befestigung der Sensoren im WAB (Detailansicht).

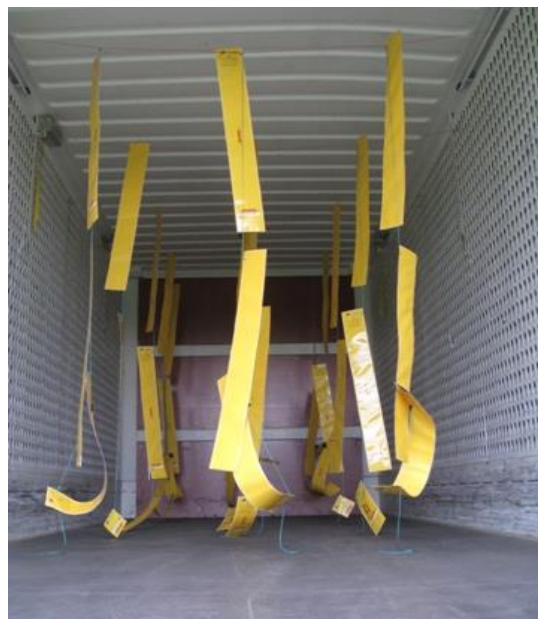


Abb. 30: Befestigung der Sensoren als 3x3x7-Matrix.

Die eingesetzten Sensoren erfüllten die bereits genannten Funktionsparameter. Besonders wichtig war dabei die Aufnahmezeit (Samplerate), welche festlegt, in welchem Intervall Datenpunkte gespeichert werden sollten. Diese Datenpunkte geben Informationen über Zeitpunkt und Temperatur zur Aufnahmezeit, also der Zeit, zu der ein Sample erstellt wird. Diese definierten Parameter mussten dann auf den Sensor übertragen werden. Vor Beginn jeder Messung wurde bei allen Sensoren die Konfiguration erneut durchgeführt. Die Sensorparameter mussten so gestaltet sein, dass bei der Messung ein möglichst präzises und vollständiges Abbild der in der Messumgebung vorherrschenden Temperaturbedingungen erfasst werden konnte, d. h. dass die Abstände zwischen den Samples so klein wie möglich sind. Dazu musste eine für die Dynamik der Messgröße geeignete Samplerate eingestellt werden.

In der Logistik ergibt sich die mögliche Samplerate meist aus der erwarteten Transportdauer und der Speicherkapazität des verwendeten Temperaturloggers und nicht aus der Dynamik der Messgröße. Der verwendete Temperaturlogger speichert, wie in Abschnitt 3.4.1.1 beschrieben, 100 absolute Messwerte. Diese Speicherpunkte wurden über die Laufzeit der Messung gleichmäßig verteilt. Im Fall, dass die Samplerate höher als die Zeit bis zum nächsten Speicherpunkt wäre, wurden nur die Maximal- und die Minimaltemperatur verzeichnet und nicht die Werte zu jedem Samplezeitpunkt. So kann ein Maximal- bzw. Minimalwert im gesamten Intervall zwischen zwei Speicherpunkten lokalisiert sein und ist somit zeitlich nicht absolut bestimmbar. Hinzu kommt, dass bei der Verwendung von mehreren Sensoren, wie im Fall dieser Arbeit, somit keine Vergleichbarkeit der Messwerte bestünde, da sie zu unterschiedlichen, nicht rekonstruierbaren Zeitpunkten aufgenommen würden.

Um dies zu verhindern, wurden Samplerate und Speicherrate identisch gewählt. Durch diesen Umstand ergibt sich die Samplerate nach der folgenden (3.25).

$$\frac{\text{Laufzeit}}{100} = \text{Samplerate} \tag{3.25}$$

Bei der Samplerate sollten neben der Dynamik der Messgröße ebenfalls bestehende Richtlinien und Normen beachtet werden. Da der Ambient-Bereich nicht durch eine eigene Norm abgedeckt wird, wird im Rahmen dieser Arbeit die DIN EN 12830, welche sich auf die Temperaturlaufzeichnung bei gekühlten, gefrorenen und tiefgefrorenen Lebensmitteln und Eiskrem bezieht, für die Festlegung der Samplerate herangezogen.

So wird seitens dieser Norm für Transporte von über 24 h bis einschließlich 7 Tage ein Registrierintervall (Samplerate) in einem Takt von höchstens 15 min gefordert (DIN EN 12830:1999). Bei einer Messperiode von 7 Tagen würde dies aber einer Samplerate von rund 1 Std. 40 min. entsprechen.

In Anlehnung an die von der DIN 12830 geforderte Mindestsamplerate wurden die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführte Messungen mit einer Samplerate von 14 Minuten durchgeführt. Dies entspricht einer Messdauer von ca. 23,3 Stunden. Durch diese Samplerate, konnten für die über einen Tag laufenden Messungen eine möglichst hohe Datendichte erreicht werden. Weiterhin wurden die Sensoren mit einer Startverzögerung (Start Delay) von 15 Minuten konfiguriert. Dies gewährleistet eine Akklimatisierung des Sensors an seine Umgebung und vermeidet Fehlmessungen zu Beginn des Messzeitraums. Im Rahmen dieser Arbeit wurden zwei Messungen im WAB unter den zuvor beschriebenen Parametern durchgeführt. Somit wurden durch die 63 Sensoren mit je 100 Messpunkten pro Tag 12600 Temperaturdatenpunkte an zwei Messtagen ermittelt. Diese Messungen wurden mit einem zeitlichen Abstand von zwei Wochen durchgeführt. Durch diese zeitliche Trennung sollten eventuelle zufällige Einflüsse, die die Messergebnisse beeinflussen könnten, verringert werden. Weiterhin wurde sichergestellt, dass keine Abhängigkeit der Ergebnisse von einem bestimmten Zeitpunkt entstand. Zusätzlich war dadurch die Möglichkeit gegeben, die Ergebnisse der verschiedenen Messungen zu vergleichen, um systematische Einflüsse aufzudecken. Nach Abschluss einer Messung wurden im Wechsellaufbau zwei RFID-Antennen angebracht. Diese waren an einen RFID-Reader angeschlossen, welcher mit einem Laptop verbunden ist, auf dem die Auslesesoftware des Sensorherstellers installiert wurde. *Abb. 31* verdeutlicht den Aufbau dieser Geräte.

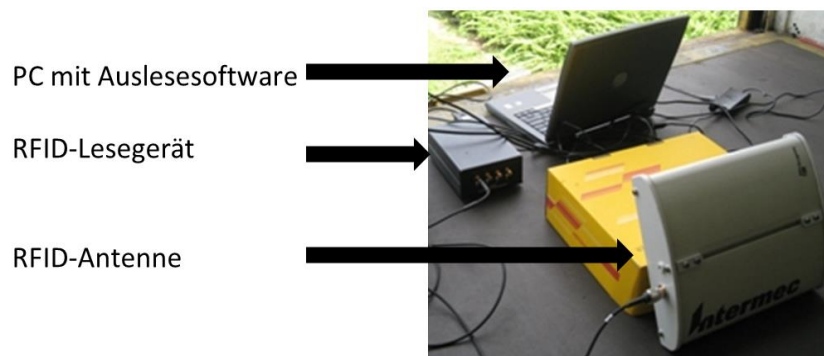


Abb. 31: Aufbau zum Auslesen der Temperaturdaten.

Zunächst wurde anhand der durch die Auslesesoftware erkannten Anzahl an EPC-Nummern geprüft, ob alle Sensoren über die Antennen erfasst wurden. Evtl. fehlende EPC-Nummern wiesen auf die Notwendigkeit der Neuausrichtung der Antennen hin. Nach Erkennung aller 63 Sensoren wurde der Auslesevorgang gestartet und es wurden die empfangenen 100 Messpunkte aller 63 Sensoren in einer Datenbank gespeichert. Zur weiteren Verarbeitung musste diese Menge an Daten aufbereitet und ausgewertet werden.

3.4.3 Auswertung der Daten

Die Aufbereitung der Daten erfolgte in mehreren Schritten. Zunächst wurden alle zu einer Messung gehörenden Datensätze aus der Datenbank mittels eines Skripts in eine CVS-Datei exportiert und anschließend zur Auswertung in Microsoft Excel importiert. Mit den Computerprogrammen Microsoft Excel 2007 (V12.0.6112.5000 32-bit) und Matlab 7.8 (R2009a.21.1.6.0_04 32-bit) wurden die Messdaten ausgewertet.

Die gemessenen Temperaturdaten der 63 Sensoren wurden zunächst als Funktion der Zeit extrahiert und durch das Analyse- und Darstellungsprogramm Origin (V.9.2012) und Excel graphisch aufbereitet. Dadurch ließen sich systematische Abweichungen, wie defekte oder evtl. falsch kalibrierte Sensoren, erkennen und Messfehler korrigieren.

Weiterhin wurden folgende absolute und statistische Werte zur Analyse der Messdaten über den zeitlichen Verlauf ermittelt und dargestellt:

- Temperaturmittelwerte im WAB, 63 Sensoren
- Temperaturen im WAB, 63 Sensoren

Um mögliche Temperaturunterschiede innerhalb des WAB zu identifizieren, wurden die Sensoren nach folgenden Schema geclustert und für die unterschiedlichen Cluster ebenfalls die Mittelwerte durch die Standardabweichung kalkuliert:

- Temperaturmittelwerte für die Sensoren an den WAB-Außenwänden
 - Linke Wand: 21 Sensoren
 - Rechte Wand: 21 Sensoren
 - Decke: 21 Sensoren
 - Boden: 21 Sensoren
 - Rolltor: 9 Sensoren
 - Rückwand: 9 Sensoren

- Absolute Differenzen der Temperaturmittelwerte von gegenüberliegenden Bereichen
 - Decke zu Boden
 - Rechte zur linken Wand
 - Rolltor zu Rückwand

Der Vergleich dieser Mittelwerte, der zuvor beschriebene Gesamtmittelwert und die Standardabweichung wurden zur Erkennung einer Temperaturdrift innerhalb des WAB angewandt. Hierzu wurde, um weitere Informationen über die Temperaturverteilung zu erhalten, auf Basis der ermittelten Gesamtmittelwerte die Standardabweichung nach (3.26) berechnet, um mit deren Hilfe die Variabilität und Homogenität der Temperatur im WAB zu ermitteln.

$$S_t = \sqrt{\frac{1}{N_t - 1} \cdot \sum_{i=1}^{N_t} (u_{i,t} - \bar{u}_t)^2}$$

S_t = Standardabweichung, N_t = Anzahl an Messwerten, t = Samplezeitpunkt, i = Sensor, $u_{i,t}$ = Messwert

(3.26)

Auf Basis des beschriebenen Vorgehens konnte eine Temperaturverteilungsstudie für die unterschiedlichen Bereiche des WAB erstellt werden.

Um darauf aufbauend die Mindestanzahl der notwendigen Sensoren ermitteln zu können, musste eine Methode ausgewählt werden, mit deren Hilfe Sensoren substituiert werden konnten, um die Temperatur anstelle einer realen Messung zu simulieren. Dazu wurde das unter 3.3.4 beschriebene Interpolationsverfahren angewendet.

3.4.4 Auswahl des geeigneten Interpolationsverfahren

Um die Anzahl der Sensoren im Raum zu reduzieren bzw. zu minimieren, müssen reale Messungen (Sensoren) durch simulierte Messungen (Interpolationswerte) ersetzt werden. Die Mindestanzahl von Sensoren ist erreicht, wenn das Ergebnis der Interpolation aussagekräftig ist und innerhalb von Toleranzen liegt. Durch Interpolation von Temperaturdaten wurden für Orte in der WAB, an denen die Sensoren substituiert werden sollten, Temperaturen berechnet (Simulation).

Um das geeignete Interpolationsverfahren auszuwählen, mussten Kriterien definiert werden, welche die Aussagekraft und die Einhaltung der zuvor genannten Toleranzen für die simulierten Werte gewährleisten. Hierfür wurden die folgenden Auswahlkriterien definiert:

- Das Interpolationsverfahren muss für die zu simulierenden Daten die
 - Messtoleranzen der Sensoren ($\pm 0,5$ °C bei -20 °C bis +50 °C) und die
 - Temporauflösung (0,1 °C)einhalten.
- Messwerte von realen Sensoren und simulierten Sensoren müssen, um gesetzlichen Aufzeichnungspflichten nachzukommen, nachvollziehbar sein. Die ursprünglichen Messwerte müssen also erhalten bleiben.

Weiterhin kann es im Betrieb eines Temperaturüberwachungssystems zu einer Häufung von realen Messpunkten durch unterschiedliche Beladungszustände kommen. Das heißt, dass man im Betrieb die Sensoren der Ladung beilegt und kein starres Messnetz von 63 Sensoren definieren kann. Die Häufung von Messpunkten führt zu einer Irregularität der Stützstellen (quantitative Irregularität) in der Interpolation. Ebenso kann die Reduzierung der Messstellen zu einer Irregularität des Messnetzes (räumliche Irregularität) führen. Diese Gegebenheiten müssen in der Auswahl des Interpolationsverfahrens beachtet werden und dies erweitert die Auswahlkriterien wie folgt:

- Das Interpolationsverfahren muss Messpunkte gewichten können, um irreguläre Stützstellen (quantitative Irregularität) auszugleichen.
- Das Interpolationsverfahren muss in der Lage sein, Messwerte in irregulären Messnetzen (räumliche Irregularität) kalkulieren zu können.

Die Beachtung der Irregularität erhöht den Grad an Flexibilität bei der Gestaltung des Messnetzes. Die simulierten Temperaturdaten wurden in Matlab 7.8 kalkuliert und die Ergebnisse in Origin (V.9.2012) dargestellt.

Von Bedeutung ist weiterhin die Definition von Annahmen, auf deren Basis über die Verteilung der Messpunkte und deren räumliche Korrelation entschieden werden kann. Hypothetische Verteilungsannahmen haben den Vorteil, dass mit ihnen eine Berechnungsvorschrift mit geringer Komplexität einhergeht (vgl. das in 3.3.4.1 vorgestellte IDW-Verfahren).

Relevant ist jedoch auch, dass Interpolationsverfahren, deren räumliche Korrelationsannahmen nicht auf Basis von Hypothesen gründen, sondern auf der realen Verteilung der räumlichen Korrelation, eine höhere Güte der Interpolation liefern. Damit geht eine höhere Komplexität der Berechnungsvorschrift einher.

Eine weitere Voraussetzung ist, dass das verwendete Verfahren zur Lösung mehrdimensionaler Interpolationsprobleme geeignet ist. Dies resultiert daraus, dass es sich beim zu überwachenden WAB um einen dreidimensionalen Raum handelt.

Die vorgestellten Verfahren in 3.3.4.2 wurden auf ihre Übereinstimmung in Hinblick auf die genannten Anforderungen überprüft und in *Tab. 3* einander gegenübergestellt.

Tab. 3: Vergleich der Interpolationsverfahren und der definierten Anforderungen

| | Exakte Interpolation | Irreguläre Stützstellen | Hypothetische Verteilungsannahme | Optimierung der Gewichtung | Mehrdimensionale Probleme | Optimierung des Messnetzes |
|------------------|----------------------|-------------------------|----------------------------------|----------------------------|---------------------------|----------------------------|
| IDW | - | - | X | - | - | - |
| Voronoi-Diagramm | X | - | X | - | - | - |
| Splines | X | - | X | - | - | - |
| Kriging | X | X | - | X | X | X |

Ausgehend von den zuvor beschriebenen Kriterien und anhand der in *Tab. 3* dargestellten Bewertung zeigt sich das Kriging-Verfahren zur Interpolation der Daten als geeignet. Das Kriging-Verfahren zeigt wesentliche Vorteile gegenüber den anderen Interpolationsverfahren. Dem Kriging-Verfahren liegt keine hypothetische Verteilungsannahme zugrunde und somit keine – meist willkürliche – Verteilung der Gewichte. Weiterhin wird durch die Variogrammfunktion die räumliche Struktur der Messwerte in die Interpolation mit einbezogen. Durch die Beachtung der räumlichen Anordnung fließen irreguläre Stützstellen (quantitative Irregularität) mit einer geringeren Gewichtung dieser Messpunkte in der Interpolation ein. Irreguläre Messnetze (räumliche Irregularität) werden durch die Reduzierung der Gewichtung von eng zusammen liegenden und die Erhöhung der Gewichtung von weiter entfernten Messpunkten ebenfalls ausgeglichen. Ein weiterer Vorteil des Kriging-Verfahrens ist die Anwendbarkeit auf mehrdimensionale Probleme, die hier durch die inhomogene Verteilung der Messpunkte auftreten. Weiterhin liefert die Optimierung der Gewichtung auf Basis der minimierten Varianz den besten Schätzwert für eine unerprobte Stelle.

Die optimalen Gewichtungen ergeben sich beim Kriging-Verfahren somit auf Basis der Eigenschaften der Messdaten. Dies ermöglicht dem Kriging-Verfahren die Interpolationen, die den realen Gegebenheiten am nächsten kommen. Durch das Einbeziehen dieser zusätzlichen Informationen erhöht sich die Qualität der Interpolationsdaten. Ein weiterer Vorteil des Kriging-Verfahrens ist die Kriging-Varianz. Sie beschreibt die Varianz des Kriging-Schätzers. Als absolutes Maß für eine Beurteilung der Güte der Schätzung ist sie nicht geeignet, jedoch spiegelt sie den Aufbau des Messnetzes wider. Mit Zunahme der Entfernung von einem Messpunkt steigt auch die Kriging-Varianz. Somit kann diese Varianz als ein Maß für den Informationsmangel an unerprobten Stellen angesehen werden und eignet sich so zur Verbesserung des Messnetzes und damit der Interpolationsergebnisse, da die Güte der Ausgangsdaten steigt.

Mittels des Kriging-Verfahrens wurde die weitere Analyse der Daten durchgeführt. Das Kriging-Verfahren ist dabei die wesentliche Methode zur Kalkulation und Simulation von Temperaturdaten zur Substitution von Sensoren in der WAB. Die interpolierten Werte wurden zur Verifikation mit den Originalmesswerten verglichen. Als Maß für die Qualität der Interpolation an einem Punkt wurde der Fehler zwischen interpoliertem und real gemessenem Wert gebildet. Dieser wurde für den jeweiligen Punkt nach (3.27) bestimmt.

$$f_i = |x_i - x|$$

f_i = absoluter Interpolationsfehler, x = realer Messpunkt, x_i = interpolierter Messpunkt

(3.27)

Das Kriging-Verfahren nutzt, wie bereits beschrieben, die vorliegenden räumlichen Informationen, um das Interpolationsergebnis gegenüber anderen Interpolationsverfahren zu optimieren. Hierzu wurde zunächst ein entsprechendes Variogramm, welches diese räumlichen Informationen widerspiegelte, berechnet. Die Berechnung des Variogramms erfolgte auf Basis der räumlichen Information aller 63 Sensoren. Das sich aus den 63 Sensoren ergebende Variogramm wurde in allen weiteren Schritten verwendet. Um den geforderten Zusammenhang zwischen der Anzahl der verwendeten Sensoren und der Genauigkeit der Interpolationsergebnisse zu schaffen, wurde als Qualitätsmaß der in (3.28) beschriebene Fehler f_{mittel} verwendet.

$$f_{\text{mittel}} = \frac{\sum_{i=1}^N f_i}{N}$$

f_{mittel} = mittlerer Interpolationsfehler, f_i = Interpolationsfehler des Sensor i , N = Anzahl aller Sensoren
(3.28)

Dabei war zu beachten, dass eine Interpolation nur in einem begrenzten Bereich, also einer konvexe Hülle wie in *Abb. 32*, möglich ist. Diese Hülle wurde aus Praktikabilitätsgründen und unter Beachtung einer möglichst geringen Sensoranzahl durch einen Temperatursensor in jeder Ecke des WAB erzeugt.

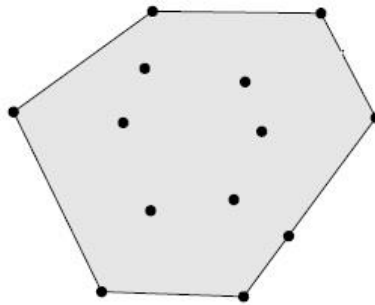


Abb. 32: Beispiel einer konvexen Hülle (Klein 2005)

Die Bestückung der acht Ecken des WAB mit Temperatursensoren erschien zudem für den logistischen Alltag gut geeignet, da hier nur ein geringes Störpotential für den Be- und den Entladevorgang besteht. Für die Untersuchungen der Abhängigkeit zwischen Sensoranzahl und Interpolationsgenauigkeit stellten diese acht Sensoren die minimale Grundkonfiguration dar. Wie bereits beschrieben, wurden folgende zwei Lösungsansätze aufgestellt:

Ansatz 1:

- Ermittlung der Position, welche die höchste Abweichung zwischen Messwert und interpoliertem Wert aufzeigt.
- Hinzufügen eines zusätzlichen Sensors an dieser Position.
- Wiederholung der ersten zwei Schritte nach jeder Interpolation.

Nach dem Ergänzen eines zusätzlichen Sensors, wurde die Veränderung der Qualität des Interpolationsergebnisses durch die Kalkulation des in (3.27) beschriebenen Interpolationsfehlers für alle 63 Datenpunkte bestimmt. Auf Basis dieser Kalkulation wurde der mittlere Interpolationsfehler (3.28) aller Sensoren als Qualitätsmaß ermittelt.

Ansatz 2:

- Ermittlung der Position, welche die höchste Kriging-Varianz und somit das größte Informationsdefizit an unerprobten Stellen aufzeigt.
- Hinzufügen eines zusätzlichen Sensors an dieser Position.
- Wiederholung der ersten zwei Schritte nach jeder Interpolation.

Nach jedem Interpolationslauf mit einem neu hinzugefügten Temperatursensor wurden analog zum Ansatz 1 für alle 63 Sensoren der Interpolationsfehler und der mittlere Fehler ermittelt.

Der jeweilige Verlauf des mittleren Interpolationsfehlers mit steigender Temperatursensorenanzahl wurde für beide Ansätze gegenübergestellt. Dies ermöglicht die Evaluierung des Zusammenhangs zwischen Interpolationsfehler und Sensoranzahl. Basierend auf den Ergebnissen wird eine Aussage über die Mindestanzahl von Sensoren bei gegebenen Toleranzgrenzen des mittleren Fehlers ermöglicht.

Weiterhin wurde in Betracht bezogen, dass Temperaturdrifts im Raum der WAB zu erwarten sind. Zum Ausgleich von Temperaturdrifts ist die Modellierung einer Trendfunktion, welche den Trend des Temperaturverlaufs für jeden Messpunkt in Abhängigkeit von den drei Raumrichtungen beschreibt, betrachtet worden. Die Modellierung einer Trendfunktion ist jedoch sehr herausfordernd, da nur eine korrekte Modellierung des Trends zu einer Verbesserung des Kriging-Ergebnis führt (Jedermann 2009). Da der WAB während des Transports unterschiedlichsten Bedingungen ausgesetzt ist, muss die Trendfunktion eine sich dynamisch anpassende Funktion auf Basis der vorherrschenden Bedingungen sein, wodurch eine korrekte Modellierung des Trendmodells mit akzeptablem Aufwand nicht möglich ist. Zudem verschlechtert eine Trendfunktion, welche nicht die vorherrschenden Bedingungen abbildet, das Ergebnis der Interpolation.

Alternativ zur Modellierung einer Trendfunktion wurde betrachtet, wie sich der Versuchsaufbau auf Temperaturdrifts auswirkt. Hier ist insbesondere die hohe Dichte der Messpunkte, welche zur Kalkulation der Kriging-Varianz genutzt wird, positiv wirkend. Die hohe Messpunktdichte soll somit genutzt werden, um zu validieren, ob eine eintretende Temperaturdrift auf reale Temperaturschwankungen innerhalb des WAB zurückzuführen ist oder die Abweichungen durch eine Ungenauigkeit der Interpolation verursacht werden.

Als Datenbasis für die Kalkulationen dienen zwei Versuchsreihen. In den Versuchsreihen am 09.09.2009 und am 22.09.2009 wurden für jeweils 24 Stunden Temperaturdaten im WAB aufgezeichnet. Im Folgenden beziehen sich die Ergebnisse der Versuchsreihe 1 auf die Aufzeichnungen vom 09.09.2009 und die Ergebnisse der Versuchsreihe 2 auf die Aufzeichnungen vom 22.09.2009.

3.5 Ergebnisse

Die Messergebnisse der Versuchsreihen werden im Folgenden in Zeit-Temperatur-Diagrammen dargestellt, dabei werden die Messungen der beiden Versuchsreihen in Relation zueinander gesetzt, um Aussagen über eine Vergleichbarkeit der Messreihen treffen zu können.

Vergleicht man den Verlauf der Durchschnittstemperatur beider Versuchsreihen, so lagen die Temperaturen der ersten Messung bis zur Höchsttemperatur von 39,6°C, die bei ca. 15:00 Uhr erreicht wird, im durchschnitt um 4,9 °C über denen der zweiten Messung. Ursache hierfür sind höhere Umgebungstemperaturen am ersten Messtag, diese zeigen nach Angaben des Deutschen Wetterdienstes (DWD 2010) eine Maximaltemperatur von 27,0 °C und eine Minimaltemperatur von 17,0 °C. Im Lauf des Tages steigen die Durchschnittstemperaturen im WAB auf Höchstwerte von ca. 39 °C an und erreichen Minimalwerte von 16,0 °C.

Am zweiten Messtag werden vom Deutschen Wetterdienst Maximaltemperaturen von 23,0 °C und Minimaltemperaturen von 21,0 °C gemessen. Dabei steigen im Lauf des Tages die Temperaturen im WAB im Durchschnitt auf höchstens ca. 35 °C an und erreichen Minimalwerte von 8 °C.

Abb. 33 zeigt an beiden Messtagen einen analogen Anstieg der Temperaturen, bedingt durch die solare Einstrahlung nach ca. 2 Stunden bis hin zum Maximum nach ca. 5,5 Stunden (15:00 Uhr Ortszeit).

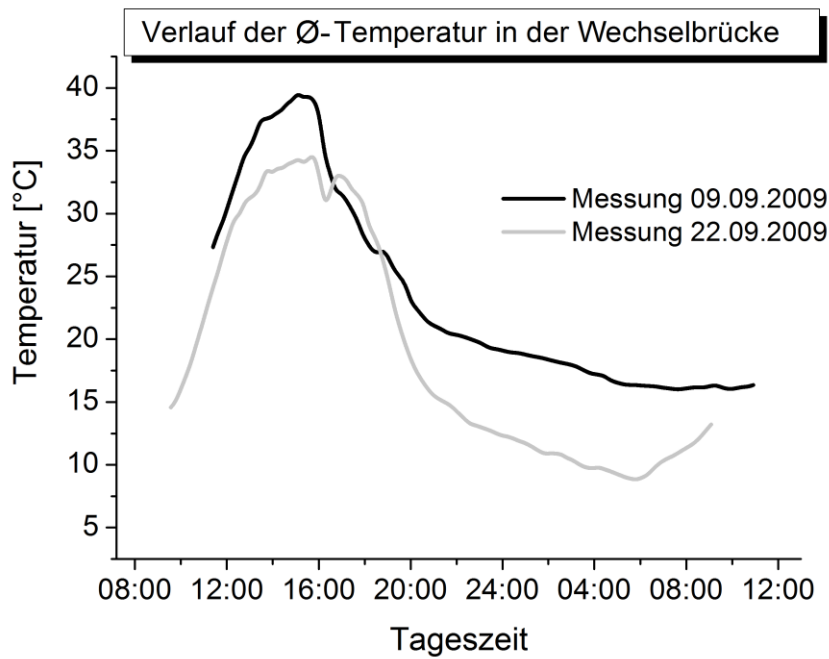


Abb. 33: Verlauf der Durchschnittstemperaturen im WAB bei der 1. und 2. Versuchsreihe

Abgesehen von den typischen Temperatur- und -abstiegen im Laufe des Tages fällt ein Abfall der Temperaturen bei der zweiten Versuchsreihe nach 9 Stunden auf (16:17 Uhr Ortszeit), gefolgt von einem erneuten Anstieg auf. Diese sind begründet durch Einstrahlungseffekte, die sich unmittelbar in den Temperaturen der WAB widerspiegeln.

3.5.1 Ergebnisse der Versuchsreihe 1

Betrachtet man den Temperaturverlauf der Versuchsreihe 1 (Messung 1, 09.09.2009), der an unterschiedlichen Stellen in der WAB gemessen wurde, so ist ersichtlich, dass bereits zum Beginn der Messung (11:21 Uhr Ortszeit) eine hohe Temperaturvariabilität (Temperaturunterschiede) von 8,9 °C an den Messpunkten vorliegt. So schwanken die Messwerte zwischen 23,2 °C gemessen vom Sensor mit der EPC-[...]A3D8 (Bodenbereich) und 31,3 °C gemessen vom Sensor mit der EPC-[...]E9AA (Deckenbereich). Diese Temperaturvariabilität bleibt erhalten bis ca. 3,5 Std. (15:05 Uhr) nach Start der Messung.

Zu diesem Zeitpunkt wurden Temperaturdifferenzen von ca. 8,8 °C zwischen dem Sensor mit der höchsten Temperatur 43,5 °C (EPC-[...]C9E7, Deckenbereich) und dem Sensor mit der niedrigsten Temperatur von 34,7 °C (EPC-[...]A3D8, Bodenbereich) gemessen. Die Durchschnittstemperatur betrug 39,2 °C. Ab 15:19 Uhr ist an allen Messpunkten ein Abfallen der Temperaturen zu erkennen, auch die Temperaturdifferenzen, die von den unterschiedlichen Sensoren gemessen wurden, nehmen ab und bewegen sich von diesem Zeitpunkt bis zum Ende der Messung zwischen 1,2 und 2,4 °C. Ursache für die geringeren Schwankungen ist die Nivellierung der Temperaturen in der WAB, bedingt durch die Abschattung des Geländes auf dem der WAB stand und die bereits genannte nächtliche Abkühlung.

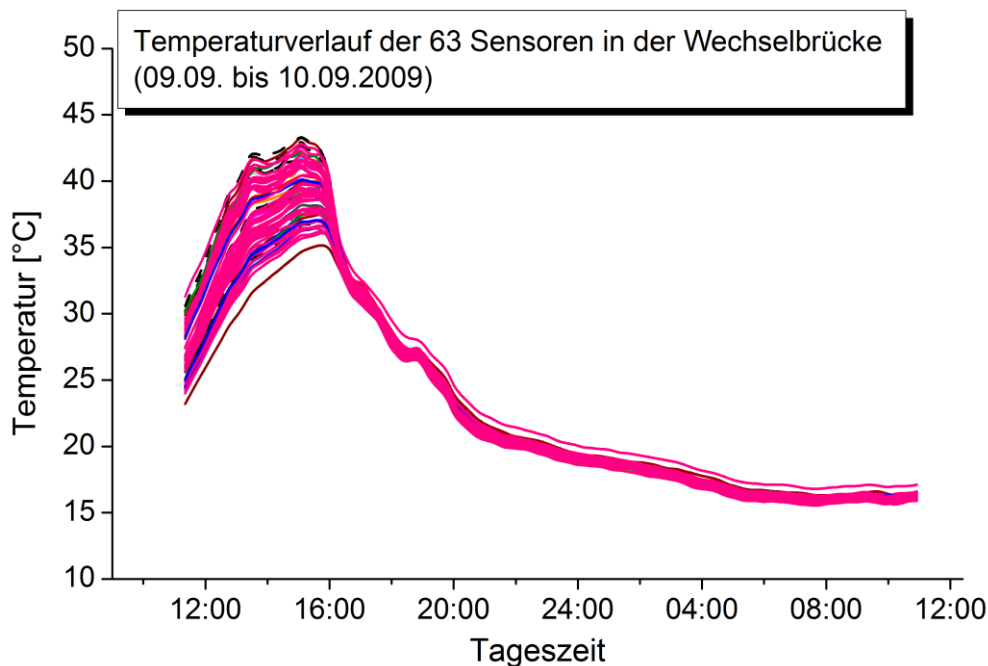


Abb. 34: Temperaturverlauf 1. Versuchsreihe

Auf Basis der gemessenen Temperaturwerte wird nun entlang der sechs Cluster, welche den WAB begrenzen, jeweils der Verlauf der mittleren Temperatur berechnet.

Abb. 35 zeigt, dass deutliche Temperaturunterschiede zwischen den unterschiedlichen Wänden, Decke und Boden des WAB zu erkennen sind. Diese betragen zu Beginn der Messung um 11:21 Uhr 5 °C an und steigen auf ein maximum von 9 °C um ca. 15:00 Uhr.

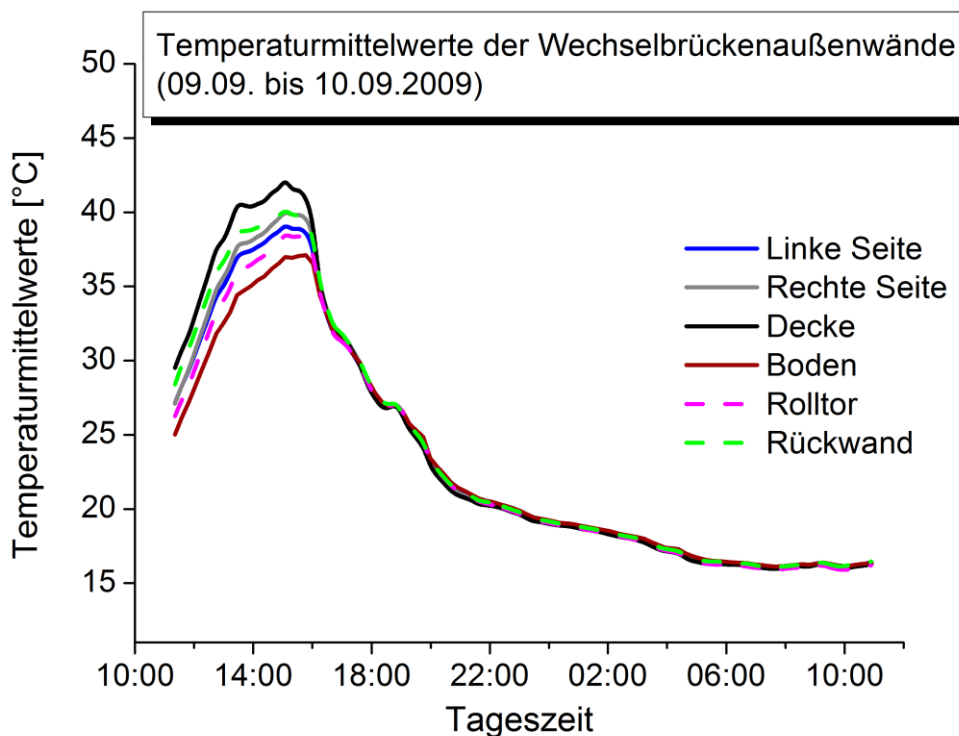


Abb. 35: Temperaturmittelwerte des WAB-Außenwände 1. Versuchsreihe

Betrachtet man die absoluten Differenzen der Temperaturmittelwerte der sich gegenüberliegenden Flächen, so zeigen sich Unterschiede von bis zu 6,2 °C in Z-Richtung (von Boden zur Decke) sowie 2,6 °C in X-Richtung (von Rolltor zur Rückwand) und 1 °C in Y-Richtung (von rechter zur linken Wand) wie in *Abb. 36* dargestellt. Bedingt durch die solare Einstrahlung, weist der Deckenbereich die höchsten Temperaturen auf, hier wird eine maximale Durchschnittstemperatur von 42,6 °C gemessen. Im Bodenbereich zeigen sich die niedrigsten Temperaturen; hier werden maximale Durchschnittstemperaturen von 37,1 °C gemessen. Weiterhin ist ersichtlich, dass die rechte Wand und die Rückwand mit maximalen Durchschnittstemperaturen von 40,1 °C, wärmere Bereiche sind als die linke Seite mit max. 39,1 °C und die Rolltor-Seite mit max. 38,5 °C. Diese Schwankungen ergeben sich durch die Ausrichtung des WAB und der Sonneneinstrahlung auf der rechten Wand bzw. der Rückwand.

In *Abb. 36* ist die absolute Differenz der Temperaturmittelwerte zwischen entgegengesetzten Clustern dargestellt.

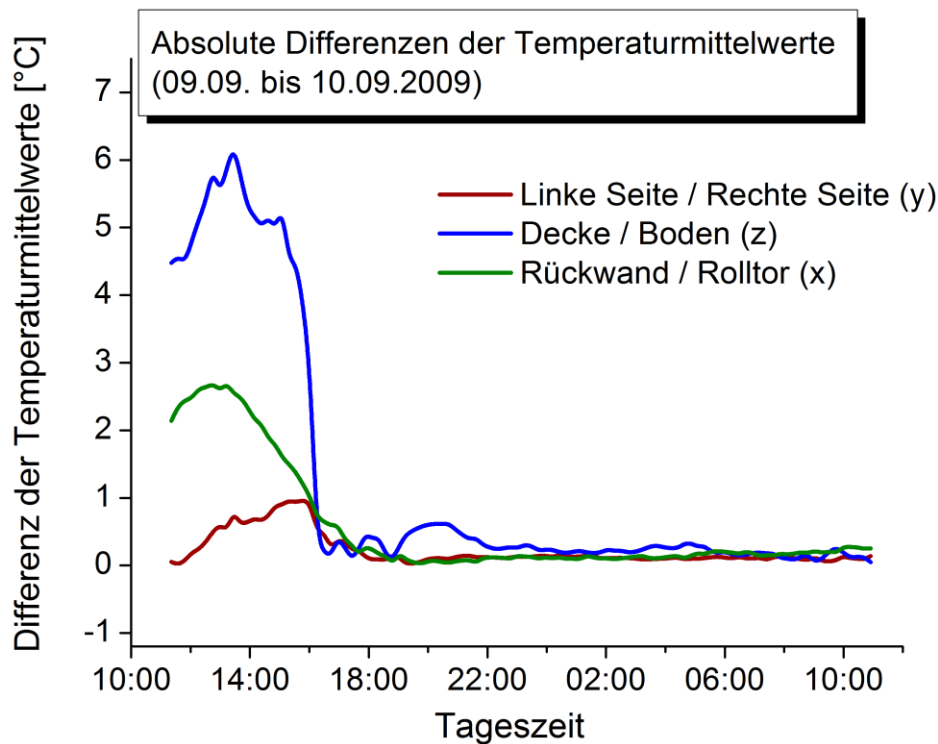


Abb. 36: Absolute Differenzen der Temperaturmittelwerte 1. Versuchsreihe

Sobald nach ca. 4,5 Stunden (ca. 15:30 Uhr Ortszeit) die Abschattung des WAB erfolgt, lässt sich ein deutliches Absinken der Temperaturen an allen Flächen erkennen. Wie auch bei den Differenzen der einzelnen Sensoren, reduzieren sich die Differenzen der Durchschnittstemperaturen der Cluster nach ca. 5 Stunden (ab 16:15 Uhr Ortszeit) auf unter 1 °C.

Ein Vergleich der Temperaturvariabilität und der in Abb. 37 dargestellten Standardabweichungen der Durchschnittstemperaturen der einzelnen Cluster, zeigt, dass der starke Anstieg der Temperaturen (ca. 10 °C) in den ersten zwei Stunden der Messung eine hohe Standardabweichung (ca. 3,5 °C) und somit eine hohe Streuung der Differenzen der Durchschnittstemperaturen der Cluster zur Folge hat. Dieser Effekt ist auch beim starken Abstieg der Temperaturen zwischen Stunde 4 – 6 (ca. 10 °C) und Stunde 6 – 8 (ca. 7 °C) der Messung zu beobachten. Diese Streuung kann auch an den einzelnen Sensoren der Cluster nachvollzogen werden und ist somit nicht Resultat eines Kalkulationseffekt oder –fehlers, sondern ebenfalls Resultat der solaren Einstrahlung.

Bei konstanter Temperatur (kein einseitiger Aufheizungseffekt durch solare Einstrahlung) oder geringer Temperaturschwankung liegt die Standardabweichung der Durchschnittstemperaturrendifferenzen der Cluster bei 0,1 bis 0,6 °C und ist somit sehr gering.

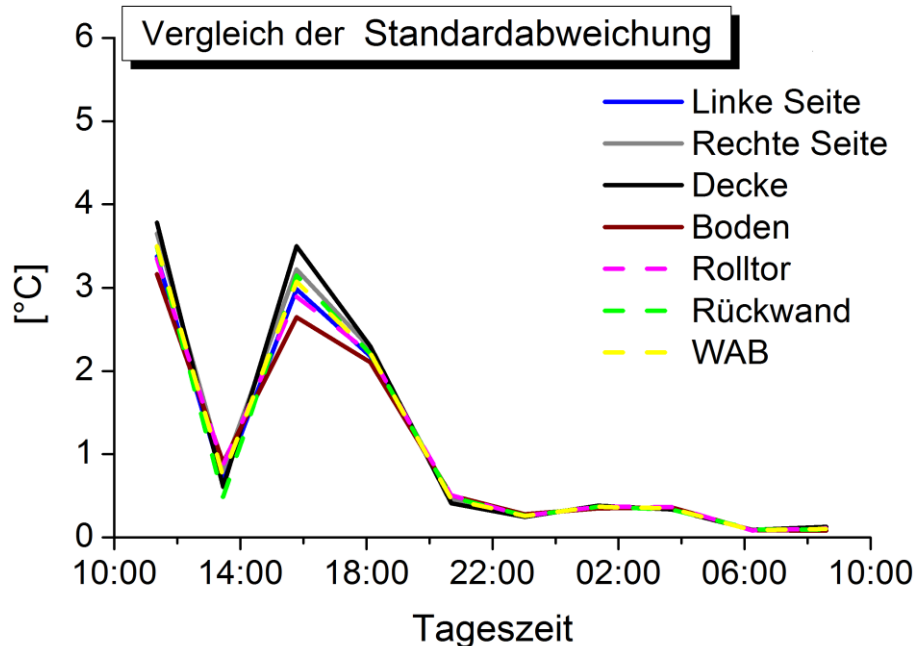


Abb. 37: Streuung der Durchschnittstemperaturen der Cluster, 1. Versuchsreihe

3.5.2 Ergebnisse der Versuchsreihe 2

In der zweiten Messung bestätigen sich im Wesentlichen die in der ersten Versuchsreihe gemessenen Temperaturverläufe. Zu Beginn der Messung werden Höchsttemperaturen von 21,6 °C vom Sensor EPC-[...]8ECO im Deckenbereich und Mindesttemperaturen von 12,7 °C vom EPC-[...]A930 im Bodenbereich gemessen. Nach dem Ansteigen der Temperaturen im Tagesverlauf nimmt auch die Variabilität zu. Nach ca. vier Stunden (13:43 Uhr Ortszeit) wird die Höchsttemperatur vom Sensor EPC-[...]8ECO mit 38,3 °C aufgezeichnet, gleichzeitig wird die niedrigste Temperatur vom Sensor EPC-[...]A930 mit 28,5 °C aufgezeichnet. Die Temperatur in der WAB bleibt in den folgenden zwei Stunden konstant hoch und weist geringe Schwankungen auf. Eine starke Verringerung der Temperaturen ist nach zwischen 6,25 und 7,75 Stunden (15:35 – 16:45 Uhr) zu verzeichnen.

Diese ist auf eine kurzfristige und starke Bewölkung zurückzuführen, durch welche die Temperaturen der Sensoren in Deckennähe um ca. 7 °C auf Durchschnittstemperaturen

von ca. 31 °C und die Temperaturen der Sensoren in Bodennähe um ca. 2 °C auf durchschnittlich 29 °C sinken. Zu diesem Zeitpunkt ist im WAB eine Temperaturvariabilität von ca. 2 °C messbar.

Bei erneuter Sonneneinstrahlung ab ca. 16:45 Uhr ist ein erneuter Anstieg der Temperaturen von ca. 4,5 °C bei den Sensoren in Deckennähe und ca. 1,5 °C bei den Sensoren in Bodennähe und ebenfalls ein Anstieg der Temperaturvariabilität auf ca. 5 °C zu verzeichnen.

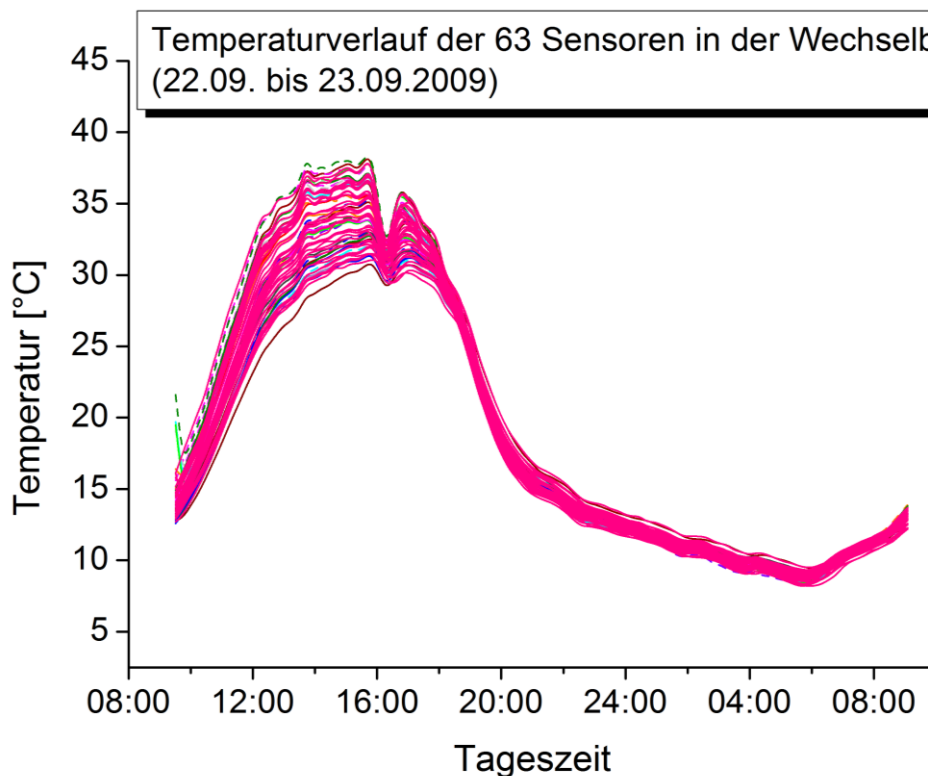


Abb. 38: Temperaturverlauf in der WAB 2. Versuchsreihe

Der durchschnittliche Temperaturverlauf an den sechs unterschiedlichen Clustern bei der zweiten Messung ist in Abb. 40 gezeigt. Wie schon in der Versuchsreihe 1, sind die Temperaturwerte an der Decke am höchsten, gefolgt von der Rückwand und der rechten Wand. Zudem ist auch hier ersichtlich, dass im Tagesverlauf die Temperaturvariabilität in den ersten sechs Stunden (bis etwa 15:00 Uhr Ortszeit) zunimmt und danach eine Angleichung der Temperaturen entlang der Raumachsen erfolgt. Nach 9 Stunden (17:55 Uhr) zeigen die durchschnittlichen Temperaturverläufe an den unterschiedlichen Flächen keine größeren Abweichungen (± 2 °C).

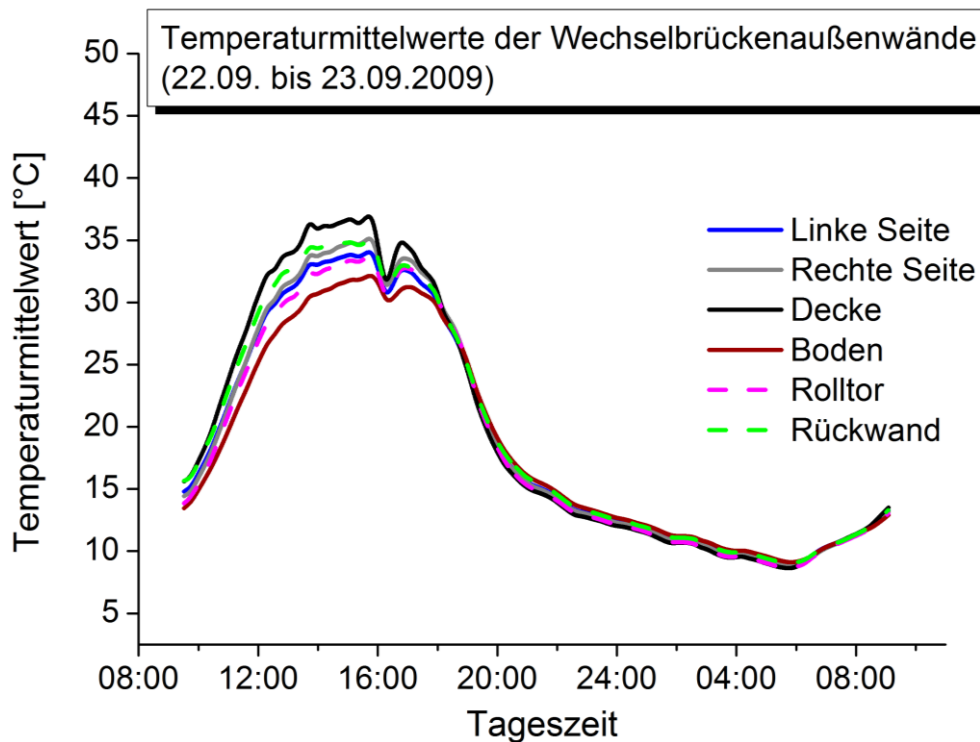


Abb. 39: Temperaturmittelwerte des WAB-Außenwände 2. Versuchsreihe

Die absoluten Differenzen der Durchschnittstemperaturen der Cluster (Abb. 40) zeigen einen Verlauf, der mit den Ergebnissen der ersten Messung in Abb. 36 vergleichbar ist. Diese betragen bis zu 6,1 °C in Z-Richtung sowie 2,7 °C in X-Richtung und 1 °C in Y-Richtung.

Trotz der geringeren Tagesdurchschnittstemperatur der zweiten Versuchsreihe beträgt die Temperaturdifferenz zwischen Decke und Boden hier ebenfalls 6 °C.

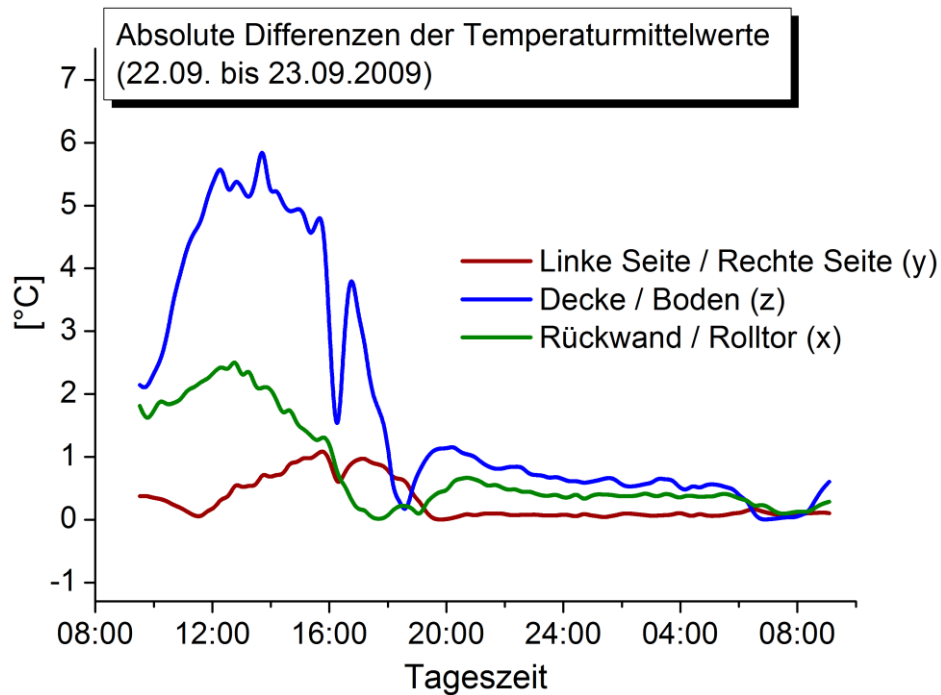


Abb. 40: Absolute Differenzen der Temperaturmittelwerte 2. Versuchsreihe

Der Vergleich der Temperaturvariabilität und der in Abb. 41 dargestellten Standardabweichungen der Durchschnittstemperaturen der einzelnen Cluster zeigt, dass der starke Anstieg der Temperaturen (ca. 10 °C)

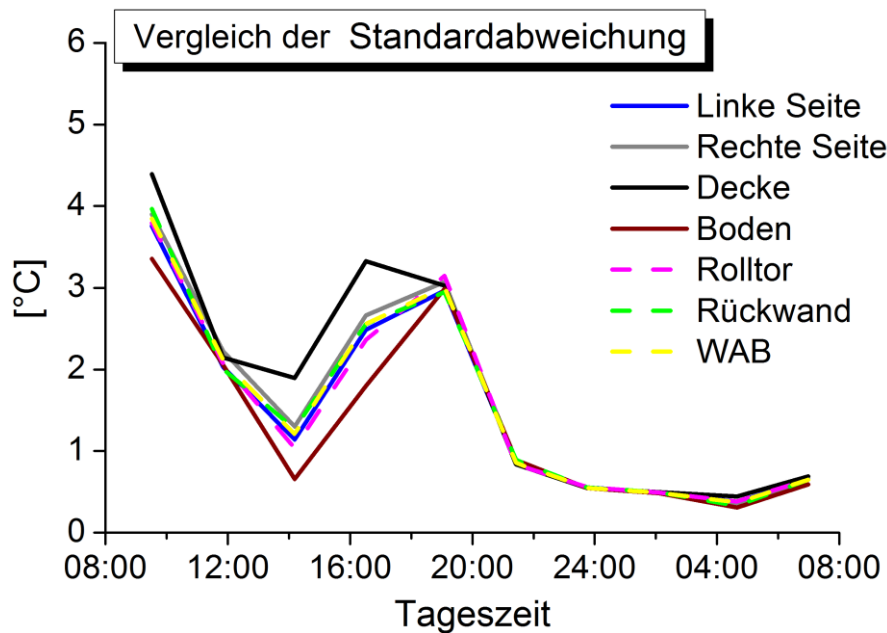


Abb. 41: Streuung der Durchschnittstemperaturen der Cluster, 2. Versuchsreihe

in den ersten zwei Stunden der Messung eine hohe Standardabweichung (ca. 3,9 °C) und somit eine hohe Streuung der Differenzen der Durchschnittstemperaturen der Cluster zur Folge hat.

Dieser Effekt ist auch beim Sinken der Temperaturen zwischen den Stunden 6 und 10 (ca. 10 °C) der Messung zu beobachten, wobei hier eine Standardabweichung von ca. 3,0 °C vorliegt.

3.5.3 Ergebnisse der Interpolation

Zur Anwendung des Kriging-Verfahren, bedarf es des bereits beschriebenen Variogramms zur Abbildung des räumlichen Zusammenhangs der Messpunkte. Dazu wird zunächst das experimentelle Variogramm berechnet. Dies erfolgt auf Basis der durchschnittlichen Temperaturwerte aller 63 Sensoren aus der Versuchsreihe 1. Als Ergebnis resultiert das in *Abb. 42* dargestellte experimentelle Variogramm.

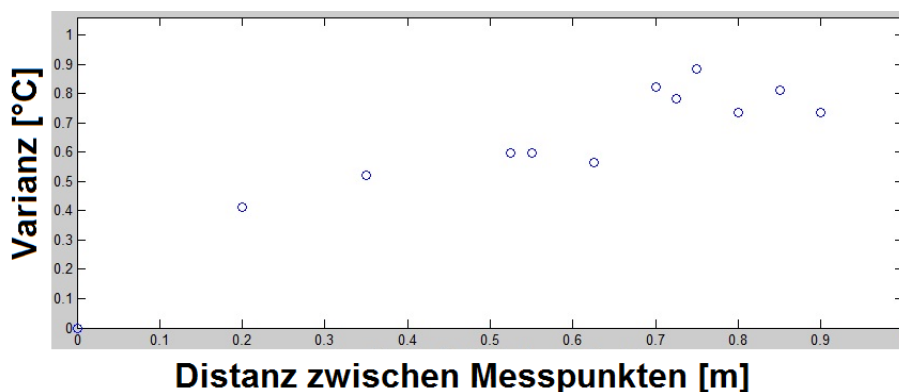


Abb. 42: Experimentelles Variogramm

Das resultierende, experimentelle Variogramm ist eine diskrete Funktion. Zur Anwendung des Kriging-Verfahrens wird auf dieser Basis eine kontinuierliche Funktion, welche mithilfe der Methode der kleinsten Quadrate an die im experimentellen Variogramm gemessenen Daten angepasst wird, aufgestellt. Als Ergebnis resultiert nach Formel (3.16) das in *Abb. 43* dargestellte theoretische Variogramm, das die Grundlage für alle weiteren Berechnungen mithilfe des Kriging-Verfahrens bildet.

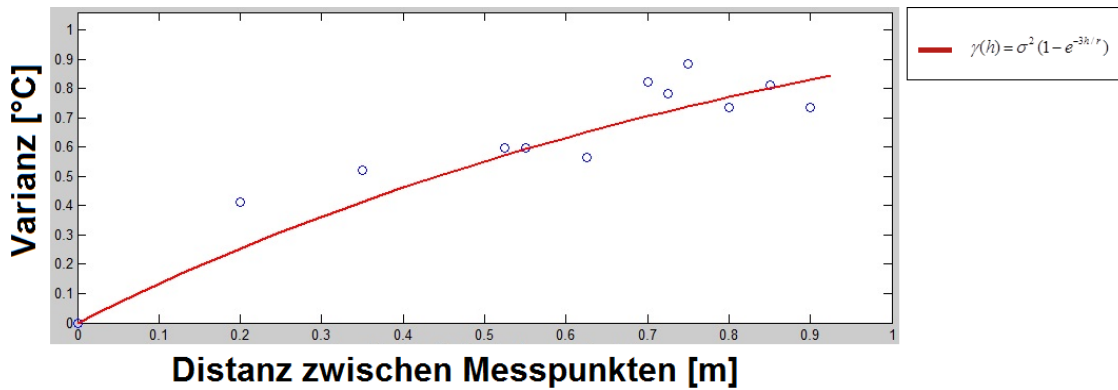


Abb. 43: Theoretisches Variogramm

Um den Zusammenhang zwischen Interpolationsgenauigkeit und verwendeter Sensoranzahl zu ermitteln, werden die im 3.4.3 vorgestellten Ansätze verwendet. Als Datensatz für die Interpolation werden die Temperaturwerte der 63 Sensoren der ersten Versuchsreihe verwendet. Die Wahl dieses Datensatzes begründet sich darin, dass – wie aus der Auswertung in Abschnitt 3.5.1 hervorgeht – hier eine maximale Temperaturdrift von 6,2 °C auftrat. Ein evtl. Einfluss der Temperaturdrift auf die Interpolation schlägt sich wesentlich in einem auftretenden Interpolationsfehler nieder.

Die Ergebnisse der Messnetzoptimierung nach dem maximal auftretenden Fehler der Interpolation (max. Fehler (Interpolation)) sowie die Messnetzoptimierung anhand der Kriging-Varianz (max. Fehler (Varianz)) sind in Abb. 44 dargestellt.

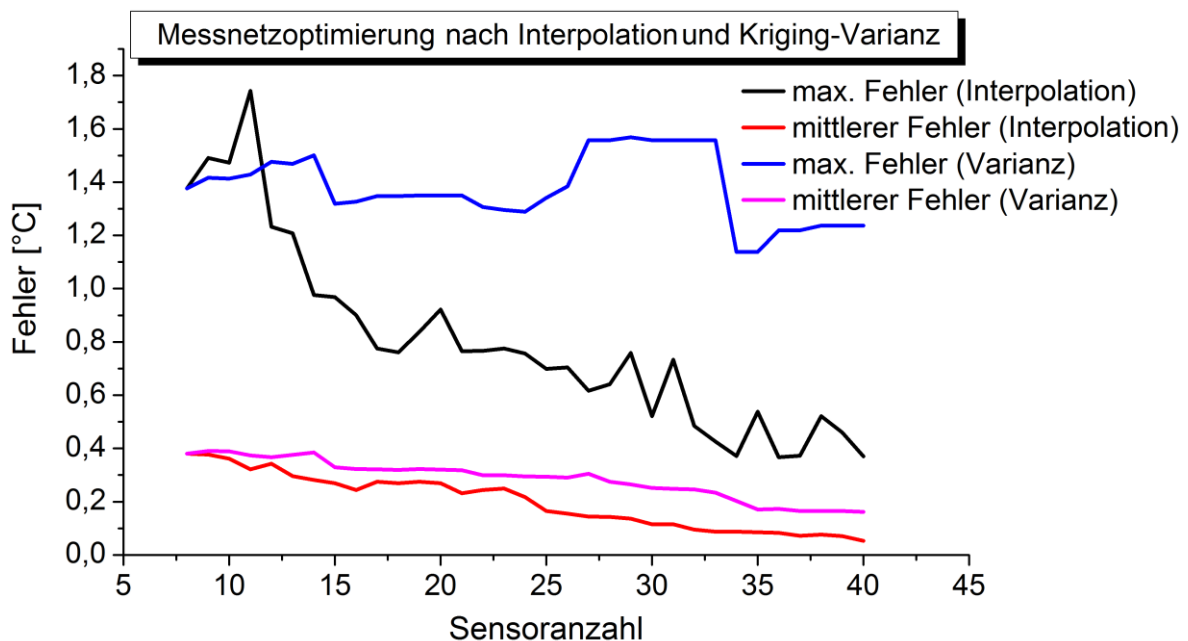


Abb. 44: Entwicklung des Fehlers bei der Messnetzoptimierung 2. Versuchsreihe

Die in *Abb. 44* dargestellten Ergebnisse lassen sich zu folgenden Kernpunkten zusammenfassen:

- Bei beiden Ansätzen sinkt mit steigender Sensoranzahl der Interpolationsfehler.
- Bereits bei der Minimalkonfiguration von acht Sensoren, welche die konvexe Hülle der Interpolation bilden, liegt der mittlere Interpolationsfehler beider Ansätze mit ca. 0,38 °C unter der Sensortoleranz von 0,5 °C.
- Bei Optimierung nach dem maximalen Interpolationsfehler reduziert sich der mittlere Interpolationsfehler stärker als bei einer Optimierung nach der Kriging-Varianz.
- Bereits beim Einsatz von 25 Sensoren liegt der mittlere Interpolationsfehler mit 0,09 °C unterhalb des Auflösungsvermögens des Sensors.
- Das heißt, dass nicht einmal die Hälfte der Sensoren der Ausgangsmessung für eine aussagekräftige Interpolation notwendig ist.

Zur Ermittlung der Mindestanzahl der notwendigen Sensoren wird der maximale Interpolationsfehler detaillierter betrachtet.

- Der maximale Interpolationsfehler bei einer Optimierung gemäß der maximalen Kriging-Varianz nimmt annähernd linear ab.
- Hingegen zeigt der maximale Interpolationsfehler bei einer Optimierung gemäß dem maximalen Fehler eine exponentielle Abnahme.

Aus den Ergebnissen kann folgender Schluss gezogen werden:

- *Durch die Anwendung der Messnetzoptimierung gemäß dem maximalen Fehler kann durch den Einsatz von maximal 14 Sensoren eine Temperaturüberwachung in einem nicht aktiv gekühlten Transportbehältnis gewährleistet werden.*

Die Anzahl von 14 Sensoren begründet sich dadurch, dass bei dieser Anzahl nicht nur der mittlere Interpolationsfehler (0,28 °C) die Messtoleranz des Sensors von 0,5 °C unterschreitet, sondern darüber hinaus der maximale Interpolationsfehler mit 0,97 °C auch unterhalb der u.A. von der FDA erlaubten und in der Praxis gebräuchlichen Toleranzgrenze von 1 °C bleibt (FDA/CFSSAN 2001).

Wie in Abschnitt 3.4.3 beschrieben, werden die gewonnenen Erkenntnisse auf Basis der Daten der Versuchsreihe 2 validiert. Hierzu erfolgt in *Abb. 45* der Vergleich der Durchschnittstemperaturen aller 63 Sensoren der zweiten Messung zur Interpolation von 14 Sensoren in der Konfiguration, wie sie aus der Optimierung nach dem maximalen Interpolationsfehler gewonnen wurden.

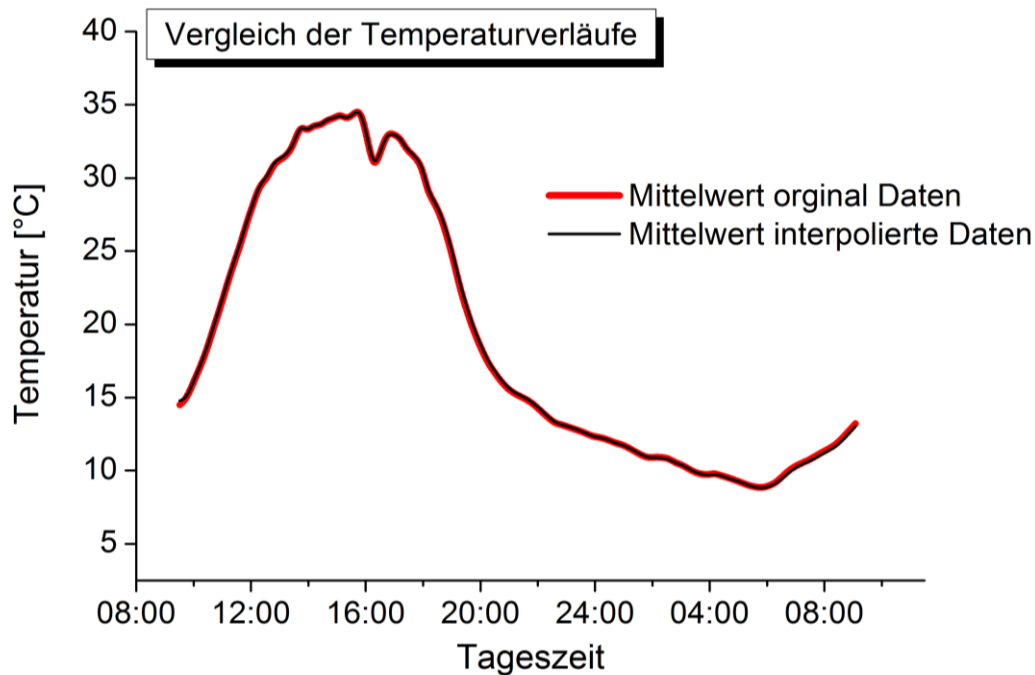


Abb. 45: Vergleich der Mittelwerte der interpolierten und realen Daten 2. Versuchsreihe

Wie in Abb. 46 zu sehen, sind die Durchschnittstemperaturen aller Sensoren mit einer max. Differenz von 0,28 °C und einem Mittelwert der Abweichung von 0,03 °C annähernd gleich zu denen der 14 Sensoren aus der Messnetzoptimierung.

Zur weiteren Validierung der Daten werden neben den in Abb. 46 dargestellten Durchschnittstemperaturen die Standardabweichung der Durchschnittstemperaturen aller 63 Sensoren sowie die Standardabweichung der Durchschnittstemperaturen der 14 Sensoren für die 2. Versuchsreihe in Abb. 47 dargestellt.

Diese wird vom Start der Messung in Zwei-Stunden-Intervallen betrachtet und zeigt, dass die Standardabweichungen der Realtemperaturen der 63 Sensoren und der interpolierten Temperaturen der 14 Sensoren mit einer maximalen Differenz von >0,1 °C nahezu übereinstimmend sind. Somit kann nachgewiesen werden, dass die Streuung der Durchschnittstemperaturen durch die Streuung der Realtemperaturen im Raum und nicht durch einen Fehler der Interpolation zu begründen sind.

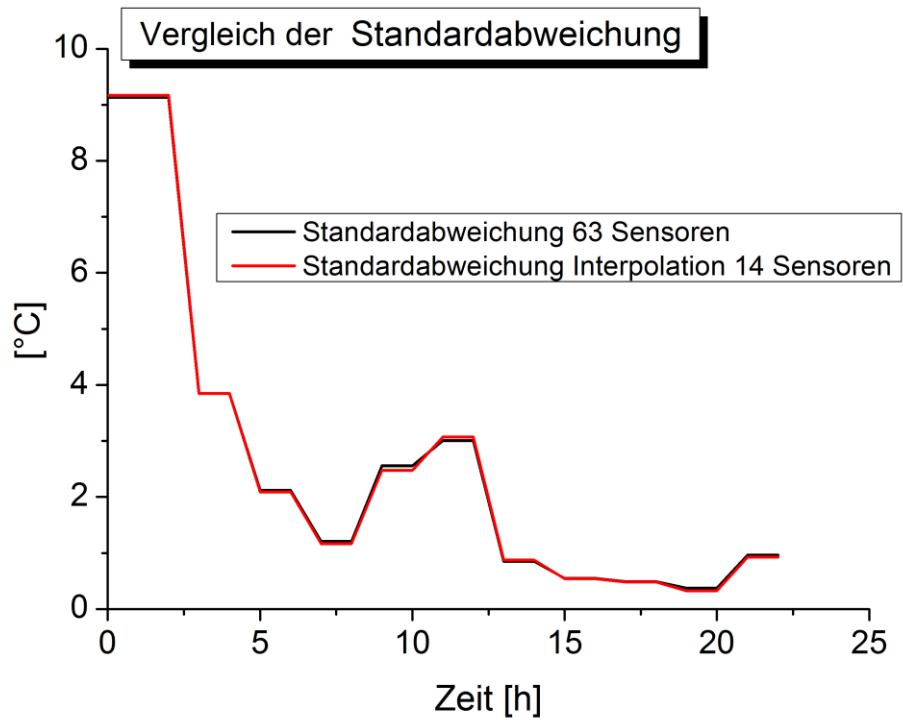


Abb. 46: Vergleich der Standardabweichungen der interpolierten und realen Daten.

Zur weiteren Validierung des Interpolationsergebnisses werden in der nachfolgenden Abb. 48 sowohl der mittlere Interpolationsfehler als auch der maximale Interpolationsfehler betrachtet.

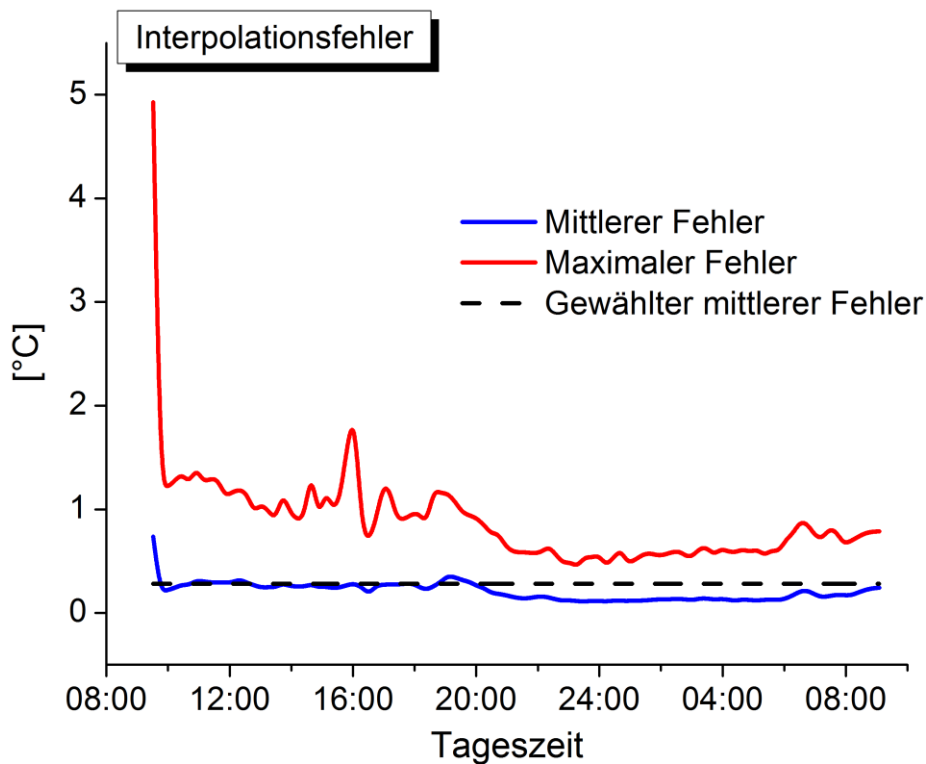


Abb. 47: Verlauf des Interpolationsfehlers 2. Versuchsreihe

Wie *Abb. 47* zeigt, bleibt der mittlere Interpolationsfehler über den gesamten Zeitraum hinweg – abgesehen von einer Abweichung zu Beginn um 09:31 Uhr – erkennbar unter der Sensortoleranz von 0,5 °C und schwankt um den mit der Sensoranzahl korrespondierenden Wert von 0,28 °C.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Messnetzoptimierung gemäß dem maximalen Fehler eine zuverlässige Interpolation der Daten ermöglicht. Somit kann mit nur 14 Sensoren eine effiziente Temperaturüberwachung in einem nicht aktiv gekühlten Transportbehältnis erfolgen.

3.6 Zusammenfassung

Die durchgeführten Untersuchungen geben Aufschluss über die Temperaturverteilung innerhalb von Wechsellaufbauten. Bei der Auswertung der gewonnenen Messdaten zeigt sich, dass die Temperaturverteilung in nicht aktiv gekühlten Transporten im Tagesverlauf signifikanten Schwankungen unterliegen. So spiegeln sich die Temperaturbedingungen ausserhalb der Wechselbrück, den typischen Tag und Nachtverlauf an. Temperaturanstiege, durch beispielsweise Sonneneinstrahlung oder Bewölkung, führen dabei zu hoher Temperaturvariabilität und zu einer hohen Streuung der Temperaturen innerhalb des WAB.

Für die Realisierung Überwachung des WAB mit möglichst wenigen Sensoren wurde zunächst nach einem geeigneten Verfahren gesucht, das durch die geringe Sensoranzahl entstehende Informationsdefizit behebt. Dabei zeigte sich das Kriging-Verfahren als besonders geeignet. Nach Herleitung des experimentellen und theoretischen Variogramms wurde der Zusammenhang zwischen Sensoranzahl und mittlerem Interpolationsfehler ermittelt. Der mittlere Interpolationsfehler fungierte dabei als Qualitätskriterium zur Bewertung der Interpolationsgüte.

Das Ergebnis wurde mit den Originalmessdaten verglichen und die Interpolationsfehler ermittelt.

Der mittlere Interpolationsfehler lag bereits bei der Mindestkonfiguration von 8 Sensoren und somit während der gesamten Verifikation unter der Sensortoleranz von 0,5 °C, die Verringerung des Interpolationsfehlers bei Erhöhung der Sensoranzahl ist somit nur eine rein mathematische Verbesserung.

Der maximale Interpolationsfehler hingegen, bildete die Erhöhung der Anzahl der Sensoren sehr gut ab und führte dabei zu einer Verringerung des Interpolationsfehlers. Somit ist der maximale Interpolationsfehler als Auswahlkriterium zur Identifikation der mindestanzahl notwendiger Sensoren sehr gut geeignet und es zeigt sich, dass das gewählte Vorgehen anwendbar ist und eine Temperaturüberwachung für nicht aktiv gekühlte Transporte in einem WAB mit nur 14 Sensoren erfolgen kann.

4. Übergeordnete Zusammenfassung

4.1 Diskussion

Die durchgeführten Untersuchungen geben Aufschluss über die Temperaturverteilung innerhalb von Wechselbrücken. Bei der Auswertung der gewonnenen Messdaten zeigte sich, dass die Temperaturverteilung in nicht aktiv gekühlten Transporten im Tagesverlauf signifikanten Schwankungen unterliegen. Die gemessenen Temperaturdifferenzen entlang der X-Achse (von Rolltor zur Rückwand) sowie der Y-Achse (vom Boden zur Decke) sind im Fall der Untersuchung durch die Ausrichtung des Containers bedingt. Bei einem Transport und nicht – wie im Fall der Messung – einer stationären Positionierung, würde die Ausrichtung je nach Fahrstrecke und Ausrichtung des LKWs zur solaren Einstrahlung während des Transports variieren. So können lange Transportwege mit einseitiger Sonneneinstrahlung, wie sie beispielsweise in den USA bei Transporten von der Ost- zur Westküste oder umgekehrt auftreten, erhebliche Temperaturschwankungen im LKW zur Folge haben. Daher ist das Auftreten eines Temperaturdrifts und daraus folgenden, lokal höheren Temperaturen innerhalb des WAB ein Faktor, der beim Transport von Gütern die in einem einheitlichen Temperaturbereich transportiert werden sollen, beachtet werden muss. Schon bei der Beladung des WAB sollte darauf geachtet werden, dass Güter mit einer Empfindlichkeit gegenüber hohen Temperaturen im unteren Bereich von Paletten und somit der WAB transportiert werden. Dies kann jedoch zu starken Einschränkungen bzw. Verzögerungen in Ablauf der logistischen Prozesse führen.

Grundsätzlich ist anzumerken, dass hohe Temperaturschwankungen einen negativen Einfluss auf die Qualität und Sicherheit der Ware haben. So können langfristig erhöhte Temperaturen, die Wirksamkeit signifikant reduzieren (§ 10 Absatz 2 des Arzneimittelgesetzes 2006, 2013/C343/01 GDP).

Um die Auswirkungen der Temperaturschwankungen auf die Pharmaprodukte bestimmen zu können, kann die Einführung von Shelf Life Algorithmen einen wesentlichen Beitrag liefern. Hierdurch wären alle Akteure der Supply Chain befähigt, durch die Implementierung dieser Modelle, Einflüsse von Temperaturschwankungen in die Mindesthaltbarkeit der Produkte dynamisch einfließen zu lassen.

In lebensmittelerzeugenden Ketten sind diese Modelle dabei sehr weit erforscht und könnten durch die Einbindung von Herstellerdaten zu Mindesthaltbarkeit der Produkte in der Pharma Supply Chain implementiert werden (Mack et al 2014).

Kreyenschmidt und Mitautoren (Kreyenschmidt et.al. 2009) haben gezeigt, dass das generische Modelle zur Bestimmung der Resthaltbarkeit von Produkten auf Basis der Temperaturhistorie als Basis für die Implementierung von Organisationsübergreifenden Temperaturmonitoringsystemen einen wesentlichen Mehrwert liefern kann.

So können diese zusätzlichen Informationen genutzt werden, um die Lagerhaltung in den Ketten zu optimieren. Aktuelle Lagerhaltungsstrategien wie First In First Out könnten dabei von intelligenten Konzepten wie Least Shelf Life First Out ersetzt werden (Kreyenschmidt 2009) . Dies kann langfristig zur Minimierung des Ausschusses und zur Reduktion der Kosten führen (Kreyenschmidt und Ibal 2012). Solche Ansätze wären grundsätzlich auch für die PSC denkbar.

Grundvoraussetzung für die Implementierung solcher Modelle wäre, dass die kinetischen Daten für unterschiedlichen Produkte verfügbar von den Herstellern offengelegt und zur Verfügung gestellt würden. Basierend auf diesen Daten müssten entsprechende Resthaltbarkeitsmodelle implementiert werden. Für Produkte, bei denen bestimmte Zeit-Temperaturwerte, die Wirksamkeit signifikant reduzieren würden, müssten entsprechenden Grenzwerte mit Alarmwerten in das Temperaturüberwachungssystem hinterlegt werden. Somit würde das Eintreten der vorab definierten Grenzwerte zu einer eindeutigen Alarmmeldung führen, wodurch ohne eine Detailsauswertung der Daten sofort ersichtlich wäre, dass das Produkt verdorben und nicht zu nutzen ist.

Die Pharma Supply Chain steht dabei vor einigen Herausforderungen. Wie auch in der Food Supply Chain ist die Integration von Vorhersagemodellen in Kombination mit Temperaturüberwachungssystemen in einer Kühlkette eine komplexe Aufgabe, da ein breites und interdisziplinäres Wissen von allen Beteiligten Voraussetzung hierfür ist (Kreyenschmidt 2009). Eine weitere Herausforderung ist, dass die Pharmahersteller hierfür die Haltbarkeitsdaten ihrer Produkte, zumindest an die Beteiligten in der PSC, offen legen müssten. Hierfür müsste ein Wandel in der Industrie stattfinden, da es derzeit keine Bereitschaft hierfür gibt.

Für eine erfolgreiche Implementierung ist es darüber hinaus notwendig, dass sowohl die Temperaturdaten als auch die Resthaltbarkeiten mit der vor- und nachgelagerten Stufen der Supply Chain ausgetauscht werden (Raab, 2010). Die Implementierung solcher Lösungen würde langfristig einen signifikanten Mehrwert für die gesamte PSC mit sich bringen und die Gewährleistung der Qualität der pharmazeutischen Produkte auch bei nicht aktiv gekühlten Transporten sicherstellen. Auch hierfür ist diese Bereitschaft derzeit nur begrenzt vorhanden.

Im Rahmen von Weiterentwicklungsprojekten des in dieser Arbeit genutzten semi-passiven UHF-RFID-Sensors, wurden Projektpartner gesucht um das Folgeprodukt in der PSC zu testen. Dieses bietet unter anderem die Möglichkeit der Nutzung von Shelf Life Algorithmen. Obwohl einige Projektpartner für das Testen des neuen Produktes gefunden wurden, wurden von keinem der Anbieter Shelf-Life-Daten bereitgestellt.

Das Produkt wäre in der Lage dynamisch die Resthaltbarkeit von Produkten zu berechnen und bei reduzierten MHD-Zustände durch Temperaturschwankungen in den Verlauf der Zulieferkette einzubinden. Produkte könnten durch intelligente Temperaturüberwachungssysteme im Verlauf der PSC umgeleitet werden, Nachlieferungen bei Verderb könnten automatisiert initiiert werden und sogar die Kunden könnten durch die Erweiterung von Track&Trace Systemen auf die reduzierte Resthaltbarkeit hingewiesen werden.

Diese Möglichkeiten könnten durch die Ergebnisse dieser Arbeit und durch den Einsatz von nur 14 Sensoren auf WAB-Ebene hochskaliert werden und für alle Produkte in der WAB könnten diese Daten automatisiert berechnet werden.

Trotz dem Fakt, dass Pharmahersteller sehr gute und detaillierte Informationen über die kinetischen Daten der Produkte zur Verfügung haben, werden diese nur intern genutzt. Gründe für die nicht vorhandene Bereitschaft der Pharmahersteller Daten freizugeben, sind u.a., dass manche Mindesthaltbarkeits-Angaben stark von den realen Wirksamkeitsdaten abweichen, weiterhin könnten Konkurrenzunternehmen Shelf Life Daten auf Zusammensetzungen von Produkten oder eingesetzten Generika zurückführen. Sicherlich spielt auch die Haftung in der Pharmaindustrie eine wichtige Rolle. Während der Einfluss von erhöhter Temperatur und die Überschreitung des MHD auf Aspirin, lediglich eine Reduzierung der schmerzlindernden Wirkung ist, ist der Einfluss auf kodeinhaltige

Hustensäfte die Bildung von krebserregenden Nebenprodukten, was nach Jahrzehnten der Produktverfügbarkeit erforscht wurde. Würden Pharmahersteller, nicht auf die strenge Einhaltung des MHD bestehen und flexible Resthaltbarkeitsdaten heranziehen, könnten Kunden im Beispiel der kodeinhaltige Hustensäfte nach Jahrzehnten Haftungsklagen anstreben, wie Sie in den USA an der Tagesordnung sind. Hier könnte der Gesetzgeber durch stärkere Regularien im Interesse des Verbrauchers eine Herausgabe der Shelf Life Daten fordern und die Weiterentwicklung der Resthaltbarkeitskalkulationen fördern.

Intelligente Temperaturüberwachungssysteme könnten in der Zukunft wesentlich zur Optimierung der PSC beifügen und wie im geschilderten Beispiel als Basis für Entscheidungsfindungsprozesse bei unterschiedlichen Problemstellungen innerhalb der PSC genutzt werden.

Ein notwendiger Schritt hierfür wäre jedoch dass Pharmaunternehmen im Sinne des Verbrauchers, anfangen Daten innerhalb der PSC zu teilen um eine Wissensbasis für die zukünftige Optimierung dieser zu bilden.

4.2 Zusammenfassung

Die Pharma Supply Chain (PSC) stellt neben der Food Supply Chain die höchsten Ansprüche an Prozesse und Beteiligte dieser Zulieferketten. Betrachtet man die PSC national ergibt sich aus den geltenden Richtlinien bereits eine hohe Komplexität. Die Komplexität erhöht sich bei Internationalen Zulieferketten nochmals, da die PSC die Summe der Richtlinien des Produktionslandes, evtl. Transitländer und auch die des Ziellandes erfüllen muss. Dabei ist zu beachten, dass die Pflichten von Pharmaherstellern, deren Transport-Dienstleister und der beteiligten Subunternehmen zu erfüllen sind. Diese Komplexität hat sich in den vergangenen Jahren durch die Globalisierung, der erhöhten Auslagerung von Produktion und der Eröffnung neuer Zielmärkte ebenfalls gesteigert. Weiterhin herrscht in der Pharmaindustrie ein hoher Preis- und Konkurrenzkampf wodurch nicht aktiv gekühlte PSC eine höhere Signifikanz finden als noch vor Jahren. Ein wesentlicher Grund hierfür ist, dass nicht aktiv gekühlte PSC innerhalb von Standardlogistiknetzwerken implementiert werden können und dadurch schneller und günstiger als aktiv gekühlte Transporte zu realisieren sind.

Zur effizienten Realisierung von nicht aktiv gekühlten PSC ist die Kenntnis über die geltenden Richtlinien von höchster Bedeutung. Hierbei spielt die Temperaturüberwachung

eine zentrale Rolle, um Standardlogistiknetzwerke auch für temperatursensitive Pharmaprodukte zu nutzen. Da die Kosten für die Temperaturüberwachung einen Großteil der Kosten in Logistiknetzwerken ausmachen, ist es für alle Beteiligten wesentlich zu wissen, welche Anforderung an Temperaturüberwachungssysteme in der PSC gestellt werden und wie eine effiziente Temperaturüberwachung in nicht aktiv gekühlten PSC realisierbar ist.

Daher war das Ziel dieser Arbeit eine Methodik zu entwickeln, auf deren Basis das Anforderungsprofil an ein Prüfsystem zur Temperaturüberwachung in der Pharma Supply Chain hergeleitet werden kann. Weiterhin sollte, zur effizienten Realisierung der Temperaturüberwachung, eine Methodik hergeleitet werden, welche die Temperaturüberwachung in Standardtransportbehältnissen mit der kleinstmöglichen Anzahl an Sensoren erlaubt. Aus der Zielsetzung leiteten sich die folgenden Forschungsfragen ab:

- Welches Anforderungsprofil gibt es an ein Prüfsystem zur Temperaturüberwachung in der Pharma Supply Chain, das überregional die regulatorischen Anforderungen erfüllt und den Pharmaherstellern und Logistikdienstleistern als Basis für den Aufbau ihrer Temperaturüberwachungssysteme dienen kann?
- Welches Verfahren eignet sich, zur Ermittlung der Anzahl von mindestens notwendigen Sensoren zur Temperaturüberwachung in nicht aktiv gekühlten Transporten?
- Wie hoch ist die Anzahl der mindestens notwendigen Sensoren um in einem Standardtransportbehältnis die Temperatur innerhalb von vorab definierten Toleranzen messen zu können.

Im Fokus der ersten Forschungsfrage war die Ermittlung einer Methodik zur Herleitung eines Anforderungsprofil an ein Prüfsystem zur Temperaturüberwachung in der PSC. Durch die Methodik des deduktiven Logikbaums wurden die gesetzlichen, die kundenspezifischen und die prozessualen Anforderungen erarbeitet und aus der Anwendung der kritischen Pfadanalyse die Mindestanforderungen an Lösungen zur Integritätsüberwachung temperatursensitiver Transporte in der PSC ermittelt.

Aus den Ergebnissen ging hervor, dass die gesetzlichen Anforderungen im Wesentlichen eine Validierung des Systems nach den Good Manufacturing Practices (GMP) und der Good Distribution Practices (GDP) basierend auf der „EU GMP Guideline Annex 11 for Computerized Systems“ nach europäischer Norm oder den „FDA Regulations 21 CFR Part

11“ nach US amerikanischer Norm fordern. Weiterhin wurde dargestellt das eine Systemvalidierung nach dem V-Modell erfolgen muss.

Weitere gesetzliche Anforderungen sind die durchgehende Dokumentation aller Prozessschritte von der Entwicklung bis zum Vertrieb, die Pflege eines Qualitätsmanagementhandbuchs, die Implementierung eines Change Management Prozesses, die Einführung von Bedienungsanleitungen und die Versorgung aller Anwender mit Bedienungsmaterial zur Befähigung der fehlerfreien Nutzung des Systems.

Sinn der Voraussetzungen war die Reduzierung des Risikos einer Fehlanwendung um die bestmögliche Anwendbarkeit des Prüfsystems zu garantieren.

Die kundenbezogenen Anforderungen aus funktioneller Sicht sind, dass ein Temperaturüberwachungssystem die Unternehmensmitarbeiter dabei unterstützt fehlerfrei und ohne Verstoß gegen diese Anforderungen und Richtlinien zu arbeiten. Das Temperaturprüfsystem sollte die Einhaltung der gesetzlichen Anforderungen und die durchgängigen Temperaturlaufzeichnung und Datensicherung gewährleisten. Des Weiteren müssen bei Bedarf Temperaturinformationen auch im Verlauf der Zulieferkette, ohne der Öffnung der Produktverpackung, verfügbar sein (Russell 1997, McDonald und Sun 1999, Krämer 2002, Kreyenschmidt 2003, Olsson 2004, Montanari 2008, Raab 2010, Kreyenschmidt et al. 2010). Die wirtschaftlichen Anforderungen sind, dass ein geeignetes System geringe Anschaffungs- und geringe Betriebskosten durch niedrige Integrations- und Implementierungskosten haben muss.

Als drittes und letztes Element der Anforderungskette, wurden die Prozessanforderungen ermittelt. Aus der Arbeit gehen die intermodale Einsetzbarkeit des Systems (zu Land, zu Wasser und in der Luft), die Vermeidung von Lösungen mit aktiven Funkschnittstellen zur Erfüllung der luftfahrtrechtlichen Regularien, die Unabhängigkeit von Infrastruktur zur Gewährleistung des Betriebs durch Fremdspediteure und die internationale Einsetzbarkeit zur Gewährleistung gleicher Datenqualität an jedem Punkt der Supply Chain als Prozessanforderungen hervor.

Die ermittelten Anforderungen wurden zusammen mit der ökonomischen Gestaltungszielsetzung zu einem Anforderungsprofil zusammengeführt und Marktlösungen in einem House of Quality evaluiert. Dabei zeigte sich, dass Temperaturmessfühler für ein durchgehendes Temperaturmonitoring in der PSC nicht geeignet sind, da diese nur eine Momentaufnahme der Temperaturdetails bieten. Obwohl kabelgebundene Lösungen

stromquellenunabhängig sind und eine durchgehende Temperaturlaufzeichnung erlauben, sind diese ebenfalls nicht geeignet, da die Funkschnittstelle zur Auslesung der Daten ohne Öffnung der Verpackung während des Transports fehlt. Sensornetzwerke mit aktiver Funkschnittstelle, kommen durch die Einschränkung der nicht Einsetzbarkeit im Flugverkehr ebenfalls nicht als Lösung in Frage.

Aus dieser Bewertung ging hervor, dass semi-aktive UHF-RFID-Single-Chip-Temperaturüberwachungslösungen für den Einsatz in der PSC geeignet sind, da sie den ermittelten Anforderungen in allen Bereichen entsprachen und intermodal, durchgehend und wirtschaftlich zur Temperaturüberwachung in der Pharmaindustrie einsetzbar sind.

Im Fokus der zweiten Forschungsfrage war die Herleitung eines Verfahrens, zur Ermittlung der Anzahl von mindestens notwendigen Sensoren zur Temperaturüberwachung in nicht aktiv gekühlten Transporten.

Hierfür wurde ein Wechselaufbau mit einem aus 63 Sensoren bestehenden Netz ausgestattet auf deren Basis die Temperatur in der WAB in zwei Untersuchungsreihen gemessen wurde. Um mögliche Temperaturunterschiede innerhalb von Bereichen der Wechselbrücke identifizieren zu können, erfolgte eine Clusterbildung der Sensoren auf die verschiedenen äußeren Wände (Line Wand, rechte Wand, Rückwand, Rolltor, Boden, Decke) der WAB.

Die Temperaturen der Sensoren, Wände, Decke und Boden, sowie deren Durchschnittstemperaturen und Temperaturstreuungen wurden detailliert betrachtet. Auf Basis dieser Analyse konnte eine Temperaturverteilungsstudie für die WAB erstellt werden. Aus dieser geht hervor, dass neben den durch den Tagesverlauf erwarteten Schwankungen der Temperatur innerhalb der Wechslerbrücke vor allem in Phasen der starken Temperaturänderung eine starke Inhomogenität innerhalb der verschiedenen Bereiche aufkommt. Hierbei zeigten die Decken- bzw. die zur Sonne ausgerichteten Wandbereiche eine um bis 6°C höhere Temperatur als die Boden- bzw. die von der Sonne weiter entfernten Wandbereiche.

Die dritte Forschungsfrage hatte die Ermittlung der Mindestanzahl der notwendigen Sensoren zur Temperaturüberwachung in einem WAB im Fokus. Dazu sollten Ansätze definiert werden, mit deren Hilfe Sensoren substituiert werden konnten um die Temperatur

anstelle einer realen Messung, durch Interpolation der Daten zu simulieren. Zur Lösung der Fragestellung sah der erste Ansatz vor, dass ermittelt werden sollte an welcher Position die höchste Abweichung zwischen Messwert und interpolierten Wert erreicht wurde um hier einen zusätzlichen Sensor einzufügen. Der zweite Ansatz hingegen sah die Ermittlung der Position mit dem größten Informationsdefizit und somit der höchsten Kriging-Varianz zur Ergänzung eines zusätzlichen Sensors vor.

Beide Male wurde nach dem Ergänzen eines zusätzlichen Sensors, die Veränderung der Qualität des Interpolationsergebnisses durch die Kalkulation des Interpolationsfehlers für alle 63 Datenpunkte bestimmt. Zur Evaluierung des Zusammenhangs zwischen Interpolationsfehler und Sensoranzahl wurde der mittlere Interpolationsfehler aller Sensoren als Qualitätsmaß berechnet.

Hieraus wurde der Zusammenhang zwischen Interpolationsfehler und Sensoranzahl auswertbar und eine Aussage über die Mindestanzahl von Sensoren bei gegebenen Toleranzgrenzen des mittleren Fehlers wurde ermöglicht. Als Datenbasis für die Kalkulationen dienten die zwei genannten Versuchsreihen, in denen Temperaturdaten in der Wechselbrücke für jeweils 24 Stunden am 09.09.2009 und am 22.09.2009 aufgezeichnet wurden.

Das Kriging-Verfahren wurde angewandt, um den Zusammenhang zwischen Interpolationsgenauigkeit und verwendeter Sensoranzahl zu ermitteln. Hierzu wurden Ergebnisse der Messnetzoptimierung nach dem maximal auftretenden Fehler der Interpolation (Fehler(Fehler)) sowie die Messnetzoptimierung anhand der Kriging-Varianz (Fehler(Varianz)) kalkuliert. Aus den Berechnungen geht hervor, dass mit steigender Sensoranzahl der Interpolationsfehler sich verkleinerte. Bereits bei der Minimalkonfiguration von 8 Sensoren, welche sich durch die äußersten Interpolationspunkte ergeben, lag der mittlere Interpolationsfehler beider Ansätze mit ca. 0,38 °C unter der Sensortoleranz von 0,5 °C. Bei der Optimierung nach dem maximalen Interpolationsfehler, reduzierte sich der mittlere Interpolationsfehler stärker als bei einer Optimierung nach der Kriging-Varianz und bereits beim Einsatz von 25 Sensoren lag der mittlere Interpolationsfehler, mit 0,09 °C unterhalb des Auflösungsvermögens des Sensors.

Daraus resultierte, dass nicht einmal die Hälfte der Sensoren der Ausgangsmessung für eine aussagekräftige Interpolation notwendig ist. Zur Ermittlung der Mindestanzahl der notwendigen Sensoren wurde der maximale Interpolationsfehler detaillierter betrachtet.

Aus den Berechnungen ging hervor, dass durch die Anwendung der Messnetzoptimierung gemäß des maximalen Fehlers, mit nur 14 Sensoren eine Temperaturüberwachung in einem nicht aktiv gekühlten Transportbehältnis gewährleistet werden kann. Die Anzahl von 14 Sensoren begründet sich dadurch, dass bei dieser Anzahl nicht nur der mittlere Interpolationsfehler (0,28 °C) die Messtoleranz des Sensors von 0,5 °C unterschreitet, sondern darüber hinaus der maximale Interpolationsfehler mit 0,97 °C auch unterhalb der in der Praxis gebräuchlichen Toleranzgrenze von 1 °C bleibt.

Diese Erkenntnisse wurden auf Basis der Daten der zweiten Versuchsreihe validiert. Hierzu erfolgte der Vergleich der Durchschnittstemperatur aller 63 Sensoren der zweiten Messung zur Interpolation von 14 Sensoren in der Konfiguration, wie sie aus der Optimierung nach dem maximalen Interpolationsfehler gewonnen wurden. Dabei waren die Durchschnittstemperaturen aller Sensoren, mit einer max. Differenz von 0,28 °C und einem Mittelwert der Abweichung von 0,03 °C, annähernd gleich zu den der 14 Sensoren aus der Messnetzoptimierung.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass die Messnetzoptimierung gemäß des maximalen Fehlers der Interpolation, eine zuverlässige Methodik zur Kalkulation der Mindestanzahl notwendiger Sensoren für eine effiziente Temperaturüberwachung in einem nicht aktiv gekühlten Transportbehältnis in der PSC erlaubt.

Für den in dieser Arbeit betrachteten WAB beträgt die Anzahl der Temperatursensoren 14.

5. Literaturverzeichnis

- Abate, F., Liguori, C., Paciello, V., Pietrosanto, A., D'Apice, C. (2015):** Semi-Active RFID Devices for Traceability, S. 433-437 in: *Sensors: Proceedings of the second national conference on Sensors, Rome 19-21 February 2015*, Springer International Publishing Switzerland, ISSN: 1876-1100.
- Adams, E., Plagge, H., Surber, C., Deuster, S. (2010):** Sicherung der Qualität von kühlpflichtigen Arzneimitteln. *Pharm Ind*, Ausgabe 72 (1), 159-165.
- Akao, Y. (1992):** *QFD: Quality Function Deployment; wie die Japaner Kundenwünsche in Qualität umsetzen*. S. 15-34, Landsberg Verlag, ISBN 3-478-91020-6.
- AMA Fachverband für Sensorik (2010):** *Januarumfrage 2010*, http://www.ama-sensorik.de/media/pm_quartalsumfrage_ama_q3.pdf, AMA Fachverband für Sensorik e.V. (Hrsg.): *Trends in zukunftsorientierten Sensortechnologien*, Berlin, Stand: 04.2010.
- Antoni, M., Bernhard, F., Engler, R., Hinz, H., Häring, J., Kaps, U. (2000):** *Praxis der industriellen Temperaturmessung*. S. 14-20, Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, ISBN 3642188958.
- Arnold, D., Isermann, H., Kuhn, A., Tempelmeier, H., Furmans, K. (2008):** *Handbuch Logistik*. S. 571-580, Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, ISBN 3540729291.
- Bailey, T. C., Gatrell, A. C. (1995):** *Interactive Spatial Data Analysis*. S. 116-119, Harlow: Longman Scientific and Technical Verlag, ISBN 9780582244931.
- Bartneck, N., Klaas, V., Schönherr, H. (Hrsg.) (2008):** *Prozesse optimieren mit RFID und Auto-ID: Grundlagen, Problemlösung und Anwendungsbeispiele*. 1. Auflage (2008), S. 64-76, Erlangen, ISBN 9783895786273.
- Bernhard, F. (2004):** *Technische Temperaturmessungen*. S. 170-185, Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, ISBN: 978-3-540626-725.

-
- Bioly, S., Klumpp, M. (2012):** *Dienstleistungsmanagement in Theorie und Praxis, Weiterbildungshandbuch RFID*. S. 3-9, Berlin: Logos Verlag, ISBN: 9783832531751.
- Bishara, H. B. (2006):** *Cold Chain Management – An Essential Component of the Global Pharmaceutical Supply Chain*. American Pharmaceutical Review 9.1, 105-109.
- Blecker, T. P., Huang, G. P., Salvador, F. P. (2007):** *RFID in Operations and Supply Chain Management: Research and Applications*. S. 221-247, Erich Schmidt Verlag, ISBN 978-3-503-10088-0.
- Bonfig, K. W. (1995):** *Temperatursensoren: Prinzipien und Applikationen; mit 21 Tabellen*. Renningen-Malmsheim: Expert-Verlag.
- Bonn, H.-P. (2007):** Integrierte RFID sorgt für mehr Qualität bei Life Sciences. S. 267-271 in: Bullinger, H.-J., ten Hompel, M. (Hrsg.): *Internet der Dinge*, Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, ISBN: 978-3-540-36729-1.
- BRIDGE (Hrsg.) (2009):** Building Radio Frequency Identification Solutions for the Global Environment, 2006-2009, <http://www.bridge-project.eu>. Stand: 01.05.2014.
- Bröhl, A.-P., Dröschel, W. (1993):** *Das V-Modell. Der Standard für die Softwareentwicklung mit Praxisleitfaden*, München, Wien: R. Oldenbourg Verlag, ISBN-10: 34862222074.
- Brückner, D. S. (2010):** *Predictive shelf life model for the improvement of quality management in meat chains*. Dissertation Universität Bonn.
- Brunnhuber, B. (2002):** Anforderungen an die Temperaturlaufzeichnung. S. 201-212 in Peilnsteiner, J. and Truszkiewitz, G., (Hrsg), *Handbuch temperaturgeführte Logistik*. Behr's Verlag, Hamburg.
- Buchenau, G., Rietz, S. (2009):** *Geschäftsprozesse im Projektmanagement*. Diplomica Verlag GmbH, ISBN: 9783836682749.

Bundesamt für Sicherheit in der Informationstechnik (BSI) (2005): *Risiken und Chancen des Einsatzes von RFID-Systemen*, Studie des BSI vom Bonn.

Bundesministerium für Gesundheit (2010): Aktionsplan zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit in Deutschland, *AMTS*, 19.06.2010.

Business Textillogistik (2012): RFID: Der Durchbruch lässt weiter auf sich warten, *Textilwirtschaft* vom 06.12.2012, Nr. 49, 42-47.

Cohen, V., Jellinek, S. P., Teperikidis, L., Berkovits, E., Goldmann, W. M. (2007): Room-temperature storage of medications labeled for refrigeration. *Am J Health-System Pharm* 2007 (64): 1711-1715.

Costa, C., Antonucci, F., Pallotino, F., Aguzzi, J., Sarriá, D., Menesatti, P. (2013): A review on Agri-Food Supply Chain Traceability by means of RDIF Technology, *Food and Bioprocess Technology*, Vol. 6 (2), 353-366.

de Lange, N. (2013): *Geoinformatik in Theorie und Praxis*. S. 133-176, 3. Auflage, Berlin, Springer Spektrum, ISBN 978-3-642-34807-5.

Deutsche Post DHL (2009): *SST Data Sheet V1.0.15*. Troisdorf/Spich. Stand: 10.09.2009.

DHL Innovation Center (2009): *Gebäudemanagement – Grundstücksplanung DHL Innovation Center*. Troisdorf/Spich: Deutsche Post DHL. Stand: 01.05.2009.

DHL Life Science (2015): *Key Logistics Trends in Life Sciences 2020+: A DHL perspective on how to prepare for future growth*, DP DHL Research und Innovation GmbH, Stand: 06.11.2013

DIN EN 10508:2002 (2002): *Lebensmittelhygiene – Temperaturen für Lebensmittel*. Normenausschuss Lebensmittel und landwirtschaftliche Produkte (NAL). Berlin: DIN Deutsches Institut für Normung, Beuth Verlag.

-
- DIN EN 284:2006 (2006):** *DIN EN 284:2006 Wechselbehälter – Nicht stapelbare Wechselbehälter der Klasse C – Maße und allgemeine Anforderungen.* Berlin: DIN Deutsches Institut für Normung, Beuth Verlag.
- Dostmann electronic GmbH (2015),** *Datenblatt des Infrarot Thermometers: FixTemp 210,* Wertheim, Deutschland, <http://www.dostmann-electronic.de/produkt/id/496>, Stand: 05.03.2015
- DWD 2010:** Universität zu Köln, Institut für Meteorologie: Deutscher Wetterdienst Flughafen Köln/Bonn, <http://www.meteo.uni-koeln.de/>, Stand: 27.01.2010.
- Efron B. (1980):** *The jackknife, the bootstrap and other resampling plans.* Philadelphia: Society for industrial and applied mathematics, 12.1980, Technical Report Nr. 63.
- Einstein, A. (1906):** Die plancksche theorie der strahlung und die theorie der spezifischen wärme in *Annalen der Physik* 327 (1), 180-190.
- EIPL (2014):** European Institute for Pharma Logistics GmbH, „*GDP-Novelle: Fachseminar von APV und Pharmalogistik-Institut EIPL zur Qualitätssicherung im Medikamenten-Transport*“, 07.07.2014.
- Eisenhauer, M., Oppermann, R., Prinz, W. (2007):** Anwendung von RFID und Tracking-Technologien zur intelligenten kooperativen Assistenz im Arbeitsprozess. S. 49-62 in: Bullinger, H.-J., ten Hompel, M. (Hrsg.): *Internet der Dinge*, Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, ISBN: 978-3-540-36729-1.
- Feiden, K., Pabel, H. (1985):** *Wörterbuch der Pharmazie.* Bd. 3, Arzneimittel- und Apothekenrecht. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, ISBN 3-8047-0670-3.
- Feil, D., Lang, T. (2007):** *Mobiler Datenlogger – Dokumentation zur Projektarbeit Schaltungstechnik mit Mikroprozessoren.* Heilbronn.

- Finkenzeller, K. (2008):** *RFID-Handbuch – Grundlagen und praktische Anwendungen von Transpondern, kontaktlosen Chipkarten und NFC*. München: Carl Hanser Verlag.
- Fischer, M. M., Getis, A. (2010):** Handbook of Applied Spatial Analysis, Software Tools, Methods and Applications. S. 27-40, Heidelberg: Springer Verlag, ISBN: 9-783-6420-3646-0.
- Frick, D. C. (2010):** *Regulatorische Anforderungen an Lagerung und Transport. Leitartikel. Maas & Peither AG – GMP-Verlag*, http://www.gmp-verlag.de/media/files/leitartikel_2010/Leitartikel-10-2010-Reg-Anf-LagerTransport.pdf, Stand: 31.01.2012.
- Gabler (Hrsg.) (2014):** Gabler Wirtschaftslexikon, S. 3290 in 18. Auflage, Wiesbaden: Gabler Verlag, ISBN: 978-3-8349-3464-2.
- Gaddatsch, A. (2012):** BIG Data, *WISU* 12/12, Düsseldorf: Lange Verlag, 1615-1621.
- Gassmann, O., Kottmann, J. (2002):** Technologiemanagement in der Sensorik, *Wissens-Management* 8 (1), 19-24.
- Gensthaler, B. M. (2011):** Nachricht aus dem Kühlschrank, *Pharmazeutische Zeitung PZ*, Ausgabe 46/2011.
- GITTA (25.11.2011):** Geographic Information Technology Training Alliance, http://www.gitta.info/ContiSpatVar/de/html/Interpolatio_learningObject3.xhtml, Stand: 12.07.2011.
- Gospavic, R., Kreyenschmidt, J., Popov, V., Haque, N., & Bruckner, S. (2008):** *Mathematical model for microbial growth in food under variable temperature conditions using the Monte Carlo Simulation, Proceedings, 3rd International Workshop "Cold-Chain-Management"*, Bonn 02-03.06.2008.
- GS1 (2008):** *Supply Chain Management – Effiziente Prozesse im Fokus*. (G. G. GmbH, Ed.) Köln: GS1 Germany GmbH.

-
- GS1 (2013):** Healthcare Reference Book 2012/2013, http://www.gs1.org/docs/healthcare/GS1_Healthcare_Reference_Book_2012-2013.pdf, Stand:15.032015.
- GS1 (2015):** Mitteilung von Herrn Roman Winter, Manager Identification und Data Carrier GS1 Germany GmbH, Köln Deutschland, vom 27.05.2015.
- Haefeli, G. E., Quinzler, R., Seidling, H. (2013):** Arzneimittel richtig anwenden, Heidelberg: Georg Thieme Verlag, ISBN: 978-3-13-175651-0.
- Hähnel, W. (2008):** Qualifizierung/Validierung; gestern – heute – morgen, *Pharma+Food* Ausgabe 03.2008.
- Hanke-Bourgeois, M. (2009):** Grundlagen der Numerischen Mathematik und des wissenschaftlichen Rechnens. S. 149-198, Heidelberg: Springer Verlag, ISBN: 978-3-8348-0708-3.
- Harrington, L. (1998):** Handling the request for proposal benefits both the buyer and the provider, *Transportation and Distribution*, Vol. 39 (9), 96-100.
- Hart, D. (2005):** Die Nutzen/Risiko-Abwägung im Arzneimittelrecht. Ein Element des Health Technology Assessment, *Bundesgesundheitsblatt* Bd. 84, 204-214.
- Hausladen, I. (2013):** *IT-gestützte Logistik: Systeme-Prozesse-Anwendungen*. S. 90-96 in 2. Auflage, Wiesbaden: Gabler Verlag, ISBN: 978-3-8349-4664-5.
- Hebeler, F. (2004):** Räumliche Interpolation und hydrologische Funktionen in ArcGIS 9. Web: www.geo.unizh.ch/~fhebeler/interpolation_gis2.pdf, Stand: 10.02.2009.
- Heidel, B. (2007):** Fast Moving Consumer Goods und Durables im Einzelhandelsmarketing. S. 419-438 in: Schuckl, M., Toporowski, W. (Hrsg.): *Theoretische Fundierung und praktische Relevanz der Handelsforschung*, Wiesbaden: Deutscher Universitäts-Verlag, GWV Fachverlage, ISBN: 978-3-8350-9535-9.

- Henke, S., Karstädt, D., Möllmann, K.-P., Pinno, F. und & Vollmer, M. (2004):** *Identification and suppression of thermal reflections in infrared thermal imaging.* In: InfraMation 2004, Proceedings Volume 5, 287-298.
- Heiss, R. P.-I., Eichner, K. P. (2002):** *Haltbarmachen von Lebensmitteln – Chemische, physikalische und mikrobiologische Grundlagen der Qualitätserhaltung.* S. 27-34, Springer-Verlag, Hardcover ISBN 978-3-540-43137-4.
- Infratab (2009):** *Certificate of Calibration and Validation, Rev. A., Infratab Inc. Oxnard, USA,* Stand: 30.08.2009.
- Inspectorate HCaFB (2005):** Guidelines for Temperature Control of Drug Products during Storage and Transportation, Stand: 17.10.2005.
- Irrenhauser, T. (2014):** *Bewertung der Wirtschaftlichkeit von RFID im Wertschöpfungsnetz,* Dissertation TU München, ISBN 978-3-8316-4404-9.
- Irrgang, K. (2005):** *Zur Temperaturmessung elektrischer Berührungsthermometer.* Ilmenau, Wissenschaftsverlag, ISBN: 3-936404-08-9, Habilitation TU Ilmenau.
- ISPE (o. J.):** *Good Automated Manufacturing Practices (GAMP) für die Validierung computergestützter Systeme,* <http://www.ispe.org/gamp/> (ISPE)
- James, S. (1996):** The chill chain "from carcass to consumer". *Meat Science*, Vol. 43 (5), 203-216.
- Jedermann, R., Lang, W. (2007a):** *Technische Grenzen des Einsatzes von UHF-Identifikationssystemen (RFID) im Lebensmittelbereich.* Bremen: Technical Report SFB637-B6-07-3, Universität Bremen, 02.11.2007.
- Jedermann, R., Lang, W. (2007b):** *Semi-passive RFID and beyond: steps towards automated quality tracing in the food chain.* 5th RFID Academic Convocation. 30.04.2007.

-
- Jedermann, R., Lang, W. (2007c):** Erfassung lokaler Temperaturabweichungen in Transportmitteln, Erstellung von Testdatensätzen für den „intelligenten Container“, Technical Report SFB637-B6-07-4.
- Jedermann, R., Lang, W. (2009):** *The Minimum Number of Sensors – Interpolation of Spatial Temperature Profiles in Chilled Transports*. S. 232-246, (U. B. Microsystems Center Bremen (MCB), Ed.) Berlin, Heidelberg: Springer Verlag.
- Jedermann, R., Stein, K., Becker, M., Lang, W. (2008):** *UHF-RFID in the food chain – from identification to smart labels*. Bonn: 3rd International Workshop on Coldchain Management, 2-3.06.2008.
- Josefiak, F. (2010):** Intelligent Development Processes of a Realtime Transport Memory in Logistics Context. In: *International Conference on e-Business, Int. Conference on Concurrent Enterprising – Collaborative Environments for Sustainable Innovation*. Athens, Greece / Lugano, Switzerland, 11-12.10.2010.
- Joswig, M., Theobald, T. (2008):** *Algorithmische Geometrie, Polyedrische und algebraische Methoden*, Wiesbaden: Vieweg + Teubner, ISBN: 978-3-8348-0281-1.
- Kaluzny, S. P., Vega, S. C., Cardoso, T. P., Shelly, A. A. (1998):** *S+ Spatial Stats..* S. 146-168, Springer Verlag Seattle, USA, ISBN 978-1-4615-7826-0.
- Kelm, A. (2009):** *RFID in der Baulogistik*. Manfred Helmus, Anica Meins-Becker, Lars Laußa (Hrsg.), S. 5-23, Wiesbaden, Vieweg + Teubner, GWV Fachverlage GmbH, ISBN: 3834807656.
- Kern, C., Schubert, E., Pohl, M. (2011):** *RFID für Bibliotheken*. S. 3-10, Heidelberg: Springer, ISBN: 978-3-642-05393-1.
- Kerry, J., O'Grady, M., Hogans, S. (2006):** Past, current and potential utilization of active and intelligent packaging systems for meat and muscle-based products. A review: *Meat Science* 74, 113-130.

- Klein, R. (2005):** *Algorithmische Geometrie*. S: 219-230, Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, ISBN: 978-3-540-20956-0.
- Koch, S. (2012):** *Einführung in das Management von Geschäftsprozessen*. S. 129-132, Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, ISBN: 978-3-642-01120-7.
- Kofler, M. (1996):** *Maple V Release 4*. Addison-Wesley, Bonn 1996.
- Kohleriter, K. (2015):** The Standards Myth: Why Temperature Controlled Packaging fails and what you can do about it, Kolumne zu Verpackungs- und Versandsystemen in Cold Chain IQ, *Temperature Control Logistics & Quality Network*, 15.04.2015.
- Kommanaboyina, B., Rhodes, C. T. (1999):** Trends in stability testing, with emphasis on stability during distribution and storage. *Drug Dev Ind Pharm* 1999, 857-868.
- Kossmann, D., Kossmann, D. (2015):** *Komplexität mit der K-Methode, Preisdefinition, IT und Controlling im Einkauf von Packmitteln*. S. 3-10, Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, ISBN: 978-3-662-45830-3.
- Köster, C. (2010):** Radio Frequency Identification. Einführung, Trends, gesellschaftliche Implikationen, VDM, Müller, ISBN 3-8364-0162-2.
- Krämer, J. (2002):** *Lebensmittelmikrobiologie*. Lehrbuch Stuttgart, Deutschland: Eugen Ulmer Verlag ISBN: 3825214214.
- Kreyenschmidt, J. (2003):** *Modellierung des Frischeverlustes von Fleisch sowie des Entfärbeprozesses von Temperatur-Zeit-Integratoren zur Festlegung von Anforderungsprofilen für die produktbegleitende Temperaturüberwachung*. Dissertation Universität Bonn, Bonn: Agrimedia Bergen/Dumme.
- Kreyenschmidt, J., Petersen, B. (2004):** *Ein vielversprechendes Hilfsmittel - Einsatzmöglichkeiten von Zeit-Temperatur-Indikatoren zur Überprüfung der Kühlkette*, *Fleischwirtschaft* 10, 57-59.

-
- Kreyenschmidt, J., Peters, D. N., Petersen, P. D., Kunz, P. D. (2003):** *Erprobung eines Temperatur-Zeit-Indikators im Rahmen von HACCP-Konzepten bei der Verpackung, Lagerung und dem Transport von Frischeprodukten.* Bonn: Hrsg. Lehr- und Forschungsschwerpunkt "Umweltverträglichkeit und Standortgerechte Landwirtschaft", Landwirtschaftliche Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelm-Universität Bonn.
- Kreyenschmidt, J., Petersen, B. P., Haarer, D., Reichstein, W., Eichen, Y. (2002):** *TTI: Produktbegleitende Frischeüberwachung über intelligente Verpackung.* Krefeld: Hrsg. Pastors, P.
- Kreyenschmidt, J. (2009):** Predictive food models combined with temperature monitoring systems for the improvement of cold chain management. Habilitation Universität Bonn.
- Kreyenschmidt, J., Petersen, P. D., Christiansen, H., Hübner, A. (2010):** A novel photochromic time-temperature indicator to support cold chain management. *International Journal of food science and technology*, Volume 45, Issue 2, 208-215.
- Krige, D. G. (1951):** *A statistical approach to some basic mine valuation problems on the Witwatersrand.* J. of the Chem., Metal. and Mining Soc. of South Africa 52 (6): 119–139.
- Kroker, H. (2005):** *Sensoren wachen über lückenlose Kühlkette*, Die Welt online, 25.11.2005: <http://www.welt.de/print-welt/article180261/Sensoren-wachen-ueber-lueckenlose-Kuehlkette.html>, 28.08.2010.
- Labuza, T. P. (1995):** Use of time/temperature integrators, predictive microbiology, and related technologies for assessing the extent and impact of temperature abuse on meat and poultry products. *Food Safety* 15 (3), 201-222.
- Labuza, T. P. (2000):** *The Search for Shelf Life – An update on continued efforts in understanding practical strategies for determining and testing the shelf life of food products.* Food testing Analysis, Mai 2000.

- Labuza, T. P., Riboh, D. (1982):** Theory and application of Arrhenius kinetics to the prediction of nutrient losses in foods. *Food Technology* 36, 66-74.
- Mahler, H.C., Thiesen, J., Krämer, I. (2005):** Biopharmazeutika, Qualitätssicherung bei Transport, Lagerung und Handhabung aus pharmazeutisch-technologischer Sicht. *Krankenhauspharmazie* 26(8), 3003-3011.
- Maier-Witt, D., Wippermann, J. (2001):** Kombinierte Güterverkehre für den Holztransport, *Holz-Zentralblatt* 78: 1028-1029.
- Majumdar, S. (2014):** Application of Scale Free Network on Wireless Sensor Network, *Collections of Information Technology at the Jadavpur University*, Acc. No. DC 1581 12/2014.
- Maurer, K. (2014):** Das „Last Mile“ Problem bei der Zustellung von online bestellten Lebensmitteln zum Letztverbraucher, S. 44-53, DissertaVerlag, ISBN: 978-3-95425-288-6.
- Maxwell, J. C., Neesen, F. (1878):** *Theorie der Wärme*, Vieweg.
- McDonald, K., Sun, D.-W. (1999):** Predictive food microbiology for the meat industry: a review. (D. o. FRCFT Group, Ed.) Dublin, Ireland: *International Journal of Food Microbiology*, 1999 Nov 1;52(1-2):1-27.
- McMeekin, T., Bowmann, J., McQuestin, O., Mellefont, L., Ross, T., Tamplin, M. (2008):** *The future of predictive microbiology: Strategic research, innovative applications and great expectations.* *International Journal of Food Microbiology*. 2008 Nov 30, doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2008.06.026, 128(1):2-9.
- Meidl, O. (2015):** *Global Webshop, E-Commerce-Ansprüche am internationalen Markt*, Wiesbaden. S. 5-22, Springer Verlag 2015.
- Michael, K., McCathie, L. (2005):** The pros and cons of RFID in supply chain management. *Proceedings of the Int. Conference on Mobile Business 11-13.Juli 2005*, 623-629.

- Mildner GmbH(2015):** Beschreibung der manuellen Systeme der MAXI Baureihen der Firma Mildner Fahrzeugbau GmbH Kempten, Deutschland <http://mildner.eu/bdf-wechselsysteme/daf/maxi.html>, Stand: 20.05.2015
- Miri, A. (2013):** Advanced security and privacy for RFID technologies. S. 14-22, Portland, USA: Hershey, ISBN: 978-1-4666-3685-9.
- Montanari, R. (2008):** Cold chain tracking: a managerial perspective. *Trends in food science and technology. Central European Congress on Food – CEFood*, August 2008, Volume 19 (8), 425-431.
- Moureh, J., Flick, D. (2004):** Airflow pattern and temperature distribution in a typical refrigerated truck configuration loaded with pallets. *International Journal of refrigeration* 27(5), 464-474.
- Mousavi, A. (2010):** Temperature monitoring of non-actively cooled pharmaceutical transportation. Bonn, Germany: *4th International Workshop "Cold-Chain-Management"*, 27.09.2010.
- Mousavi, A. (2010b):** Experteninterview mit William Stoddard, Global Customer Manager bei DHL Customer Solutions and Innovations. 15.08.2010.
- Mousavi, A. (2010c):** Experteninterview Interviews mit Herrn Schwarz, Leiter DHL Freight Zentrum Köln-Mülheim, Herrn Frank Josefiak, Technischer Direktor der Agheera GmbH und verantwortlich für F&E von Tracking-Systemen, und Herrn Dr. Jochen Rode, SAP Research CEC Dresden, 01.03.2010
- Mousavi, A., Kreyenschmidt, J., Petersen, B. (2010):** *Anforderungsprofil an ein Prüfsystem zur Temperaturüberwachung in der Pharma Supply Chain*. S. 107-122 in: *Unternehmerisches Qualitätsmanagement – Berichte zur GQW-Tagung 2010*, Band 12/2010, Aachen: Apprimus Verlag, ISBN 978-3-940 565-57-0.

Ni, L. M., Liu, Y., Lau, Y. C. , Patil, A.P. (2004): *LANDMARC: Indoor Location Sensing Using Active RFID*. S. 701-710, *Wireless Networks*, Kluwer Academic Publishers, ISSN: 1022-0038.

Nickel, U. (1995): *Lehrbuch der Thermodynamik*. München: Hanser Verlag.

Novumed GmbH (2007): *Unzureichende Temperaturüberwachung bei Transporten von Pharmazeutika kann deren Wirksamkeit beeinflussen*. Veröffentlicht als Newsletter der Bionoty.com, und CHEMIE.DE Information Service GmbH Stand: 24.05.2007.

Novumed GmbH (2009): Pressemitteilung: Die wachsende Zahl von hochwertigen Biologicals erhöht den Bedarf an fortschrittlicher Pharma-Logistik – das Management erkennt häufig die "tatsächlichen Kosten mangelhafter Logistik", <http://www.pressebox.de/inaktiv/novumed-life-science-consulting/Die-wachsende-Zahl-von-hochwertigen-Biologicals-erhoeht-den-Bedarf-an-fortschrittlicher-Pharma-Logistik-das-Management-verkennt-haeufig-die-tatsaechlichen-Kosten-mangelhafter-Logistik/boxid/265188>, Stand: 25.05.2009.

Ohno, T. (1993): *Das Toyota-Produktionssystem*. S. 34-51, Frankfurt a.M.: Campus Verlag, ISBN: 3-593-37801-9.

Olsson, A. (2004): Temperature controlled supply chains call for improved knowledge and shared responsibility. *16th Annual NOFOMA Conference*, Linköping, Schweden: Logistics Management, Linköpings Universitet, 569-582.

Peilnsteiner, J., Truskiewitz,G. (2002): *Handbuch temperaturgeführter Logistik*, Hamburg: Behr's Verlag, ISBN-10: 986 0229 575.

Petersen, B. (1985): *Die Kontrolle von Leistung und Gesundheit in den Ferkelerzeugnisbetrieben mit Hilfe eines produktionsbegleitenden Informationssystems*. Habilitation Universität Bonn.

- Petersen, B., Kreyenschmidt, J. (2004):** Ein viel versprechendes Hilfsmittel – Einsatzmöglichkeiten von Zeit-Temperatur-Indikatoren zur Überprüfung der Kühlkette. *Fleischwirtschaft*, Vol. 10, 57-59.
- Petzold, K., Gebert, R. (2011):** *RFID im Handel. Vor- und Nachteile aus unternehmens- und Kundensicht.* S. 9-17, Ilmenauer Schriften zur Betriebswirtschaftslehre 08/2011, Ilmenau: Verlag proWiWi, ISBN: 978-3-940882-33-2.
- PIC Scheme (2013):** *Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme (PIC/S)*, <http://www.picscheme.org/>. Stand: 15.10.2013.
- Pizzuti, T., Mirabelli, G., Sanz-Bobo, M. A., Gómez-González, F. (2014):** Food Track and Trace ontology for helping the food traceability control, *Journal of Food Engineering*, Vol. 120, 17-30.
- Plowman, E. (1964):** *Elements of Business Logistics.* 1. Auflage, Stanford, 1964.
- Raab, D. V. (2010):** *Assessment of novel temperature monitoring systems for improving cold chain management in meat supply chains.* Dissertation Universität Bonn.
- Raab, V., Bruckner, S., Petersen, B., Kreyenschmidt, J. (2008):** *Determination of inspection and decision points for the implementation of innovative tools for the support of cold chain management in poultry supply chains.* Abstract at the International Conference of Refrigeration, Poznan, Poland, IRR, 15-17.10.2008.
- Reif, F. (1987):** *Statistische Physik und Theorie der Wärme.* S. 110-123 in 3. Auflage, Berlin, New York: de Gruyter, ISBN 3-11-011383-X.
- Revesz, P. (2010):** *Introduction to Databases.* S. 469, Heidelberg: Springer Verlag, ISBN: 978-1-8499-6094-6.
- Richter, K., Nohr, H. (2002):** *Elektronische Marktplätze, Potenziale, Funktionen und Auswahlstrategien.* S. 65-74, Aachen, Shaker Verlag, ISBN: 978-3826598906.

- Rodriguez-Bermejo, J., Barreiro, P., Robla, J., Ruiz-Garcia, L., May, I. (2007):** Thermal study of a transport container. *Journal of Food Engineering*. May 2007, Volume 80 (2), 517-527.
- Rommelspacher, M. (2012):** *Corporate Social Responsibility aus Konsumentensicht*, S. 17-20, Wiesbaden: Springer Fachmedien, DOI 10-1007/978-3-83499-3534-2_2, ISBN: 978-3-83499-3534-2.
- Röttig, A. (1997):** *Gradientenkriging, Eine integrierende geostatistische Methode zur einheitlichen Auswertung von absoluten und relativen Meßdateng*. Dissertation TU Freiberg.
- Russell, S. M. (1997):** A rapid method for predicting the potential shelf life of fresh broiler chicken carcasses: *Journal of Food Protection®*, February 1997, Number 2, 98-202.
- Sailer, S. (2013):** *GDP – worauf Sie sich einrichten müssen*, Leitartikel, LOGFILE Nr. 09/2013 – Maas & Peither AG (Hrsg.), GMP-Verlag, Stand: 05.03.2013.
- Schawel, C., Billing, F. (2009):** *Top 100 Management Tools – Das wichtigste Buch eines Managers*. S. 74-78, Wiesbaden: Gabler GWV Fachverlage GmbH, ISBN 978-3-663-11650-9.
- Schmitt, P., Pfeifer, P. (2010):** *Qualitätsmanagement: Strategien - Methoden - Techniken*. S. 692–807, München: Hanser Verlag, ISBN 9783446412774.
- Schnurrer, J. U. (2008):** Falsche Lagerung führt zu Schwangerschaft. In *Krankenhauspharmazie*, 29(4), 147-148.
- Semmann, C. (2015):** Pharmaindustrie öffnet Logistikern die Türen, DVZ Online-Ausgabe <http://www.dvz.de/de/rubriken/logistik-verlader/single-view/nachricht/pharma-industrie-oeffnet-logistikern-die-tueren.html> Stand 09.04.2015.
- Shimoni, E., Anderson, E. M., Labuza, T. P. (2001):** Reliability of time temperature Indicators under temperature abuse. *J. Food Sci.* 66 (9), 1337-1340.

-
- Silicon Labs (2010):** Chapter 5.2 Temperature Sensor, *Technisches Datenblatt C8051F330 Rev. 1.7 12/10*, Stand 18.12.2010, 42-43
- Skorna, A. C. H., Hirsbrunner, P., Bode, C. (2012):** *Risikomanagement in Beschaffung und Distribution - Entwicklung eines technologieorientierten Maßnahmenrasters zur Schadenverhütung im Transport*. S. 255-279, Supply Management Research, Wiesbaden: Gabler GWV Fachverlage GmbH, ISBN: 978-3-8349-3927-2.
- Smart.NRW (2013):** Auf dem Weg zur echtzeitfähigen Supply-Chain, Smart.NRW Hrsg. (LOG2037) 2007-2013, <http://www.projekt-smartnrw.de>, Stand: 15.04.2015.
- Spiegelkötter, N. (2013):** Pharma needs Logistics, www.prozesstechnik-online.de/php0313446, 17.09.2013.
- Spiegelkötter, N. (2013):** Was ändert sich mit der neuen GDP?, Interview in der *Verkehrsrundschau* am 22.03.2013.
- Spiegelkötter, N., Norheimer, P. (2011):** Transportdienstleister Pharma: Spedition, Kurier-Express-Paketdienst und Downstreamlogistik, Aulendorf: ECV Editio Cantor Verlag, *Pharm.Ind.* 73, (3), 452-458.
- Stapff, M. (2004):** *Arzneimittelstudien: Ein Handbuch zur Durchführung von klinischen Prüfungen speziell für Ärzte und medizinisches Assistenzpersonal*. S. 63-90, München: W. Zuckschwerdt Verlag GmbH, ISBN 3-88603-646-4.
- Storz, E. (2008):** *Arzneimittelsicherheit*. In GIT Labor-Fachzeitschrift, <http://www.git-labor.de/printpdf/8563> vom 01. 08.2008, Stand: 01.03.2015.
- Swissmedic (2007):** *Aufbewahrung von Arzneimitteln*. Amtliches Publikationsorgan der Swissmedic, Schweizerisches Heilmittelinstitut, Bern Faktenblatt Swissmedic. 05.2007.

- Takeda, H. (2012):** *Das synchrone Produktionssystem: Just-in-time für das ganze Unternehmen.* S. 151-160 in 7. Auflage, München: Vahlen-Verlag, ISBN-10: 3800646072.
- Taoukis, P. S. (2001):** *Modeling the use of time-temperature indicators in distribution and stock rotation.* S. 402-428 in: Tijskens, Hertorg und Nicolai (Hrsg.), Florida, USA: CRC-Press LLC, ISBN 9781855735651.
- Taoukis, P. S., Labuza, T. P. (1989):** Applicability of time-temperature indicators as shelf life monitors of food products. *J. Food Sci*, 54 (4), 783-788.
- Taoukis, P. S., Labuza, T. P. (1997):** *Chemical time-temperature-integrators as quality monitors in the chill chain.* Proceedings of the Int. Symposium Quimper Froid`97, 291-297.
- Taoukis, P., Koutsoumanis, K., Nychas, G.-J. (1999):** Use of time temperature integrators and predictive modelling for shelf life control of chilled fish under dynamic storage conditions. *International Journal of Food Microbiology*, Ausgabe 53, 21-31.
- Tippmann, M. E. (1998):** Impfstoffe: "Sensible" Biologica. *Deutsches Ärzteblatt* 1998; 95-114:Rev. A-1152 / B-982 / C-922.
- Träger, K. (2009):** *Übersicht Temperaturlogger.* Bericht zur Status von Datenloggern, Troisdorf: Deutsche Post DHL Stand 01.08.2009.
- Tsoka, S., Taoukis, P. S., Christakopoulos, P., Kekos, D., Macris, B. J. (1998):** Time temperature integration for chilled food shelf life monitoring using enzyme-substrate systems. *Food biotechnology* 12 (1 & 2), 139-155.
- Ustundag, A., Tanyas, M. (2009):** *The impact of Radio Frequency Identification (RFID) Technology on Supply Chain Costs.* Transportation Research Part E: Logistics and Transportation Review, 45(1), 29-38.

-
- Vogt, H. (2002):** *Efficient Object Identification with Passive RFID Tags*. S. 98-113 in Pervasive computing, Heidelberg: Springer-Verlag. ISBN 978-3-540-44060-4.
- Wackernagel, D. H. (1998):** *Multivariate Geostatistics*. S: 22-25, Heidelberg: Springer-Verlag. ISBN 978-3-642-07911-5.
- Wannenwetsch, H. (2014):** *Integrierte Materialwirtschaft und Logistik*. S. 499-517 in Beschaffung, Logistik, Materialwirtschaft und Produktion, Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, ISBN: 978-3-642-45022-8.
- Weber, J. (2012):** *Logistik als Objekt der Kostenrechnung*. S. 3-32 in Logistikkostenrechnung. Kosten-, Leistungs- und Erlösinformationen zur erfolgsorientierten Steuerung der Logistik, Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, ISBN: 978-3-642-25172-6.
- Wells, J., Singh, R. (1989):** A quality based inventory issue policy for perishable foods. *Journal of Food Processing and Preservation*. Volume 12 (4), 271-292.
- WHO (2005):** *Working document QAS/04.068/Rev.2*. Geneva / Schweiz, 10-26.
- WHO (2005a):** *Expert Committee on Specifications for Pharmaceuticals Preparations Technical Report Series 937 (Annex 5 „Good distribution practices for pharmaceutical products“)*, 240-241.
- World Health Organization (WHO) (2009):** *Good Distribution Practices (GDP) – QAS/08.252 Rev.1*. Genf, Schweiz.
- Wu, P. Z. (1986):** *Die Kriging-Methode zur Lösung mehrdimensionaler Interpolationsprobleme*. Dissertation Universität Göttingen.
- Zineldin, M., Nessim, K. S., Thurn, E., Gustafsson, D. (2014):** “Loyalty, Quality and Satisfaction in FMCG Retail Market. Does Loyalty in Retailing exist?”, *Business and Financial Affairs*, ISSN: 2167-0234, 3. Jg., Nr. 122.

Gesetze und Verordnungen:

AMWHV (2006): *Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung*, 3. November 2006 (BGBl. I S. 2523), zuletzt geändert durch Artikel 1 der Verordnung vom 28. Oktober 2014 (BGBl. I S. 1655), Stand: 28.10.2014

Arzneimittelgesetz (2005): *Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln* (Arzneimittelgesetz – AMG), Ausfertigungsdatum: 24.08.1976, Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I Seite 3394), zuletzt geändert durch Artikel 2a des Gesetzes vom 27. März 2014 (BGBl. I, S. 261), Stand: 01.04.2014.

Bundesgesetzblatt (2006): *Verordnung für pharmazeutische Unternehmer*. Bonn: Bundesanzeiger Verlagsgesellschaft mbH.

Bundesministerium der Justiz (1991): Verordnung über tiefgefrorene Lebensmittel (TLMV): *TLMV*, § 2a.

BVerwG – Bundesverwaltungsgericht (1993): BVerwGE Bd. 84, S. 215-224, Urteil vom 14. Oktober 1993, Az. 3 C 21.91.

EG – Die Kommission der Europäischen Gemeinschaften (2005): *Verordnung (EG) Nr. 37/2005*. Brüssel, Belgien: Die Kommission der Europäischen Gemeinschaften.

EG – Europäische Gemeinschaft (2001): *Richtlinie 2001/83/EG*, Anhang I Teil I Absatz 5.2.5.1.

EG – Europäische Gemeinschaft (2001a): *Richtlinie 2001/20/EG über die Anwendung der guten klinischen Praxis*, EU-GCP Note for Guidance, Stand: 07.08.2009.

EG – Europäische Gemeinschaft (2009): *Richtlinie 2001/82/EG* in der konsolidierten Fassung, Stand: 20.07.2009.

EG – Europäische Gemeinschaft (2009): *Richtlinie 2001/83/EG* in der konsolidierten Fassung, Stand: 20.07.2009.

-
- EudraLex (o. J.):** The Rules Governing Medicinal Products in the EU, GMP Guidelines Medicinal Products for Human and Veterinary Use, <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev4>, Stand: 01.02.2015.
- EU-Parlament und der Rat der EU (2004):** VO (EG) Nr. 852/2004 – *Lebensmittelhygiene*. Straßburg, Frankreich, Stand: 07.09.2013.
- EU-Parlament und der Rat der EU (2004):** VO (EG) Nr. 853/2004 – *Hygienevorschriften für Lebensmittel tierischen Ursprungs*. Straßburg, Frankreich, Stand: 07.09.2013.
- Europäische Union (1994):** *Leitlinien für die Gute Vertriebspraxis von Humanarzneimitteln*. 94/C 63/03. Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften Nr. C63/4, vom 01.03.1994, Stand: 07.09.2013.
- Europäische Union (1994):** *Leitlinien für GDP*, Commission guideline 2013, Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften Nr. C 343/01, Stand: 07.09.2013.
- Europäisches Parlament und der Rat der Europäischen Union (2004):** VO (EG) 854/2004 – *Besondere Verfahrensvorschrift für die amtliche Überwachung von zum menschlichen Verzehr bestimmten Erzeugnissen tierischen Ursprungs*. Straßburg, Frankreich.
- Europäisches Kommission (2010):** European Commission, Health and Consumers Directorate-General, Public Health and Risk Assessment Pharmaceuticals, Brussels, SANCO/C8/AM/sl/ares(2010),1064597.
- FDA (1987):** *Guideline on General Principles of Process Validation*. Mai 1987, Stand 13.07.2009.
- FDA (2001):** Guidance for Industry: *Bioanalytical Method Validation*, Stand 30.03.2010.
- FDA/CFSAN (2001):** FDA/CFSAN M-a-86, Appendix N “*Graduation interval not greater than 1°C*” and *thermometer traceable to (NIST)* Revised and issued July 23, 2001, Stand: 10.06.2015.



Curriculum Vitae

Name | Amir Mousavi

Berufserfahrung

- Seit 09/2013 **Global Programme and Performance Manager**
DHL Express, Global Head Office, Bonn
- Seit 01/2010 **Dozent im Fachbereich Logistikmanagement**
Europäische Fachhochschule Rhein/Erft, Standort Brühl
- 03/2008 – 08/2013 **Geschäftsführer**
Steinbeis Beratungszentrum Lean and Quality Management
- 03/2011 – 12/2011 **Studiendekan und Professur für Logistikmanagement**
Europäische Fachhochschule Rhein/Erft, Standort Neuss
- 05/2008 – 02/2011 **Projektmanager Technologie und Innovationsmanagement**
Deutsche Post DHL: DHL Solutions and Innovations
- 07/2007 – 05/2008 **Projektleiter Lean und Supply Chain Management**
**Steinbeis Competence Center der Steinbeis Hochschule
Berlin, u.a. Hauptprojekt bei Christ Car Wash, Tschechien**
- 11/2002 – 06/2004 **Gruppenleiter Technischer Vertrieb**
**Firma MMS, Merchandising and Sales GmbH und Co. KG,
vormals Firma M/S GmbH**

Studium

- 10/2009 – 09/2012 **Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn**
Promotionsstudium
- 09/2006 – 09/2007 **Steinbeis Hochschule Berlin (Universität)**
Master of Business and Engineering
- 02/2005 – 08/2006 **Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen**
Aufbaustudium Maschinenbau
- 10/2000 – 08/2006 **Freie Universität Berlin und RWTH Aachen**
B.Sc. in Informatik

Danksagung

Nach vielen Jahren liegt sie nun vor Ihnen: meine Dissertation. Damit ist es an der Zeit, mich bei denjenigen zu bedanken, die mich in dieser Herausforderung, meiner akademischen Laufbahn begleitet haben.

Zu besonderem Dank bin ich meinen Betreuern, insbesondere Frau Prof. Dr. Judith Kreyenschmidt verpflichtet. Es gibt nicht viele Professoren wie Judith, die den Aufwand von externen Doktoranden aus Liebe zur Forschung und ohne jeglichen Eigennutzen auf sich nehmen. Trotz meiner Industriepromotion habe ich durch Judith den Draht zur forschenden Hochschule beibehalten können. Als erste Gutachterin hat mich Judith mit ihren Anregungen unterstützt und Ihr hoher Qualitätsanspruch war mir stets Inspiration für meine Forschung.

Doch auch Frau Prof. Dr. Petersen und Herrn Prof. Dr. Michael Lorth möchte ich für Ihre Mühe sehr danken.

Weiterhin möchte ich mich bei Frau Dr. Ulrike Herbert und Herrn Dipl.-Ing. Amin Mousavi für ihre sehr liebe Unterstützung in den letzten Tagen der Fertigstellung meiner Dissertation danken. Auch gilt mein Dank Herrn Martin Hebel M.Sc., Frau Dipl.-Biol. Antonia Albrecht, Frau. Dr. Yvonne Ilg und allen anderen Doktoranden und Mitarbeitern der Arbeitsgruppe.

Eine herausragende Stellung in jeglicher Hinsicht nimmt meine Familie ein. Ohne Ihre liebevolle Fürsorge und ihre jahrelange Geduld wäre diese Arbeit nicht zu dem Werk geworden, welches sie heute ist.