

LA CATENA DEL FREDDO:

*una sfida alla qualità
nell'ambito farmaceutico*

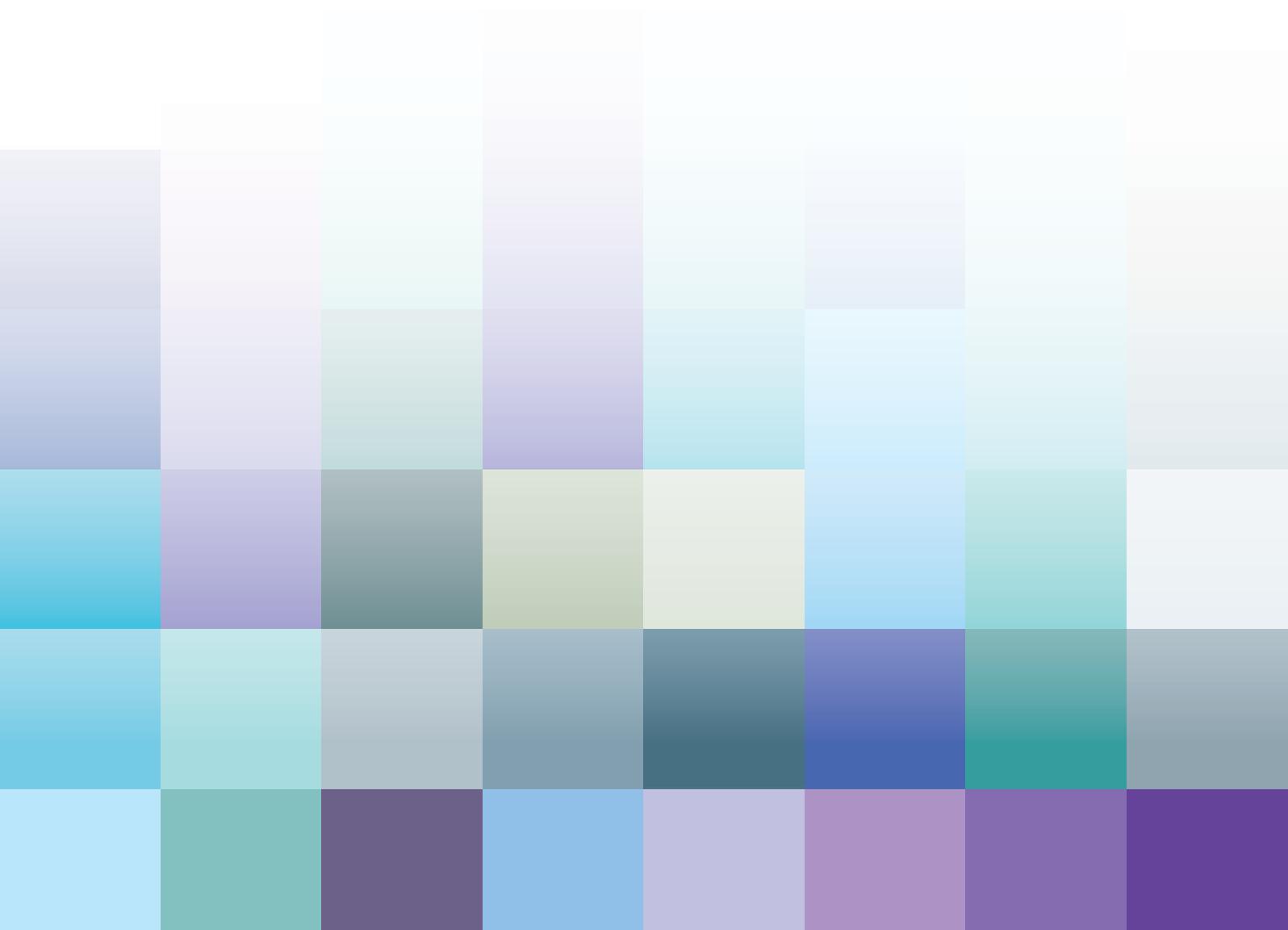
Testi a cura di

dott. Angelo Palozzo

Direttore di Farmacia,
Referente area di speciale interesse
in Oncologia della SIFO

dott.ssa Marta P. Trojnic

Farmacista, Scuola di specializzazione
in Farmacia Ospedaliera



Questa pubblicazione è stata realizzata
grazie ad un educational grant di **ITALFARMACO**

Con il Patrocinio di



SIFO SOCIETÀ ITALIANA
DI FARMACIA OSPEDALIERA
E DEI SERVIZI FARMACEUTICI
DELLE AZIENDE SANITARIE

Archives

Periodico anno IV, n. 3, Giugno 2008
Direttore Responsabile Tiziana Vozzella
Autorizzazione Tribunale di Milano n. 795 del 24/10/2005
Copyright © 2008 Editree S.r.l. - piazza Diaz 1 - 20052 Monza (Mi)
Tel. 039.39.00.728 - Fax 039.23.16.261

Tutti i diritti di traduzione, riproduzione, adattamento parziale o totale
con qualsiasi mezzo (compresi microfilms, copie fotostatiche o xerografiche) sono riservati a Editree S.r.l.

Coordinamento Editoriale a cura del Dipartimento Medico

Grafica e Impaginazione Editree S.r.l.

Stampa LITORAMA S.p.A.



INTRODUZIONE

L'immissione nel mercato di medicinali termosensibili è in netta crescita, sia per la sempre maggiore disponibilità di biofarmaci che per la riduzione dei tempi necessari a verificarne la stabilità nel tempo dalla produzione alla scadenza prevista (*shelf life*). Nella valutazione di sicurezza di un prodotto farmaceutico questa condizione rende particolarmente complesso il controllo della temperatura in tutte le fasi del trasporto (*catena del freddo o cold chain*). Il farmacista, quale professionista che deve garantire la qualità dei medicinali, è responsabile del rispetto delle condizioni di conservazione, a partire dalla ricezione fino alla somministrazione. Le strutture ospedaliere sono particolarmente esposte a rischi per l'impiego sistematico di medicinali termosensibili ed il farmacista ospedaliero è pertanto chiamato ad applicare ed interpretare con particolare attenzione le regole e la normativa connessa.

L'integrità dei medicinali sensibili è garantita solo se le oscillazioni da una condizione richiesta sono minime. L'intervallo di temperatura più frequente indicato per i medicinali termolabili è tra 2° e 8° C. La *catena del freddo* deve essere mantenuta attraverso metodi di refrigerazione continua e piani logistici atti a garantire la stabilità dei farmaci.

Il ruolo più importante lo svolgono i centri di stoccaggio e di distribuzione dei produttori di medicinali e i farmacisti, sia nel territorio che negli ospedali. I depositi intermedi ed i grossisti possono migliorare la sicurezza anche se per raggiungere buoni risultati occorre un notevole impegno logistico, di personale ed in tecnologia.

Tipicamente, la distribuzione dei prodotti farmaceutici termosensibili prevede un passaggio dal loro stabilimento di produzione ad un sito di stoccaggio intermedio, nazionale o regionale, a da questi forniti alle farmacie, alcune volte attraverso la rete dei distributori locali (grossisti). È comune l'uso di imballaggi isotermitici e refrigerati, le cui caratteristiche devono però essere certificate e adattate al sistema di trasporto, per ridurre i costi logistici e garantire la sicurezza del medicinale. Il processo però non si conclude con l'arrivo dei prodotti nel deposito farmaceutico, poiché da questo è necessario trasferirlo all'utente finale, attraverso ulteriori passaggi di distribuzione (farmacie satelliti, unità ospedaliere, unità di manipolazione/somministrazione, domicilio dell'utente). Queste tappe finali richiedono lo stesso od anche un superiore livello di attenzione rispetto alle precedenti, specie quando il medicinale subisce delle trasformazioni (diluizioni/ripartizioni). In questo caso possono anche modificarsi le caratteristiche iniziali previste dalla catena del freddo perchè si passa da una stabilità "shelf life" ad una definita "in uso" ("in-use" o "beyond-use" stability). In queste ultime fasi i tempi di trasporto sono generalmente brevi, tuttavia gli utilizzatori non sono sempre bene informati in relazione al rispetto della catena del freddo.

Le sperimentazioni cliniche sono una tappa obbligatoria nella procedura che consente l'immissione sul mercato di un nuovo medicinale. Le modalità di gestione dei medicinali le cui caratteristiche spesso non sono ancora ben note, richiedono una logistica ancora più attenta. I trasporti sono di norma eseguiti da un trasportatore specializzato, con particolari modalità assicurative ed uno standard qualitativo elevato.

In questi anni sta crescendo l'uso di dispositivi che permettano un monitoraggio nel corso dei trasferimenti con una indicazione indiretta sulla stabilità dei prodotti, permettendo lo sviluppo di sistemi di qualità completi. I farmaci la cui conservazione non è stata correttamente eseguita sono ritenuti guasti e quindi non più utilizzabili.



La catena del freddo e la stabilità di medicinali per uso umano

Conservare e trasportare i medicinali in modo corretto è essenziale per mantenerne inalterate le caratteristiche per tutto il periodo di validità indicato sulle confezioni e garantirne l'attività farmacologica. Secondo la Farmacopea Italiana (FU) ⁽¹⁾, "un medicamento è considerato stabile quando, in un determinato periodo di tempo, le sue proprietà essenziali non cambiano o cambiano entro limiti tollerabili, se conservato in un recipiente adatto, in condizioni definite di temperatura, di umidità e di esposizione alla luce". Questo significa che i principi attivi di un medicinale non devono essere considerati stabili indefinitamente, bensì soggetti nel tempo a variazioni anche significative delle loro proprietà. I termini di validità di un medicinale, a prodotto integro nella sua confezione originale, per convenzione non superano i 5 anni. Questo limite temporale, indicato sulle confezioni, indica la difficoltà a mantenere inalterate nel tempo le caratteristiche, chimico-fisiche e farmacologiche di un medicinale.

Secondo la FU, nell'arco di tempo della shelf life deve essere mantenuto il principio attivo al 90% della sua attività e comunque garantite le sue caratteristiche generali.

Per i farmaci che temono l'esposizione al calore, all'umidità e alla luce, le caratteristiche ideali per il rispetto della shelf life sono difficili da ottenere. In generale ogni 10°C di esposizione rispetto a quanto previsto accelera il processo di degradazione del PA di 2-4 volte con il rischio di perdita rapida delle proprietà terapeutiche ma anche della formazione di potenziali prodotti di degradazione tossici.

Prodotti esposti a temperature non previste vanno dunque sempre scartati, come è comunque precisato nelle informazioni per i sanitari (scheda tecnica) e per i pazienti (foglietto illustrativo). Nell'erogazione diretta all'utenza, tuttavia, ed escludendo gli sbalzi termici eccessivi, una piccola variazione dalla norma può essere tollerata purché occasionale e limitata nel tempo.

Le *temperature elevate*, per le ragioni sopra esposte, agiscono negativamente nei:

- medicinali contenenti sostanze chimicamente instabili (es.: colliri al cloramfenicolo, nitroglicerina, adrenalina, diversi farmaci antitumorali ed antimicrobici) e specificamente alcune forme farmaceutiche semisolide (es.: supposte)

Molti medicinali termosensibili sono a rischio anche quando esposti a *congelamento*:

- vaccini, insuline, prodotti biotecnologici e derivati del sangue, sistemi emulsionati/sospensioni.
- Per la nitroglicerina, una volta aperto il flacone, indipendentemente dalla scadenza indicata nella confezione, la durata non supera i 6 mesi, soprattutto per l'abitudine-necessità del paziente anginoso di portare sempre con sé il flacone di medicinale. Una condizione analoga si verifica per l'adrenalina in fiale, farmaco salvavita nei pazienti con grave diatesi allergica, ma anche sensibile a temperatura e luce, per la quale è stata immessa in commercio una speciale formulazione pronta all'uso in grado di mantenere l'efficacia del PA a temperatura ambiente. I farmaci di natura biologica, che più spesso vanno conservati fra 2-8°C, sono di norma impiegati nei trattamenti oncologici, allergologici, endocrinologici, immunologici ed infettivologici. Il loro contenuto, prevalentemente proteico/cellulare, può essere alterato non solo dalle variazioni di temperatura ma anche da co-fattori (luce, esposizione a ossigeno, agitazione meccanica). La variazione nella struttura terziaria o quaternaria di una proteina produce instabilità conformazionale con rischio di aggregazione, inattivazione e/o immunogenicità anomala e dunque va assolutamente evitata. Per i vaccini, che a volte richiedono la conservazione anche a temperature inferiori allo 0°C (es.: varicella Zoster), sono disponibili specifiche raccomandazioni del CDC-USA ⁽²⁾.

Come per l'adrenalina, anche per alcuni medicinali di origine biologica l'avanzamento della tecnologia farmaceutica ha permesso di ottenere un aumento di stabilità, tanto da consentirne la conservazione a temperatura ambiente. Per l'albumina, ad esempio, si riesce a mantenere una "shelf life" di 3 anni sotto i 25°C, mentre in prima commercializzazione venivano indicati 5 anni in frigorifero, con notevole aggravio dei costi necessari a mantenere la catena del freddo. L'insulina, pur richiedendo la conservazione fra 2-8°C in "shelf life", può essere tenuta a temperatura ambiente per quattro settimane dopo il primo prelievo, con aumento del comfort e qualità di vita del paziente diabetico.



A volte gli intervalli di temperatura richiedono indicazioni molto specifiche. Ad esempio il fluorouracile, un antitumorale della classe degli antimetaboliti, va conservato a temperature fra 15 e 25°C. Sotto i 15 gradi infatti il medicinale riduce la sua solubilità e può precipitare in forma di cristalli. Gli studi di stabilità hanno del resto indicato che, una volta diluito per la somministrazione in continuo (pompe infusionali elastomeriche), il farmaco è stabile almeno due settimane anche a temperatura corporea.

Al titolare dell'AIC compete indicare in scheda tecnica le temperature esatte di conservazione. Nella tabella seguente sono elencati ⁽⁴⁾ alcuni esempi di temperature più specifiche di quanto non avvenga di norma:

Intervallo di temperature di conservazione	Alcuni esempi di prodotti in commercio
Tra 2 e 15°C	Adrenalina
Tra 5 e 30 °C	Acqua per preparazioni iniettabili
Non superiore a 25 °C	Minias® (lormetazepam)
Inferiore a 30°C	Myelostim®, Granocyte® (lenograstim)
Da 15 a 25°C	Fluorouracile, Ancotil® (flucitosina), mannitolo, Navoban® (tropisetron)
Da 6 a 20°C	Arovit® (vitamina A)
Non superiore a 4 °C	Navelbine® (vinorelbina)
Non inferiore a 4°C	Solamin® (miscela di aminoacidi)

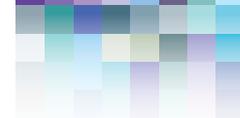
Pianificazione della catena del freddo

Le raccomandazioni previste dalle GCCMP (Good Cold Chain Management Practice) (5) sono un valido strumento per raggiungere l'obiettivo di una corretta gestione, conservazione e distribuzione dei medicinali sensibili all'ambiente esterno. Le GCCMP suggeriscono l'uso sistematico dei sistemi di controllo quando le variabili esterne (luce, temperatura, umidità) siano soggette a situazioni imprevedibili od estreme (es: lunghi viaggi, regioni con temperature estreme) anche in presenza di contenitori convalidati. Le procedure relative al trasporto sono tuttavia solo "qualificabili" (di norma scegliendo lo "scenario peggiore di riferimento") e non "soggetti a convalida" perchè non sono prevedibili tutte le situazioni che possono verificarsi nelle varie tappe del processo.

Per assicurare una GCCMP, il processo logistico va diviso in fasi, che vanno dalla preparazione del medicinale nel punto di produzione fino alla consegna finale. Ad ogni ricezione dovrebbe essere prevista una verifica dell'integrità dei medicinali attraverso i rivelatori di temperatura/umidità sulla confezione, se previsti, e, se si registrano anomalie, queste devono essere segnalate sia al vettore che al produttore attraverso appositi moduli.

A tale scopo si usano dei sistemi di refrigerazione, disponibili per diversi range di temperatura (armadi frigorifero/freezer, celle di refrigerazione) ed in ogni caso i magazzini farmaceutici devono essere muniti di sistemi generali per il controllo di temperatura/umidità/contenuto particellare dell'aria.

Per i medicinali consegnati ai pazienti o all'interno degli ospedali è frequente l'impiego di imballaggi riutilizzabili (borse o contenitori termici) in grado di ridurre lo scambio di calore per 1-2 ore (il tempo di trasporto dalla farmacia al paziente o da un reparto a un altro), o più raramente per 6-24 ore, per un trasporto nazionale o internazionale (poche dosi affidate a pazienti-viaggiatori). Un caso particolare è rappresentato dalla gestione dei medicinali nelle borse di emergenza dei medici, che spesso sono soggette a temperature estreme, e non sempre c'è la sufficiente atten-



zione nel garantire il rispetto delle modalità di conservazione. Possono presentarsi gli stessi problemi anche per i collaboratori scientifici delle aziende farmaceutiche nella gestione dei campioni, che, quando conservati nell'autovettura, possono subire notevoli sbalzi termici.

La capacità di assicurare un ambiente adatto al medicinale dipende prevalentemente dal tipo di contenitore usato e dal metodo di refrigerazione scelto. I fattori quali la durata del transito, il volume del pacco e l'ambiente esterno sono importanti nella scelta del sistema di refrigerazione richiesto. Per i carichi voluminosi sono comunque necessarie automobili con unità di refrigerazione propria, ed in tutti i casi i medicinali devono essere caricati già "a temperatura di esercizio", in quanto la maggioranza dei dispositivi per la refrigerazione, usati nella distribuzione, sono in grado di mantenere la temperatura ma non di riportarla ad un valore più basso.

Se il farmaco è alterabile sotto gli 0°C, sull'etichetta bisogna esporre in maniera chiara l'avvertenza "non congelare", specie in riferimento alle sostanze di natura proteica, vaccini e ormoni. Lo stesso vale per gli altri parametri critici, quali l'esposizione all'umidità, alla luce o alle vibrazioni, che richiedono una dicitura chiara sulla confezione "conservare al riparo dall'umidità", "conservare al riparo della luce", "non agitare"⁽⁶⁾.

Nel mantenimento della catena del freddo le maggiori difficoltà si trovano nella fase di trasporto, perchè non è semplice servire uno stesso Cliente con un unico mezzo portando medicinali che hanno diverse esigenze termiche.

La semplice coibentazione (considerando i limiti di spessore del coibentante nella tara del veicolo) può essere valida per i medicinali che necessitano di temperature inferiori ai +25-30°C, tuttavia la temperatura nelle regioni temperate in estate e nei tropici è spesso al di sopra dei +30°C e "tenere fuori il caldo" non è sempre possibile, specie nei lunghi viaggi. In alcuni casi un condizionatore che scambia aria con il vano di trasporto può essere sufficiente per mantenere le condizioni ideali, in altri occorre utilizzare un sistema refrigerante specifico, sempre necessario per i medicinali che richiedono temperature tra +2°C e +8°C e sotto 0°C. Per il trasporto di medicine con esigenze termiche diverse è possibile la divisione del vano di trasporto compatibilmente con la dotazione di più porte di accesso (es.: porta laterale e posteriore, vedi immagine 1). Alcune indicazioni sulle caratteristiche dei mezzi di trasporto sono richiamate nella circolare ministeriale n° 137/97 del 18/12/97.



*Immagine 1.
Tipologia
di mezzi di
trasporto
coibentati/
refrigerati*

NORMATIVA E LINEE GUIDA

Il Ministero della Sanità, con DM **6 luglio 1999**⁽⁷⁾ ha approvato le linee direttrici in materia di buona pratica di distribuzione dei medicinali per uso umano. Con l'emanazione di questo DM si completa un processo che parte dalla garanzia sui processi di preparazione secondo GMP (Good Manufacturing Practice = Norme di Buona Fabbricazione), e passa alle aziende distributrici, che devono attenersi a Norme di Buona Distribuzione (GDP: Good Distribution Process) per assicurare che i medicinali siano conservati e distribuiti/consegnati senza alterarne le caratteristiche. Le Norme



di Buona Distribuzione devono fornire indicazioni generali per i seguenti aspetti di fondamentale importanza per le attività lavorative:

- personale;
- documentazione;
- locali ed apparecchiature;
- forniture ai Clienti;
- restituzione;
- autoispezioni.

Le linee direttrici indicano tuttavia solo quali sono i passi che l'azienda deve compiere per garantire una buona distribuzione dei medicinali per uso umano, ma non dà alcuna indicazione delle modalità di attuazione dei suddetti passaggi, lasciando incompleti alcuni aspetti della conservazione e della distribuzione/consegna dei farmaci.

In una Circolare del Ministero della Sanità del gennaio 2000 ⁽⁸⁾, ispirata dalla direttiva comunitaria "CPMP/QWP609/96", ed attualmente adottata da tutti gli Stati dell'Unione Europea, sono richiamati i riferimenti da inserire nelle etichette dei medicinali, con le indicazioni delle temperature di conservazione:

- non conservare al di sopra di +30°C;
- non conservare al di sopra di +25°C;
- conservare tra +2°C e +8°C;
- non congelare nè mettere in frigorifero;
- sotto zero - conservare in freezer.

Se non è presente alcuna indicazione in etichetta, non sono previsti particolari accorgimenti in quanto il medicinale conserva inalterate le proprietà a temperature comprese tra -2°C e +40°C, condizioni estreme che tuttavia devono verificarsi solo occasionalmente.

La Farmacopea Ufficiale Italiana, come pure le altre Farmacopee di riferimento (Europea e degli Stati Uniti <USP>), utilizzano delle espressioni generiche per indicare la necessità di conservare un medicinale a temperatura controllata. Queste indicazioni, riportate sulla confezione o nella monografia del prodotto, rappresentano per il farmacista esclusivamente un'informazione a scopo precauzionale e di norma le temperature indicate possono essere applicate per i principi attivi allo stato puro o per preparati galenici, secondo quanto previsto dalle monografie. Le temperature corrispondenti alle dizioni generiche sono di seguito indicate:

Intervallo di temperatura	Riferimento in °C
A temperatura ambiente	Tra 15°C e 25°C
In luogo fresco	Tra 8°C e 15°C
In frigorifero	Tra 2°C e 8°C
In congelatore	Sotto -15°C

Quando invece un medicinale richiede delle specifiche condizioni di temperatura per la sua conservazione, queste devono essere indicate dal titolare di AIC ed esposte sulla confezione come un intervallo numerico in gradi centigradi. Il farmacista e il distributore dei medicinali, in questo caso, sono obbligati di rispettare i valori della temperatura di conservazione indicate.

Nel 2005 è stato elaborato dalla PDA-USA (Parenteral Drug Association), un Technical Report ⁽⁹⁾, stilato in collaborazione con il loro corrispettivo europeo, il "Cold Chain Committee", per fornire una linea guida GDP. Il documento descrive numerosi passaggi della catena del freddo e principalmente le modalità di trasporto delle sostanze termosensibili, i materiali per il confezionamento primario e secondario dei medicinali ed i principi della convalida delle metodiche di trasporto.

Anche la **USP** (United States Pharmacopeia) ha pubblicato nel 2005 ⁽¹⁰⁾, nel capitolo generale <1079> "**Good Storage and Shipping Practices**", delle linee guida per garantire l'identità, la qualità e la purezza dei medicinali nel percorso del canale di distribuzione dall'azienda produttrice fino alla farmacia. Il documento copre sia la conservazione che la distribuzione dei medicinali. Per



i locali di stoccaggio, sono delineati i profili delle temperature, che vanno dalla “temperatura ambiente controllata”, al “luogo fresco”, “in frigorifero” e “in congelatore”. La parte relativa alla distribuzione invece descrive la gestione della catena del freddo, il trasporto di medicinali, le scelte dei contenitori, i canali della distribuzione, la realizzazione degli “*stress test*” standardizzati.

Nello stesso anno anche la WHO (World Health Organization) ha elaborato le “**Good Distribution Practice for pharmaceuticals products**”⁽¹¹⁾, nelle quali è enfatizzato il rischio di scadimento dei prodotti ove siano assenti sistemi di controllo. Nel documento si ribadisce che la qualità originale del medicinale, ottenuto nel rispetto delle GMP-WHO, deve essere garantita da GDP (distribution) ed integrato con le GSP (storage) nel “*WHO guide to good storage practices for pharmaceuticals*”.

A **livello europeo** sono state emesse delle GDP⁽¹²⁾ con analoghe indicazioni e rilievi sulla necessità di controllo ed archiviazione dei dati di temperatura durante l'intero processo e la raccomandazione di non sottoporre i medicinali a condizioni di temperatura estreme di caldo o freddo, luce eccessiva, umidità o altri fattori negativi.

Nell'ottobre del 2005 l'**Health Canada** ha pubblicato le sue GDP⁽¹³⁾ con raccomandazioni sul trasporto, contenitori ed etichettatura.

I documenti citati ed altri^(14, 15, 16, 17) permettono di mettere in rilievo i punti più importanti nel processo di “controllo di qualità”:

1. Responsabilità del personale nel mantenimento della qualità lungo la catena di distribuzione:

il produttore, il distributore, il grossista e il farmacista condividono la responsabilità nel garantire un'adeguata gestione, conservazione e trasporto per il mantenimento della qualità dei medicinali in accordo con i principi di GMP, GSP e GDP.

2. Condizioni di conservazione dei medicinali: i medicinali dovrebbero essere conservati, rispettando le indicazioni specificate in scheda tecnica ed esposte sull'etichetta, basati sui test di stabilità condotti dal titolare di AIC. Ove richiesto, bisogna assicurare le condizioni particolari di conservazione quali temperatura, luce, umidità e controllo particellare dell'aria. Questi parametri, ed in particolare la temperatura, vanno registrati nel tempo e va associata una funzione di allarme, per evidenziare la violazione dei range di tolleranza. Ogni violazione nelle condizioni di conservazione previste per il medicinale va trascritta ed archiviata, con i procedimenti e le soluzioni adottate.

3. Trasporto dei medicinali: nella scelta di una idonea procedura dovrebbero essere presi in considerazione la natura del prodotto, le condizioni dei locali di stoccaggio, le variazioni delle condizioni climatiche e le precauzioni particolari da rispettare per assicurare la qualità del medicinale nello “*scenario peggiore*”. Anche nel trasporto valgono le stesse regole della conservazione, a cui si aggiungono le caratteristiche dell'imballaggio. Strumenti indicatori di temperatura e umidità sono indispensabili in tutte le aree critiche e devono essere calibrati almeno una volta all'anno, ivi compreso l'allarme associato al sistema di refrigerazione. Alla consegna, il ricevente deve eseguire un esame dettagliato della merce, seguendo procedure prestabilite e scritte, per verificare l'integrità dei medicinali ricevuti. Il vettore a sua volta deve riferire tutte le condizioni di deviazione dalla norma accadute durante il transito.

4. Contenitori ed etichette: la selezione di un contenitore richiede la conoscenza degli elementi che possono influenzare la conservazione (condizioni climatiche esterne, durata del trasporto, eventuali stoccaggi intermedi lungo la catena). Quando presente una “catena del freddo” vanno predisposti sistemi di monitoraggio della temperatura, sia del medicinale che dell'ambiente circostante. Se viene adoperato ghiaccio secco è necessario escludere che l'anidride carbonica che si sprigiona e/o la condensa non influiscano sulla stabilità del medicinale all'interno dell'imballaggio. Ogni condizione di conservazione da rispettare durante lo stoccaggio e la distribuzione dovrebbe essere esposta in maniera chiara e indelebile sulla confezione del medicinale, con l'ausilio di pittogrammi e scritte (anche in più lingue per trasporti internazionali) come “non congelare” oppure “conservare al riparo dall'umidità”⁽¹⁸⁾. Nelle spedizioni da paesi a lingua inglese le temperature potrebbero essere espresse in gradi Fahrenheit; le formule di



conversione fra le temperature è la seguente: da Fahrenheit a Celsius: $[^{\circ}\text{C}] = ([^{\circ}\text{F}] - 32) \times 5/9$;
da Celsius a Fahrenheit: $[^{\circ}\text{F}] = [^{\circ}\text{C}] \times 9/5 + 32$

Pittogrammi usati
negli imballaggi



Strumenti e dispositivi usati per garantire la catena del freddo

Proteggere un medicinale dalle influenze ambientali richiede la conoscenza di dati di stabilità specifici compresa quella microbiologica. Gli studi riguardanti la stabilità a diverse temperature ci forniscono informazioni importanti su quanto può accadere in presenza di fattori esterni non controllabili (condizioni climatiche, ritardi di consegna, mal funzionamento delle apparecchiature, manipolazioni/trasporti anomali). Sia il contenitore primario come la confezione di trasporto incidono sulla stabilità del medicinale e quindi dovrebbero essere inclusi nel programma di *stress testing*.

I medicinali sensibili al trasporto richiedono sistemi di protezione suddivisi in contenitori isolanti-coibentati e refrigeranti. I contenitori devono rispondere a requisiti relativi al sistema di trasporto utilizzato (tipo di veicolo), al percorso, alla durata del transito, alla stabilità del medicinale. La progettazione del contenitore deve tenere in conto della composizione chimica del materiale, delle caratteristiche meccaniche, di forma e dimensioni dell'imballo, del tempo di impiego, del grado previsto di esposizione alla luce solare, limiti di fragilità, e limiti di shock vibrazionale.

Una volta scelta la confezione bisogna qualificarla attraverso un test (qualification test) con il quale si esegue la convalida rispetto a quanto verrà trasportato. Una volta realizzato e "qualificato", il sistema va soggetto a rivalutazioni periodiche perchè "even a qualified process is subject to change over time".

Dispositivi di controllo della temperatura (Temperature Monitoring Devices) e contenitori

Attualmente sul mercato sono presenti numerosi strumenti per il controllo di farmaci sensibili utilizzati nella catena della distribuzione. Tra questi, vi sono varie tipologie di contenitori, refrigeranti e indicatori di temperatura/tempo, umidità e localizzazione nel tempo del medicinale in transito.

Registratori di temperatura su disco

Sono gli strumenti più tradizionali. Permettono di registrare nel tempo la temperatura specie degli armadi/celle frigorifere e nei container di stoccaggio. Possono essere introdotti in un ciclo termico, alla fine del quale si vede inciso su un disco preinchiostroato l'andamento della temperatura durante il ciclo di riferimento (di norma una settimana).

Esempio:



Sono disponibili modelli per diverse temperature e tempi di lavoro. Il registratore, collegato ad una sonda termica posta nel vano refrigerato è alimentato in modo autonomo e funziona anche in assenza di energia elettrica. Una volta calibrato, l'errore nelle registrazioni in genere non supera il $\pm 2\%$. I dischi vanno rinnovati ad ogni fine ciclo e possono essere conservati come documentazione di qualità di processo (GMP, GCP etc.)



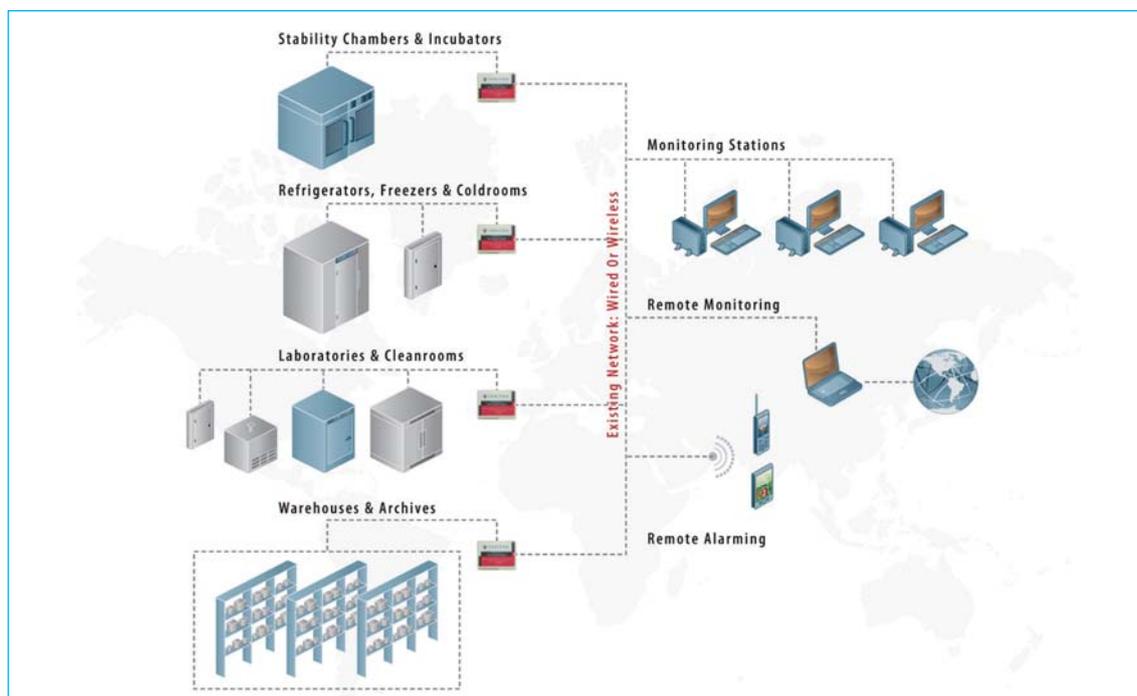
Data loggers

Sono la versione “più moderna” dei tradizionali registratori su disco. Hanno il vantaggio di essere anche portatili e dunque possono “accompagnare” la merce ed essere interpretati al fine di un controllo di qualità. Si presentano in numerose versioni, sia come strumenti digitali polifunzionali, in grado di misurare temperatura e/o umidità, con allarmi impostati per range definibili dall’utente, sia in versioni più semplici ed economiche. I dati registrati, non alterabili dall’esterno (e pertanto utili ai fini di processi di qualità), sono facilmente trasferibili su pc, anche per mezzo di software dedicati della registrazione delle temperature e dell’umidità in funzione del tempo. Gli intervalli di temperatura sono molto ampi e, nei modelli standard vanno da -30°C e +70°C, con intervalli di umidità compresi entro ampi limiti (10 e 100%).



Esempio di modelli commerciali di data loggers

I sistemi avanzati propongono l’utilizzo di software di monitoraggio e allarme per segnalare le deviazioni dai parametri impostati di temperatura e umidità. Il software controlla i parametri usando i data loggers organizzati in una rete nel corso della registrazione. Il software si connette ad un data logger indipendente che crea una via centralizzata per la visualizzazione dei dati relativi a tutti i data loggers collegati alla rete. Un esempio di sistemi, tuttavia forniti anche da altre società specializzate, è costituito dal sistema **Veriteq** (Richmond, BC, Canada, <http://www.veriteq.com/>). Questo software integrato offre la possibilità di un monitoraggio con allarme centralizzato ed archivio dati autonomo.



Indicatori di temperatura monouso (Etichette o TAGs)

Sono dispositivi nati dall'industria alimentare ed utilmente impiegati anche in quella farmaceutica. Si presentano con due modelli fondamentali:

- IT (indicatori di temperatura): indicano se un prodotto ha raggiunto una temperatura soglia prefissata
- ITT (integratori tempo-temperatura): il segnale prodotto indica l'effetto cumulativo del tempo e della temperatura in ogni momento.

Sia gli IT e gli ITT devono rispettare le seguenti condizioni:

- reagire alle fluttuazioni di temperatura su una vasta gamma di temperature,
- avere elevata precisione e riproducibilità,
- essere facili da attivare, con un determinato punto di attivazione,
- poter essere immagazzinati prima dell'utilizzo, senza che si verifichino reazioni,
- resistere alle sollecitazioni di origine fisica, chimica e meccanica,
- emettere un segnale facile da leggere e da interpretare,
- seguire la temperatura del prodotto il più da vicino possibile,
- essere indelebili, sigillati ed impossibili da togliere dal prodotto.

I segnali più frequentemente usati sono:

- Il **cambiamento di colore**: alcuni sistemi si basano sull'idrolisi enzimatica controllata da un substrato lipidico, che si traduce in una diminuzione del pH provocando un cambiamento del colore (spesso dal verde al giallo). Altri si basano sulla polimerizzazione dei monomeri di acetilene, che produce un polimero colorato.
- La **diffusione**: della carta assorbente viene coperta da una sostanza chimica, più generalmente un estere, con un punto di fusione specifico. Una volta attivata, la sostanza chimica entra in contatto con un righello lungo il quale il prodotto chimico colorato si sposta. Dato che la velocità di diffusione dipende dalla temperatura, la distanza percorsa dalla sostanza fornisce una misura dell'evoluzione accumulata tempo-temperatura. La gamma di temperature alle quali l'indicatore dovrebbe funzionare sono definite dalla scelta della sostanza chimica e della sua concentrazione. Recentemente, è stato sviluppato un indicatore a base di polimeri viscosi elastici che si spostano in una matrice porosa che riflette la luce.

Le etichette sono disponibili in un range di temperature tra 0 e 200°C ed alcune agiscono anche per le basse temperature (freeze check indicator). Il controllo è ottenuto ad un costo contenuto.

*Esempi
di etichette
commerciali*





Indicatori di temperatura elettronici

Utilizzano la tecnologia digitale e possono essere impiegati nel trasporto nei contenitori refrigeranti e coinbentati. Sono pre-programmati dal produttore, hanno una batteria di media durata (due anni) e segnalano con un semplice "OK" se la temperatura/umidità sono state rispettate durante la conservazione o il transito, ed in genere sono incollati sul contenitore del medicinale.



Etichette RFID (Radio frequency identification device)

Il monitoraggio e registrazione dei dati può essere associato con degli indicatori RFID della misura di una carta di credito con un chip che emette una radiofrequenza a 13.56-MHz e una sottile batteria con 2 kB di memoria per l'archiviazione dei dati. Queste etichette possono registrare le temperature ad intervalli programmati di tempo, vengono memorizzati solo i dati che comportano deviazione dal range prestabilito di temperature. I dati possono essere letti attraverso un RFID lettore a distanza durante il processo di distribuzione.



(KSW-Microtec, Dresden, Germany, <http://www.ksw-microtec.com/>).

Il vantaggio di questa tecnologia consiste nel poter trasmettere il dato di temperatura in RFID con la possibilità di avviso in tempo reale ai fini di un intervento in caso di violazione della temperatura di conservazione. I dati di registrazione della temperatura sono reperibili nel corso della distribuzione senza la necessità di avere a disposizione fisicamente la merce.

Alla tecnologia RFID oltre ai sensori della temperatura e di umidità possono essere associati sensori di shock/vibrazione, per i medicinali particolarmente sensibili, come nel caso dei prodotti biotecnologici.

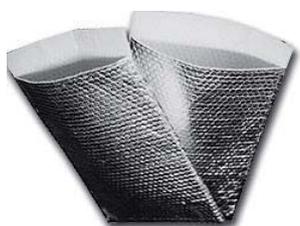
Contenitori isolanti

I contenitori possono essere dei semplici **imballaggi di cartone**.



Gli imballaggi di cartone da soli non offrono alcuna garanzia nei confronti del mantenimento della catena del freddo.

Un sistema più idoneo è costituito dall'uso dei **sacchetti termici**, che aiutano anche a ridurre lo shock e le vibrazioni del carico durante un transito. È di norma costituito di strati di lamine metalliche che forniscono una barriera esterna in grado di riflettere il 97% del calore radiante.



In alternativa, all'interno dell'imballaggio del cartone può essere inserito un **contenitore in polistirolo**, che garantisce una protezione termica importante.

È il sistema più in uso per trasportare i farmaci termosensibili, in



generale associato alle barrette refrigeranti per mantenere la catena del freddo. Sono disponibili anche contenitori con la parte interna modellata al contenuto per un miglior isolamento.



In analogia sono impiegati i **contenitori in poliuretano**, molto ben isolanti anche per lunghi periodi ed in condizioni climatiche estreme.

I **Sistemi multistrato (Pre-Qualified shippers)** costituiscono il massimo che la tecnologia della refrigerazione "di mantenimento" possa offrire. Hanno il vantaggio di garantire temperatura e controllo dello shock anche per lunghi periodi ed in condizioni avverse estreme. Hanno tuttavia l'inconveniente di generare colli molto pesanti e difficili da maneggiare. Sono di norma impiegati per i farmaci da biotecnologia più sensibili ed il cui costo, anche etico, in caso di fallimento della catena del freddo, supera ampiamente quello della spedizione e controllo.



Sistemi di refrigerazione

Ad essi è affidato il compito mantenere la temperatura al di sotto di un valore prefissato. I sistemi più comuni sono i sacchetti e le barrette (mattonelle/bottiglie) con liquidi o gel che mantengono a lungo la temperatura. Sono durevoli ed economici e disponibili in diverse forme. Il range di temperatura di congelamento del gel è di 0°C o -23°C. In quest'ultimo caso può essere sostitutivo del ghiaccio secco (anidride carbonica allo stato solido).



Frigoriferi e congelatori

Sono apparecchiature impiegate per la conservazione dei medicinali, anche se il principio di questi strumenti può essere applicato anche alle celle di refrigerazione dei mezzi di trasporto.

Sono alimentati ad energia elettrica, di norma dotati di un allarme in grado di rilevare un malfunzionamento e deviazioni dalle temperature programmate, attraverso sensori collocati nei punti più critici del vano interno.

Se la cella frigorifera viene associata con quella di un congelatore, i due compartimenti dovrebbero avere le ante separate.

Devono permettere un'adeguata distribuzione dell'aria (a circolazione d'aria forzata e sbrinatoria).

automatica).

I contenitori di medicinali in essi conservati devono essere distribuiti in modo da non ostruire il circolo d'aria.

I frigoriferi industriali sono disponibili come monotemperatura, a due temperature di conservazione (es.: 2-8°C e 8-15°C), e frigo-congelatori (+4 °C/-20°C).

Le ante di apertura a vetri consentono l'ispezione del contenuto, ma questo vantaggio aumenta lo scambio termico e il consumo energetico.

Di seguito è rappresentato un tipico frigorifero a due ante separate.



*Frigo-
congelatore
+4 °C/-20°C*

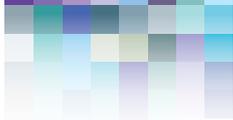
CONSIDERAZIONI FINALI

Il mantenimento della catena del freddo non è un'operazione semplice, soprattutto in un sistema produttivo di tipo moderno e globalizzato. Spesso la produzione farmaceutica è lontana dal luogo di consumo ed è richiesta una ingegnerizzazione per il mantenimento delle condizioni ottimali di conservazione dei medicinali anche durante il trasporto.

Una sintesi delle operazioni necessarie può essere così rappresentata:

- Eseguire una revisione della normativa e delle raccomandazioni fornite da organismi qualificati.
- Definire le caratteristiche dei medicinali (specialità, stabilità, shelf life) e raccogliere i dati relativi alla loro spedizione (quantità, tempi di consegna)
- Definire le caratteristiche per la corretta conservazione (temperatura, umidità, protezione dalla luce)
- Valutare criticamente la rete dei trasporti disponibile (logistica e mezzi di trasporto)
- Sviluppare e descrivere i profili ambientali (condizioni climatiche storiche, previsioni, stagionalità)
- Selezionare e qualificare le modalità di packaging (tipo di imballaggio, refrigerante, sistemi di controllo di temperatura/umidità)

I farmacisti devono garantirsi che ciò che avviene fra la produzione e l'arrivo in farmacia segua processi almeno "qualificati" informandosi dai produttori sul rispetto delle GSP e GDP, nell'interesse dei pazienti.



BIBLIOGRAFIA

1. Farmacopea Ufficiale Italiana XI ed. 2002 (Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato);
2. Vaccine management. Recommendations for Storage and Handling of Selected Biologicals November 2007 Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention
3. Sato Y, Kobayashi A, Yamamoto K: Stability of a new formulation of lenograstim at room temperature for 2 years. *Journal of Drug Assessment* 2003; 6: 40-50
4. Schede tecniche approvate dei medicinali citati
5. "Qualification versus Validation and Good Cold Chain Management Practices", *Pharmaceutical Manufacturing and Packing Sourcer*, 2005, pg 102-106.
6. Ministero Della Sanità ,Circolare 13 Gennaio 2000, N. 2 , Informazioni Sulla Temperatura Di Conservazione Dei Prodotti Medicinali.
7. Decreto Ministeriale del 6 luglio 1999 "Approvazione delle linee direttrici in materia di buona pratica di distribuzione dei medicinali per uso umano" (pubblicato nella G. U. n. 190 del 14 agosto 1999).
8. Circolare Minsan n.2 del 13 gennaio 2000
9. Parenteral Drug Association, "Technical Report No. 39: Cold Chain Guidance for Medicinal Products: Maintaining the Quality of Temperature-Sensitive Medicinal Products through the Transportation Environment," *J. Pharma. Sci. Technol.* 59 (S-3), (2005).
10. "Good Storage and Shipping practices: Distribution and Shipment of Pharmacopoeial Articles" USP Draft <1079>
11. Good Distribution Practices (GDP) For Pharmaceutical Products, WHO- 2004, # QAS/04.068
12. EU Guidelines on Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use (94/ C 63/ 03)
13. Health Canada, "Guidelines for Temperature Control of Drug Products during Storage and Transportation (GUIDE-0069)" (Health Canada, Ottawa, ON, Canada, 2005).
14. Maintaining the Cold Chain, Mar 2, 2006, <http://pharmtech.findpharma.com//>
15. H. Forcinio, "Cold Chain Concerns", *Pharm. Technol.* 29 (4), 44-50 (2005).
16. "General Principles of Process Validation: Component Qualification (CQ), Operating Qualification (OQ), and Performance Qualification (PQ)" , <http://www.fda.gov/>
17. H. Forcinio, "Packaging Helps Protect Temperature-Sensitive Products", *Pharm. Technol.* 28 (30), 36-42 (2004).
18. ASTM International Committee D-10, Committee on Packaging. D5445-03a, Standard practice for pictorial markings for handling of goods. 2003.

