



ПАМЯТКА О ТЕХНОЛОГИЯХ ХОЛОДИЛЬНОЙ ЦЕПИ

ВАКЦИНЫ





Партнеры

О Программе ООН по окружающей среде

Программа ООН по окружающей среде (ЮНЕП) ведущее глобальное природоохранное агентство, формулирующее глобальную природоохранную повестку дня, содействует последовательному достижению природоохранной составляющей в устойчивом развитии в системе ООН, является авторитетным защитником мировой окружающей среды. ЮНЕП обеспечивает лидерство и партнерство в защите окружающей среды, поощряя и оповещая страны и народы, а также содействуя им в повышении качества жизни, не подвергая опасности будущие поколения.

ПОДРОБНЕЕ: www.unep.org/about-un-environment/why-does-unenvironment-matter



«ОзонЭкшн»

Программа ООН по окружающей среде

Юридический отдел

1 rue Miollis, Bâtiment VII, 75015 Paris - FRANCE

Tel: +33 1 4437 3031

www.unep.org/ozonaction

ozonaction@un.org

О Программе ООН по окружающей среде / «ОзонЭкшн»

Программа ООН по окружающей среде является исполнительным агентством Многостороннего фонда Монреальского протокола по веществам, разрушающим озоновый слой. «ОзонЭкшн» усиливает потенциал государств, особенно, местных контактных лиц или Национальных озоновых центров и промышленности в развивающихся странах при разработке и осуществлении политики, необходимой для исполнения Протокола и принятия обоснованных решений об альтернативных технологиях. Цель «ОзонЭкшн» - помочь этим странам в соблюдении договорных обязательств.

ПОДРОБНЕЕ: www.unep.org/ozonaction/



О Международном институте холода

Международный институт холода (IIR) – независимая межправительственная организация, единственная в мире, которая собирает научные и технические знания по каждой отрасли охлаждения. Основанный в 1908 году, IIR имеет всемирную сеть, состоящую из 59 стран-членов, более 300 экспертов в 10 комиссиях и более 950 частных и корпоративных членов. Институт распространяет знания об охлаждении с целью всеобщего повышения качества жизни, при сохранении окружающей среды и учитывая экономические императивы. IIR уверенно наращивает свои усилия, дабы стать глобальным агентством устойчивого охлаждения во всех применениях.

ПОДРОБНЕЕ: www.iifiir.org



Международный институт холода

177, boulevard Malesherbes,

75017 Paris – France

Tel. +33 1 42 27 32 35

www.iifiir.org

iif-iir@iifiir.org

Настоящую памятку составил Жеральд КАВАЛЬЕ (Президент научно-технического совета IIR и президент «Семафroid»). Рецензенты: Камилла ФЕРТЕЛЬ (Директор TECNEA, Канада), Фабиан де ПАОЛИ Генеральный директор по распространению технологий холодильной цепи, GSK), Эрик ДЕВИН (Генеральный уполномоченный AFF, Французская холодильная ассоциация), Исаак ГОБИНА (Ответственный за холодильные цепи для вакцин, ВОЗ), проф. Юнхо ХВАНГ (Председатель комиссии IIR по холодильному оборудованию), Айман ЭЛТАЛУНИ (ЮНЕП «ОзонЭкшн, координатор международного сотрудничества), Анна-Мария ФЕННЕР (ЮНЕП «ОзонЭкшн, информационный менеджер), Жан-Поль МАРЦИАЛ (Консультант ЮНЕП «ОзонЭкшн) и несколько экспертов из комиссий IIR.

Введение

С самого начала кампании по вакцинации от COVID-19 в конце 2020 года, мир осознал важность охлаждения и, в частности, холодильной цепи, необходимой для организации глобальной вакцинации против вируса SARS-COV-II. Применение очень низких температур для хранения первых вакцин повысило осведомленность общественности о важности холодильной цепи для сохранения вакцин и мобилизовало всех, кто причастен к терморегулируемой логистике.

Вакцины, появившиеся более двухсот лет тому назад в Соединенном Королевстве, долгое время хранятся при регулируемой температуре. В 1920 году профессор д'Арсонваль¹ предложил применение вакуумной сушки с замораживанием при -80°C на замену ящиков со льдом и антисептиков, широко используемых для перевозки и хранения вакцинной суспензии. Холодильная цепь для вакцин разрабатывается много лет, в частности, под эгидой Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)². До пандемии COVID-19, ежегодно вводилось более 4,7 млрд. доз вакцин, что представляло собой рынок стоимостью более 40 млрд. долларов США (2019). Ожидается, что к 2025³ стоимость этого рынка достигнет 80 млрд. долларов США. Кампания по вакцинации от COVID-19 привнесла революционные изменения в холодильную цепь для вакцин, объем которой вырос почти вдвое по сравнению с обычной⁴, но также по причине новых интервалов температур хранения и транспортировки, требующих нового оборудования, новых технических решений и организаций. На сегодняшний день во всем мире⁵ уже предварительно заказано более 7 млрд. доз вакцин от COVID-19 с температурой хранения от -90°C до $+8^{\circ}\text{C}$ ⁶.

В настоящей памятке дается обзор холодильной цепи для вакцин в целом и вакцин от COVID-19 в частности, а также требований и возникающих проблем. Во-первых, следует знать, как воздействуют температуры на эти вакцины, старые и новые, и требования к их хранению и транспортировке. Во-вторых, следует проанализировать терморегулируемую логистику вакцин в целом и вакцин от COVID-19, в частности, а также оборудование и решения, применяемые в их холодильной цепи. Наконец, если охлаждение жизненно важно для нашего здравоохранения и питания, оно должно быть устойчивым и, следовательно, необходимо проанализировать стоящие перед нами вызовы, чтобы холодильная цепь для вакцин, прерванная COVID-19, была устойчивой в краткосрочной, среднесрочной и долгосрочной перспективе.

¹A. d'Arsonval. *Hygiène et Médecine. Revue Générale du Froid. January 1920. p.22.*

²N. Kocher. *Le système PQS de l'OMS au service de la chaîne du froid des vaccins. Revue Générale du Froid. Hors-série. January 2021. p.84.*

³Alcimed. *L'évolution du marché mondial des vaccins : des technologies innovantes aux vaccins thérapeutiques. Les articles d'Alcim. 17 May 2017.*

⁴*L'économie du médicament. Quel est le poids de l'industrie du vaccin ? June 2012.*

⁵P. Verge, F. Maussion. *Covid : quel pays a acheté quel vaccin ? Les Echos. 15 December 2020.*

⁶Association Française du Froid (AFF). *Note de compréhension de certains phénomènes applicables à la maîtrise de la chaîne du froid des vaccins. Note d'information « Chaîne du froid du vaccin Covid-19 » n° 2021-003 rév.1.*

1) Воздействие температуры на вакцины

Вакцины, как и многие продукты здравоохранения, теплочувствительны. Несоблюдение максимальных или минимальных температур хранения приводит к последствиям разного характера и тяжести, что может вызвать немедленное либо прогрессирующее разрушение вакцины, ее активных ингредиентов или вспомогательных веществ. Каждая вакцина должна быть испытана на стабильность, и Всемирная организация здравоохранения выпустила памятку по этим испытаниям⁷.

Условия хранения вакцин устанавливаются в ходе стандартных испытаний на стабильность на основании тестирования, согласно методам Международного совета по гармонизации (ICH). Испытания на стабильность для биологических/биотехнологических препаратов ICH Q5_C позволяют оценить воздействие температур, превышающих максимально допустимые, на деградацию активных ингредиентов. Эти воздействия учитываются для определения срока годности, который выясняется в ходе испытаний на стабильность.

Данные испытаний на стабильность используются для составления паспорта стабильности по каждому препарату. Исследования стабильности показывают, что большинство вакцин выносят температуры выше допустимых максимальных температур во время определенных периодов, без изменения своих свойств. Выносливость, которая также называется «запасом стабильности» или «временным-температурным запасом» позволяет определить приемлемое «время вне холодильной цепи» или «время вне хранилища» в определенных температурных пределах. Только изготовитель вакцины владеет этой информацией и устанавливает приемлемое «время вне холодильной цепи» или «время вне хранилища», охватывающее все этапы от производства до приема препарата.

1.1 Воздействие температуры на традиционные вакцины

В состав большинства вакцин входят вакцинные антигены, усилитель иммунного ответа (адъювант) и стабилизатор. Они должны храниться и перевозиться при температуре $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ ($+2^{\circ}\text{C}/+8^{\circ}\text{C}$). Это распространяется на вакцины, изготовленные из инактивированных или ослабленных вирусов, например, от полиомиелита, коклюша, кори или гриппа, либо на вакцины с субчастицами вируса, инактивированными белками или токсинами, например, от столбняка, гепатита В или менингококкового менингита. Некоторые вакцины от COVID-19 принадлежат этой разновидности и должны храниться при этих температурах.

При температурах выше $+8^{\circ}\text{C}$ вредные воздействия тепла на вакцины накапливаются. Они зависят от продолжительности и амплитуды температурного отклонения и постепенно приводят к разрушению активного вещества. Это воздействие кумулятивное и лавинообразное.

Большинство вакцин, однако, способны продержаться несколько дней при комнатной температуре во время изготовления, распространения и инъекции, но чем выше температура, тем быстрее деградация.

⁷ WHO. Vaccine supply and quality; surveillance of adverse events following immunization. *Weekly Epidemiological Record*. Vol 71, 32. 9 August 1996.

Температурная чувствительность вакцин

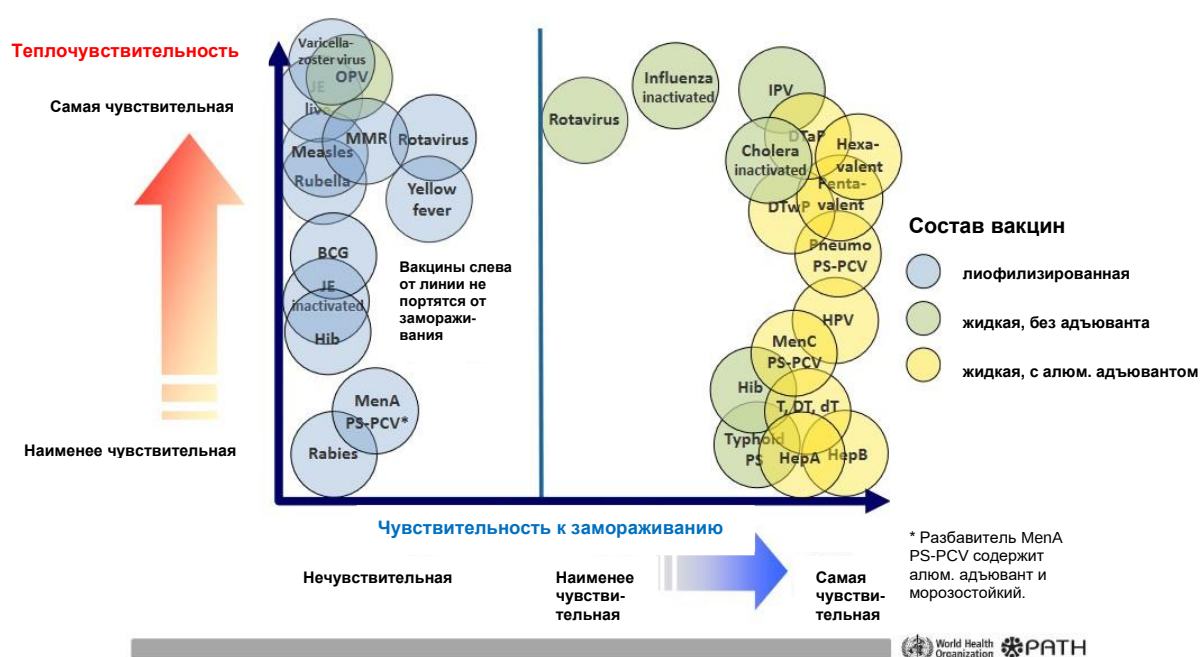


Рис. 1. Относительная температурная чувствительность вакцин © WHO PATH

При низких температурах вредное воздействие охлаждения в основном сводится к риску замораживания. Для вакцин, чувствительных к морозу (см. график выше), разовое воздействие минусовой температуры обычно достаточно для случайного замораживания и потери эффективности доз вакцины. Прочие физические явления также возможны, например, осаждение компонентов вакцины во время размораживания (например, адъюванта или стабилизатора). Замораживание может ослабить стекло первичного контейнера, что может привести к его разрушению.

И если до сегодняшнего дня вакцины надлежало охлаждать, но ни в коем случае не замораживать, не прислонять к стенкам холодильника или морозильника, как часто пишется в листовках и памятках с характеристиками препаратов, утвержденных властями, то вызывает удивление то обстоятельство, что некоторые вакцины от COVID-19 нужно хранить при минусовых или ультра-минусовых температурах.

1.2 Хранение вакцин при очень низких температурах

Недавно появились вакцины, которые надлежит хранить при очень низких температурах. Это в частности относится к вакцинам на основе вирусного вектора, например, к вакцинам от лихорадки Эбола, которые появятся в продаже в 2019 году, и к вакцинам,

полученным методами генетики, на основе нуклеиновых кислот, с фрагментами ДНК и РНК вируса. Хотя испытания проводятся до сих пор, до COVID-19, ни одна из этих вакцин не прошла полный процесс утверждения для применения на людях.

Быстрое развитие этих вакцин оставило мало времени на оптимизацию формул и оценку стабильности. Так как компоненты этих новых вакцин очень хрупкие и менее стабильные, требуются новые температуры хранения и транспортировки, в частности, в двух интервалах: $-75^{\circ}\text{C} \pm 15^{\circ}\text{C}$, что составляет $-90^{\circ}\text{C}/-60^{\circ}\text{C}$ и $-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$, что составляет $-25^{\circ}\text{C}/-15^{\circ}\text{C}$.

Общая характеристика лекарственного препарата (ОХЛП) для mRNA вакцин мРНК против COVID-19, имеющаяся на сегодняшний день, например, указывает срок годности 6 месяцев при температуре от -90°C до -60°C для вакцины Comirnaty производства BioNtech Pfizer и 7 месяцев при температуре от -25°C до -15°C для вакцины Moderna.

Хотя некоторые продукты для здравоохранения уже хранились при этих температурах, например, лабильные компоненты крови, при -20°C или замороженная плазма при -70°C , эти температуры редко использовались для хранения вакцин, что вызывает необходимость адаптации логистических цепочек к хранению, транспортировке и распространению.

1.3 Температуры хранения вакцин от лаборатории до пациента

Доза вакцины содержит несколько миллилитров жидкости и даже флакон на 5 или 6 доз вакцины имеет очень малый объем и, следовательно, небольшую тепловую инерцию. Любое воздействие на контейнер температуры свыше максимально переносимой температуры очень быстро приведет к значительному и внезапному повышению температуры самой вакцины.

Следовательно, обращение с вакцинами для распределения флаконов должно быть очень быстрым. Например, у замороженных вакцин, хранящихся при минусовых температурах, переносимость меньше 3

минут. Любой флакон, подверженный комнатной температуре более 3 минут, считается размороженным и не может быть повторно заморожен. Флакон должен быть использован в следующих условиях.

Коробка, содержащая 195 флаконов по 5 доз вакцины в каждом, которая хранилась при -75°C при $+2/+8^{\circ}\text{C}$ будет размораживаться 3 часа. Затем вакцины могут храниться при $+2^{\circ}\text{C}$ до $+8^{\circ}\text{C}$, как обычные вакцины, но ограниченное время (несколько дней)⁸.

⁸AFF. Note de compréhension de certains phénomènes applicables à la maîtrise de la chaîne du froid des vaccins. Note d'information « Chaîne du froid du vaccin Covid-19 » n° 2021-003. p. 4.

2) Вакцинная холодильная цепь: средства и организация

От фармакологической лаборатории до пациента вакцинная холодильная цепь против COVID-19 связывает множество разных участников.

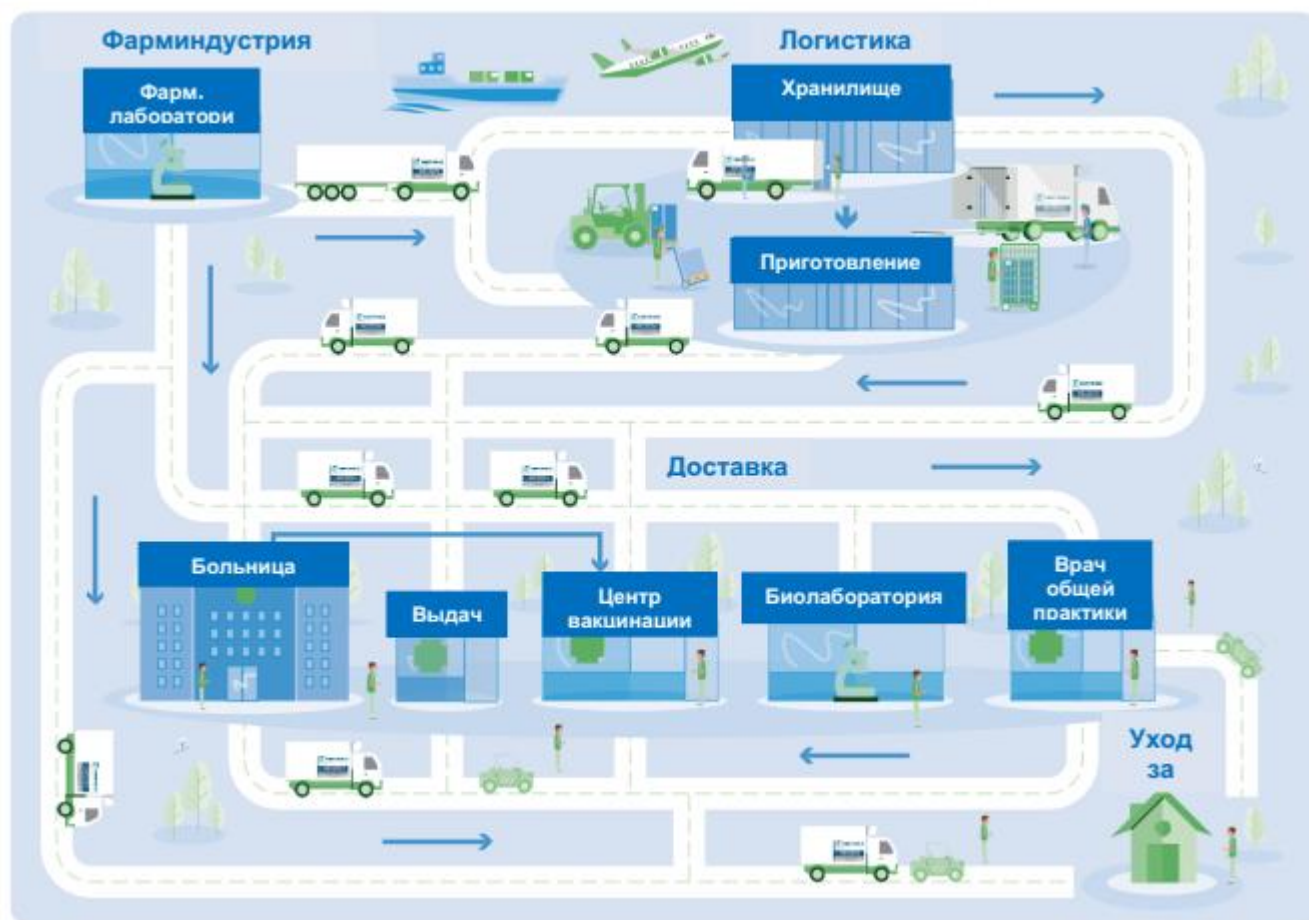


Рис. 2. Цепочка снабжения товаров для здравоохранения ©Tecnea-Cemafrroid

2.1 Заинтересованные стороны в вакцинной холодильной цепи

Фармацевтические компании

Первые действующие лица в вакцинной холодильной цепи – это фармацевтические компании – производители вакцин. На этапе разработки вакцины, когда определяется формула вакцины, изготовители выполняют исследования на стабильность для определения приемлемых отклонений температуры и температуры хранения вакцины от производства до инъекции. Эти сведения содержатся в нормативной документации вакцины, в регистрационном удостоверении лекарственного средства, и на упаковке, и в инструкции пользователя. Фармацевтическая лаборатория обеспечит отслеживаемость вакцин по всей холодильной цепи до инъекции. Лаборатория решит, что предпринять, если температура препарата вышла за пределы допустимого интервала.

Как только вакцина изготовлена, ее хранят при регулируемой температуре. До поступления в продажу вакцины хранят на специальных складах, которыми управляет сама лаборатория. Партии вакцин, подлежащих распределению отпускаются отдельными партиями после подтверждения пригодности квалифицированным персоналом, представляющим лабораторию.

На партии вакцины, выпущенной на рынок, ответственное лицо (ОЛ) гарантирует, что безопасность, качество и эффективность вакцины поддерживаются во время продажи и распределения, в соответствии с региональными или национальными директивами. Пример: Руководство ЕС по надлежащему распределению (EU GDP2013/C343/01).

Дистрибуционная сеть вакцин может быть сложной. Некоторые вакцины напрямую доставляются лабораторией в больничную аптеку или в центры вакцинации во время общественных кампаний по вакцинации. Так, например, во многих странах, в случае вакцины от COVID-19, особенно, вакцины мРНК, хранят при -75°C или -20°C . Но в случае потока обычных вакцин, фармацевтическая распределительная сеть также снабжает больничные аптеки, розничные аптеки и все учреждения здравоохранения, уполномоченные выдавать вакцины. Хотя холодильная цепь на $+5^{\circ}\text{C}$ хорошо разработана в фармацевтических распределительных сетях, в случае холодильных цепей

на -20°C или -70°C , необходимых для вакцины мРНК на основе вирусного вектора, это не так.

Центры вакцинации

Многие страны развернули центры вакцинации, предназначенные для вакцинации от COVID-19. Эти центры могут вакцинировать до нескольких тысяч пациентов в день, как, например, центр в Сен-Квентин-ан-Ивелине, Франция, где выполнено более 150.000 вакцинаций, при рекордном показателе более 3200 вакцинаций в день⁹. Эти центры имеют собственные холодильные цепи для вакцины и специализированные бригады численностью несколько сотен человек.



Рис. 3. Центр вакцинации от COVID-19 в Сен-Квентин-ан-Ивелине ©Cemafruid

Больницы и розничные аптеки

Выдача вакцины, предназначенной врачам, фармацевтам, медсестрам или напрямую пациентам, также производится аптеками медицинских учреждений или розничными аптеками. Эти аптеки имеют дело с температурочувствительными препаратами и должны быть оборудованы для хранения вакцины при надлежащей температуре.



Рис. 4. Шкаф для хранения вакцин при -75°C в больнице и приборная доска ©Cemafruid



Рис. 5. Подготовка шприцев с вакциной от COVID-19 © Cemafruid

Пациенты

Хотя большинство вакцин в мире инъектируются в вакцинационных центрах профессионалами, пациент может приобрести вакцину в аптеке, а аптекарь, медсестра или его врач сделает ему инъекцию.

Пациент становится звеном в вакцинной холодильной цепи и должен знать о надлежащей практике транспортировки и хранения вакцины. Пациент остается слабым звеном в холодильной цепи.

⁹G. Cavalier, I. Zaid, C. Fertel. *La chaîne du froid des vaccins contre la Covid-19 en centre de vaccination. Revue générale du froid & du conditionnement d'air. June 2021. N° 1179. pp. 33-36.*

Действенное управление вакциной

В 2010 году ВОЗ и ЮНИСЕФ выступили с инициативой эффективного управления вакцинами (ЭУВ) в помощь странам при оценке результативности работы систем снабжения вакцинами по сравнению с международными стандартами передовой практики¹⁰. В 2015 году был разработан инструмент оценки ЭУВ для девяти ключевых стандартов передовой практики в управлении вакцинами (см. диаграмму) с использованием четырехшаговой стратегии:



Рис. 6. Четыре шага к всеобъемлющему ЭУВ ©WHO, UNICEF

Инициатива ЭУВ помогает странам восполнять пробелы, выявленные при оценке управления вакцинами, и вырабатывать планы усовершенствования ЭУВ. Посредством всеобъемлющей ЭУВ, непрерывного цикла усовершенствования, оптимизации и обновления ЭУВ, системы снабжения будут:

- рассчитаны на максимальную эффективность, производительность, гибкость и оперативность, дабы удовлетворять текущим и будущим потребностям программ иммунизации;
- достаточно жизнестойкими для непрерывной адаптации и соответствия рекомендованной практике, и минимальным стандартам ВОЗ/ЮНИСЕФ;
- способными принимать системные и технологические рентабельные решения, способствующие охвату и качеству иммунизации;
- эксплуатируемые квалифицированными кадрами, управляющими системой снабжения с применением технико-экономических показателей;
- адекватно финансируемые посредством мобилизации наличных ресурсов для усиления систем здравоохранения.

¹⁰ВОЗ/ЮНИСЕФ. Достижение целевых показателей иммунизации посредством всеобъемлющего ЭУВ. Совместное заявление. Март 2016. WHO/IVB/16.09.

2.2 Оборудование вакцинной холодильной цепи

Холодильные камеры и хранилища

Холодильная цепь для вакцин обычно начинается в холодильных камерах или хранилищах для вакцин. До недавней разработки вакцин, хранящихся при -70°C или -20°C , холодильные камеры были рассчитаны на $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$. Традиционно спроектированные холодильные камеры охлаждались парокомпрессионными холодильными установками. Температурные требования к медицинским препаратам предполагают более высокую степень единообразия и температурной стабильности, чем, например, обычно требуется в пищевых холодильных цепях. Хранилища термочувствительных медицинских препаратов четко обозначены и разграничены, циркуляция воздуха, мониторинг и регистрирование температур непрерывны. Исполнение обеспечивается первоначальным и регулярным квалификационным процессом.

Изотермическая или охлаждаемая упаковка

Изотермическая или охлаждаемая упаковка обычно применяется для перевозки вакцин, как для местного распределения, так и на большое расстояние, особенно, по воздуху. Полезный объем упаковки варьирует от нескольких литров до более 1 кубометра. Главное

свойство транспортного контейнера для вакцины – это добротная изоляция. В упаковке обычно используются изоляционный пенопласт, изготовленный из полиуретана или экструзионного полистирола благодаря их изоляционным свойствам. На короткие расстояния и для пакетов также используется полиэтилен. Хотя можно использовать и другую изоляцию, недавно появились изоляции с высоким термическим сопротивлением, например, вакуумные изоляционные панели (ВИП)¹¹ или аэрогели, заделанные в изоляционные матрицы.



Рис. 7. Изолированная упаковка, прошедшая сертификацию фармацевтического качества ВОЗ. E004/005 ©WHO

Изотермическая и охлаждаемая упаковка используется на периоды от нескольких минут для введения вакцин в больницах до нескольких дней при перевозке на большие расстояния. Потеря холода через стенки должна компенсироваться источником холода. В охлаждающей упаковке обычно используются эвтектические аккумуляционные плиты, заполненные раствором с точкой плавления, близкой к целевой температуре препаратов. Обычно используется вода с добавлением солей или без них, либо гелеобразующее вещество, но также применяются парафины с температурой плавления выше 0°C. Эти пассивные охлаждающие растворы требуют, чтобы габариты упаковки приспособлялись к каждому типу применения, учитывая внешние температуры по пути следования. Для более низких температур, также используется сухой лед. Это позволяет достичь температуры до -78,5°C.



Рис. 8. Сертифицированный холодильный мешок «Certicold pharma» ©Cemafrroid

Транспортное оборудование с регулируемой температурой

Хотя некоторые возражают против перевозки в охлажденной упаковке и в авторефрижераторах либо в контейнерах с активным регулированием температур, они полностью взаимодополняют друг друга. Действительно, авторефрижератор поддерживает упаковку в регулируемой среде, снижая риск температурных отклонений благодаря ограниченному регулированию времени пассивного охлаждения упаковки. С другой стороны, пассивная упаковка предотвращает температурные отклонения на стыках во время погрузки и разгрузки грузовика, подверженного внешним температурам. Фургоны, грузовики, полуприцепы, сменные кузова, морские и воздушные контейнеры являются важными элементами холодильной цепи. Состоящие из изотермальных стенок, обычно, изготовленных из многослойных полиуретановых панелей, изотермальные ячейки оборудованы источником холода. На рынке преобладают парокомпрессионные холодильные установки с вентилированным испарительным агрегатом, но также с эвтектическими плитами, и в смешанной компоновке. Они почти исключительно работают на гидрофторуглеродах (ГФУ) с высоким потенциалом глобального потепления (ПГП) в качестве хладагента. Специальное транспортное оборудование с терморегуляцией было разработано производителями для удовлетворения требований к единообразию и температурной стабильности. Непрерывная вентиляция, например, но и разметка погрузочных площадок обязательны для такого оборудования.



Рис. 9. Транспортные средства с регулированием температуры ©Cemafrroid

¹¹А. Касими, Г. Лабранк. «Вакуумные изоляционные панели (ВИП) в изолированной упаковке». 21 August 2011.

Холодильные шкафы и холодильники

В конце цепочки, в больнице, в центре вакцинации или аптеке, перед выдачей вакцина должна складироваться в специальных холодильниках или холодильных шкафах. Больницы оснащены многочисленными холодильными шкафами для хранения различных медицинских препаратов, в том числе, вакцин.

Необходимо использовать специализированное оборудование, специально спроектированное для хранения вакцин. Это оборудование должно содержать вакцины в стабильной и единообразной среде, которая нечувствительна к частым вскрытиям, необходимым для выдачи вакцин. В пунктах вакцинации не всегда имеется электроснабжение либо оно непостоянно. Для решения этой проблемы разработаны солнечные или газовые холодильники.

С появлением вакцин, хранящихся при -75°C или -20°C , пришлось адаптировать или разрабатывать специальное оборудование. Обычно в оборудовании применяются парокомпрессионные холодильники, но в них зачастую используются жидкости с высоким ПГП и их холодильный коэффициент резко падает при температуре ниже -50°C . Углеводороды (УВ) появились в этом оборудовании в качестве альтернативы гидрофторуглеродам (ГФУ), хотя есть проблемы с их безопасностью.

Температурная метрология

Эффективная холодильная цепь не может обойтись без отслеживания температур. Термометры, индикаторы, интеграторы и температурные самописцы предохраняют холодильную цепь для вакцин, как и для любых других термочувствительных или скоропортящихся продуктов.

Термометр позволяет одноразовый замер температур, но измерение температур вакцины затруднительно, особенно на стыках, где возможно значительно и быстрое колебание внешних температур. Для продуктов с низкой тепловой инерцией как, например, вакцины, измерение температуры внешней среды и ее стабильности посредством температурных самописцев – лучшее решение. Это позволяет знать и проверять эволюцию температур на всем протяжении цепочки, либо в ретроспективе, либо в реальном времени. Применение температурных интеграторов или индикаторов также распространено в логистике вакцин. Это позволяет подать сигнал тревоги и отследить его, что является важной составляющей в регистрации температур. Их низкая стоимость делает возможным отслеживание температур в непосредственной близости к вакцинам, на вторичной упаковке, и ограничивать регистрацию температур транспортом или хранилищем.



Рис. 10 а) Холодильный шкаф для вакцин в больнице и б) его приборная доска ©Cemafröid



Рис. 11. Тестирование холодильников для вакцин по программе контроля качества ВОЗ ©Cemafröid

2.3 Надлежащая практика для вакцинной холодильной цепи

Даже лучшее оборудование в мире дает сбой, если оно используется неправильно. Распространение и применение надлежащей практики играет решающую роль.

Аттестация оборудования

Надлежащая практика начинается с аттестации оборудования, от аттестации проекта (DQ) до аттестации эксплуатационных характеристик (PQ) и квалификации технического обслуживания (MQ), включая аттестацию монтажа (IQ) и квалификацию функционирования (OQ). Они обеспечивают надлежащее функционирование оборудования и соответствие фармакологическим требованиям от стадии проектирования до применения в реальных условиях.

Для вакцинной холодильной цепи Всемирная организация здравоохранения уже сорок лет как внедрила программу контроля качества (QSP) для аттестации оборудования в холодильной цепи для медицинской продукции, от упаковки до охлаждения, включая полуприцепы и температурные самописцы. Сертификация оборудования, типа или продукта делают возможным соответствие большинству требований¹².

Надлежащая эксплуатация и обучение операторов

Использование оборудования в холодильной цепи требует знания правил. Операторы должны оберегать зону загрузки в оборудование соблюдать максимальную длительность и количество открывания-закрывания дверей. Оборудование в холодильной цепи для вакцин, разумеется, не должно использоваться для хранения других продуктов, например, еды и напитков персонала. Температуры должны проверяться регулярно. Техобслуживание оборудования также способствует его производительности. И профессионалы здравоохранения должны быть знакомы с азами и основами.

Эта информация должна широко распространяться среди операторов вакцинной холодильной цепи. Обучение профессионалов жизненно важно: логисты, перевозчики, стокисты, провизоры и их команды должны быть знакомы с передовой практикой холодильной цепи для медицинских препаратов, особенно, вакцин. С этой целью были разработаны инструкции, например, "Практическое руководство по холодильной цепи для медицинских препаратов"¹³,

публикация IIR, AFF и SFSTP, 2008 год, на французском языке, и в 2010 году на английском языке, а также инструкции ВОЗ по отслеживанию температур¹⁴ или по развертыванию холодильной цепи. Эти руководства дополняются национальными инициативами в виде информационных листов или рекомендаций.

Осведомленность пациентов

Пациент – последнее и всегда слабое звено в цепи. При выдаче вакцин, пациенты должны знать о перевозке и хранении вакцины в их холодильниках перед инъекцией. В этих условиях советы провизора при выдаче очень важны.



Рис.12. Метрологическая проверка температурного самописца внешним зондом ©Cemafrid

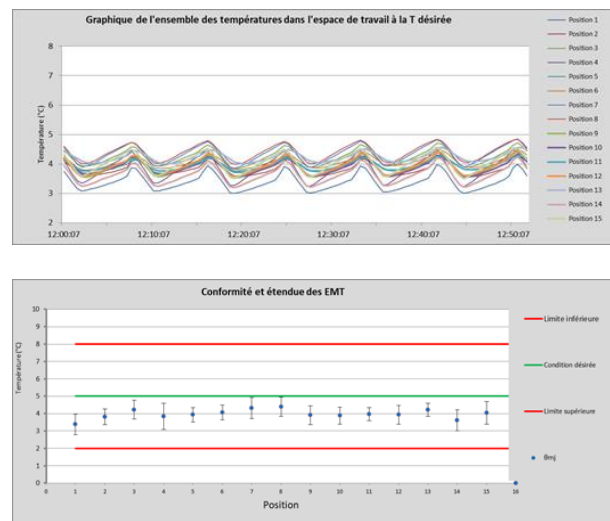


Рис. 13. Аттестация хранилищ для вакцин от +2°C и +8°C ©Cemafrid

¹²A. Demouy, G. Thomas, I. Zaid. Un système européen de certification des engins de transport des PST. *Revue Générale du Froid*. N°1169. May-June 2018. pp33-36.

¹³AFF, SFSTP. *Practical guidelines : холодильн цеп for medicines*. 2009. Fiche 2010-0339.

¹⁴ВОЗ. «Как проводить мониторинг температур в вакцинной цепочке снабжения». July 2015. WHO/TVB/15.

3) Проблемы вакцинной холодильной цепи

3.1 Проблема непрерывности и вездесущности

И в XXI веке своевременная доставка вакцин для needed for human or animal вакцинации людей и животных в любое время и место остается проблематичной. Глобальная вакцинация от COVID-19, требующая усиления холодильной цепи для множества вакцин или перспективных вакцин усугубляет эти трудности. Вакцинация миллионов людей в хорошо оборудованных зонах - дело не простое, и сущая головная боль - в зонах, где холодильная цепь и инфраструктура почти отсутствуют.

Проблема температурной стабильности вакцин

Имеется настоятельная необходимость разрабатывать вакцины как можно скорее и делать их доступными для спасения жизней. Время на разработку профилей стабильности, соответствующих мощностям распределительной системы, зачастую строго ограничено, что приводит к шаткости распределительной цепи, тем самым ставя под угрозу срыва доставку вакцин пациентам. Анализы стабильности должны проводиться с учетом риска температурных отклонений во время производства, распределения и приема вакцин. Например, ВОЗ установила критерии “терморегулируемой цепи” или ТЦ, что является новаторским подходом к управлению вакцинами, который позволяет хранить вакцины при температурах, отличающихся от интервалов от +2°C до +8°C, обычно применяемых в холодильной цепи, на короткий период, в условиях контроля и мониторинга, и в зависимости от стабильности антигена. ТЦ обычно предполагает единичный отпуск вакцины при температурах окружающей среды не выше +40°C на определенное количество дней, непосредственно перед введением.

Проблема непрерывности холодильной цепи

Непрерывность вакцинной холодильной цепи никогда нельзя считать что-то само собой разумеющимся, как видно из происшествия в декабре 2020 года¹⁵, в результате которого были уничтожены тысячи доз вакцины от COVID-19 из-за сбоя в холодильной цепи. Аналогичным образом сбой в холодильной цепи в 2019 году привел к ревакцинации нескольких тысяч человек. По оценкам ВОЗ значительное количество вакцин, введенных каждый год, подвержено температурным отклонениям между лабораторией и пациентом¹⁶. Действенность кампаний по вакцинации зависит от непрерывности холодильной цепи, отслеживания и усиленного управления рисками.

¹⁵А. Шуэтце, М. Нинабер. «Вакцинация в Германии омрачена сбоями». Рейтер. 28 декабря 2020.

¹⁶ВОЗ. «Поставка вакцин и качество; исследование побочных эффектов после иммунизации». Weekly Epidemiological Record. Vol 71, 32. 9 August 1996.

Проблемы отслеживания и надежности

Успех вакцинации зависит, конечно, от организации логистики, но и от одобрения и доверия населения во многих частях света. Последнее зависит от веры в препарат и его эффективность, но и от системы вакцинации и от холодильной цепи. Действительно, если до сих пор пациенты не всегда информировались, то теперь они осведомлены о важной роли охлаждения в сохранении вакцин. Эта уверенность в вакцинной холодильной цепи опирается на способность профессионалов продемонстрировать ее эффективность посредством безупречного отслеживания. Измерение и регистрация температур в холодильной цепи и, прежде всего, их связь с препаратами важнее всего. Доказать что 7 млрд. доз вакцины надежно сохранены за несколько недель – серьезная проблема с точки зрения измерения, регистрации и управления данными. Проблема отслеживания также предполагает оцифровку отслеживания температур и модернизацию измерительной составляющей.

Проблема компетентности

Развертывание холодильной цепи требует, чтобы персонал во всех регионах мира был компетентен и обучен. Переподготовка техников-холодильщиков по проблемам здравоохранения так же важна, как обучение медиков вопросам охлаждения и непрерывной холодильной цепи от лаборатории до пациента. Это означает, что по всему миру должны быть обучены десятки тысяч человек.

Проблема функционирования оборудования и действенности технических решений

Медработники стоят перед проблемой функционирования оборудования холодильной цепи и действенности технических решений. Они не являются профессионалами в области холодильной цепи и не ставят себе такой цели, но должны доверять техническим решениям и оборудованию, которое эксплуатируют. Для этого требуется, чтобы оборудование аттестовала третья сторона, от проектирования до техобслуживания, включая монтаж и эксплуатацию, а также нужна сертификация оборудования и технических решений. Важно разработать всемирно признанные этикетки и маркировки, созданные различными участниками холодильной цепи¹⁷.

3.2 Проблема окружающей среды

Хотя первостепенной задачей является сохранение вакцинной холодильной цепи, экологическая, энергетическая и экономическая эффективность последней должны быть оптимальными. Участники холодильной цепи должны постоянно добиваться ее максимальной эффективности. Вакцинная холодильная цепь, сокращая отходы вакцин и спасая миллионы жизней каждый год, очевидно приносит выгоду окружающей среде, но ее энергопотребление и прямой вклад в парниковый эффект посредством выбросов хладагентов с высоким ПГП наносят ущерб окружающей среде. Экологический баланс вакцинной холодильной цепи может и должен быть устойчивым.

Проблема энергии

Энергопотребление в вакцинной холодильной цепи не всегда оптимально. Оно может быть сокращено посредством правильного определения мощности источников холода в контейнерах, охлаждения источников холода до надлежащей температуры и соответствующих объемов сухого льда.

Энергосберегающие вакцинные холодильные цепи также требуют оптимизированной эксплуатации холодильных систем, включая холодильные камеры, авторефрижераторы, раздаточные шкафы и т.д.

Это особенно относится к климатическим камерам для вакцин от COVID-19 на -20°C и -80°C . Их непосредственный монтаж в рабочем помещении с температурой окружающей среды около $+20^{\circ}\text{C}$ значительно повышает энергопотребление. Предпочтительна установка воздушных шлюзов, ограничивающих колебание температуры во время открытия-закрытия дверей. Применение морозильного короба с верхней крышкой для минусовых температур было бы также выгодно во избежание потерь холода при открывании-закрывании.

Для температур ниже -50°C , следует изучить подбор эффективных холодильных систем, например, воздушных холодильных установок¹⁸, которые примечательны выходом энергии и использованием воздуха в качестве хладагента.

Поддержание энергоэффективности также требует надлежащего техобслуживания установок с точки зрения изоляции, холодопроизводительности и распределения. Без техобслуживания производительность падает очень быстро.

¹⁷ Ж. Кавалье. «Сертификация холодильной цепи». Proceedings of the 25th IIR ICR : Montréal, Canada, 24-30 Aug. 2019. 24 Aug. 2019.

¹⁸ Дж. Бун, А. Мачида. «Разработка воздушной холодильной системы "Pascal Air"». Proceedings of the 23rd IIR ICR : Prague, Czech Republic, 21-26 August 2011. 21 August 2011.

Проблема хладагентов

Терморегулируемая логистика все еще остается самым лишенным внимания звеном холодильной цепи с точки зрения хладагентов, особенно, в сфере транспорта и сверхнизких температур. Применение жидкостей с очень высоким ПГП ниже -50°C остается проблемой для профессиональных техников-холодильщиков, как и замена ГФУ с высоким ПГП, в основном, R404A и R452A, в транспортных холодильных установках¹⁹. Замена R23 на углеводороды для температур ниже -50°C – интересная альтернатива, но она не должна оттеснять на второй план энергоэффективность и безопасность.

При соблюдении природоохранных регламентов по фторированным жидкостям и, в частности, по хладагентам, регулируемым Кигалийской поправкой к Монреальскому протоколу специалистам в области вакцинной холодильной цепи следует искать альтернативы на замену ГФУ с высоким ПГП. Естественные жидкости (CO_2), углеводороды (HC), но также воздух являются подходящими кандидатами. В таблице ниже показано воздействие на окружающую среду и уровень опасности различных хладагентов, применяемых в настоящее время, и их заменителей.

Рис. 14. Основные жидкости, применяемые в холодильных цепях для медицинских препаратов © Cemafrroid

Хладагент	Наименование	Формула	Тип	ПГП (100 лет) ²⁰	Класс безопасности	Применение
R22	Дифтормонохлорметан	CHClF_2	HCFC	1 780	A1	-20°C
R23	Фтороформ	CHF_3	HFC	12 690	A1	-70°C
R134a	1,1,1,2-тетрафторэтан	$\text{C}_2\text{H}_2\text{F}_4$	HFC	1 360	A1	0°C
R170	Этан	C_2H_6	HC	1.4	A3	-70°C
R290	Пропан	C_3H_8	HC	<1	A3	-20°C
R404A	R125/R143a/R134a (44/52/4)		HFC	4 200	A1	-20°C
R410A	R32/R125 (50/50)		HFC	2 100	A1	-20°C
R600	Бутан	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	HC	<1	A3	-20°C
R717	Аммиак	NH_3		-	B2	-20°C
R718	Вода	H_2O		-	A1	0°C
R744	Двуокись углерода	CO_2		1	A1	-20°C
	Воздух	$\text{N}_2, \text{O}_2, \dots$		-	A1	-70°C

19 Ж. Кавалье. «Сертификация холодильной цепи». Proceedings of the 25th IIR ICR: Montreal, Canada, 24-30 August 2019. 24 August 2019.

20 ЮНЕП, 2018. «Отчет комитета по техническим вариантам холодильников, кондиционеров воздуха и тепловых насосов» (RTOC) 2018 assessment.

Проблема отходов

Вакцинная холодильная цепь оставляет после себя много отходов, особенно, одноразовых холодильных упаковок. Хотя их возврат не всегда возможен по причине качества и безопасности, а также из-за стоимости возврата, их повторное использование на месте в других целях возможно, особенно, в пищевой холодильной цепи или строительной изоляции.

Утилизация или повторное использование источников холода также проблематично. Безопасная утилизация сухого льда должна проходить вне запертых помещений и без контакта с людьми, не знающими о его опасности. Эвтектические плиты легко перерабатываются и повторно используются.

Индикаторы времени-температуры или интеграторы и температурные самописцы должны повторно использоваться или перерабатываться. Многие из этих приборов одноразовые, поэтому их микросхемы должны быть отправлены в переработку, но их возврат проще, чем возврат упаковки, и когда возможно, они должны отправляться в переработку.

Проблема цифровых технологий

Цифровые технологии в холодильном секторе с использованием машинного самообучения, оптимизация процессов, профилактическое и, самое главное, предупредительное техническое обслуживание, мониторинг в реальном времени температур E2E (от лаборатории до инъекции) и управление оповещениями также снизят потери и улучшат окружающую среду. В будущем идеальным решением была бы проверка с помощью мобильного телефона перед выдачей, дабы удостовериться, что вакцина хранилась и распределялась в соответствии со спецификациями температурной стабильности препарата.

Заключение

Больше, чем когда-либо вакцинная холодильная цепь важна для успешного проведения вакцинаций. Пандемия COVID-19 высветила важнейшую роль холодильной цепи и более чем удвоила необходимые мощности, добавив новые температурные интервалы.

Холодильный сектор и медработники должны работать сообща, чтобы ответить на беспрецедентный вызов, брошенный всему человечеству, сдерживая и пресекая первую глобальную пандемию в истории человечества.

Разумеется, для этого потребуются технические решения, но прежде всего - мужчины и женщины, работающие в секторе охлаждения и в здравоохранении, которые будут претворять в жизнь новые технические решения, ежедневно и в будущем!

©UN Environment Programme and IIR, 2021

Отказ от ответственности. Использованные наименований и подача материала в настоящем издании никоим образом не выражают мнения ЮНЕП и IIR о правовом статусе какой-либо страны, территории, города или зоны либо ее властей, или делимитации ее границ. Более того, не обязательно, чтобы взгляды, выраженные в настоящем издании, отражали решения или заявленную политику ЮНЕП и IIR, равно, как и цитирование торговых наименований или коммерческих процессов не подразумевает их предпочтения.

Найдите другие памятки IIR и ЮНЕП по технологии холодильной цепи:

www.iifiir.org/en/fridoc

www.unep.org/ozonaction



COLD CHAIN TECHNOLOGY BRIEF

COLD STORAGE AND REFRIGERATED WAREHOUSE



Acknowledgment: This Cold Chain Brief was prepared by Judith Evans (IIR C2 Commission President), has been reviewed by Jim Corbin and Eric Clark experts from the UN Environment OzonAction and also several experts from the IIR commissions.



COLD CHAIN TECHNOLOGY BRIEF

COMMERCIAL, PROFESSIONAL AND DOMESTIC REFRIGERATION



Acknowledgment: This Cold Chain Brief was prepared by Judith Evans (IIR C2 Commission President), has been reviewed by Jim Corbin and Eric Clark experts from the UN Environment OzonAction and also several experts from the IIR commissions.



COLD CHAIN TECHNOLOGY BRIEF

FISHING VESSEL APPLICATION



Acknowledgment: This Cold Chain Brief was prepared by Paul de Lamber (IIR Expert), has been reviewed by Arto Dubois and Alain Biss, experts from the UN Environment OzonAction and also several experts from the IIR commissions.



COLD CHAIN TECHNOLOGY BRIEF

REFRIGERATION IN FOOD PRODUCTION AND PROCESSING



Acknowledgment: This Cold Chain Brief was prepared by Jacques Gubert (IIR Section C President), has been reviewed by Jim Corbin and Eric Clark experts from the UN Environment OzonAction and also several experts from the IIR commissions.



COLD CHAIN TECHNOLOGY BRIEF

TRANSPORT REFRIGERATION



Acknowledgment: This Cold Chain Brief was prepared by Richard Laiton (IIR C2 Commission President), has been reviewed by Jim Corbin and Eric Clark experts from the UN Environment OzonAction and also several experts from the IIR commissions.