



Responsabilità e modalità operative nel trasporto di API

Attori della filiera

Per la corretta conservazione del farmaco:

- Aziende Farmaceutiche
- Produttori
- Importatori
- Depositari
- Vettori/Spedizionieri
- Grossisti
- Farmacisti

Definizione API

CAPO 1 — CAMPO DI APPLICAZIONE

- 1.1. Le presenti linee direttrici si applicano alla distribuzione di sostanze attive quali definite all'articolo 1, paragrafo 3 *bis*, della direttiva 2001/83/CE per i medicinali per uso umano. In base a tale disposizione una sostanza attiva è qualsiasi sostanza o miscela di sostanze destinata a essere usata nella fabbricazione di un medicinale e che diventa, se impiegata nella produzione di quest'ultimo, un principio attivo di detto medicinale inteso a esercitare un'azione farmacologica, immunologica o metabolica al fine di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche ovvero a stabilire una diagnosi medica.

Fonte: *Linee guida del 19 marzo 2015 relative alle buone prassi di distribuzione di sostanze attive per la fabbricazione di medicinali per uso umano*

Situazione attuale: criticità del trasporto

- Temperatura richiesta (+2° +8°C / +15° +25°C).
- Parco macchine utilizzato.
- Certificazione GDP.
- Utilizzo della terminologia: automezzo coibentato, temperatura ambiente, tracciabilità
- Mantenimento della temperatura.
- Sub-appalto.
- Ispezioni.
- Contaminazione prodotti.
- Messa in sicurezza della spedizione / Controllo radiogeno (mittente conosciuto/agente regolamentato).
- Reperire le informazioni dai fornitori/vettori (CMR, POD, report della temperatura, etc...).
- Informazioni in tempo reale in caso di deviazioni o consegne, etc...
- Scarsa cultura del prodotto all'interno delle compagnie aeree e marittime.
- Assenza di figure qualificate



La normativa in vigore

21.3.2015

IT

Gazzetta ufficiale dell'Unione europea

C 95/1

II

(Comunicazioni)

COMUNICAZIONI PROVENIENTI DALLE ISTITUZIONI, DAGLI ORGANI
E DAGLI ORGANISMI DELL'UNIONE EUROPEA

COMMISSIONE EUROPEA

Linee guida

del 19 marzo 2015

**relative alle buone prassi di distribuzione di sostanze attive per la fabbricazione di medicinali per
uso umano**

(Testo rilevante ai fini del SEE)




(2015/C 95/01)

La normativa in vigore

- 1.2. Ai fini delle presenti linee direttrici, la distribuzione di sostanze attive comprende qualsiasi attività consistente nel procurarsi, importare, detenere, fornire o esportare sostanze attive, tranne l'attività di brokeraggio.
 - 2.1. I distributori di sostanze attive dovrebbero sviluppare e mantenere un sistema di qualità che precisi le responsabilità, i processi e i principi di gestione del rischio. Esempi di processi e applicazioni di qualità della gestione del rischio si trovano in EudraLex Volume 4, parte III: documenti relativi alle buone prassi di fabbricazione, linee guida ICH Q9 per la gestione dei rischi di qualità (ICH Q9).
- 2.2. Il sistema di qualità dovrebbe essere adeguatamente dotato di personale qualificato nonché di locali, attrezzature e impianti idonei e sufficienti, facendo sì che:
 - i. le sostanze attive siano acquistate, importate, detenute, fornite o esportate in modo conforme alle prescrizioni delle BPD per le sostanze attive;
 - 4.1. La documentazione comprende tutte le procedure e le istruzioni scritte, i contratti, le registrazioni e i dati su carta o in formato elettronico. La documentazione dovrebbe essere facilmente disponibile o reperibile. Tutta la documentazione relativa alla conformità del distributore con le presenti linee direttrici dovrebbe essere messa a disposizione su richiesta delle autorità competenti.
- 4.5. Le procedure scritte dovrebbero descrivere le attività di distribuzione che incidono sulla qualità delle sostanze attive. Ciò potrebbe includere la ricezione e il controllo delle consegne, la conservazione, la pulizia e la manutenzione dei locali (compreso il controllo dei parassiti), la registrazione delle condizioni di conservazione, la sicurezza degli stock in loco e delle partite in transito, il ritiro dagli stock destinati alla vendita, il trattamento dei prodotti restituiti, i piani di ritiro ecc.

La normativa in vigore

4.9. Vanno conservate registrazioni di ciascun acquisto e vendita che riportino la data di acquisto o di fornitura, il nome della sostanza attiva, il numero del lotto e il quantitativo ricevuto o fornito, nonché il nome e l'indirizzo del fornitore e del fabbricante originale, se non uguali, o dello spedizioniere e/o del destinatario. Le registrazioni dovrebbero garantire la tracciabilità dell'origine e della destinazione dei prodotti, in modo che tutti i fornitori o i destinatari della sostanza attiva possano essere identificati. Le registrazioni che dovrebbero essere conservate e disponibili comprendono:

- i. identità del fornitore, fabbricante iniziale, spedizioniere e/o destinatario; 
- ii. indirizzo del fornitore, del fabbricante iniziale, dello spedizioniere e/o destinatario; 
- iii. buoni d'ordine;
- iv. polizze di carico, trasporto e distribuzione; 
- v. documenti di ricezione;
- vi. nome o denominazione della sostanza attiva;
- vii. numero del lotto di fabbricazione;
- viii. certificati di analisi, compresi quelli del fabbricante iniziale;
- ix. data di scadenza o di re-test.

La normativa in vigore


- 5.1. I locali e le attrezzature dovrebbero essere idonei e adeguati per garantire la corretta conservazione, la protezione dalle contaminazioni, ad esempio materiali altamente sensibilizzanti, narcotici, di materiali di elevata attività farmacologica o tossicità, e la distribuzione delle sostanze attive. Essi dovrebbero essere adeguatamente sicuri così da impedire l'accesso non autorizzato. I dispositivi di controllo necessari al fine di garantire le caratteristiche qualitative della sostanza attiva dovrebbero essere tarati secondo un programma approvato rispetto a norme certificate tracciabili.
- 6.2. Le zone per ricevere le sostanze attive dovrebbero proteggere le consegne da condizioni meteorologiche prevalenti durante lo scarico. La zona di ricezione dovrebbe essere separata dall'area di conservazione. Le consegne dovrebbero essere esaminate al momento della ricezione al fine di verificare che:
- i. i contenitori non siano danneggiati;
 - ii. tutti i sigilli di sicurezza siano presenti e non rechino alcun segno di manomissione;
 - iii. l'etichettatura sia corretta e comprenda la correlazione tra il nome utilizzato dal fornitore e il nome interno, se sono diversi;
 - iv. siano disponibili le informazioni necessarie, come il certificato di analisi; e
 - v. la sostanza attiva e la partita corrispondano all'ordinazione.
- 6.7. Le sostanze attive dovrebbero essere conservate alle condizioni specificate dal fabbricante, per esempio a temperatura e umidità controllate ove necessario, e in maniera tale da evitare la contaminazione e/o la mescolanza. Le condizioni di conservazione dovrebbero essere monitorate e le registrazioni conservate. Le registrazioni dovrebbero essere esaminate regolarmente dal responsabile del sistema di qualità.



La normativa in vigore

6.12. Nel caso in cui la conservazione o il trasporto di sostanze attive è oggetto di appalti esterni, il distributore dovrebbe far sì che il contraente conosca e rispetti le condizioni di conservazione e di trasporto appropriate. Deve esservi un contratto scritto tra il committente e il contraente che stabilisce chiaramente gli obblighi delle parti. Il contraente non dovrebbe subappaltare alcun lavoro affidatogli nell'ambito dell'appalto senza autorizzazione scritta del committente.



 6.14. Le sostanze attive dovrebbero essere trasportate conformemente alle condizioni specificate dal fabbricante e in modo tale da non alterarne la qualità. Dovrebbe essere possibile identificare il prodotto, il lotto e il contenitore in qualsiasi momento. Tutte le etichette apposte sui contenitori originali dovrebbero restare leggibili.

8.1. Il distributore dovrebbe effettuare e registrare autoispezioni per controllare l'applicazione e il rispetto delle presenti linee direttrici. Dovrebbero essere effettuate autoispezioni regolari secondo un calendario approvato.

Linee guida del 7 marzo 2013 sulle buone pratiche di distribuzione dei medicinali per uso umano (2013/C 68/01)

CAPITOLO 9 — TRASPORTO

9.1. Principi

È responsabilità del distributore...garantire che le condizioni di temperatura siano mantenuti entro limiti accettabili durante il trasporto.

Indipendentemente dal mezzo di trasporto, deve essere possibile dimostrare che i medicinali non sono stati esposti a condizioni che potrebbero compromettere la loro qualità e di integrità.

9.2. Trasporto

Le condizioni di stoccaggio richieste per i medicinali devono essere mantenuti durante il trasporto entro i limiti definiti dal fabbricante o sull'imballaggio esterno.

...Spetta al distributore all'ingrosso garantire che i veicoli e le apparecchiature utilizzati per distribuire,...siano adatti al loro uso e adeguatamente attrezzati per evitare l'esposizione dei prodotti a condizioni che potrebbero incidere sulla loro qualità e integrità d'imballaggio.

...Se il trasporto comprende lo scarico e il carico o il magazzinaggio di transito in un centro di trasporto, una particolare attenzione deve essere dedicata al monitoraggio della temperatura, alla pulizia e alla sicurezza di tutti gli impianti intermedi di stoccaggio.

Devono essere adottate disposizioni per ridurre al minimo la durata del deposito temporaneo in attesa della prossima fase di trasporto

9.4. Prodotti che richiedono condizioni particolari

...Per i prodotti termosensibili vanno utilizzate apparecchiature omologate (ad esempio, imballaggi termici, contenitori o veicoli con controllo della temperatura) per garantire che le corrette condizioni di trasporto siano mantenute nel tragitto tra fabbricante, distributore all'ingrosso e cliente.

Se sono utilizzati veicoli con controllo della temperatura, le apparecchiature di monitoraggio della temperatura utilizzate durante il trasporto devono essere sottoposte a manutenzione e taratura regolari. Occorre effettuare una mappatura della temperatura in condizioni rappresentative, tenendo conto delle variazioni stagionali.

Su richiesta, ai clienti vanno fornite le informazioni necessarie per dimostrare che i prodotti sono stati mantenuti nelle condizioni termiche prescritte per lo stoccaggio.

Definizione Trasportatori e Spedizionieri

Contratto di Mandato (art. 1703 c.c.)

“è il contratto col quale una parte si obbliga a compiere uno o più atti giuridici per conto dell'altra”

Contratto di Spedizione (art. 1737 c.c.)

“è un *mandato* col quale lo spedizioniere assume l'obbligo di concludere, in nome proprio e per conto del mandante, un *contratto di trasporto* e di compiere le operazioni accessorie”

Contratto di Trasporto (art. 1678 c.c.)

“... il vettore si obbliga, verso corrispettivo, a trasferire persone o cose da un luogo ad un altro”

Note

(1) *Si tratta, quindi, di un mandato senza rappresentanza (1705 c.c.).*

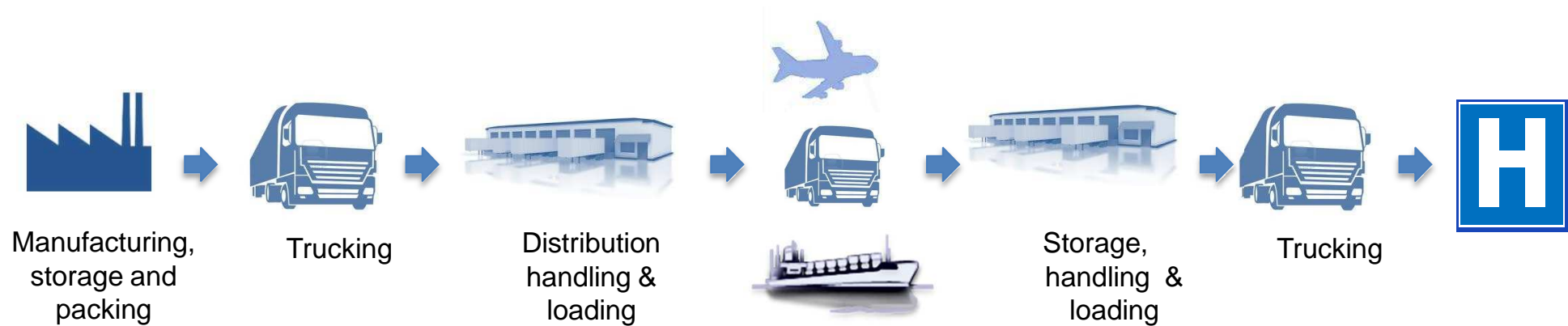
(2) *In linea generale si ritiene che il contratto di trasporto che lo spedizioniere si impegna a concludere possa avere ad oggetto solo beni e non persone (1678, 1683 ss. c.c.).*

(3) *La fattispecie deve essere tenuta distinta dal contratto di trasporto (1678 c.c.): in quest'ultimo il vettore si obbliga ad eseguire lo spostamento, nella spedizione lo spedizioniere si obbliga a concludere il contratto di trasporto ed agli adempimenti connessi, quali ad esempio il suo deposito se espressamente richiesto (1766 c.c.).*

Un tipico scenario

- Mezzo di trasporto usato da stabilimento a aeroporto non idoneo.
- Posizionamento c/o aeroporto in zone di attesa del carico spesso non adeguate e per tempi non prevedibili.
- Temperatura durante il trasporto in stiva.
- Tempi di attesa/zone di attesa per le attività di scarico e ricarica.
- Magazzini di stoccaggio temporaneo (ad esempio durante pratiche doganali).
- Personale aeroportuale che movimentata il carico inadeguato per formazione e conoscenza del processo.

Basta che funzioni



Route Qualification?

Qualified Packaging?

SOP's & SLA's?



Premium Pharma Service?

Temp. Controlled Truck?

written Agreements?

Cosa invece dovremmo fare...

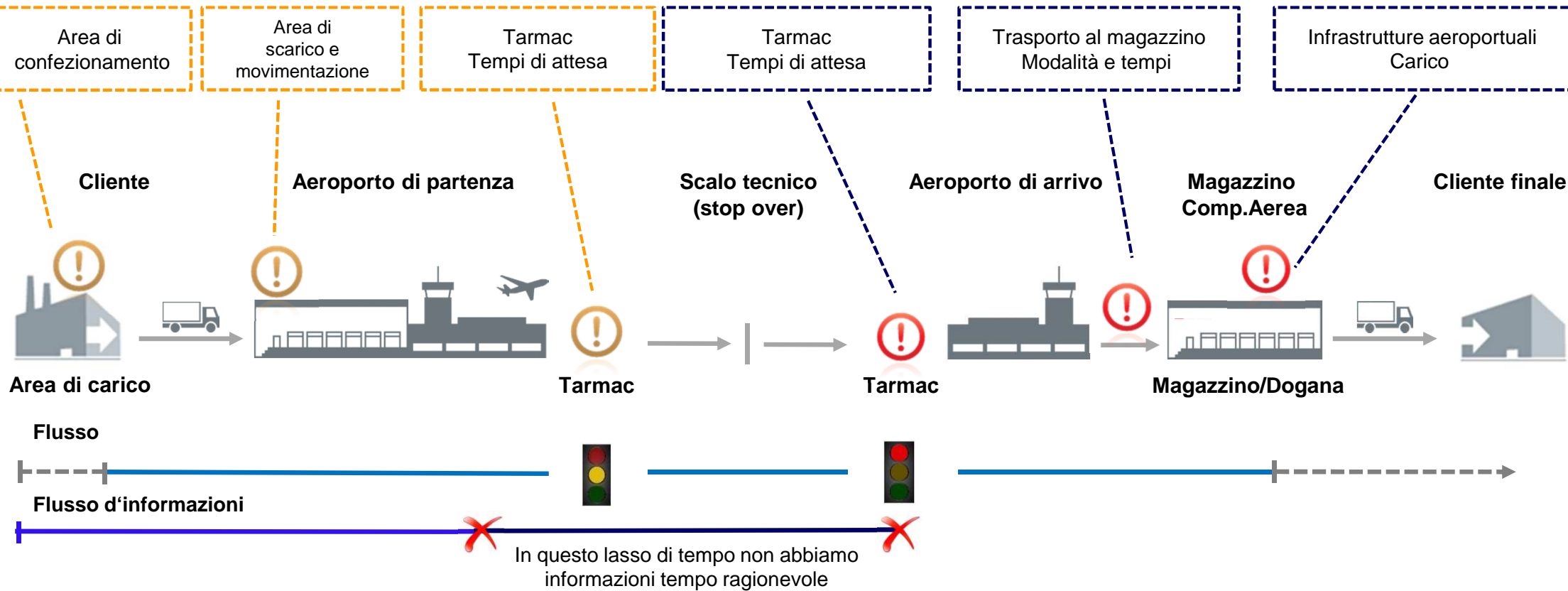
Serve la «qualifica» dell'intero percorso e quindi di tutti gli anelli della catena.



- Veicolo a temperatura controllata.
- Imballo di protezione.
- Datalogger per la misurazione.
- Hub o transit point qualificati e a temperatura controllata.
- Definizione e applicazione delle procedure.
- Conoscenza della rotta e valutazione dei possibili rischi.



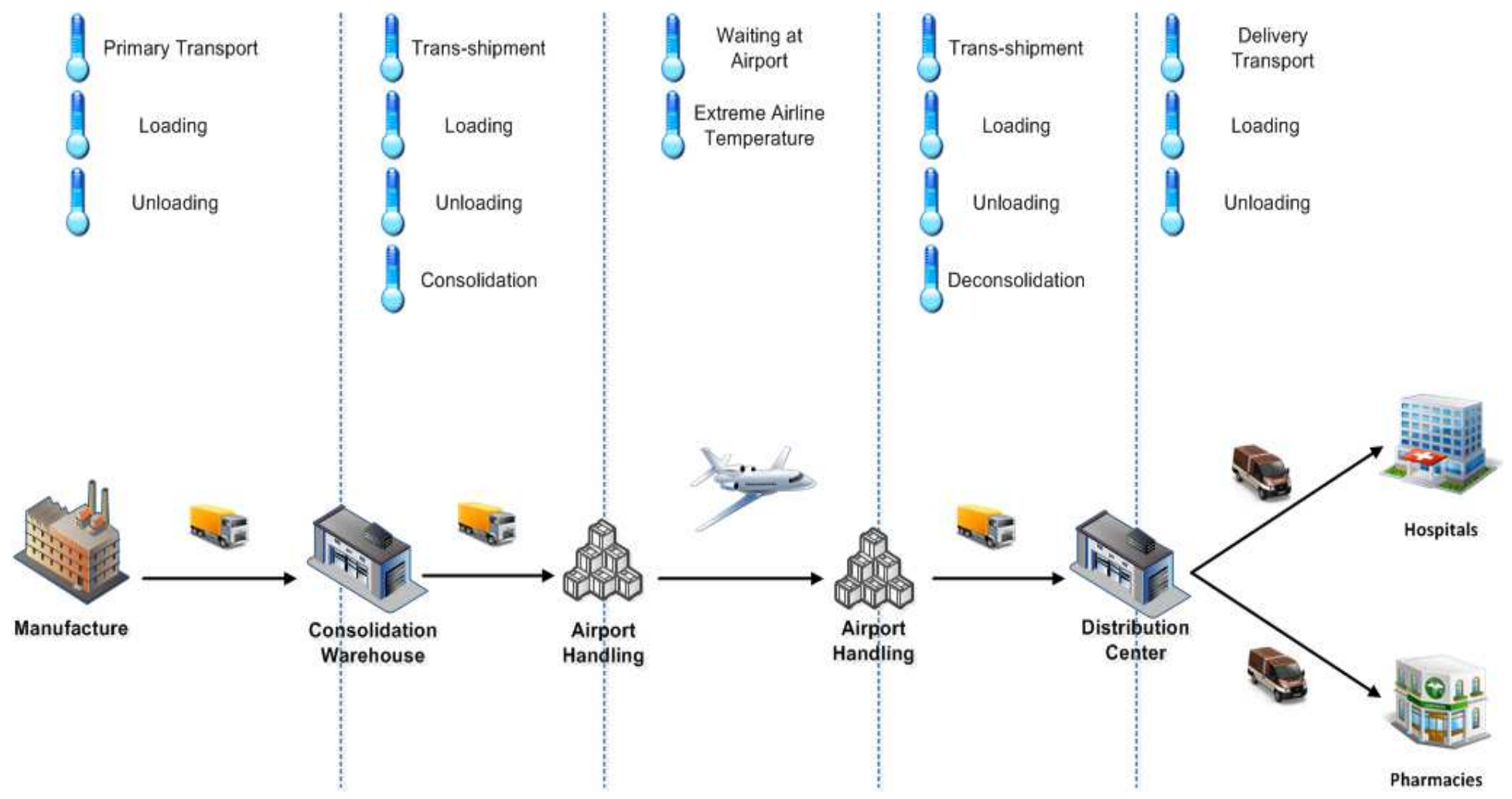
Conoscenza della rotta e valutazione dei possibili rischi



→ Fattore di rischio medio

→ Fattore di rischio Alto

Modello distributivo della catena del freddo



Quality Agreement

SCOPO

Definire tra il committente ed il *Partner logistico*, i processi di lavoro, le responsabilità e i rischi collegati alle attività di handling di *Principi Attivi* in conformità alle normative vigenti (GMP e GDP attuali e successivi aggiornamenti).

OGGETTO

L'accordo ha ad oggetto l'affidamento al *Partner logistico*, da parte del Committente, dell'organizzazione di servizi di logistica integrata relativi alla ricezione, al magazzinaggio, alla custodia, al trasporto e consegna dei *Principi Attivi*.

Nell'accettare l'incarico il *Partner logistico* si impegna a predisporre i mezzi, gli strumenti, gli impianti, le attrezzature e le risorse necessari ed idonei per far sì che i servizi a lui affidati siano eseguiti con la massima diligenza. In particolare, il *Partner Logistico*:

- assicura un adeguato controllo, laddove applicabile, delle condizioni termiche (temperatura ed umidità) nei range concordati, evitando, dove nelle sue possibilità, qualsiasi causa di contaminazione, o di danneggiamento fisico del prodotto conferito dal committente;
- dispone tutto quanto necessario dal punto di vista tecnico, organizzativo, burocratico e normativo, per dare esecuzione dei servizi conferitigli;
- utilizza le più opportune tecnologie in relazione al tipo di attività da svolgere ed al tipo di merci trattate;
- segue le istruzioni del Committente in ordine all'applicazione degli standard di cui al DM 6 luglio 1999;
- conserva le registrazioni ed emette i documenti idonei a soddisfare le necessità del Committente in conformità alla tipologia di merci stoccate e trasportate.

Come il mondo dei trasporti definisce il prodotto Healthcare



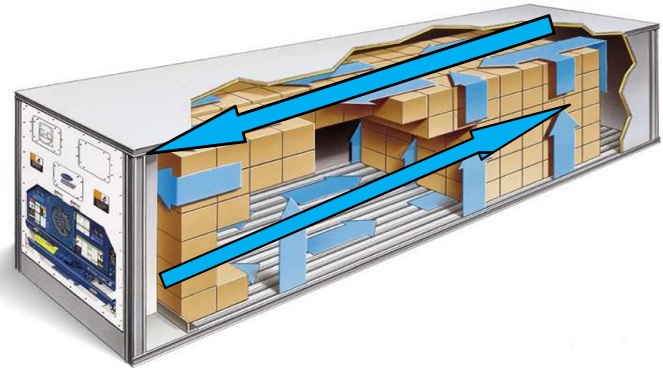
General cargo vs. spedizioni farmaceutiche



General cargo vs. spedizioni farmaceutiche



General cargo vs. spedizioni farmaceutiche



Packing list e DDT

fusti, imballi, pallet, ...

| INVOICE | | DELIVERY NOTE | | YOUR ORDER | | OUR ORDER N° | |
|----------------|----------|---------------|----------|--------------|------------|--------------|-----------|
| NUMBER | DATE | NUMBER | DATE | | | | |
| | 30/03/17 | MI/1700092 | 30/03/17 | | | | |
| DELIVERY TERMS | | | | GROSS WEIGHT | NET WEIGHT | DRUMS | WHSE COD. |
| DDU TIR | | | | 269 | 203 | 89 | CHE |



PACKING LIST

| Numero/Number | Data/Date | Pag. |
|---|------------|--------|
| 80030093 | 05.04.2017 | 1 di 1 |
| Note | | |
| PO 448109 | | |
| TOTAL GROSS WEIGHT : KG. 749,7 ON 3 PALETTS | | |
| 80X120X105H | | |

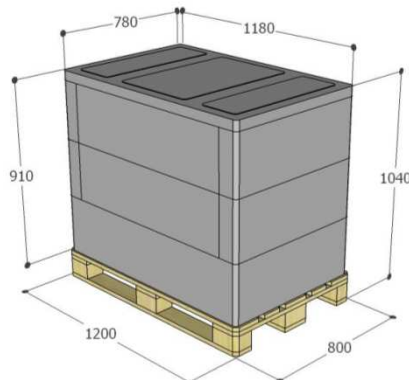


Packing list e DDT temperatura controllata

| Pall | Carton Box | Pcs/Box | Goods Description | Batch | Expiry date | Q.ty | Net Weight KG | Gros Weight KG | Pallet dimensions |
|------|------------|----------|-------------------|-------|-------------|-----------|---------------|----------------|-------------------|
| 1 | 40 | 20 | | | | 800 | 121,60 | 132 | 120 x 80 x 95/h |
| 2 | 40 | 20 | | | | 800 | 121,60 | 132 | 120 x 80 x 95/h |
| 3 | 11 1 | 20 14 | | | | 220 14 | 35,57 | 56 | 120 x 120 x 60/h |
| 3 | 92 | | | | | 1.834 | 278,77 | 320 | 2,40 cbm |

DELIVERY ADDRESS:

IMPORTANT: GOODS MUST BE KEPT AT CONTROLLED TEMPERATURE +15°C - +25°C (IDEAL TEMPERATURE 20°C)



SPEDIZIONE A MEZZO:

AEREO

TIR XXX

MARE

ORARIO RICEVIMENTO A DESTINO: DALLE 7.30 ALLE 13.00

RESA DELLA MERCE: Cif tir

DESTINATARIO:

NOTIFICARE A:

MARCATURA:

NO FUSTI: 3

CONTENUTO: prodotti chimici farmaceutici

T.D.:

PESO NETTO: Kg 74,3

PESO LORDO: Kg 90

VALORE

ASSICURAZIONE: provvediamo noi stessi

DOCUMENTI DA ALLEGARE ALLA SPEDIZIONE:

DOCUMENTI ALLEGATI:

lettera di istruzioni

1 dichiarazione doganale

MSDS

PRODOTTO PERICOLOSO:

UN-No: 3077

CLASS: 9

Packing Group: III

SPEDIRE A TEMPERATURA CONTROLLATA +20°C

Spedizioni farmaceutiche

Divieto di contaminazione

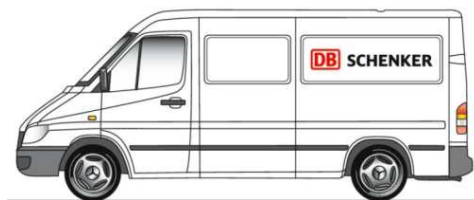


Prodotti farmaceutici finiti e non

Alimentari

Spedizioni farmaceutiche

Trasporto camionistico coibentato, refrigerato o riscaldato



Sprinter-Thermo

Capacità: bis 4 Europal. – max. 850 kg



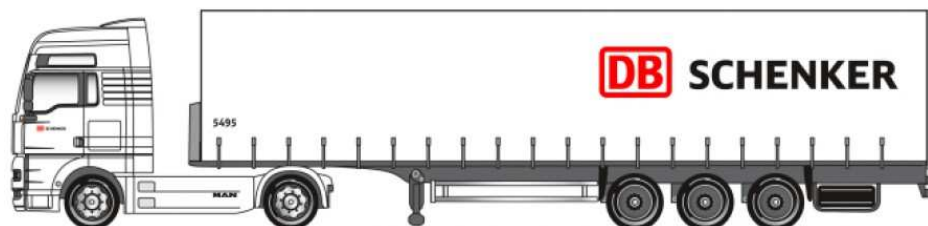
7,5 tonner-Thermo

Capacità: bis 15 Europal. – max. 2.200 kg



12 tonner-Thermo

Capacità: bis 17 Europal. – max. 4.000 kg



FTL-Thermo

Capacità: bis 33 Europal. – max. 22.500 kg

FTL-Doppio piano-Thermo

Capacità: bis 66 Europal. – max. 22.500 kg

Spedizioni farmaceutiche

Trasporto aereo



Spedizioni farmaceutiche

Trasporto aereo: strutture aeroportuali



Spedizioni farmaceutiche

Trasporto aereo: range di temperatura

ROOM TEMPERATURE Pharma

Farmaceutici a temperatura controllata +15° +25° NON allestiti in contenitori. Immediato ricovero in zona a temperatura controllata presso gli aeroporti di partenza, transito e destino dove i tempi lo consentano. Handling aeroportuale prioritario per limitare l'esposizione a temperature non idonee.

PASSIVE Pharma

Farmaceutici a temperatura controllata +2° +8° NON allestiti in contenitori. Immediato ricovero in cella frigorifera presso gli aeroporti di partenza, transito e destino dove i tempi lo consentano. Handling aeroportuale prioritario per limitare l'esposizione a temperature non idonee.

ACTIVE Pharma

Farmaceutici allestiti in contenitori a temperatura controllata, tipo Envirotainer T2 (RKN e RAP), che operano con l'ausilio di ghiaccio secco e batterie.

HEAT and COOLING Pharma

Farmaceutici allestiti in contenitori a temperatura controllata tipo Envirotainer E1 (RKN) ed E2 (RAP), dotati di termostato ed impianto di raffreddamento elettrici alimentati da batterie ricaricabili collegabili direttamente alle prese di corrente.

" Please store between .. C° / .. C° upon acceptance, transit and arrival "

Spedizioni farmaceutiche

Trasporto aereo: soluzioni

a) Soluzioni a refrigerazione attiva



b) Soluzioni a refrigerazione passiva

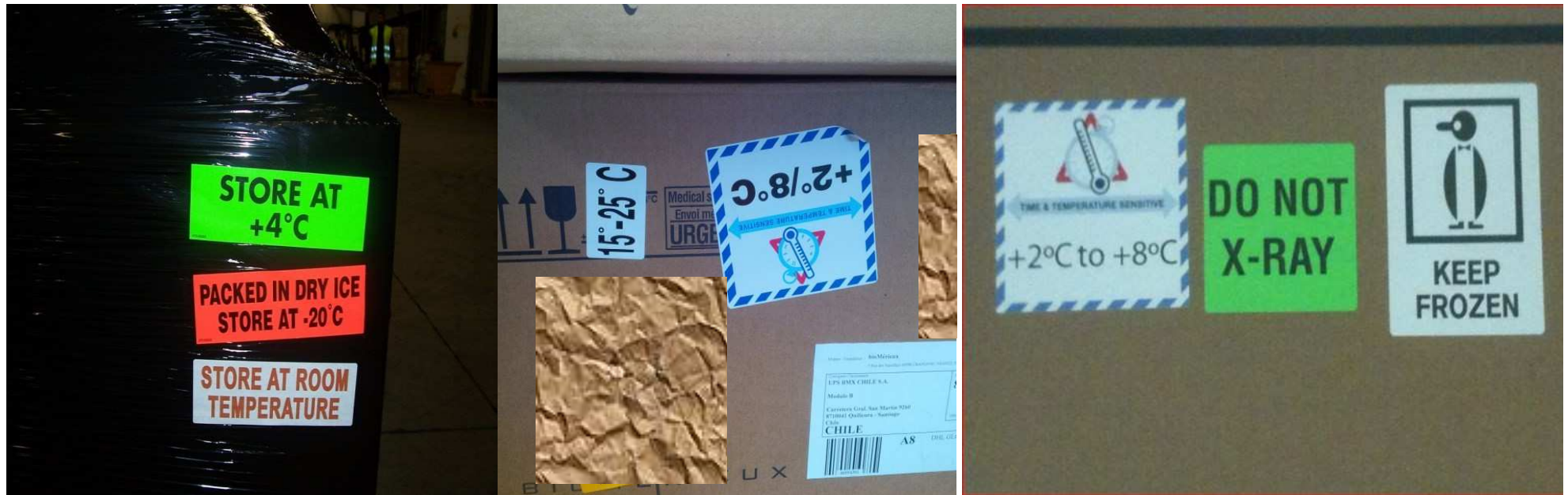


c) Coperture termiche



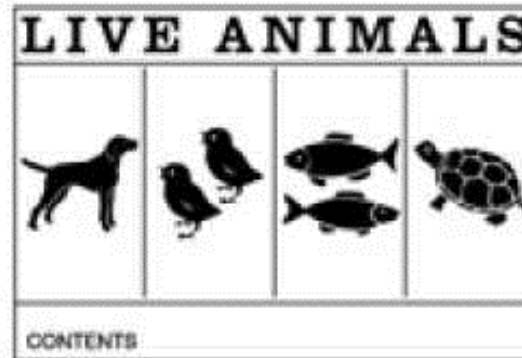
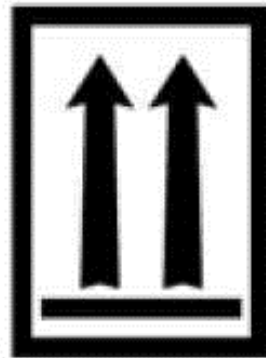
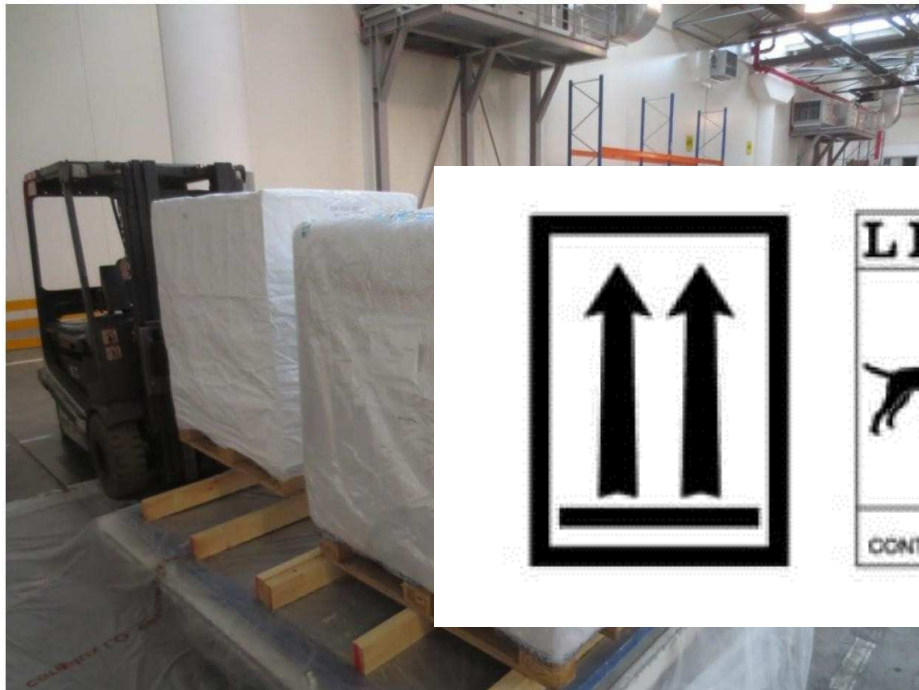
Spedizioni farmaceutiche

Trasporto aereo: non sempre le informazioni vengono recepite correttamente



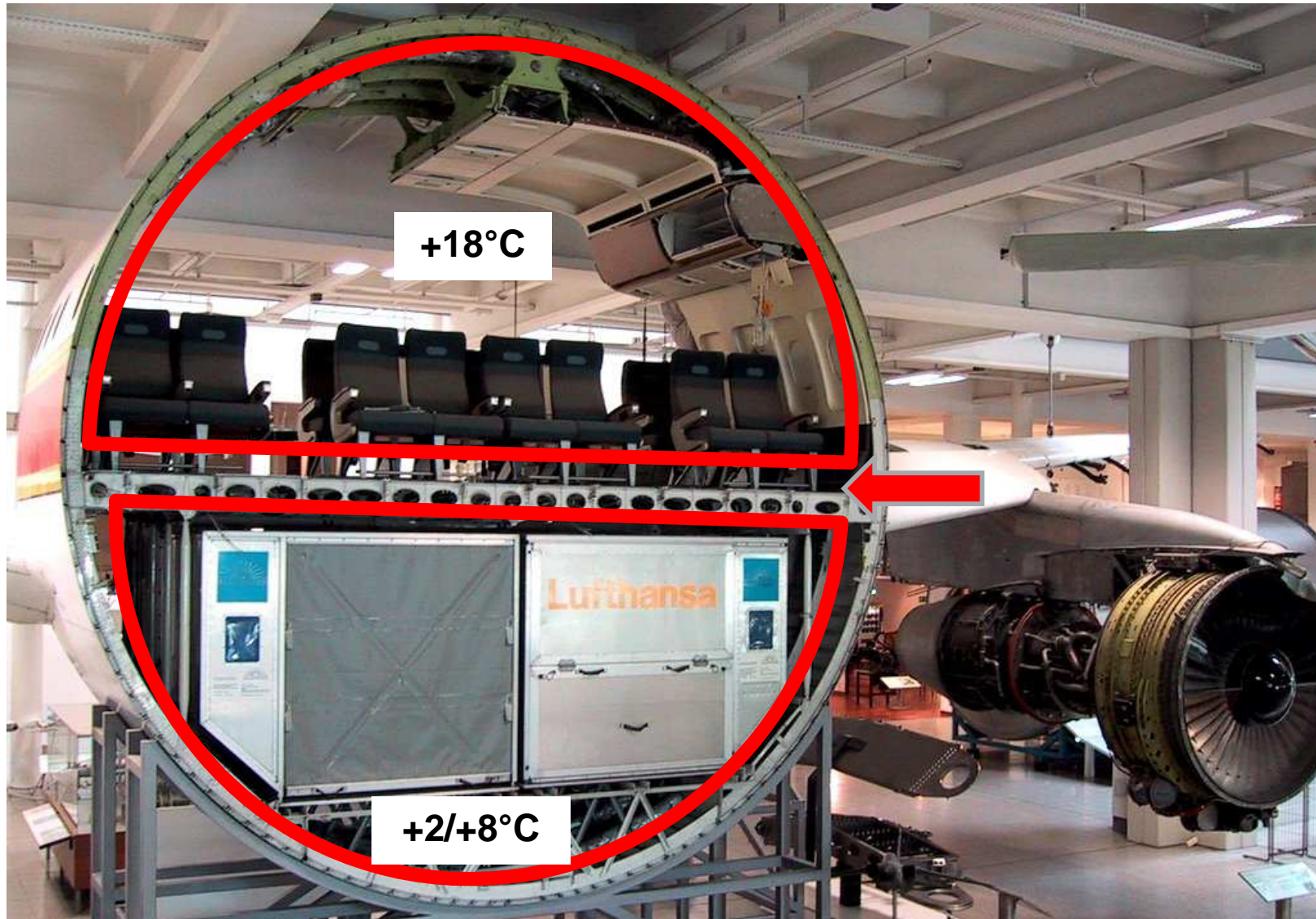
Spedizioni farmaceutiche

Trasporto aereo: prodotti trasportati



Spedizioni farmaceutiche

Trasporto aereo: stiva



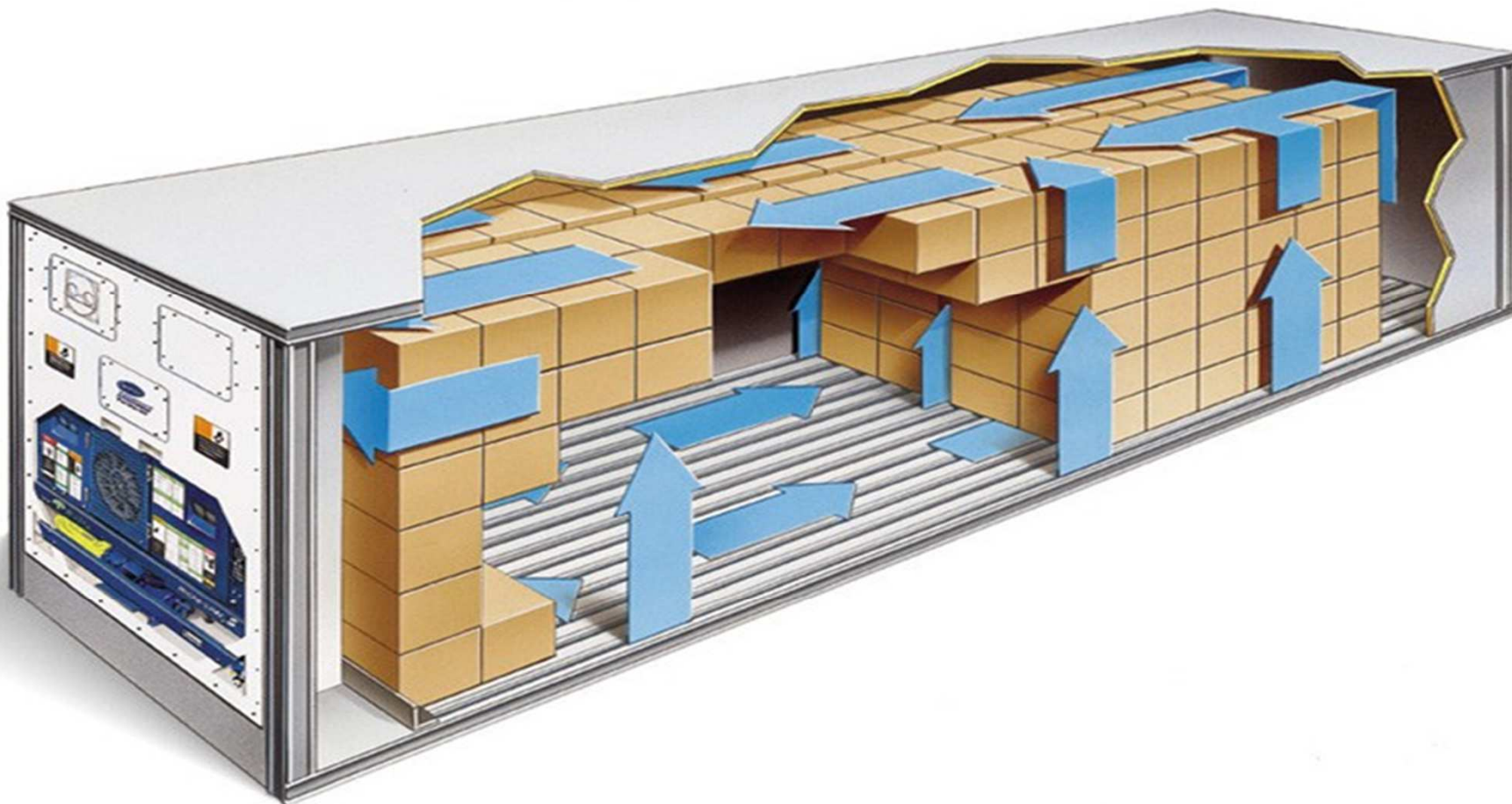
Spedizioni farmaceutiche

Trasporto marittimo: contenitore refrigerato



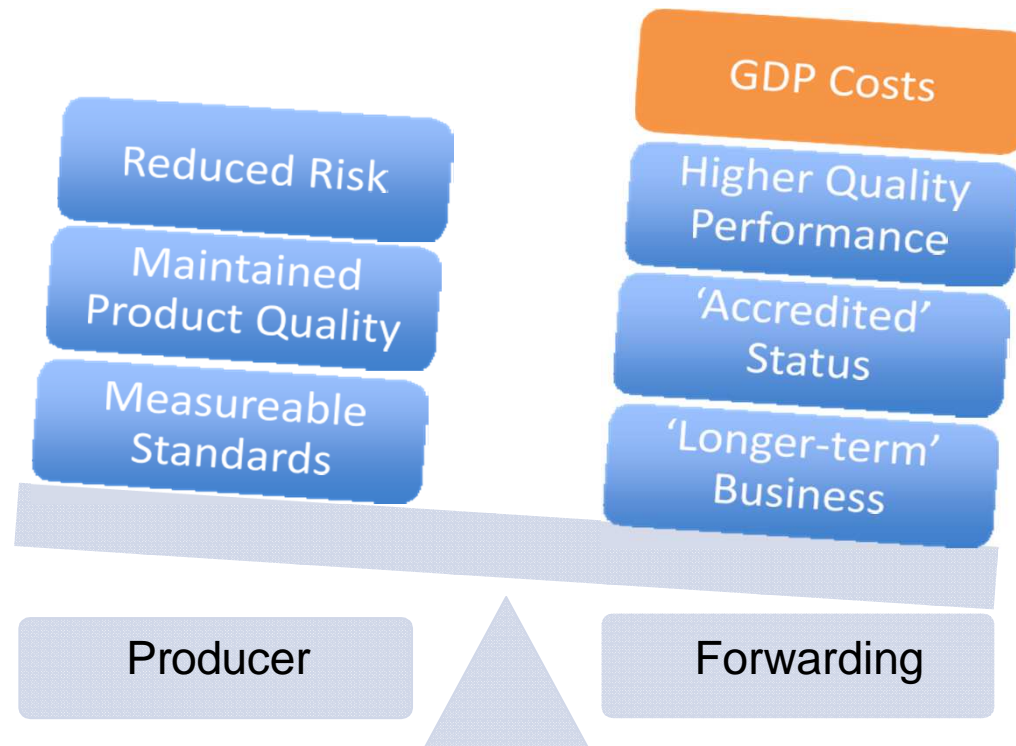
Spedizioni farmaceutiche

Trasporto marittimo: contenitore refrigerato

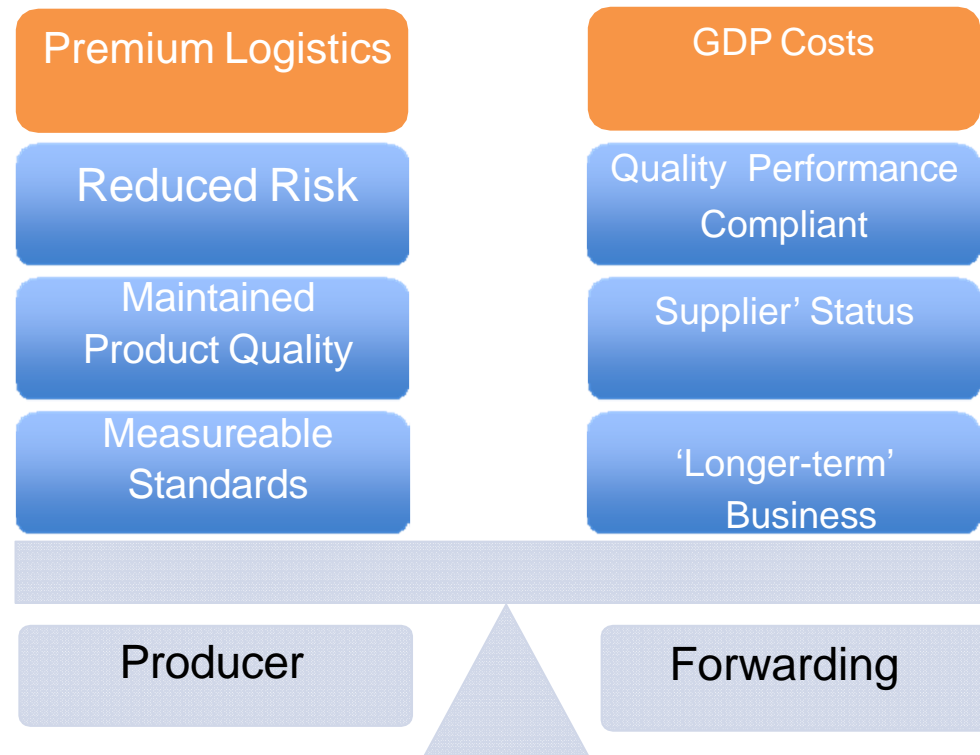


Quale valore possono portare le GDP?

COSTI



Quale valore possono portare le GDP?



Quale servizio scegliere?



Veloce ed economico, ma non efficiente!

Economico ed efficiente ma non veloce!

Veloce ed efficiente ma non economico!

Come possiamo armonizzare tutto questo?

COMPAGNIE AEREE E MARITTIME

AZIENDE FARMACEUTICHE

PRODUTTORI

FARMACISTI



VETTORI/SPEDIZIONIERI

IMPORTATORI

DEPOSITARI

GROSSISTI



Collaborando



Grazie per la vostra attenzione