

ZNAČAJNI ELEMENTI TEHNOLOŠKOG PROCESA TRANSPORTA BIOLOŠKIH UZORAKA

Zvonimir Majić, B.Eng.

E-mail: zvonimir.majic@austrian.com

Austrian Airlines

Pleso bb, HR-10150 Zagreb, Republic of Croatia

Stanislav Pavlin, Ph.D.

E-mail: stanislav.pavlin@fpz.hr

University of Zagreb

Faculty of Transportation and Traffic Sciences

Vukelićeva 4, HR-10000 Zagreb, Republic of Croatia

Miroslav Drljača, M. Sc.

E-mail: mdrljaca@zagreb-airport.hr

Zagreb Airport Ltd.

Pleso bb, HR-10150 Zagreb, Republic of Croatia

Abstract

The pharmaceutical industry is one of the most regulated industries today. The globalization effects resulted in a need for even more strict regulations for the production and distribution practices thus aiming to harmonize the standards for good manufacturing, storage and distribution practices. A number of interest groups and organizations led by the International Air Transport Association and International Civil Aviation Organization, regulated and recommended standards for the transportation of pharmaceutical products where, being a part of the pharmaceutical industry product line, biological substances represent one of the most demanding products for overall production and distribution processes definition. The paper takes into the consideration the regulatory environment against the overall transportation process structure contemplating on a number of process definition recommendations.

Key words

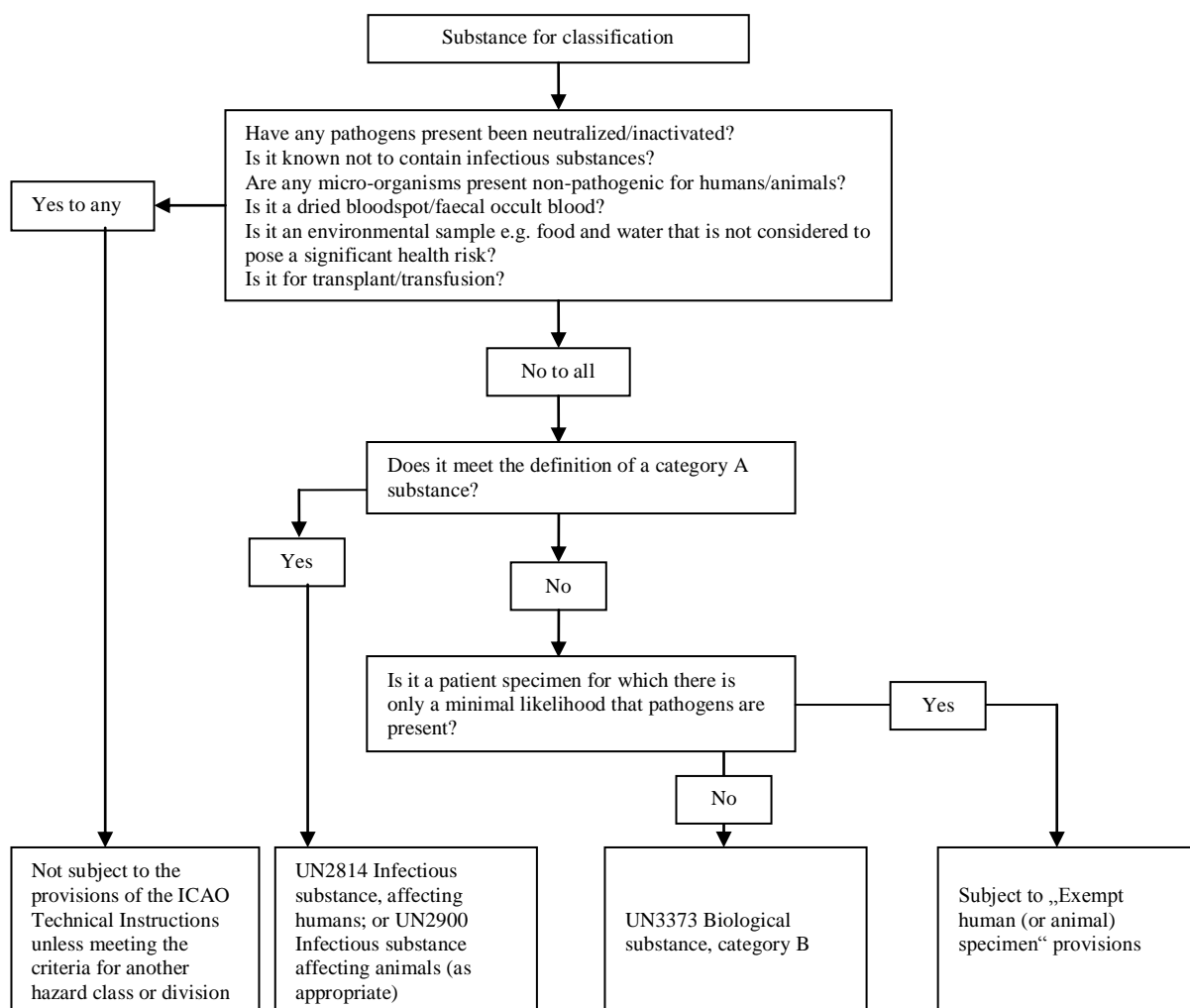
Biological substances, transportation processes, information flow, important elements in technological transport processes

1. Uvod

Farmaceutske proizvode, kao dio grupacije temperaturno osjetljivih i lako pokvarljivih proizvoda, moguće je, prema načinu proizvodnje, podijeliti na dvije podgrupe proizvoda. Jednu podgrupu proizvoda čine proizvodi nastali kemijskim procesima svrstani pod

zajedničkim nazivnikom lijekova i preparata, dok drugu podgrupu karakterizira biološka proizvodnja. Upravo biološka proizvodnja u mnogočemu definira ukupne tehnološke procese vezane uz samu proizvodnju ali i transport i distribuciju ovih proizvoda. Farmaceutski proizvodi kemijskog podrijetla kao predmet prijevoza često su entiteti vrlo velike vrijednosti. Potonja činjenica proizlazi iz niza ekonomskih pokazatelja vezanih uz proizvodnju, licenciranje i distribuciju proizvoda. Promatraju li se biološki proizvedeni entiteti, definiciju vrijednosti treba naglasiti kroz sposobnost ponovljivosti proizvoda u izvornom obliku i sastavu. U takvim okolnostima biološki proizvedene entitete karakterizira jednokratnost u okruženju proizvodnje i transporta. Temeljne karakteristike kojima je određena stabilnost i životni vijek biološki proizvedenih proizvoda kao i njihova jednokratnost u procesu proizvodnje važne su pretpostavke u definiranju strogih uvjeta u tehnološkom procesu proizvodnje i transporta.

U segmentu transporta za proizvode biološke proizvodnje prihvaćen je zajednički naziv biološki uzorci uvažavajući pri tome sve definicije relevantnih regulatornih tijela. Jedna od izvornih definicija propisana je od strane IATA-International Air Transport Association u pravilniku za transport opasnih tereta, (IATA Dangerous Goods Regulations 49th edition) prema kojoj biološki uzorci mogu biti i restriktivni u odnosu na važeće regulative vezane uz transport. Pored navedene, klasifikaciju bioloških uzoraka objavila je i ICAO-International Civil Aviation Organization, prema ključu prikazanom na slici 1.



Dijagram 1 - Klasifikacija bioloških uzoraka prema ICAO – Technical instruction for the Safe Transport of Dangerous Goods by Air, Annex 2, 2005-2006.

Tehničke instrukcije za siguran prijevoz opasnih tvari zrakom objavljene od strane ICAO 2005. godine u dodatku dokumentu 9284, definiraju biološki uzorak u izvornom obliku kao uzorak ljudskog ili životinjskog podrijetla dobiven lučenjem ili ekstrakcijom izravno od pacijenta, čovjeka ili životinje u obliku krvi ili njenih komponenti, fizioloških lučevina, tkiva, dijelova tijela ili organa namjenjen prijevozu u svrhu dijagnosticanja, istraživačkih aktivnosti ili za potrebe liječenja i prevencije različitih bolesti. Potonja deskriptivna definicija predviđa dobro poznavanje problematike stabilnosti i životnog vijeka uzorka kao entiteta u transportnom procesu budući da su po svom biološkom postanku izdvojeni od prirodnog okruženja često vrlo ograničenog životnog ciklusa bez obzira na sofisticiranost okruženja unutar kojeg se prijevoz odvija. Budući da je prijevoz zrakom model bez izravne konkurencije poglavito kada je riječ o strogo ograničenim vremenskim okvirima, stručnjaci okupljeni oko niza organizacija od kojih su neke već spomenute a na čelu sa WHO - World Health Organization, svjetskom zdravstvenom organizacijom, prepoznali su dinamiku rasta broja pošiljaka bioloških uzoraka kao izravan rezultat razvoja novih preparata i lijekova za liječenje postojećih ali i novo otkrivenih bolesti suvremenog svijeta. Konsekventno, prometni su stručnjaci danas pozvani dati odgovore na specifične zahtjeve farmaceutske industrije kroz dizajniranje odgovarajućih proizvoda i pripadajućih tehnoloških procesa kako bi, sa svojih pozicija, dali odgovarajući doprinos razvoju ove izuzetno važne industrijske grane.

Promet bioloških uzoraka u Republici Hrvatskoj veći porast doživljava tek u proteklih nekoliko godina prolaskom kroz posljednje faze tranzicije čime se ostvaruju potrebne gospodarsko-političke pretpostavke, razvojem i modernizacijom istraživačkih kapaciteta, povećanjem bolničkih kapaciteta ali i porastom oboljelih od bolesti na kojima je danas usredotočena istraživačka djelatnost u svijetu. Niže navedena tablica prikazuje ukupan broj pošiljaka bioloških uzoraka prevezenih sa tri najveće zračne luke u Republici Hrvatskoj tijekom 2007. godine.

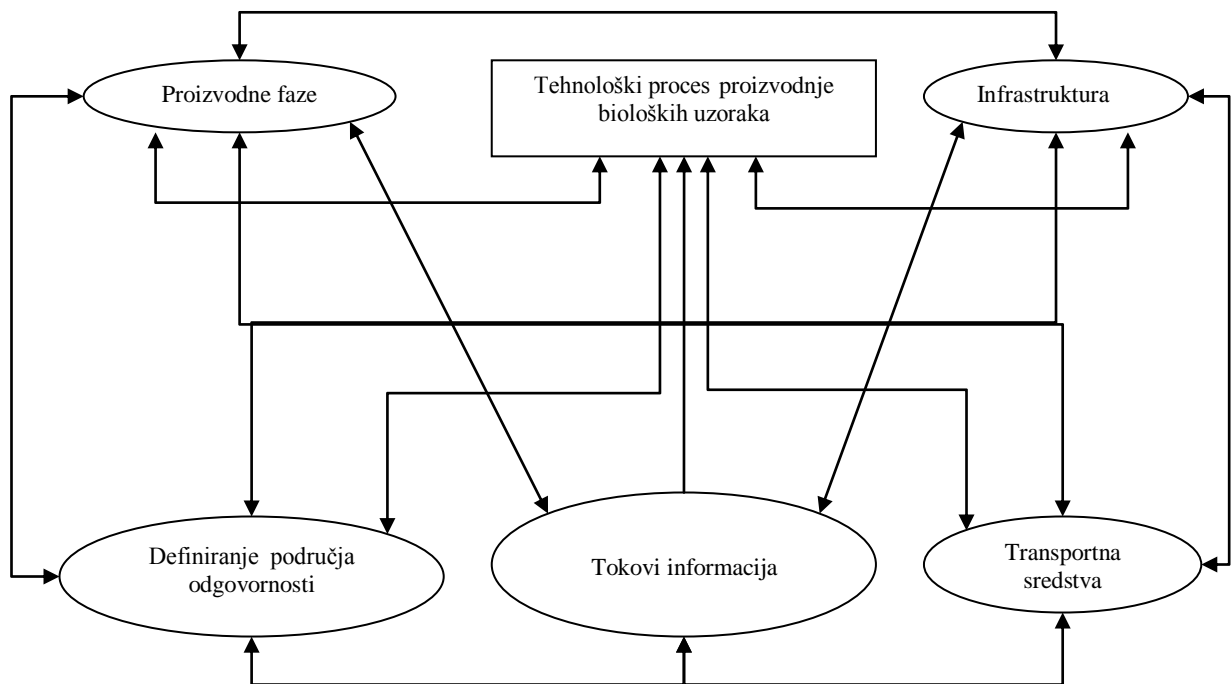
Zračna luka	Ukupan broj prevezenih pošiljaka bioloških uzoraka u domaćem i međunarodnom prometu tijekom 2007. godine
Dubrovnik	5
Split	31
Zagreb	1052

Tabela 1 – Broj prevezenih pošiljaka bioloških uzoraka tijekom 2007. godine sa zračnih luka Dubrovnik, Split i Zagreb.

Do 01. siječnja 2007. godine u upotrebi je bilo nekoliko naziva kojima se koristilo u otpremi bioloških uzoraka. Podgrupu farmaceutskih proizvoda biološkog podrijetla podrazumijevalo je nekoliko vrsta alternativnih naziva kao primjerice krvni uzorci, istraživački uzorci ili dijagnostički uzorci. Definiranjem pravilnog otpremnog naziva, (PSN - Proper shipping name) u IATA Pravilniku o prijevozu opasnih tvari pokrenut je postupak isključivanja različitih derivata iz pravilnog naziva nastalih uglavnom kao posljedica nedostatka harmonizacije i regulative na globalnom nivou. Definiranjem naziva proizvoda kao i pretpostavki propisanih za prihvata, otpremu i transport, ostvaruju su se predispozicije za pristupanje definiranju tehnoloških procesa prihvata, otpreme i transporta kao zasebnih proizvoda unutar grupacije lako pokvarljivih i temperaturno osjetljivih, odnosno farmaceutskih proizvoda.

2. Elementi tehnološkog procesa transporta bioloških uzoraka

U promatranju tehnološkog procesa transporta bioloških uzoraka važno je prepoznati i analizirati sučelja u kojima se transportni entitet nalazi u pojedinoj fazi proizvodnje ali i ključne elemente unutar kojih se procesi definiraju. S tog aspekta promatra se 5 temeljnih elementa koji u interakciji, za cilj imaju visok stupanj funkcionalnosti u odnosu na zadane uvjete. Prikazani dijagram pokazuje ovisnost i utjecaj pojedinog elementa na ukupnu funkcionalnost procesa. Svih 5 prikazanih elemenata: definirana područja odgovornosti, proizvodne faze, infrastruktura, tokovi informacija i transportna sredstva u manjoj ili većoj mjeri u izravnoj su međusobnoj interakciji. Proizvodne faze dio su tehnološkog procesa a nastaju definiranjem područja odgovornosti. Istodobno, transportna sredstva sastavni su element procesa u interakciji sa infrastrukturom. Jednako tako, informacija kao element tehnološkog procesa utječe djelomično i na karakter transportnog sredstva ovisno o fazi procesa u kojoj se transportni entitet nalazi. Tokovi informacija ujedno su i ključni element u interakciji sa proizvodnim fazama zadužen za definiranje točaka prijelaza odgovornosti sa jednog mentaliteta na drugi unutar procesa. Mentalitet u tom slučaju treba promatrati kao skup organizacijsko-funkcionalnih obilježja karakterističnih za određenu proizvodnu lokaciju i njene proizvodne faze.



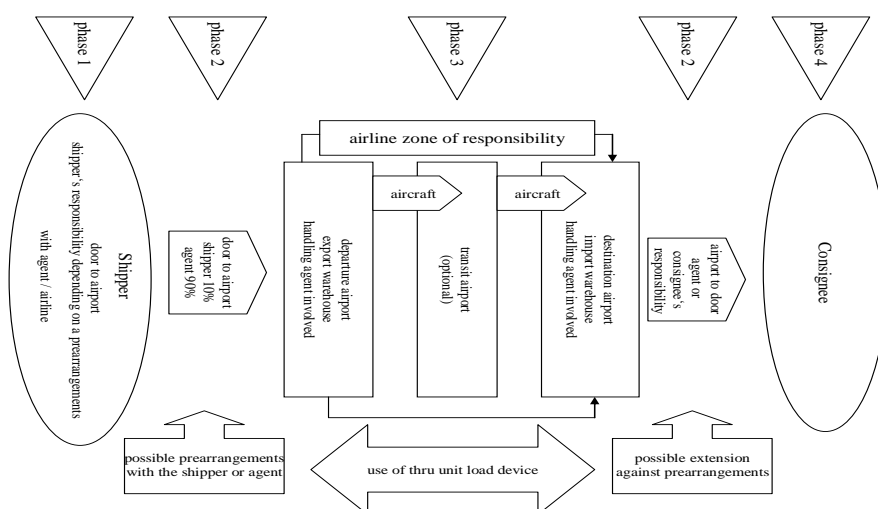
Dijagram 2 – Umreženost elemenata tehnološkog procesa transporta bioloških uzoraka

Izvornu proizvodnu lokaciju (infrastrukturu) predstavljaju medicinske ustanove, poglavito klinički bolnički centri i laboratoriji u kojima se biološki uzorci izvorno proizvode. Zanimajući problematiku kvalitete proizvodnih lokaliteta kroz pretpostavku da potonji predstavljaju idealnu lokaciju zadovoljavajući u potpunosti uvjete za proizvodnju, rad se neće baviti dubljom analizom uvjeta u kojima se proizvodnja odvija. Istodobno prisutna je činjenica da se unutar izvornih proizvodnih lokaliteta može naći prostora za poboljšanje uvjeta bilo da je riječ o stupnju onečišćenja, vlage ili temperature na lokalitetu. Jednake zamjerke moguće je tako identificirati i u skladišnim kapacitetima ili lokalitetima na kojima

se vrši pakiranje. Nadalje, prijevozna sredstva u uporabi tijekom prijevoza na relaciji od vrata do polazišne zračne luke ili od odredišne zračne luke do vrata, kao i od zračne luke polazišta do zračne luke odredišta, često nisu u potpunosti prilagođena karakteru proizvoda u smislu izoliranosti od vanjskih utjecaja. Iskustva pokazuju da su primarno pakirani uzorci u daljnjem procesu često predmet dodatnih pakiranja na lokalitetima kurirskih službi ili logističkih operatera. U takvim slučajevima proces pakiranja odvija se u standardnim skladišnim lokalitetima unutar kojih se izvornom pakiranju dodaju materijali (gel pakovi, suhi led UN1845 DRY ICE) namijenjeni hlađenju uzorka čime se nastoji pridonijeti stabilnosti proizvoda unutar predviđenog životnog vijeka. Odluku o uvjetima transporta, ovisno o namjeni uzorka donosi izravno naručitelj odnosno istraživačka ili studijska institucija.

3. Definiranje područja odgovornosti unutar tehnološkog procesa transporta

U promatranju tehnološkog procesa prihvata, otpreme i transporta bioloških uzoraka potrebno je u prvom redu razlučiti subjekte odnosno mentalitete unutar samog procesa, definirati njihovu ulogu i odrediti područja odgovornosti kao i prijelazne točke. Niže prikazani dijagram predstavlja osnovni model podjele područja odgovornosti unutar tehnološkog procesa prijevoza u zračnom prometu.



Dijagram 3 – Područja odgovornosti i proizvodne faze unutar tehnološkog procesa transporta u zračnom prometu

4. Odgovornost mentaliteta unutar tehnološkog procesa transporta

Odgovornost svakog pojedinog mentaliteta unutar transportnog procesa definirana je u dokumentima koji reguliraju odnose vezane uz transport lako pokvarljivih i temperaturno osjetljivih pošiljaka ali i u dokumentima koji reguliraju transport opasnih tvari budući da biološki uzorci po svom karakteru, mogu biti predmet ove regulative. U segment odgovornosti, tehnološki proces transporta bioloških uzoraka prolazi kroz 4 različita mentaliteta u međusobnoj ovisnosti i interakciji. Temeljne odgovornosti pošiljatelja definirane su u

području izvorne proizvodnje uzorka a očituju se u primjeni odgovarajućih uvjeta i regulative predviđene za predmetnu proizvodnju. Općenito, odgovornost mentaliteta unutar tehnološkog procesa proizvodnje, distribucije i transporta može se podijeliti na dvije grupacije odgovornosti, primarnu ili elementarnu i odgovornost strukture.

Primarnu ili elementarnu odgovornost pošiljatelja moguće je sagledati u slijedećim područjima:

- pakiranje,
- obilježavanje,
- distribucija podataka o stabilnosti proizvoda,
- održavanje unaprijed definiranih temperaturnih područja u skladu sa zahtjevima iz karaktera transportnog entiteta,
- prikupljanje, kontrola i distribucija potrebne dokumentacije,
- definiranje i objava kontakata za slučajeve iznenadnih situacija.

Logistički se operateri pojavljuju u prvoj, drugoj i četvrtoj fazi tehnološkog procesa transporta kao poveznica na relaciji pošiljatelj – prijevoznik. Dijalog na razini pošiljatelj – logistički operater u prvom se redu odnosi na dvosmjernu komunikaciju zahtjeva ali i realnih mogućnosti vezanih uz realizaciju procesa po pojedinoj fazi. Temeljne značajke logističkih operatera sadržane su s jedne strane, u manifestaciji znanja i stručnosti vezanih uz karaktera transportnog entiteta a s druge, u poznavanju specifičnosti transportnih rješenja predviđenih u realizaciji zadatka. U prvom redu to se odnosi na kapacitete infrastrukture ali i na poznavanje tehnoloških procesa unutar sučelja s kojima se nalaze u interakciji.

Odgovornost logističkih operatera sagledava se kroz realizaciju temeljenu na elementarnoj odgovornosti koju po sadržaju čine slijedeći elementi:

- primjena podataka o stabilnosti proizvoda u svrhu održavanja izvornog stupnja kvalitete,
- komunikacija specifičnosti transportnog entiteta prema prijevozniku,
- definiranje proizvoda i pripadajućih procesa koji po sadržaju odgovaraju karakteru transportnog entiteta,
- primjena odgovarajućih manipulativnih sredstava i definiranih tehnoloških procesa u distribuciji od vrata do terminala i od terminala do vrata,
- kontrola i distribucija relevantne dokumentacije.

Elementarna odgovornost prihvatno-otpremni terminala sadržana je tehnološkim procesima koji po svojoj namjeni imaju za cilj visok stupanj interakcije s ostalim mentalitetima unutar ukupnog tehnološkog procesa transporta. Prihvatno-otpremni terminali u Republici Hrvatskoj po svojoj vlasničkoj strukturi ne predstavljaju tržišno orjentirani mentalitet, već se u tehnološkom procesu pojavljuju kao nezaobilazan element pretpostavljen po svojoj funkciji. U takvim okolnostima razvojna strategija može biti opterećena i usporena, otežavajući prepoznavanje potreba za dizajniranim proizvodima koji će u budućnosti jamčiti konsistentnost u teretnim tokovima.

Imajući u vidu ne zaobilaznost unutar tehnološkog procesa transporta bioloških uzoraka, prihvatno-otpremni terminali u području elementarne odgovornosti sadrže slijedeće elemente:

- primjena podataka o stabilnosti proizvoda u svrhu održavanja izvornog stupnja kvalitete,
- komunikacija specifičnosti transportnog entiteta prema logističkom operateru i prijevozniku,
- definiranje proizvoda i odgovarajućih tehnoloških procesa koji po sadržaju odgovaraju

- karakteru transportnog entiteta,
- primjena odgovarajućih manipulativnih sredstava i definiranih tehnoloških procesa u manipulaciji unutar terminalne infrastrukture,
- kontrola i distribucija relevantne dokumentacije.

Prijevoznik kao mentalitet u procesu transporta ima specifičan karakter budući da se u tom području odgovornosti proizvodnja u pravilu poprima međunarodni karakter. U takvim okolnostima potrebno je uskladiti elemente odgovornosti vezane uz prihvatno-otpremne operacije na polaznim, tranzitnim i odredišnim terminalima, kao i one vezane uz samo odvijanje transporta u međunarodnom okruženju. U realizaciji transportnih zadataka temeljne odgovornosti proizlaze iz ugovornih odnosa koje prijevoznik ostvaruje sa logističkim operaterima kao prodajnim zastupnicima ali i sa prihvatno-otpremnim terminalima u ulozi realizatora pripremnih i završnih zemaljskih operacija na polaznim, tranzitnim i odredišnim zračnim lukama.

Elementarna odgovornost prijevoznika proizlazi iz tržišne orijentiranosti odnosno težnje mentaliteta da u određenim okolnostima obavlja usluge transporta. Polazeći od te činjenice moguće je zamjetiti sklonost prijevoznika prihvaćanju šire platforme u području odgovornosti kao direktnog odgovora na pojave konkurentnosti. U takvom okruženju ulogu prijevoznika moguće je promatrati kroz perspektivu dizajniranja posebnih uvjeta unutar standardnih tehnoloških procesa kako bi odgovorili na specifične zahtjeve pojedinih kategorija proizvoda, u ovom slučaju bioloških uzoraka. Izdvoje li se posebnosti definirane u krojenim tehnološkim procesima, elementarnu odgovornost prijevoznika sadržavaju važeći dokumenti izdane od relevantnih međunarodnih organizacija (IATA, ICAO).

Općenito, elementarnu odgovornost prijevoznika može se sažeti u nekoliko ključnih elemenata:

- odgovornost sadržana u uvjetima transporta (IATA, General Conditions of Carriage),
- prihvati i transport entiteta reguliranih kao opasni tereti u skladu sa propisanim uvjetima i normama,
- protok svih relevantnih dokumenata unutar tehnološkog procesa transporta,
- osiguranje odgovarajućeg utovarnog prostora u skladu sa zahtjevima pošiljatelja ili ugovornog logističkog operatera i unaprijed utvrđenim uvjetima transporta,
- primjena svih relevantnih regulatornih propisa na svakom segmentu transporta,
- provedba ugovorenih transportnih uvjeta na terminalima unutar transportnog procesa.

Pored navedenih, elementarnih odgovornosti svakog pojedinog mentaliteta unutar transportnog procesa, moguće je promatrati i drugu vrstu odgovornosti, odgovornost strukture. Potonju se može promatrati kao rezultat težnje za unaprijeđenjem tehničkih i tehnoloških rješenja, uvođenjem različitih sustava kvalitete u cilju postizanja većeg stupnja uspješnosti u realizaciji. Istodobno, elementi sadržani u odgovornosti strukture imaju za cilj planiranje, provedbu i praćenje realizacije sukladno važećoj regulativi i zakonskim odredbama. Temeljne obveze sadržane u odgovornosti strukture mogu se sažeti u sljedeće:

- primjena i provođenje načela dobre proizvodne, skladišne i distribucijske prakse,
- kontrole kvalitete manipulativnih, transportnih i skladišnih kapaciteta,
- dokumentirano i sistematizirano školovanje i osposobljavanje kadrova,
- dokumentirano i sistematizirano praćenje i unaprjeđenje tehnoloških procesa,
- kompatibilnost infrastrukture i procesa sa regulatornim mjerilima propisanim od strane nadležnih zakonodavnih tijela ili u skladu sa odgovarajućim stručnim preporukama,
- primjena i razvoj sustava kvalitete ,
- priprema i primjena standardnih operativnih protokola,
- kontrola drugih mentaliteta unutar tehnološkog procesa transporta

5. Proizvodne faze unutar tehnološkog procesa transporta bioloških uzoraka

Kroz uobičajen transportni proces bioloških uzoraka moguće je raspoznati 4 proizvodne faze u odnosu na sučelje i mentalitet u kojem se u pojedinom trenutku uzorak nalazi. Prvu fazu proizvodnje čini lokacija na kojoj nastaje biološka proizvodnja farmaceutskog proizvoda. Prema vrsti i karakteru uzorka ali i prema namjeni, (istraživanje uzorka pod sumnjom prisutnih patogena ili kliničke studije aplikacije pojedinog lijeka) ova faza predviđa i definiranje ukupnih uvjeta transporta u skladu sa karakterom proizvedenog uzorka. Temeljne specifičnosti odnose se na temperaturne uvjete u kojima će uzorak u daljnjem tijeku tehnološkog procesa zadržati optimalnu kvalitetu u odnosu na unaprijed definirana distributivna i transportna sučelja. Podaci o stabilnosti proizvoda ključni su za definiranje pakiranja i transporta stoga je njihova komunikacija pretpostavka za slijedeći korak u tehnološkom procesu.

Drugu proizvodnu fazu obilježavaju mentaliteti zaduženi za logističke operacije i operacije prihvata i otpreme unutar transportnog procesa. To su logistički operateri i prihvatno otpremni terminali, u ovom slučaju zračne luke. Za ovu proizvodnu fazu općenito je važno da postoji unaprijed definirani proizvod koji po sadržaju i karakteru prepoznaje sve specifičnosti u odnosu na karakter transportnog entiteta. To se u prvom redu odnosi na kvalitetu informatičke infrastrukture kao podloge za transparentan tehnološki proces kojeg je u svakoj pojedinoj fazi moguće pratiti, kontrolirati u smislu primjene zadanih uvjeta i aktivno korigirati. Nadalje, manipulativna sredstva kao i skladišna infrastruktura moraju pretpostaviti važnost kontroliranih okruženja u higijenskom, temperaturnom ali i lokacijskom pogledu kada je riječ o skladišnoj infrastrukturi. Definirani procesi kao proizvod namjenjen obradi ove vrste entiteta, mora pretpostaviti tehnološke procese i infrastrukturu koje obilježava povećana dinamika kretanja entiteta kroz proces kako bi se udovoljilo specifičnom karakteru entiteta vezano uz njegov životni vijek.

Faze tehnološkog procesa transporta biološkog uzorka karakteriziraju obilježja mentaliteta unutar kojeg se pojedina faza odvija, a čine ga unaprijed definirani koraci (radnje) koji za zadatak imaju jedinstveno funkcioniranje sa ciljem visokog stupnja međusobne interakcije. Pojedinu fazu tehnološkog procesa moguće je tako prikazati slijedećom notacijom:

$$F_p = \sum_{i=1}^n k_{i1} + k_{i2} + \dots, k_{ij} \quad (j=1,2,\dots,n)$$

Sadržajno svaki korak unutar pojedine faze procesa definiran je skupom aktivnosti u jedinici vremena:

$$k_1 = \sum_{i=1}^n x_{i1} t_{i1}$$

6. Informacija u tehnološkom procesu transporta

Detaljno razrađene korake unutar procesa obilježava i konstantan protok informacija definiranih po namjeni i sadržaju. Informacije se tako mogu podijeliti u tri grupe. Prvu grupu

čine opće informacije o karakteru entiteta. Obilježava ih deskriptivan karakter koji po svom sadržaju ima važnu ulogu u definiranju uvjeta transporta no nema dinamična obilježja.

Drugu grupu informacija čine podaci vezani uz sve faze tehnološkog procesa transporta. To su protokolarne informacije koje sadrže podatke o definiranim postupcima po svakom pojedinom koraku unutar tehnološkog procesa u području odgovornosti pojedinog mentaliteta. Sadržajno, ove informacije prenose spoznaje o definiranim vremenskim okvirima protoka entiteta kroz pojedini korak (postupak) unutar procesa. Sadrže također i spoznaje o dokumentarnim tokovima, fizičkim karakteristikama entiteta, predviđenom potrebnom smještajnom kapacitetu vremenskom i lokacijskom pogledu. Prenose spoznaje o definiranim točkama prijelaska odgovornosti sa jednog na drugi mentalitet unutar procesa uključujući vremena i lokacije prijelaska. Ukupno promatrano, protokolarne informacije unaprijed definiraju tehnološki proces u fizičkom smislu.

Treću grupu informacija čine pokretačke informacije koje su po funkciji izrazito dinamičnog karaktera. Obilježavaju ih definirani zadaci kao i tempirano vrijeme interakcije. Sadržajno, to su informacije koje mjenjaju dinamiku tehnološkog procesa mjenjajući ga iz dinamičnog u statičan i obratno. Iniciraju pojedine, unaprijed definirane postupke koji za cilj imaju visok stupanj pravodobne interakcije koraka u nizu unutar ukupnog tehnološkog procesa transporta.

7. Infrastruktura u tehnološkom procesu proizvodnje, distribucije i transporta

U ovoj prigodi pod terminom infrastrukture promatra se proizvodna jedinica odnosno njena lokacija. Iz takve perspektive moguće je promatrati ukupno 4 proizvodne lokacije:

- izvorna lokacija na kojoj se biološki uzorak proizvodi (istraživački laboratorij, klinički bolnički centri, druge zdravstvene ustanove),
- lokacije logističkih operatera,
- prihvatno-otpremni terminali,
- transportna sredstva (cestovna, zrakoplovi).

Istraživačke laboratorije, kliničko bolničke centre ili druge zdravstvene ustanove moguće je definirati kao izvorne proizvodne lokacije budući da karakter biološke proizvodnje ali i zakonska regulativa pretpostavlja potonje lokalitete kao kompetentne. Pretpostavlja se ujedno da su navedeni lokaliteti potencijalno bez rizika u odnosu na mogućnost kontaminacije uzorka tijekom ekstrakcije i procesa pakiranja.

Karakter nepravilnosti	%
Proizvodna dokumentacija	14.3
Rukovanje i kontrola pakiranja	14.3
Upravljanje kvalitetom	10.7
Dokazi o ispunjavanju uvjeta prema TSE preporukama*	7.1
Potencijalna opasnost od zamjene uzorka i dokumentacije	7.1
Nedostatak dokumentacije o validaciji procesa	7.1
Izostanak korektivnih mjera na ranije utvrđene nepravilnosti	7.1
Grupna distribucija (uključuje dodatna pakiranja na lokalitetima različitim od proizvodnih)	3.6
Distribucija	3.6
Potencijalne različite kontaminacije (nemikrobiološke)	3.6

*TSE – *Transmissible Spongiform Encephalopathies guidelines*, preporuke za uvoz i distribuciju nelicenciranih medicinskih proizvoda za ljudsku upotrebu

Tabela 2 – Najčešće zabilježeni slučajevi ozbiljnih nepravilnosti u dobroj proizvodnoj praksi na području Velike Britanije u 2004. i 2005. godini.

U analizi tržišta u Velikoj Britaniji provedenoj 2004. i 2005. godine od strane MHRA – *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*, državne agencije zadužene za ispravnost proizvodnje i djelovanja farmaceutskih proizvoda i opreme, ustanovljeno je da su najučestalije ozbiljne nepravilnosti u procesu dobre proizvodne prakse, (GMP- Good Manufacturing Practice) zabilježene u postotku kako je prikazano u tablici 2.

U Republici Hrvatskoj regulativa vezana uz definiranje proizvodne lokacije odnosno ovlaštene zdravstvene ustanove sadržana je u Zakonu o zdravstvenoj zaštiti iz 2003. godine. Uz ovaj, referentan je i *Zakon o krvi i krvnim pripravcima* koji primjerice, u članku 2., stavak 8., definira ovlaštenu zdravstvenu ustanovu. Isti zakon u članku 10. definira ozbiljan štetni događaj kao i odgovarajuće konsekventne mjere i postupke. U analizi lokaliteta značajan utjecaj ima mjesto konkretne proizvodne lokacije unutar ustanove. Česta je pojava da se u zdravstvenim ustanovama laboratorijski ili dijagnostički lokaliteti nalaze u podrumskim prostorima zdravstvenih ustanova. U takvim okruženjima moguće je dovesti u pitanje kvalitetu protoka i samu kakvoću zraka, koncentraciju prašine u sustavima protoka zraka, omjer vlage ili biološkog onečišćenja. Sve navedeno može imati značajan utjecaj na kontaminaciju uzorka u samom procesu ekstrakcije i inicijalnog pakiranja.

U razmatranju problematike tehnoloških procesa transporta bioloških uzoraka moguće je govoriti o proizvodnim lokacijama kod logističkih operatera budući da su, u većem broju slučajeva, uključeni u procese dopune rashladnih agenata i konsekventno ponovnog sekundarnog pakiranja proizvoda ali i u redovitom procesu inicijalnog skladištenja u svrhu kompletiranja i konsolidiranja dokumentacije. U takvim slučajevima konkretna faza unutar procesa proizvodnje odvija se u standardnim skladišnim prostorima koji za tu svrhu nisu posebno dizajnirani ni dezinirani. Na taj način postoji potencijalna izloženost izvornog proizvoda kontaminaciji iz čitavog niza izvora.

Spomenuta analiza tržišta Velike Britanije iz 2004. i 2005. godine provedena od strane MHRA-e, ističe značaj kvalitete procesa u segmentu skladištenja budući da su ozbiljna narušavanja dobre distribucijske prakse, (DGP-Good Distribution Practice) zamjećena upravo u toj fazi procesa. Udio pojedine faze tehnološkog procesa dobre distribucijske prakse u ukupnom broju prijavljenih, ozbiljnih nepravilnosti prikazan je u tabeli 3.

Karakter nepravilnosti	%
Skladištenje (postavke i kontrola temperaturnih režima)	29.8
Opoziv uzorka tijekom proizvodnog procesa (za koje su pozitivno utvrđene nepravilnosti)	14.9
Nedostatak ili nepotpuna procesna dokumentacija	12.8
Različite aktivnosti (za koje ne postoje pisana odobrenja)	10.6
Skladištenje na hladnom (postavke i kontrola temperaturnih režima)	6.4
Higijensko održavanje proizvodne lokacije	6.4
Temperaturno kondicionirani transport	6.4
Status proizvoda kod krajnjeg korisnika (čuvanje, skladištenje)	4.3
Kvaliteta lokaliteta krajnjeg korisnika	4.3
Dužnosti odgovornog osoblja	2.1

Tabela 3 – Najčešće zabilježeni slučajevi ozbiljnih nepravilnosti u dobroj distribucijskoj praksi na području Velike Britanije u 2004. i 2005. godini.

U Republici Hrvatskoj veće potrebe za deziniranim procesnim lokacijama kod logističkih operatera (skladišnim komorama za različite temperaturne režime), u pravilu nema budući da su koraci unutar konkretne faze tehnološkog procesa unaprijed definirani u minimalnim vremenskim okvirima uvažavajući karakter transportnog entiteta. Veći je

naglasak u tom slučaju potrebno staviti na tehnologiju koja za cilj ima minimaliziranje izlaganja i trajanja procesa konsolidacije dokumenata i pošiljke.

Pod pojmom prihvatno otpremnih terminala u transportu bioloških uzoraka podrazumjevaju se polazne, (tranzitne) i odredišne zračne luke. U području odgovornosti ovih mentaliteta nalaze se tehnološki procesi koji po sadržaju odgovaraju većini transportnih entiteta definiranih kao lako pokvarljivi i temperaturno osjetljivi entiteti, (PTSP- Perishable and Temperature Sensitive Products). Značajke procesa temelje se na važnosti definiranih vremenskih okvira za svaki pojedini korak tehnološkog procesa pri čemu tokovi informacija imaju ključnu ulogu u mjenjanju dinamike procesa iz statičnog u dinamični. Statičan dio procesa podrazumjeva kondicionirano skladištenje vodeći pri tome računa o zadanom temperaturnom režimu i ukupnom životnom vijeku proizvoda. Kako je jedna od značajki transportnog procesa bioloških uzoraka dinamika koja podrazumjeva standardne prihvatno-otpreme radnje u zamjetno kraćem vremenskom okviru, kondicioniranje transportnog entiteta u temperaturno kontroliranim komorama često nije moguće zbog potrebe obavljanja redovnih manipulativnih radnji u procesu prihvata i otpreme. Potonja činjenica podrazumjeva potrebu poduzimanja koraka koji će u pretpostavljenim uvjetima minimalizirati utjecaj izloženosti entiteta.

U takvim, uvjetno rečeno nekontroliranim skladišnim uvjetima, transportni entiteti se prilagođavaju korištenjem različitih rashladnih elementa kojima se dopunjavaju primarna pakiranja u proizvodnim fazama logističkih operatera. Iznimka su transportni entiteti koji kao rashladni element koriste suhi led, (DRY ICE UN1845) koji prema IATA klasifikaciji predstavlja opasan teret, te kao takav podliježe važećoj regulativi u području prihvata, otpreme i skladištenja.

Ukupni tehnološki procesi na zračnim lukama kao proizvodnim lokacijama oslanjaju se na dokumentarno definirane faze procesa kojima se teži postizanju visokog stupnja interakcije sa zahtjevima pošiljatelja (komuniciranih preko logističkih operatera), lokalnim i međunarodnim propisima vezanim uz karakter transportnog entiteta i propisima prijevoznika koji sadržajno proizlaze iz međunarodne regulative definirane za zračni promet (IATA, ICAO) i specifičnih propisa koji mogu biti različiti ovisno o tipu zrakoplova u prometu.

Transportna sredstva u uporabi ograničena su uglavnom na cestovna vozila za paketnu distribuciju i zrakoplove. Različita kombi vozila namjenjena paketnoj distribuciji pogodna su za obavljanje prijevoza u segmentima od vrata do zračne luke polazišta, te od odredišne zračne luke do primatelja. U pojedinim slučajevima transport se može odvijati i preko prekrcajnih terminala logističkih operatera kako bi se izvršile dodatne radnje na konsolidaciji dokumenata i pošiljaka. Iskustva pokazuju da se u Republici Hrvatskoj u prometu biološkim uzorcima cestom ne koriste temperaturno kondicionirana vozila budući da se u pravilu radi o transportima na male udaljenosti (zdravstvene institucije nalaze se u gradovima većih zračnih luka) i u kratkom vremenu. Pri tom se veći naglasak stavlja na tehnička (korištenje rashladnih agenata) i tehnološka (vremenski definirani procesi prihvata i otpreme) rješenja koja za cilj imaju reduciranje izlaganja transportnog entiteta vanjskim utjecajima.

Transport bioloških uzoraka u međunarodnom prometu zrakoplovima predstavlja rješenje bez izravne konkurencije budući da temeljna prednost proizlazi iz sposobnosti ovog vida transporta da u kratkom vremenu savlada velike udaljenosti, što za ograničen životni vijek biološkog uzorka predstavlja ključan preduvjet. Bez obzira na činjenicu da izravne konkurencije nema, transport zrakoplovima karakterizira niz nedostataka u prvom redu vezanih uz ograničena tehnička rješenja u pogledu održavanja zadanog temperaturnog režima tijekom leta. Zrakoplovi nisu opremljeni opremom i uređajima namjenjenima za uspostavu i održavanje određenog nivo temperature ili vlage. Ovisno o tipu zrakoplova i njegovoj namjeni, jedan od dva utovarna prostora, ako je riječ o putničkim zrakoplovima, opremljen je sustavom ventilacije i protoka zraka iz putničke kabine čime se u utovarnom prostoru

ostvaruju uvjeti slični onima iz putničke kabine. Temperatura zraka i inicijalna razina vlage ovisiti će pri tome o vanjskim utjecajima kojima je zrakoplov bio izložen neposredno prije zatvaranja vrata utovarnog prostora. Visoka vanjska temperatura i vlaga na zračnoj luci polaska relativno dugo će vremena utjecati na karakteristike zraka unutar utovarnog odjeljka nakon zatvaranja vrata. Potonja saznanja poznata su danas u farmaceutskoj industriji stoga se napori u prevladavanju ovih slabosti temelje na sekundarnim pravcima djelovanja, primjerice investicijama u kvalitetnija rješenja pakiranja.

Nedostatke u segmentu održavanja temperaturnih režima tijekom leta, zrakoplovni prijevoznici prevladavaju investicijama u posebno dizajnirane utovarne jedinice, no potonje su investicije velike a trajanje validacijskih procesa dugotrajno. Uz navedeno, biološki uzorci po karakteru predstavljaju transportne entitete malih dimenzija i težine te kao takvi, teško opravdavaju potrebu uporabe utovarnih jedinica s mogućnošću održavanja temperaturnog režima ili ublažavanja utjecaja uvjeta iz okruženja. U takvim okolnostima, očekuje se akcentiranje zrakoplovnih prijevoznika na realnim mogućnosti prijevoznih sredstava u okviru svog područja odgovornosti ostvarujući tako pretpostavke da se u okruženju dijaloga i jasne komunikacije zahtjeva i realnih mogućnosti pronađu rješenja koja će za rezultat imati odgovarajući tehnološki proces transporta.

8. Zaključak

Biološki uzorci po svom proizvodnom karakteru predstavljaju jedinstven proizvod. Imajući u vidu nepostojanje reproduktivne sposobnost proizvoda u izvornom obliku, može se zaključiti da biološki uzorci u proizvodnji, skladištenju i distribuciji zahtjevaju pomno planirane i definirane procese. Analizirajući potonje spoznaje iz perspektive pripreme i organizacije transporta, nameće se potreba dublje dekompozicije tehnoloških procesa sa ciljem postizanja visokog stupnja preklapanja specifičnih zahtjeva ovih transportnih entiteta vezanih uz transportne procese, s realno ostvarivim mogućnostima. Poznavanje karaktera proizvoda i njegovih reakcija na standardne operativne procese u transportu predstavlja prvi korak u razumjevanju specifičnosti na temelju kojih će se definirati odgovarajući procesi u svih fazama proizvodnje, skladištenja i distribucije. Analiza svakog pojedinog elementa tehnološkog procesa transporta bioloških uzoraka dati će odgovore na pitanja tko i u kojoj fazi procesa snosi odgovornost za pojedine korake unutar procesa. Na isti način moguće je, spoznajom o postojanju definiranih područja odgovornosti, jasno odrediti granice, odnosno prijelazne točke odgovornosti što u konačnici ima za cilj prevenciju pada procesa na prijelaznim točkama. Pri tome je važno na samom početku prepoznati transportni entitet kao specifičan proizvod kojem se mora suprostaviti jednako jasno definiran proizvod u obliku tehnološkog procesa unutar proizvodnog, skladišnog ili transportnog sučelja. Standardni tehnološki procesi nekompatibilni su zahtjevima koji proizlaze iz samog proizvodnog karaktera bioloških uzoraka budući da ne uvažavaju izvorni karakter proizvoda kao ni specifične zahtjeve vezane uz proizvodnju, skladištenje i distribuciju koji iz njega proizlaze.

Definiranjem proizvoda, proizvodnih faza i lokaliteta te područja odgovornosti unutar tehnoloških procesa, ostvaruju se preduvjeti za definiranje odgovornosti svakog pojedinog mentaliteta unutar procesa. Prihvatanjem elementarne odgovornosti u realizaciji ostvaruju se pretpostavke za ulaganje u odgovornost sustava čime se daje konkretan doprinos definiranju tehnološkog proizvoda kao budućeg odgovarajućeg proizvoda. U uvjetima definiranih tehnoloških procesa u skladu s poznatom dobrom proizvodnom, skladišnom i distribucijskom praksom, ključnu ulogu u kvalitetnom održavanju sustava imaju definirani tokovi informacija. Protokolarna distribucija informacija po svakom pojedinom koraku tehnološkog procesa jamčiti će operativnost pojedinog koraka ali i dinamiku čitavog procesa. Dijalog među

mentalitetima unutar tehnološkog procesa u formi razmjene relevantnih informacija ima za posljedicu bolje razumjevanje svakog pojedinog menatliteta ali i realnih tehničkih i tehnoloških mogućnosti u realizaciji. Prometni su stručnjaci danas pozvani odgovoriti na rastuće zahtjeve vezane uz karakter lako pokvarljivih i temperaturno osjetljivih transportnih entiteta ali i na sve veću restriktivnost propisanu od strane regulatornih tijela. Samo dobrim poznavanjem problematike karaktera proizvoda moguće je sustavno analizirati raspoložive kapacitete i pristupiti dizajniranju specifičnih tehnoloških procesa u formi upotrebljivih proizvoda. Ključ uspješnog proizvoda dakle leži u njegovoj uporabnoj vrijednosti i sposobnosti davanja odgovora na postavljena pitanja.

9. Literatura

- [1] International Air Transportation Association, Dangerous Goods regulations 49th eddition, Geneva, Switzerland.
- [2] International Civil Aviation Organization, Technical instruction for the Safe Transport of Dangerous Goods by Air, Annex 2, 2005-2006, Montreal, Canada.
- [3] G. Leach: „Objectives of ICAO and Regulations in the UK“, 13th Global Clinical Trial Management and Logistics London, UK, May 2006.
- [4] International Air Transportation Association, Perishable Cargo Regulations 7th eddition, Geneva, Switzerland.
- [5] Z. Majić, S. Pavlin: „Problematika tehnološkog procesa transporta određenih kategorija lako pokvarljivih pošiljaka“, ZIRP, Rovinj, Hrvatska, ožujak 2008.
- [6] J. Taylor: „European Clinical Supplies – Regulatory issues MHRA, 13th Global Clinical Trial Management and Logistics London, UK, May 2006.
- [7] Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske, „Zakon o zdravstvenoj zaštiti“, Zagreb, Hrvatska, srpanj 2003.
- [8] Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske, „Zakon o krvi i krvnim pripravcima“, Zagreb, Hrvatska, lipanj 2006.