

Özel saklama koşulu gerektiren veya soğuk zincire tabi ilaçlar ve uygulamalar açısından değerlendirmeler

Drugs subject to special storage conditions or cold chain and evaluation in terms of applications

Berrin KÜÇÜKTÜRKMEN¹, Asuman BOZKIR¹

ÖZET

Soğuk zincir; sıcaklığa hassas bir tıbbi ürünün hammadde aşamasından ambalajlı nihai ürüne dönüşüp kullanıcıya ulaşıncaya kadar geçen sürede ruhsat sahibinin öngördüğü onaylanmış sıcaklık aralıkları içerisinde kalmasını sağlayan, depolama, taşıma ve dağıtımında uygulanan özel saklama koşuldur. Soğuk zincir uygulamasına tâbi ürünler; immünomodülatörler, monoklonal antikorlar, hormonlar, enzimler, büyüme faktörleri, plazminojen aktivatörleri, koagülasyon faktörleri ve immünolojik ürünler şeklinde sınıflandırılabilir. Soğuk zincir uygulamalarının biyofarmasötik ürünün endüstride üretiminden, dağıtımına ve uygulanmasına kadar her aşamasında sağlanması gerekmektedir. Soğuk zincir kırılması durumunda ürünlerin uygulanması hasta sağlığı için risk oluştururken, bu ürünlerin bozularak atılması, üretiminde kullanılan hammaddelerin ve yöntemlerin maliyetli olması nedeniyle ülke ekonomisine zarar vermektedir. Biyofarmasötik ürünlerin, yapısında yer alan protein(ler)in kararsızlığı nedeniyle soğuk zincir uygulamasına ihtiyaç duyduğu saptanmıştır. Bu derlemede; biyolojik ve biyoteknolojik ürünlerin taşınması, saklanması ve dağıtım sırasında aktivite kaybı yaşanmaması ve ürün kalitesinin

ABSTRACT

Cold chain; is a special storage condition applied in the storage, transportation and distribution, which ensures that the temperature-sensitive medicinal product remains within the approved temperature ranges prescribed by the registration holder from the raw material stage to the packaged final product until reaching the user. Products subject to cold chain application can be classified as; immunomodulators, monoclonal antibodies, hormones, enzymes, growth factors, plasminogen activators, coagulation factors, immunological products. Cold chain applications determined by the authorities need to be supplied at every stage ranging from the industrial production, distribution and administration of biopharmaceutical products. While the application of products in case of cold chain breakage poses a risk to the patient health, the disruption of these products causes pecuniary damage to the country economy because of the use of expensive raw materials and methods in the production of these products. In this review, the cold chain conditions applied to biotechnological and biological products to avoid the loss of activity and to provide stability at every stage during transport, storage and distribution have been extensively assessed. Unlike synthetic drugs,

¹Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Ankara



İletişim / Corresponding Author : Asuman BOZKIR

Ankara Üni. Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı 06100 Ankara - Türkiye
Tel : +90 532 431 83 94 E-posta / E-mail : bozkir@pharmacy.ankara.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 26.01.2018
Kabul Tarihi / Accepted : 16.04.2018

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2018.67674

Küçüktürkmen B, Bozkır A. Özel saklama koşulu gerektiren veya soğuk zincire tabi ilaçlar ve uygulamalar açısından değerlendirmeler.
Türk Hij Den Biyol Derg, 2018; 75(3): 305-322

her aşamada stabil kalması için uygulanan soğuk zincir koşulları kapsamlı olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca, biyofarmasötik ürünlerin temel yapısı olan proteinlerin degradasyon yolları ve degradasyona neden olma koşullarının preparatlar üzerindeki etkileri incelenmiş, donma ve sıcaklığa maruziyetin protein stabilitesi üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Bu kapsamda aşılardaki soğuk zincir uygulamaları, aşılardan nakli ve saklanma koşulları açısından verilen örneklerle değerlendirilmiştir. Bunu takiben soğuk zincir yönetimi ile ilgili uluslararası düzenlemeler, kılavuzlar ve Türkiye'deki soğuk zincir uygulamalarına yer verilmiştir.

Anahtar Kelimeler: soğuk zincir, protein degradasyonu, liyofilizasyon, aşı, stabilite

biopharmaceutical products were found to require cold chain application due to protein instability. In addition, the degradation pathways of proteins, the basic structure of biopharmaceutical products, and the effect of degradation causing conditions on preparations were examined and the effect of exposure to freezing and exposure to temperature on protein stability was evaluated. In this context, cold chain applications have been evaluated with the examples given for transport and storage conditions of the vaccines. Following this, international regulations and guidelines on cold chain management and cold chain applications in Turkey have been included.

Key Words: cold chain, protein degradation, lyophilization, vaccine, stability

GİRİŞ

Hastalıkların tanısında, tedavisinde ve hastalıklardan korunmada kullanılan tıbbi ürünlerin üretiminde sağlanan stabilitenin raf ömrü boyunca korunması için etiketlerinde belirlenmiş saklama koşullarına uyulmalıdır. Bazı tıbbi ürünler için özel saklama koşulu veya soğuk zincir uygulamaları gerekmektedir. Soğuk zincir; sıcaklığa hassas bir tıbbi ürünün hammadde aşamasından ambalajlı nihai ürüne dönüşüp kullanıcıya ulaşıncaya kadar geçen sürede, ruhsat sahibinin öngördüğü onaylanmış sıcaklık aralıkları içerisinde kalmasını sağlayan, depolama, taşıma ve dağıtımında uygulanan özel saklama koşuludur. Ürün kalitesi ve stabilitesinin değişmemesi için taşıma sırasında soğuk zincir sıcaklığının devam ettirilmesi, bu amaçla sıcaklığının kontrolünün sağlanması zorunludur (1). Bu nedenle derlemede soğuk zincire tabi biyolojik/biyoteknolojik ürünlerde stabilitenin ürünün kullanımına kadar korunması için neden soğuk zincirle saklanması gerektiğinin WHO (World Health Organization), ICH

(International Conference on Harmonisation) ve EMA (European Medicines Agency) kılavuzlarınınca belirtilen soğuk zincir uygulama kurallarının ve ülkemizdeki uygulamaların anlatılması amaçlanmıştır.

Biyofarmasötik (Biyolojik/Biyoteknolojik) Ürünlerin Özellikleri

Avrupa Birliği biyolojik maddeyi; biyolojik bir kaynaktan üretilen veya ekstre edilen, fiziksel, kimyasal ve biyolojik test kombinasyonu ile karakterize edilen, üretim süreci kontrolünün sağlandığı maddeler olarak tanımlamıştır. Biyolojik/biyoteknolojik tıbbi ürünler; immünolojik ürünleri (aşılar), kan ve plazma ürünlerini, monoklonal antikorları, peptidomimetikleri, gen ilaçlarını ve rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmiş protein ve peptid yapıda ilaçları içerir (2).

Biyofarmasötik ürünlerin çoğu büyük moleküllü, karmaşık ve altbirimli yapılar

İçerirler. Biyofarmasötiklerin biyolojik kaynakları ve üretimleri kendilerine özgüdür ve üretimin her aşaması için hassas biyokimyasal analizler gereklidir. Biyofarmasötik aktif maddelerin yapısal, işlevsel, güvenilirlik ve etkinlikleri ile ilgili özellikleri ana yapılarının yanısıra üretim metodlarıyla da ilişkilidir (3,4). Çalışmalarımızda uygulanan farklı formülasyonlar, formülasyon yardımcı maddeleri ve uygulamaları ile biyolojik/biyoteknolojik etkin maddelerin ve antijenlerin etkinlikleri stabiliteyi korunarak artırılmıştır (5-9). Değişken oksidasyon durumları, moleküllerin agregasyonu, disülfür bağları oluşturmaları, amidasyon, glikozilasyon gibi üretim sonrası görülen yapısal değişimler biyofarmasötik ürünleri farklı kılar. Bazı biyofarmasötiklerin üretim aşamasında hücreler veya organizmalar da yer alır. Bu da moleküler karakterizasyonlarını tam olarak belirlemeyi güçleştirir (10). Biyolojik ürünlerin moleküler yapısındaki kovalan ve kovalan olmayan etkileşimlerin, aktivite kaybına yol açmaması için ürün stabilizasyonunun sağlanması ve soğuk zincir uygulaması ile bunun sürdürülmesi de önem taşımaktadır (11).

Soğuk zincir ile taşınan bu ürünler, izole edilen

veya rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen iyi karakterize edilmiş proteinleri ve polipeptidleri kapsar (12). Bu ürünler; immünomodülatörler, monoklonal antikorlar, hormonlar, enzimler, büyüme faktörleri, plazminojen aktivatörleri, koagülasyon faktörleri, immünolojik ürünler şeklinde sınıflandırılabilir.

Protein Yapısı ve stabilizasyonu

Proteinik moleküllerin başlıca birincil, ikincil, üçüncül ve tersiyer yapıları yanısıra yapılar arasında spesifik olmayan hidrofobik etkileşimleri, spesifik etkileşimleri (tuz köprüleri, hidrojen bağları, disülfür bağları) görülür. Bazı protein moleküllerinin ise disülfür bağlarının kovalan olmayan etkileşimleriyle birkaç polipeptid zincirinin birleşmesi ile oluşan dördüncül yapıları da bulunur. Proteinik yapılar işlevleri ile doğrudan ilişkilidir. Yapının şeklini bozacak her türlü olumsuz etki proteinik yapının biyolojik aktivitesini engeller (12, 13).

Proteinler; doğal çevrelerinden uzaklaştığında kararsız yapıdadırlar. Proteinlerin kararsızlıklarına neden olan faktörler ve stabilizasyon yolları Tablo 1’de özetlenmiştir. Biyolojik/biyoteknolojik ürünlerin

Tablo 1. Protein kararsızlığına etki eden faktörler ve proteinlerin stabilizasyonu [14].

Protein Kararsızlığı			Protein Stabilizasyonu
Kimyasal	Yapısal	Mutasyonel	
- Hidroliz	- pH		-Çözelti oluşturma
- Oksidasyon	-Hidrofobik yapı		-İmmobilize etme
- β-Eliminasyon	- Basınç		-Kofaktör/Substrat ekleme
- İzopeptid oluşumu	- Sorbsiyon		-Aşırı soğutma
- Rasemizasyon	- İmmobilizasyon	-Dizilim değişimi	-Çapraz bağ oluşturma
- S-S yer değiştirmesi	-Metalbağlanması		-Kimyasal modifikasyon
- Tiyo/S-S alışverişi	- Sıcaklık/Isı		-Katı formda tutma
- Maillard reaksiyonu	- Sürtünme		-Dondurma
	- Liyotropizm		-Mutasyon

tamponlama koşulları korunmazsa çözünürlükleri azalır ve biyolojik aktiviteleri kaybolur. Proteinik moleküller Tablo 2'deki reaksiyonlar sonucu aktivitelerini kaybedebilir (14).

Proteinlerin doğal yapısı ve saklama koşullarına göre raf ömrü değişmektedir. Her protein için uygun saklama koşulu kendine özgüdür. Proteinlerin saklama sıcaklıkları değişiklik göstermektedir (Tablo 3). Ürünleri mikrobiyal ve proteolitik degradasyondan korumak için gerekli önlem alınmalıdır. Liyofilizasyon işlemi degradasyonu azaltarak proteinin uzun süreli saklanmasını sağlayabilir (15).

Protein ve peptid yapıları formülasyonlarda karşılaşılan en büyük sorun raf ömürleri süresince stabilitelerinin sağlanma gücüdür. Proteinler, en stabil olduğu sıcaklık ve pH koşulları altında muhafaza edilmelidir. Çoğu protein buzdolabı koşullarında stabildir ve liyofilize ürün olarak bulunmaktadır (16). Bazı durumlarda, peptid ve proteinleri normal buzdolabı sıcaklığında saklamak, kimyasal ve fiziksel bozunmasına karşı korumada yeterli olmayabilir. Örneğin; sığır insülinini deamidasyon ve polimerizasyon reaksiyonlarından korumak için -20 °C'de saklamak gerekmektedir (17). Donma-çözme döngüleri protein stabilitesini bozabileceği için ürünlerin dondurulmuş halde tek kullanımlık flakonlarda saklanması en iyi yoldur (15).

Proteinlerin, yapısal değişimlerine ve denatürasyonlarına yol açan mekanizmalar önlendiğinde en kararlı hale ulaşırlar. Bu yüzden proteinlerin kristalize formları ya da yoğun viskoziteye sahip camsı amorf matris formları (örneğin liyofilizasyon veya püskürterek kurutma yöntemi kullanılmış ürün) oldukça stabildir. Protein yapıları biyolojik/biyoteknolojik ürünün stabilizasyonunda kullanılan her yöntemin amacı, uygun bir raf ömrü sağlamaktır. Biyomoleküllerin stabilizasyonu amacıyla geleneksel yöntemler (liyofilizasyon, katkı maddelerinin kullanımı, püskürterek kurutma) ve yeni yöntemler (aşırı soğutma, permazim yöntemi) kullanılmaktadır. Liyofilizasyon, biyomoleküllerin stabilizasyonu için en çok tercih edilen yöntemdir (14, 18, 19).

Liyofilizasyon

Protein yapısındaki aktif maddelerin çoğu parenteral olarak kullanılmaktadır. Çözelti stabilitesi düşük olduğundan, stabilizeyi artırmak ve raf ömrünü uzatmak için çoğunlukla liyofilize edilirler. Spiers ve arkadaşları (1999) tarafından mukozal ve parenteral aşılama için hazırlanan rekombinant V ve F1 antijenlerini içeren mikroküre formülasyonunun eldesinde liyofilizasyon yöntemi kullanılmıştır. Rekombinant V ve F1 antijenlerinin

Tablo 2. Protein yapıları biyofarmasötik ürünlerde degradasyon mekanizmaları

Stabiliteyi Bozan Kimyasal Durumlar	Stabiliteyi Bozan Fiziksel Durumlar
1. Hidroliz Deamidasyon Molekül İçi Aminolizis Transpeptidasyon	1. Denatürasyon 2. Yüzey Adsorpsiyonu 3. Agregasyon 4. Presipitasyon
2. Oksidasyon	
3. Rasemizasyon	
4. β-Eliminasyon	
5. Disülfür Yerdeğişimi	

Tablo 3. Proteinlerin saklama koşullarının karşılaştırılması [15].

Karakteristik	Saklama Koşulları			
	4 °C'de çözünmüş	-20 °C'de etilen glikol veya %25-50 gliserol içinde çözünmüş	-20 °C'den -80 °C'ye kadar dondurulmuş veya sıvı azot içinde	Liyofilize
Genel raf ömrü	1 Ay	1 Yıl	Birkaç yıl	Birkaç yıl
Gerekli steril koşullar veya eklenen koruyucular	Evet	Genellikle	Hayır	Hayır
Bir ürünün kullanılma sayısı	Çoğu kez	Çoğu kez	Bir kez; donma-çözme döngüsü proteinleri degrade eder.	Bir kez; liyofilize bir ürünün çoklu kullanımı elverişsizdir.

37 °C'deki konsantrasyonu ve immünolojik aktivitesi iki haftanın üzerinde değişmeden kalmıştır (20). Liyofilize tozlar, sulandırılmadıkları sürece oldukça stabildirler. Örneğin Activase® liyofilize toz, kontrollü oda sıcaklığında dört yıldan daha fazla saklansa dahi önemli bir aktivite kaybı göstermemiştir (21). Liyofilizasyon genel olarak başarılı bir yöntem olsa da işlem süresince veya saklama koşullarında proteinler inaktif duruma geçebilmektedir. Liyofilize proteinlerin degradasyonuna çoğunlukla neme bağlı agregasyon neden olmaktadır (17). Albümin, insülin, β-galaktosidaz ve ribonükleaz A gibi proteinlerin çözelti içindeki agregasyonları non-kovalent güçlere bağlıyken, katı haldeki agregasyonları kovalent güçlere bağlıdır. Örneğin; albümin nem içeriği yüksek olduğunda agregasyona uğrar ve çözünürlüğü azalır. Liyofilize β-galaktozidazda yapılan bir çalışmada yüksek su miktarının denatürasyon oranını artırdığı gözlemlenmiştir (22). Liyofilize yapıların amorf bileşenlerinin kristalizasyonu, saklama süresince gözlenen bir diğer olaydır. Su adsorpsiyonu çökmeye ve moleküler hareketliliğin azalmasına neden olurken, kristalizasyonun gelişmesine yol açar (23).

Ürünün saklama süresince stabil kalması için, saklama sıcaklığı camsı geçiş sıcaklığının altında olmak zorundadır. Protein degradasyonu, T_g'den daha düşük sıcaklıkta (camsı durumda) azalmakta bunun aksine T_g'ye yakın sıcaklıklarda (kauçuk durumda) bu oran artmaktadır (23).

Bitmiş ürün formülasyonuna eklenen yardımcı maddelerin doğru seçimi, kurutma zamanının kısalmasına yardım eder ve stabil bir ürün oluşturulmasını sağlar. Protein çözeltisinin stabilitesinde; konsantrasyon, sıcaklık, pH, tuz ve/veya eklenen koruyucu türü gibi stabilizeyi bozan olası etkenlerin, suyun aşamalı olarak uzaklaştırıldığı dondurma aşamasında önemli değişiklikler meydana getirdiği bilinmelidir. Dondurma koşullarının optimizasyonu, homojen bir bileşim ve dokuya sahip donmuş protein konsantrasyonu oluşturmada önem taşımaktadır (14).

Soğuk Zincir

Biyoteknolojik ürünlerin çoğu reaktif yapıda olup kararsız ve pahalıdır. Proteinik yapıları

sıcaklık, karıştırma süresi ve hızı, formülasyona giren maddelerin eklenme sırası, pH ayarlanması ve kontrolü, filtre ve kapların yüzeyleriyle temas etme süresi gibi çevresel koşullara ve imalat koşullarına karşı çok hassastır. Bunun sonucunda üretimi, ambalajlanması ve saklanması son derece dikkat gerektirir ve kullanıldığı tüm alanlarda yapısının kontrolünün sağlanması gerekir (24, 25).

Soğuk zincir, biyolojik/biyoteknolojik ürünlerin ve özellikle aşıların saklanmasında kullanılan sıcaklık koşullarını içeren sistemdir. Ürünleri üretim noktasından uygulama noktasına kadar, önerilen sıcaklık aralıklarında tutmak için tasarlanan bir dizi uygulamadan meydana gelmiştir (Şekil 1). Alt satırdaki oklar biyolojik/biyoteknolojik ürünlerin sağlık tesislerine akışını, üst satırdaki oklar verilerin toplanıp, kaydedilip, kontrol ve analiz edilip, raporlanıp yedeklenerek sonraki zincirdeki akışını gösterir. Bu diziyi takip etmek soğuk zincir performansının düzenli izlenmesini ve soğuk zincir uygulaması ile ilgili gerekli bilgilerin toplanmasını sağlar (26).

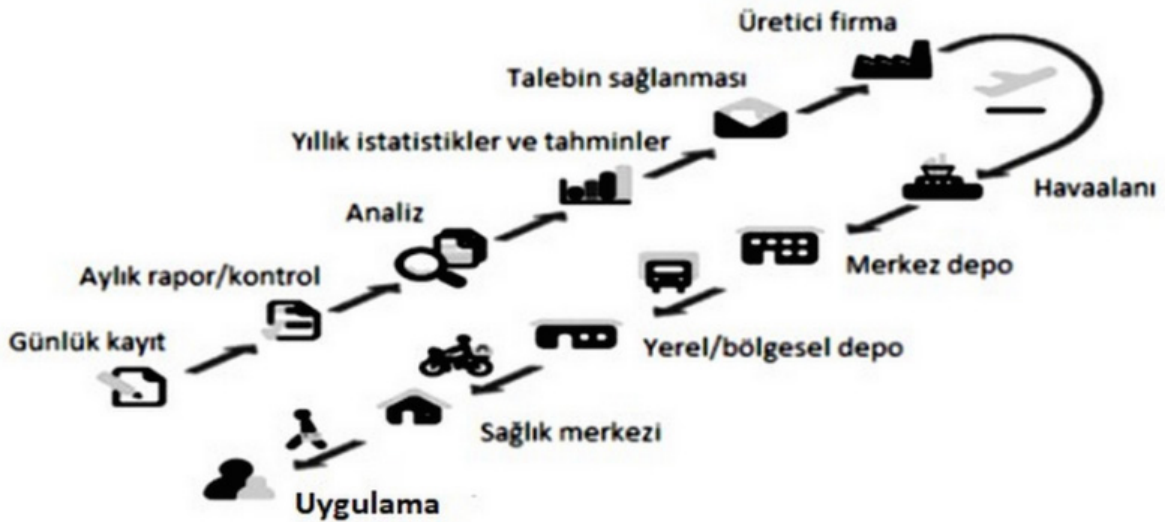
Bu bölümde soğuk zincir işleyişi aşılar üzerindeki örneklerle anlatılmıştır ancak genel kuralları tüm soğuk zincire tabi ilaçlar için geçerlidir.

Aşılarda Soğuk Zincir Uygulaması

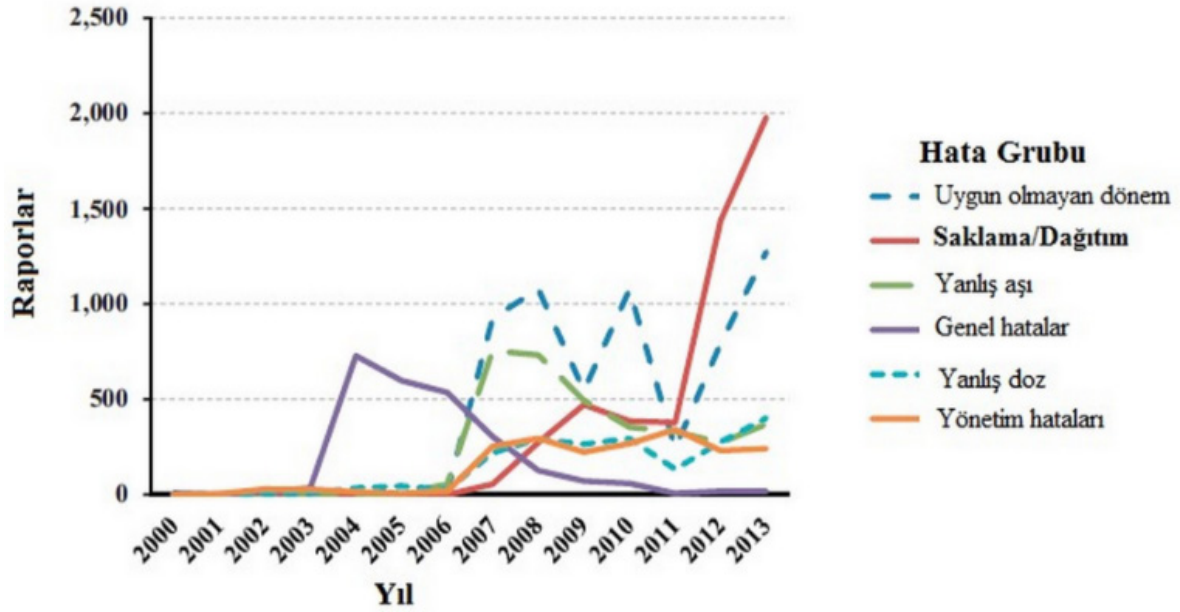
Güvenilir bir aşı soğuk zincir sistemi oluşturmak için, aşağıda belirtilen temel prosedürler takip edilmelidir:

- Aşılar ve dilüe edici maddeler her aşamada gerekli sıcaklık aralığında saklanmalıdır.
- Aşıların paketlenmesi ve taşınması tavsiye edilen prosedürlere uygun olarak yapılmalıdır.
- Aşılama süresince de soğuk zincir kurallarına uyulmalıdır (24).

FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) ve Amerikan Halk Sağlığı Birimi tarafından desteklenen Aşı Yan Etki Bildirim Sistemi (The Vaccine Adverse Event Reporting System-VAERS) verilerine göre, 2000-2013 yılları arasında ABD’de raporlanan aşılama hatalarının %23’ünün saklama ve hazırlama aşamalarından kaynaklandığı tespit edilmiştir (Şekil 2). Bu hataların çoğuna aşının stabil olduğu saklama sıcaklığı dışında tutulması veya tavsiye edilen saklama sıcaklığından daha düşük bir sıcaklığa maruz kalması neden olmuştur. Hata grubu verilerinde, buzdolabı/dondurucu sıcaklığı uygun olmadığı ve hastalara yanlış sıcaklıkta muhafaza edilen aşıların uygulandığı belirlenmiştir (27).



Şekil 1. Soğuk zincir aşamaları [26]



Şekil 2. 2000-2013 yılları arası aşılama hataları dağılım grubu VAERS raporu.

Aşılar için Gerekli olan Sıcaklık

Aşılar çevre koşullarına hassas biyolojik ürünlerdir. Bazı aşılar donmaya, bazıları sıcaklık artışına veya ışığa duyarlıdır. Aşının etkisi, yani aşılanmış hastada yeterince koruma sağlaması, aşının uygun olmayan sıcaklık koşullarına maruz kalması ile azalabilir ve kaybedilen etki (biyolojik aktivite) tekrar kazanılmaz.

Aşıların kalitesi ve stabilitesi belirli sıcaklığı sağlayan soğuk zincir uygulaması kullanılarak korunur. En çok kullanılan aşılar için saklama sıcaklıkları Tablo 4'te verilmiştir ve dondurulmuş aşılar -15 ile -25 °C arası, buzdolabında saklanması gereken ve asla dondurulmaması gereken aşılar ise +2 - +8 °C arası sıcaklık olarak belirlenmiştir (28).

Tablo 4. Soğuk zincirin her aşamasında bazı aşıların tavsiye edilen saklama sıcaklıkları.

Aşı	Merkez Depo	Bölge Depoları	İl/ilçe	Sağlık Ocağı
Depolama süresi	6 Ay	3 Ay	1 Ay	1 Ay
Oral polio				
Kızamık	-15 °C ile -25 °C arası	-15 °C ile -25 °C arası	-15 °C ile -25 °C arası	-0 °C ile +8 °C arası
Kabakulak				
DBT				
HepB				
DT				
Td	-0 °C ile +8 °C arası	-0 °C ile +8 °C arası	-0 °C ile +8 °C arası	-0 °C ile +8 °C arası
TT				
BCG				

Donmaya ve Isıya Karşı Hassasiyet

Aşıların değişen ısıya karşı duyarlılığı Şekil 3'de gösterilmektedir. Bu aşilar altı kategoride incelenmektedir. Isıya en hassas grup A grubu, en az hassas olan F grubudur (24).

Saklama koşulları ısıya hassasiyet gösteren liyofilize aşıların sadece açılmamış flakonlarında geçerlidir; çoğu liyofilize aşilar rekonstitüe edildikten sonra etkisini hızlıca kaybeder. Aşılama esnasında veya ilk 6 saat içerisinde +2 ve +8°C arasındaki sıcaklığın korunması sağlanmalıdır. Aşıların donmaya maruz kalması da soğuk zincir aşamasında problemler meydana getirmektedir. Donma, özellikle alüminyum adjuvanlı aşılarda geri dönüşsüz aktivite kaybına yol açar. Donmaya karşı koruma ya da sıvı aşıların kriyoprotektanlarla korunması, özellikle alüminyum hidroksit ve alüminyum fosfat gibi tuzların adjuvan olarak kullanıldığı aşılarda çok önemlidir. Adsorbe aşıların (DBT ve tetanoz aşısı) donmaya maruz kalması durumunda içerisindeki alüminyum hidroksit kristalleşir ve aşının etkinliğinin kaybedilmesine, aşı uygulama yerinde apse oluşumuna yol açtığı bilinmektedir. Difteri, tetanoz, boğmaca, hepatit B ve Haemophilus tip b konjuge aşılarında koruyucu maddenin formülasyonda kullanımı en az 3 donma-

çözme döngüsüne karşı aşiyı korumuştur. Alüminyum adjuvanlı aşıların donmaya karşı korunmasında yüksek konsantrasyonda (%20) poloksamer 407 uygun bulunmuştur (29). Braun ve ark.(2009) yaptıkları çalışmada, -20°C'de tekrarlanan donmaya karşı stabil olan ve 37°C'de 12 ay süresince stabil kalan yeni bir Hepatit B aşısı formülasyonu geliştirmişlerdir. Bu termostabil aşının pH'sı 5.2'dir ve orijinal aşısı içeriğinin yanısıra %7.5 (h/h) propilen glikol, 40 mM fosfat ve 40 mM histidin içermektedir. Propilen glikol donmaya karşı stabilite sağlarken diğer bileşenler ısıya karşı stabilite sağlamaktadır. Bu formülasyonun, tavşanlarda yapılan deneylerde lokal ve sistemik yan etki göstermediği, iyi tolere edildiği gözlenmiştir (30). Hepatit B aşısının stabilitesinin artırılması; aşısı etkinliğinin sağlanması, bağışıklık kapsamının uzaması, aşılama lojistiğinin basitleşmesi ve soğuk zincire ait maliyetin düşürülmesi açısından önem taşır. Kesinlikle dondurulmaması gereken aşilar; kolera, DTaP-hepatit B-Hib-IPV (hexavalent), DTwP ya da DTwP-hepatitis B-Hib (pentavalent), Hepatit B, Hib, insan papillomavirüs (HPV), inaktif poliovirüs (IPV), influenza, pnömokok, rotavirus, tetanoz, DT ve Td'dir. Bu aşıların bir kez donmaya maruz kaldıklarında tekrar kullanılmaları mümkün değildir.

Isıya çok duyarlı			Isıya az duyarlı		
Grup A	Grup B	Grup C	Grup D	Grup E	Grup F
Oral Poliovirüs (OPV)	İnfluenza	İnaktif Poliovirüs (IPV) Japon Ensefaliti (Liyofilize) Kızamık yada kızamık-kızamıkçık yada kızamık-kabakulak-kızamıkçık (Liyofilize)	Kolera DTaP-Hepatit B-Hib-IPV (Heksavalent) DTwP ya da DTwP-HepatitB-Hib (Pentavalent) Hib (Sıvı) Kızamık (Liyofilize) Rotavirüs (sıvı yada liyofilize) Kızamıkçık (Liyofilize) Sarıhumma (Liyofilize)	Verem (BCG) İnsan Papilloma Virüsü (HPV) Japon Ensefaliti Tetanoz	Hepatit B Hib (liyofilize) Meningokok A Pnökok

Şekil 3. Soldan sağa doğru ısıya en duyarlı aşidan en az duyarlı aşiya doğru gruplandırma.

İşığa Hassasiyet

İşığa maruz kaldığında etkisini kaybeden aşılarda her zaman güneş ışığından veya yapay bir ışık kaynağından korunmalıdır. BCG, kızamık, kızamıkçık ve kabakulak aşılarda bu gruptadır. Bu aşılarda genellikle ışık hasarından koruyan koyu renkli cam flakonlarda saklanır (24).

Kontrollü Sıcaklık Zinciri

Aşıların uygunluğunun saptanması Kontrollü Sıcaklık Zinciri (Controlled Temperature Chain-CTC) ile incelenmektedir. WHO, kontrollü sıcaklık zincirini sınırlı zaman aralığında +2°C ile +8°C arası soğuk zincirin dışına çıkmış aşılarda bir WHO-önyeterlilik göstergesi olarak tanımlamaktadır. Aşılarda, +40°C nin üzerindeki sıcaklıklarda sadece kullanımdan hemen önce bulunabilir. CTC yaklaşımı, ülkelere göre özel stratejiler veya toplu aşılama kampanyaları gibi koşullar belirlenerek kabul edilir ve aşılarda bir CTC'ye göre ruhsatlandırılabilir (24).

Sağlık Merkezlerinde veya Merkeze Uzak Bölgelerdeki Sağlık Kurumlarında Soğuk Zincir

Sağlık merkezlerinde aşılarda aşağıda belirtilen maddeler uygulanarak korunabilir:

- Aşı, uygun sıcaklıkta muhafaza edilmelidir.
- Sıcaklığın +2°C ve +8°C arasında kalmasını sağlamak için sıcaklık izleme cihazı kullanılmalıdır.
- Aşı, uygun sıcaklıkta muhafazasını sağlayacak şekilde hazırlanmış bir aşı nakil kabı içinde uygulanacağı bölgeye nakledilmelidir.
- Aşılama süresince, aşı nakil kabının üstüne köpük koruyucu (varsa) takılmalıdır.

Sağlık kuruluşunda, bir kişi aşılarda soğuk zincir yönetiminin genel sorumluluğunu almak zorundadır. Asıl kişi olmadığı zaman ikinci kişi bu sorumluluğun sahibidir. Bu kişiler sabah ve gün sonunda olmak üzere günde iki kez aşı sıcaklıklarını kontrol etmek

ve kayıt altına almak, aşılarda, seyrelticileri ve su akülerini uygun bir şekilde saklamak ve soğuk zincir ekipmanlarının bakımını sağlamaktan sorumludur. Bir sağlık kurumundaki tüm sağlık çalışanlarının, soğuk zincirin nasıl izleneceğini ve sıcaklık tanımlanan değerlerin dışına çıktığında ne yapacaklarını bilmeleri gerekmektedir (24).

Sağlık Merkezlerinde Soğuk Zincir Ekipmanı

Soğuk zincir sistemi, aşılarda ve seyrelticilerin gereken sıcaklık aralığında taşınması ve saklanması için farklı tipte ekipmanlara ihtiyaç duyar. Aşıların taşınmasında genellikle soğuk ve dondurucu odalar, buzdolapları, soğuk kutular ve bazı durumlarda taşıma için soğuk hava düzeneğine sahip kamyonlar kullanılır. Sağlık merkezi veya sağlık ocağında ise buzdolapları (bazı durumlarda dondurulmuş/soğutulmuş su aküleri), soğuk kutular ve aşı nakil kapları kullanılır. Aşılama programlarında kullanılan her seviyedeki soğuk zincir ekipmanının optimum performans sağlaması için WHO'nun tanımladığı ön-yeterlilik standartlarına veya ulusal düzenleyici kurumların belirlediği ilgili teknik spesifikasyonlara uygun olması zorunludur (24).

Buzdolabı

Aşıların saklanması için en emniyetli güç kaynağı seçilmelidir. Ev tipi buzdolapları aşı saklanmasına özel olarak dizayn edilmediği için WHO tarafından tavsiye edilmemektedir. 2009'dan beri tüm WHO ön-yeterliliğine sahip buz kaplı, güneş bataryalı ve güneşi direkt kullanan buzdolapları; kullanıcı tarafından ayarlanamayan termostatlarla donatılmıştır. Güç kesintileri çok uzun süreli olmadığında, bu buzdolaplarının sıcaklığı her zaman +2°C ile +8°C arasında olmalıdır. Havanın serbestçe sirkülasyonu için preparatlar aralıklı yerleştirilmeli, her zaman aşılarda ve seyrelticilerin etrafına geniş yer bırakılmalıdır. Buzdolabı, en az bir aylık aşı ve seyreltici tedarikini sağlayacak, aşı ve seyrelticilerin bir veya iki haftalık

yedek stoklarına yer verebilecek, dondurucu/soğutucusunda en az dört su aküsü içerecek bölmeyle sahip olmalıdır (31, 32).

Soğuk Kutular

Soğuk kutular, taşıma sırasında veya kısa süreli saklamada aşı ve seyrelticilerin gerekli sıcaklık aralığında kalmasını sağlayan su veya buz aküleri ile kaplı yalıtılmış kutulardır. Modeline bağlı olarak soğuk kutular, aşıları iki günlük periyotlarda veya elektriğin olmadığı, buzdolabının bozuk olduğu veya buzunu çözmek gerektiği zaman saklayabilir. Bir kere paketlenildiği zaman soğuk kutular aşı ihtiyacı olana kadar açılmamalıdır. Sağlık kuruluşundaki soğuk kutular aşı ve seyrelticileri saklamak üzere eldeki stok miktarına uygun olmalıdır. Soğuk kutuların, farklı aşı saklama kapasitesine ve gereken su veya buz aküsü sayısı ve boyutuna göre değişen modelleri vardır. Soğuk kutular, ilçelerden sağlık kurumlarına aylık aşı stoğu taşımak ve bu kurumlardan daha uzak bölgelere, aşı nakil kaplarının yetersiz olduğu durumlarda aşığı taşımak için kullanılır (24).

Aşı Nakil Kapları

Soğuk kutulardan daha küçük boyutta ve taşımının daha kolay olduğu aşı nakil kapları, aşı ve seyrelticileri aşılama dönemlerinde sağlık kurumundan daha uzak bölgelere taşımak, buzdolabı bozulduğunda aşıları geçici olarak saklamak, ilçe sağlık kurumlarından küçük sağlık kuruluşlarına aylık aşı stoğu göndermek için kullanılırlar (31, 32). Aşı taşıyıcıları, +43°C'de test edildiklerinde soğuk zincirde kalma süreleri, buz aküleri ile birlikte 18 saat ile 50 saat arası, soğuk su aküleri ile birlikte 3 saat ile 18 saat arası değişmektedir (24).

Soğuk Su veya Buz Aküleri

Düz, sızdırmaz plastik kaplar olan su aküleri su ile doldurularak soğuk kutu veya aşı taşıyıcılarının içine bir hat boyunca yerleştirilirler. Bu şekilde

aşıların gerekli sıcaklık aralığında tutulmasını sağlarlar. Aşıların korunması için taşıyıcı kapaklarının içine basılmış talimatları uygulamak, doğru sayıda ve büyüklükte su aküsü kullanmak önemlidir. En yüksek performansın sağlanması için WHO tarafından önerilen su aküleri kullanılmalıdır. Sağlık kurumları, her bir soğuk kutu ve aşı taşıyıcısı için en az 2 takım su aküsü bulundurmamak zorundadır. Böylece bir set dondurucuda veya buzdolabında donarsa veya soğursa diğer set kullanılabilir (31, 32). Donmuş buz aküleri, -10°C ve -25°C sıcaklıklar arasındaki bir dondurucudan doğrudan alınmalıdır. WHO, soğuk zincir gerektiren ürünlerde kuru buz kullanımını doğru bulmamaktadır. Ürünle doğrudan temas eden kuru buzlar donmaya hassas biyofarmasötiklerde olumsuz etkilere yol açıp aktivite kaybına neden olmaktadır (33).

Köpük Koruyucular

Köpük koruyucular, bir aşı taşıyıcısı içindeki su akülerinin üstüne tam olarak uyan ve aşı taşıyıcısının kapağının tamamen kapanmasını sağlayan yumuşak süngerimsi malzemedir. Aşı taşıyıcısı üreticileri tarafından temin edilir. Köpük koruyucular, aşı flakonlarının rahatça yerleştirilmesine ve korunmasına göre kesilir. Aşılama esnasında, açılmamış flakonlar taşıyıcı içinde soğukta tutulurken, ısıya duyarlı aşıların açılmış flakonlar köpük koruyucular içinde sıcaklığın hasarından uzun süre korunabilir (24).

Sıcaklık Takip Cihazları

Soğuk zincir yönetimi boyunca aşıların sıcaklıklarının izlenmesi ve kayıt altına alınması zorunludur. Aşıların doğru sıcaklıkta saklandığını ve taşındığını kanıtlamanın tek yolu bu süreçlerde sıcaklık takip cihazı kullanılmasıdır. Sıcaklık izlem göstergeleri çok çeşitlidir. Tek üniteye veya çoklu kutulara uygulanmasına göre, zamana bağlı kümülatif sıcaklığı ölçmesi veya önerilen sıcaklığın aşıldığını göstermesine göre değişen 30 günlük elektronik sıcaklık kaydediciler, elektronik donma indikatörleri, entegre dijital termometreler, cıvalı termometreler

gibi çeşitleri vardır.

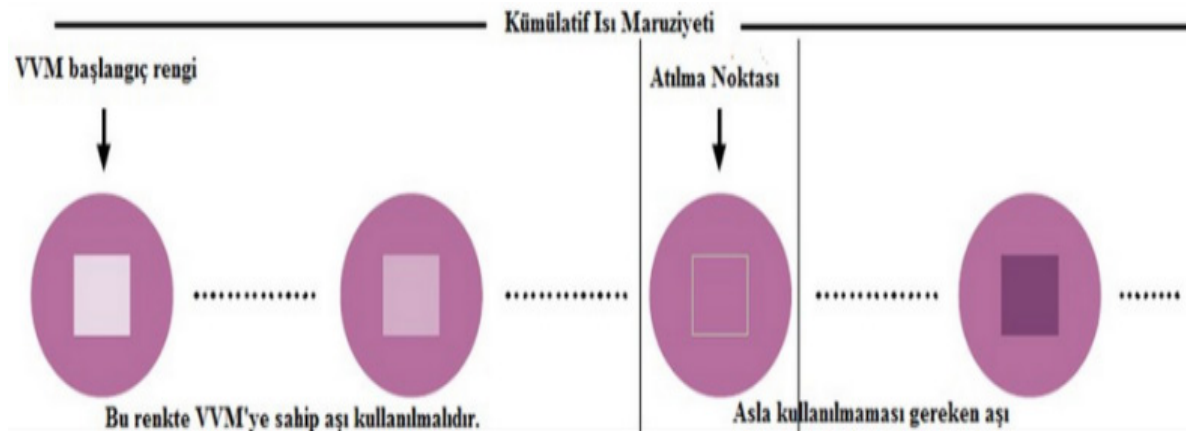
WHO, United Nations International Children's Emergency Fund (UNICEF) gibi kuruluşlar ve bazı ülkelerin sağlık bakanlıkları ısıya duyarlı aşıların izlenmesinde ilk olarak Vaccine Vial Monitors (VVM) göstergelerini kullanmışlardır. VVM, soğuk zincir boyunca aşılarla eşlik eden, aşının sıcaklığını takip eden, üretici tarafından aşının içinde bulunduğu flakon, ampul veya damlalığa yapıştırılmış kimyasal bir indikatör etiketidir. Aşı, soğuk zincir süresince hareket ettikçe, VVM tarafından kümülatif ısı maruziyeti aşamalı renk değişimi sağlanarak kaydedilir (Şekil 4). Eğer daire içindeki karenin rengi daire ile aynı renkte veya daha koyu ise aşı yüksek miktarda ısıya maruz kalmıştır, kullanılmamalı ve atılmalıdır. VVM'nin amacı ısıya maruz kalmış aşıların uygulanmamasını sağlamaktır. İlk olarak hangi aşı grubunun kullanılması gerektiğini tayin etmede yardımcı olur. Eğer VVM flakon üzerindeki etikete yapıştırılmışsa aşı flakonu bir kez açıldığında onu izleyen 28 günlük bağışıklama süresi boyunca, ürünün formülasyonu (sıvı veya lyofilize) göz ardı edilerek kullanılabilir. VVM'in etiket üzerinden başka bir yere örneğin kapak üzerine veya ampulün boynuna yapıştırıldığı aşılar bir kez açıldığında aşılama sonunda veya açıldıktan sonra altı saat içinde atılmalıdır (34). Aşı izlem monitörleri, donmaya maruziyeti ölçmezler. Eğer aşı donmaya karşı hassas ise ve donmadan şüpheleniliyorsa çalkalama

testine başvurulmalıdır.

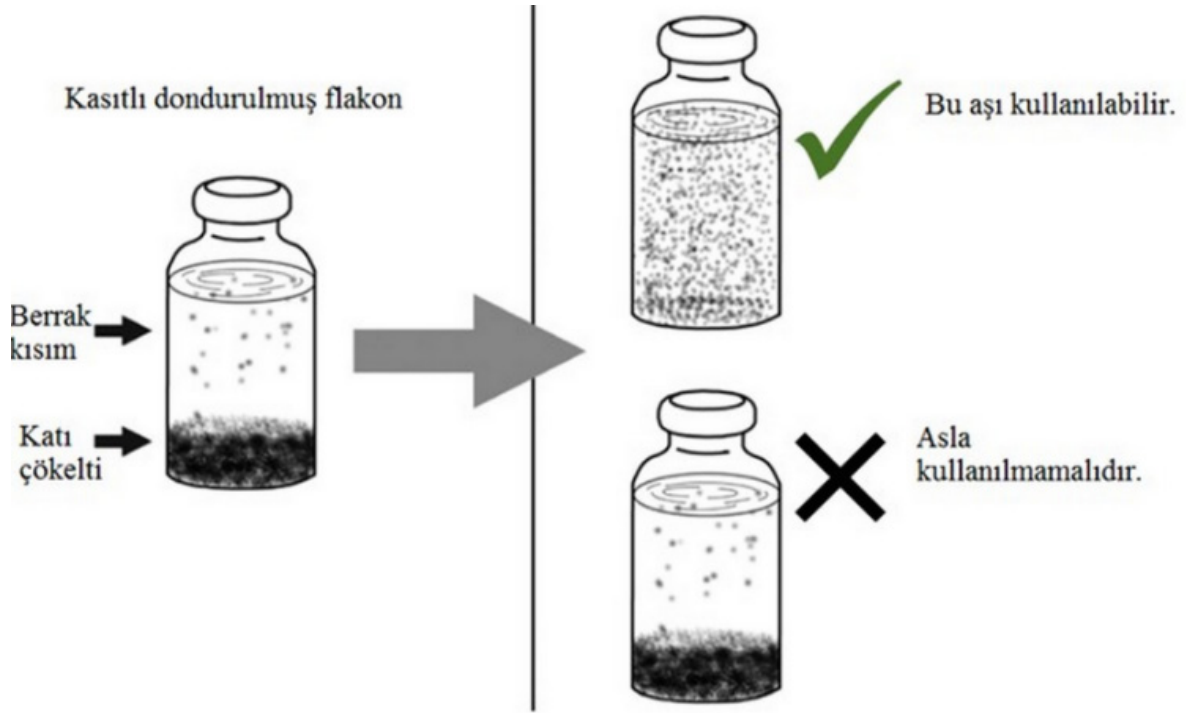
Çalkalama Testi

Çalkalama testi, 0°C'nin altındaki sıcaklıklara maruz kalan, donmaya karşı hassas aşıların hasara uğrayıp uğramadığını kontrol etmek için kullanılmaktadır. WHO tarafından belirlenen sadece tek bir çalkalama testi yöntemi kullanılabilir. Uluslararası taşımalarda çalkalama testi rastgele aşı örnekleri üzerinde yapılmalıdır. Fakat birden fazla seri taşıma ürünü varsa her gruptan bir örnek rastgele seçilmelidir.

Çalkalama testi için aynı üreticiye sahip, aynı tip ve grup numaralı ürünlerden bir aşı flakonu alınır ve "dondurulmuş" olarak işaretlenir. Flakon bir dondurucuda içerik tamamen katılaşıncaya kadar dondurulur. Daha sonra eritilir fakat asla ısıtılmaz. Donmuş olmasından şüphe edilen flakon "test" olarak işaretlenir. Bir elde iki flakon beraber tutulur. Her iki flakon da 10-15 saniye boyunca şiddetle çalkalanır. Düz bir yüzeye yan yana konulan her iki flakonda içeriklerin dibе çökmesi gözlemlenir (Şekil 5). Eğer test flakon çökmesi dondurulmuş flakondan daha yavaşsa aşı kullanılabilir, herhangi bir hasar görmemiştir. Eğer çökme süresi her iki flakonda da aynı ise veya test flakonunda dondurulmuş flakondan daha hızlı çökelti oluşuyor ise aşı zarar görmüştür ve asla kullanılmamalıdır (24, 31).



Şekil 4. VVM'de renk değişimi ve yorumlanması [33].



Şekil 5. Kasıtlı olarak dondurulmuş flakon ile donmasından şüphelenilen flakonun karşılaştırılması [32].

Eczacıların Soğuk Zincir Uygulamasındaki Yeri

İlaçların hazırlanması ve dağıtımında yetkili meslek mensubu olan eczacılar, eczane ve hastanelerde özel saklama koşulu gerektiren ve soğuk zincirde saklanan ilaçların depolanmasında görevlidir. Biyoteknolojik ürünlerin eczaneye girmesiyle eczacıların bu ürünlerin saklanması ve soğuk zincir uygulamaları konusunda bilgilendirilmesi, meslek içi eğitim alması önem kazanmıştır (35). Farmasötik ürünlerin kalitelerinin güvence altında olması için saklanmasından sorumlu olan üretim, dağıtım, bağımsız eczane ve hastane eczanesi personelinin nitelikli ve yeterli sayıda olması gerekmektedir. Tüm sorumlu personel, soğuk zincir ile ilgili iyi saklama uygulamaları, düzenleme, prosedür ve güvenlik eğitimini almalıdır. Sıcaklığa duyarlı biyolojik ürünlerin saklanması ve kullanılması ile ilgili kılavuzlara uyulmalı, saklama koşullarına bağlı gelişen emniyetsiz ürün kullanılarak insanların

sağlığı riske edilmemelidir. Çoğu biyolojik ürün, ürün etiketinde belirtildiği gibi güvenlik, saflık ve etkinliğinin korunması için özel saklama koşulları gerektirir. Bakteriyel aşılar, viral aşılar ve plazma ürünlerini de kapsayan bu tür biyolojik/biyoteknolojik ürünler soğutulmuş veya dondurulmuş saklamayı gerektirir. Düşük sıcaklıkta saklanması gereken ürünler kesinlikle dondurulmamalıdır. Kontrollü oda sıcaklığında saklanabilen biyolojik ürünler de mevcuttur. Kapalı bir buzdolabında veya dondurucuda saklanan ürünler elektrik kesintisi durumunda, buzdolabı veya dondurucunun sıcaklığı önemli ölçüde yükselmedikçe etkilerini koruyabilirler. Eczacı belirli bir ürünün etkinliği veya maruziyeti konusunda endişe ettiğinde üretici firmaya danışılabilir. Eczanede aylık ısı izlem çizelgesi ve eczane buzdolabı günlük ısı kontrol formu soğuk zincir sorumlusu olan eczacı tarafından düzenli olarak doldurulmalıdır (36).

İlgili Kılavuzlar ve Düzenlemeler

Soğuk zincire tabi ürünler için mevcut durumda tek bir standart, kılavuz, belge veya belirli bir bölgeye uyumlu soğuk zincir düzenlemesi yoktur. Bunun yerine üretim ve dağıtımları için birçok düzenleme, konferans, teknik raporlar ve öneriler mevcuttur (37). Soğuk zincir yönetimiyle ilgili WHO, FDA, Kanada Federal Sağlık Bakanlığı (Health Canada) ve Avrupa Birliği Komisyonu (EC)'nun kılavuzları bulunmaktadır. Bu kılavuzlardaki ana fikir tıbbi ürünlerin belirlenen saklama koşullarını taşıma süresince sağlaması, kontrollü saklama sıcaklığı gerektiren ürünlerin uygun, özel bir araçla taşınması ve sıcaklığın izlenerek kayıt altına alınması gerekliliğidir.

WHO tarafından farmasötik ürünlerin başlangıçtaki kalitesini korumak amacıyla dağıtımındaki her faaliyetin Good Storage Practices-İyi Saklama Uygulamaları (GSP) ve Good Distribution Practice-İyi Dağıtım Uygulamaları (GDP) prensiplerine göre gerçekleştirilmesi gerektiği belirtilmiştir. GSP'ye göre biyofarmasötik ürünlerin saklama alanları iyi saklama koşullarına göze tasarlanmalı ya da uyarlanmalıdır. Özellikle alanların temiz, kuru, yeterince aydınlatılmış ve kabul edilir sıcaklık aralığını korumuş olması gerekmektedir. Özel saklama koşulu gerektiren (sıcaklık ve nem gibi) durumlarda uygun şartlar sağlanmalı, kontrol edilmeli, izlenmeli ve kayıt altına alınmalıdır (33). Dünya Sağlık Örgütü'nün, QAS/04.068 numaralı GSP uygulamaları kapsamında, farmasötik ürünlerin dağıtımında görev alan tüm kişilere ve üreticilere yani ara ürün ve/veya bitmiş ürünlerin üreticileri, araçları, tedarikçileri, dağıtımçıları, toptancıları, nakliye şirketleri vb. için uygulanmaktadır. Taşıma süresince özel saklama koşullarının (örneğin sıcaklık ve bağıl nem) gerektiği ürünlerde kontrol, izleme ve kayıt altına alma sağlanmalıdır. Bu kılavuz farmasötik ürünün kalitesinin tüm dağıtım aşamalarında sağlanmasını amaçlamıştır (38).

FDA tarafından yayınlanan stabilite kılavuzu, olumsuz taşıma ve çevre koşullarının ürün kalitesinde

zararlı etkiler oluşturabildiğini işaret etmiştir (39). GDP'deki eksiklikler, araştırmacıların çalışmalarıyla saptanarak taşıma sırasındaki sıcaklık kontrolü ve izleminin önemi vurgulanmıştır (40).

Kanada Federal Sağlık Bakanlığı; tıbbi ürünlerin tedarik zincirindeki üretim, dağıtım, taşıma ve satışında görevli kişilerin, ilacın kullanıcıya ulaşımına kadar olan sorumluluklarını belirten bir kılavuz yayınlamıştır (41).

Avrupa Birliği GDP Kılavuzuna göre tıbbi ürünlerin dağıtımçıları tarafından yürütülen kalite sistemi, belirlenen saklama koşullarını taşıma süresince sağlamalı ve kontrollü saklama sıcaklığı gerektiren ürünler uygun, özel bir araçla taşınmalıdır (42).

USP standartları, İyi Saklama ve Taşıma Uygulamaları'nda <1079> belirtilmiştir (43). İlaçlar ve aşuların taşıma süresince sıcaklık ve nem değişimi görüldüğü, sıcaklık kayıt cihazlarının 60°C gibi yüksek sıcaklık değerleri kaydetmesi dolayısıyla ısıya maruziyetin belgelendiği, bu nedenle GSP ve GDP'nin önemi vurgulanmıştır (44).

ICH'ın diğer otoritelerle ortak yayınladığı Q1A(R2) (Yeni İlaç Hammaddeleri ve Ürünlerinin Stabilite Testleri) çalışmasına göre bir tıbbi ürünün saklama koşulları altında termal stabilitesi, neme hassasiyeti ve çözücü kaybı olasılığı değerlendirilmelidir (45). Saklama koşulları; depolama, taşıma ve sonraki kullanımı karşılamak için yeterli olacak şekilde seçilmelidir. Hızlandırılmış ve ara ürün saklama koşulunun, etiketteki saklama koşulu dışında kısa dönemli sıcaklık değişimlerinin (örneğin taşıma sırasında) ürüne etkisini değerlendirmek için kullanılabilirliği belirtilmiştir (12).

ICH, biyoteknolojik/biyolojik ürünlerin stabilite testleri için yayınladığı kılavuzda saklama koşullarını altı ana başlık altında incelemiştir (12). Bunlar sıcaklık, nem, hızlandırılmış ve stres koşulları, ışık, ambalaj/kapak etkileşimi ve liyofilize ürünlerin çözücü ile karıştırıldıktan sonraki stabilitesidir. Bu kılavuza göre;

- Biyoteknolojik/biyolojik bitmiş ürün için kesin

saklama sıcaklıkları belirlenmelidir. Gerçek zamanlı/ gerçek sıcaklıkta yapılan stabilite çalışmalarına bağlı olarak belirlenen saklama koşulları, önerilen saklama sıcaklığı ile sınırlandırılabilir.

-Biyoteknolojik/biyolojik ürünler genellikle neme karşı koruyucu kaplarda taşınırlar. Bu nedenle önerilen kapların neme karşı yeterli koruma sağladığı ispat edilmelidir.

-Son kullanma tarihi, gerçek zamanlı/gerçek sıcaklık verilerine dayanmalıdır.

Stres koşulları altında yapılan çalışmalar, ürüne zarar veren ve önerilen koşulların dışında yer alan hava koşullarının belirlenmesinde yararlıdır. Ürün stabilitesinde, hangi spesifik test parametresinin en iyi indikatör olduğunu değerlendirmede kullanılabilir. İlaç hammaddeleri ve ilaç ürünlerinin üzerinde, ekstrem koşullarda yapılan çalışmalar degradasyon yollarının ortaya konulmasına yardımcı olur.

Biyoteknolojik/biyolojik ürünler etkinliğini, saflığını ve kalitesini; ambalajlardaki, paketlerdeki ve/veya prospektüslerdeki talimatlarda belirtilen en uzun sürede sürdürmelidir. Bu tür etiketlemeler ulusal / bölgesel gerekliliklere uygun olmalıdır. Ürün kalitesindeki değişiklikler, biyoteknolojik/biyolojik ürün ile ambalaj/kapak arasındaki etkileşimlere bağlı olarak meydana gelebilir. Stabilite çalışmaları, dik konumdaki üründe olduğu gibi, ters çevrilmiş veya yatay pozisyondaki numuneleri de içermeli, ürün kalitesinde kapağın etkileri bulunmalıdır. Çok dozlu flakonlarda kullanılan kapağın, tekrarlanan batırma ve çekme durumuna dayanabilecek kapasitede olduğu gösterilmelidir. Liyofilize ürünlerin çözücü ile karıştırılıp sulandırıldıktan sonraki stabilitesi; ürünün ambalajı, paketi veya prospektüslerin üzerinde belirtilen en uzun saklama süresi ve koşullarında açıklanmalıdır (12).

Türkiye'de Soğuk Zincir Uygulamaları

T.C. Sağlık Bakanlığı'nın 2009 yılında yayımladığı Genişletilmiş Bağışıklama Programı (GBP) Genelgesine

göre, soğuk zincire tabi aşuların il ve ilçe düzeylerinde, sağlık ocakları/ aile hekimleri/ toplum sağlığı merkezlerine nakli ve bu merkezlerde saklanması belirli kurallar çerçevesinde yürütülmektedir. Genelgede; zamanında ve istenilen miktarda aşı temin edilemediğinde aşı uygulamalarında aksamalar olacağı, kullanılan aşular etkin değilse %100 aşılama hızlarına ulaşılsa bile bağışık bir toplum oluşturma hedefine ulaşamayacağı, bu nedenle soğuk zincirin GBP'nin en önemli bileşenlerinden biri olarak büyük önem taşıdığı vurgulanmıştır. Soğuk zincir uygulamasında sürekli ısı izlemlerinin yapılarak kayıt altına alınmasının önemli olduğu ve sürekli ısı kaydeden sistemlerin kullanılması yaygınlaştırılması gerektiği belirtilmiştir. Ayrıca, buzdolapları, aşı nakil kapları ve buz aküleri gibi uygun ekipmanların kullanımına ait kurallar ve sorumlu personelin görev ve sorumlulukları detaylı bir şekilde yer almaktadır (46).

SONUÇ

Çevre koşullarına hassas yapıdaki biyolojik/ biyoteknolojik ürünlerin imalatı sentetik geleneksel ilaçlara göre daha pahalı, zor ve karmaşık uygulamalar gerektirir. Ürün, birçok stabilizasyon işlemi sonrasında kullanıcılara etkin bir şekilde ulaştırılmaktadır. Bu ulaşım aşamasında ürünün üretimden stabil halde çıkması tek başına yeterli olmamaktadır. Isıya duyarlı olan etkin maddeyi bozunmaya uğramadan, kararlı bir yapıda formülasyon içerisinde tutmak için soğuk zincirle saklama, taşıma ve dağıtım gerekmektedir. Üretim yerinden ecza depolarına, depolardan sağlık merkezlerine ve eczanelere nakledilen biyofarmasötik ürünlerin stabilite kaybı genellikle taşıma evresinde ortaya çıkmaktadır. Soğuk zincirden sorumlu personelin bu konuda yeterince eğitilmiş olmaması, uygun sıcaklık takip cihazlarına göre takip edilmemesi, yanlış bilinen uygulamalar (dondurulan bazı aşı vb. biyolojik ürünün çözülünce tekrar aktif olabileceğinin sanılması) soğuk zincir kırılmasını kaçınılmaz hale getirmektedir.

Soğuk zincirden sorumlu kişilerin, diğer sağlık çalışanları ve ürünü kullanacak hastayı da saklama koşulları hakkında bilgilendirmesi gerekmektedir. Sağlık hizmetlerinde ilacın her aşamasında yetkin ve donanımlı olan eczacıların; eczane, hastane ve çalıştıkları diğer ortamlarda soğuk zincir uygulamaları ve işleyişinde daha aktif olmaları gerekmektedir.

Sonuç olarak; her dozaj formunun etken maddesinin, yardımcı maddesinin, üretim ve formülasyon özelliklerinin birbirinden farklı olması nedeniyle, üretici firmaların kendi geliştirdikleri ürünleri için yapmış oldukları stabilite testleri sonucu, kanıtlanarak belirlenmiş depolama koşulları ve son kullanma tarihleri ile ilgili bilgiler son derece

önemlidir. Soğuk zincire tabi ilaçların saklama koşulları ile ilgili özellikler ve son kullanma tarihi; üretici firma tarafından, ürünün formül geliştirme aşamasında; uluslararası kılavuzlara uygun olarak zorlayıcı, hızlandırılmış ve uzun süreli stabilite testleri ile incelenip, yapılan değerlendirmelerin sonuçları ürünün ambalajında belirtilmek zorundadır. Bunun yanı sıra, Eczacılar ve Eczaneler Hakkındaki güncel Yönetmeliğin 20/7. Maddesinde belirtildiği gibi özel saklama koşulu gerektiren veya soğuk zincire tâbi ilaçların saklama koşullarına uygun olarak eczaneye kabul edilmesi, saklanması ve aynı şartlara uygun olarak hastalara sunulması son derece önemli ve gereklidir.

KAYNAKLAR

1. 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. PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, 2005; 59: 1-12.
2. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of The Council of 6 November 2001 on the Community Code Relating to Medicinal Products for Human Use. http://ec.europa.eu/health//sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_cons2009/2001_83_cons2009_en.pdf Erişim tarihi: 01.07.2017.
3. Saka OM, Bozkır A. Eczacılıkta Yenilikler -2: Current and Future Approaches of Biomacromolecules: Formulation Design and Applications. Ankara University Faculty of Pharmacy Press No: 99, 2010; 117-42.
4. Bozkır A, Saka OM. Multiple Emulsions: Delivery System for Antigens. In: Aserin A, eds. Multiple Emulsion: Technology and Applications. New Jersey: John Wiley & sons Inc, 2008.
5. Saka OM, Bozkır A. Formulation and in vitro characterization of PEGylated chitosan and polyethylene imine polymers with thrombospondin-I gene bearing pDNA. J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 2012; 100(4): 984-92.
6. Bozkır A, Saka OM. Chitosan-DNA nanoparticles: effect on DNA integrity, bacterial transformation and transfection efficiency. J Drug Target, 2004; 12(5):281-8.
7. Özbilgin N, Saka OM, Bozkır A. Preparation and In vitro In vivo Evaluation of Mucosal Adjuvant In situ Forming Gels With Diphtheria Toxoid. Drug delivery, 2013; 21(2): 140-147.

8. Bozkır A, Hayta G. Preparation and Evaluation of Multiple Emulsions water-in-oil-in-water (w/o/w) as Delivery System for Influenza Virus Antigens. *J Drug Target*, 2004, 12(3): 157-64.
9. Bozkır A, Hayta G, Saka OM. Comparison of biodegradable nanoparticles and multiple emulsions (water-in-oil-in-water) containing influenza virus antigen on the in vivo immune response in rats. *Pharmazie*, 2004, 59(9):723-5.
10. Rader RA. (Re)defining biopharmaceutical. *Nature Biotechnology*, 2008; 26(7): 743-51.
11. Groves JM. *Pharmaceutical Technology*, second edition, Taylor & Francis Group, 2006.
12. ICH Q5C: Stability testing of Biotechnological/Biological products, Annex to the tripartite ICH guideline for stability of new drug substance and products, 1995. https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q5C/Step4/Q5C_Guideline.pdf Erişim tarihi: 01.07.2017.
13. Ratnaparkhi MP, Chaudhari SP, Pandya VA. Peptides and proteins in pharmaceuticals. *International Journal of Current Pharmaceutical Research*, 2011; 3(2): 1-9.
14. Mathias SF, Franks F, Hatley RHM. The stabilization of proteins by freeze-drying and by alternative methods. In: Hider RC, Barlow D, eds. *Polypeptide Protein Drugs: Preparation, Characterization and Formulation*. Chichester: Ellis Horwood, 1991.
15. PierceBiotechnology, Protein stability and storage, Technical Resource Inc, USA, 2005. <https://www.researchgate.net/file.PostFileLoader.html?id=567af49b5cd9e3c4138b4567&assetKey=AS%3A309905293021184%401450898587197> Erişim tarihi: 15.12.2017.
16. Nail SL, Jiang S, Chongprasert S, Knopp SA. Fundamentals of freeze drying. In: Nail SL and Akers MJ, eds. *Development and Manufacturing of Protein Pharmaceuticals*. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2002.
17. Banga AK. *Therapeutic peptides and proteins: formulation, processing, and delivery systems*. Third edition. New York: CRC press, 2015.
18. Walsh G. *Proteins: biochemistry and biotechnology*. Second edition. England: John Wiley & Sons Ltd, 2002.
19. Devrim B, Bozkır A, Canefe K. Preparation and evaluation of PLGA microparticles as carrier for the pulmonary delivery of rhIL-2:1. Effects of some formulation parameters on microparticle characteristics. *J Microencapsul*, 2011; 28(6): 582-94.
20. Spiers ID, Alpar HO, Eyles JE, Bozkır A, Williamson ED. Studies the Co-encapsulation, Release and Integrity of Two Subunit Antigens: rV on and rF1 from Yersinia Pestis. *J Pharm Pharmacol*, 1999; 51: 991-7.
21. Nguyen TH, Ward C. Stability characterization and formulation development of alteplase, a recombinant tissue plasminogen activator. In: Wang YJ, Pearlman R, eds. *Stability and Characterization of Protein and Peptide Drugs*. New York: Plenum Press, 1993.
22. Yoshioka S, Aso Y, Izutsu K, Terao T. Aggregates formed during storage of beta-galactosidase in solution and in the freeze-dried state. *Pharmaceutical Research*, 1993; 10(5): 687-91.
23. Izutsu, K, Yoshioka, S. Stabilization of protein pharmaceuticals in freeze-dried formulations. *Drug Stability*, 1995; 1: 11-21.

24. Pezzuto JM, Johnson ME, Manasse HR. Biotechnology and pharmacy. Dordrecht: Springer Science & Business Media, 1993.
25. Akers MJ. Special challenges in production of biopharmaceutical dosage forms. Bioprocess International, 2006; 4(11): 36-43.
26. WHO, Module 2: The vaccine cold chain, Immunization in practice, A practical guide for health staff, 2015. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/193412/1/9789241549097_eng.pdf Erişim tarihi: 01.07.2017.
27. Hibbs BF, Moro PL, Lewis P, Miller ER, Shimabukuro TT. Vaccination errors reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System, (VAERS) United States 2000-2013. Vaccine, 2015; 33(28): 3171-8.
28. WHO: Safe vaccine handling, cold chain and immunizations. Geneva, 1998. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/64776/1/WHO_EPI_LHIS_98.02.pdf Erişim tarihi: 01.07.2017.
29. Chittineni SP, Maheshwari SC, Mangamoori NL. Formulation and Evaluation of Aluminum Adjuvanted Combination Vaccine with Reduced Freeze Sensitivity. IOSR Journal of Pharmacy, 2014; 4(5): 54-60.
30. Braun LJ, Jezek J, Peterson S, Tyagi A, Perkins S, Sylvester D, Guy M, Lal M, Priddy S, Plzak H, Kristensen D, Chen D. Characterization of a thermostable hepatitis B vaccine formulation. Vaccine, 2009; 27(34): 4609-14.
31. Kurt AÖ. Mersin ilindeki sağlık ocaklarında soğuk zincir donanımı ve uygulamalarının değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2005.
32. Kale G. KATKI Pediatri Dergisi. Ankara: Alp Ofset Matbaacılık San.veTic. LTd.Şti, 2006.
33. WHO Technical Report Series: No. 908, Annex 9, 2003. http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/GuideGoodStoragePracticesTRS908Annex9.pdf Erişim tarihi: 01.07.2017.
34. WHO, Temperature Sensitivity of Vaccines, 2006. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/69387/1/WHO_IVB_06.10_eng.pdf Erişim tarihi: 01.07.2017.
35. Öner Bulut F. Biyoteknolojinin Tıpta ve Eczacılıktaki Uygulamaları. Meslek İçi Sürekli Eğitim Dergisi, 2002; 3-4: 42-52.
36. FDA: Biologic Product Security, 2015. <https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/ProductSecurity/ucm147243.htm> Erişim tarihi: 01.07.2017.
37. Bishara RH. Cold chain management-an essential component of the global pharmaceutical supply chain. American Pharmaceutical Review, 2006; 9(1): 105-9.
38. WHO Working document QAS/04.068/Rev.2: Good Distribution Practices (GDP) for Pharmaceutical Products, 2005. http://www.who.int/medicines/services/expertcommittees/pharmprep/QAS_068Rev2_GDPdraft.pdf Erişim tarihi: 01.07.2017.
39. FDA, Draft Guidance for Industry, Stability Testing of Drug Substances and Drug Products, 1998. <https://www.fda.gov/ohrms/dockets/98fr/980362gd.pdf> Erişim tarihi: 01.07.2017.

40. Lucas TI, Bishara RH, Seevers RH. A Stability Program for the Distribution of Drug Products. *Pharmaceutical Technology*, 2004; 68-73.
41. Health Canada: Guidelines for Temperature Control of Drug Products During Storage and Transportation (GUIDE-0069), 2005. https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt_formats/pdf/compli-conform/gmp-bpf/docs/GUI-0069-eng.pdf Erişim tarihi: 01.07.2017.
42. European Union: Guidelines on Good Distribution Practice of Medicinal Product for Human Use, (94/C63/03), 1994. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/2013_c343_01/2013_c343_01_en.pdf Erişim tarihi: 01.07.2017.
43. General Chapter [1079] Good Storage and Shipping Practices. In: U.S. Pharmacopoeia [USP 28] Supplement 2. Rockville, Md: United States Pharmacopoeial Convention Inc, 2004.
44. Okeke CC, Watkins JW, Williams W, Medwick T, Bailey LC, Grady LT: A Study of the Temperature and Humidity Variations in the Shipping and Distribution of Anthrax Vaccines. *Pharmacoepial Forum* 2000, 26(3): 865-882.
45. FDA, Draft Guidance for Industry, Stability Testing of New Drug Substances and Drug Products, 2003. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm073369.pdf> Erişim tarihi: 01.07.2017.
46. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü: Genişletilmiş Bağışıklama Programı Genelgesi, GENELGE 2009 / 17, 2009. <https://www.saglik.gov.tr/TR,11137/genisletilmis-bagisiklama-programi-genelgesi-2009.html> Erişim tarihi: 01.07.2017.