



Sfide e casi d'uso reali:
sfide biotecnologiche
nel monitoraggio ambientale

Indice

Scopo del White Paper	03
Introduzione alle biotecnologie	03
Monitoraggio ambientale nelle biotecnologie: perché è importante	
Sfide uniche nelle biotecnologie	
Panorama normativo.....	05
Sicurezza e ridondanza dei dati.....	06
Integrazione con altri sistemi.....	07
Scalabilità.....	08
Affidabilità e taratura dei sensori.....	08
Casi d'uso	10
Produzione di medicinali per la medicina rigenerativa.....	10
Conservazione di vaccini e prodotti biologici.....	12
Conclusioni	13
Riferimenti bibliografici	14

Scopo del White Paper

Lo scopo di questo White Paper è delineare le principali sfide nel monitoraggio ambientale affrontate dall'industria biotecnologica ed esplorare le best practice per garantire l'integrità dei dati, la conformità e la sicurezza dei prodotti. Il documento evidenzia come parametri quali temperatura, umidità e pressione influenzino direttamente la qualità dei prodotti e gli esiti normativi negli ambienti biotecnologici. Esaminando questioni quali l'affidabilità dei sensori, l'accuratezza della taratura e l'integrazione dei sistemi, esso mira ad aiutare i lettori a identificare i potenziali rischi e le soluzioni pratiche.

Introduzione alle biotecnologie

Le biotecnologie comprendono una vasta gamma di discipline scientifiche che utilizzano sistemi viventi, organismi o derivati per sviluppare prodotti e processi a beneficio della società. Dalla produzione di vaccini e biofarmaci all'ingegneria genetica, alla fermentazione e allo sviluppo diagnostico, le biotecnologie svolgono un ruolo fondamentale nella sanità moderna e nelle scienze della vita. Questi processi sono spesso estremamente sensibili alle influenze ambientali quali temperatura, umidità, pressione e contaminazione, tutti fattori che possono compromettere la qualità, la stabilità e la riproducibilità dei risultati.

Data tale sensibilità, il controllo e il monitoraggio ambientale sono diventati fondamentali per mantenere l'integrità dei prodotti e garantire la

conformità agli standard normativi, quali il CFR 21 Parte 11 della FDA, le Good Manufacturing Practice (GMP) e le GMP dell'UE Allegato 1 ^[1-3]. Nei laboratori biotecnologici e negli impianti di produzione, i parametri ambientali non solo influenzano l'attività biologica, ma determinano anche la validità dei risultati sperimentali e l'uniformità dei lotti di produzione.

La rapida evoluzione delle tecnologie biotecnologiche ha intensificato la necessità di dati ambientali precisi e continui. La misura accurata e la documentazione di questi parametri supportano non solo gli audit normativi, ma anche la responsabilità scientifica. Di conseguenza, il monitoraggio ambientale si è evoluto da obbligo normativo a componente centrale del controllo qualità e dell'eccellenza operativa.



Monitoraggio ambientale nelle biotecnologie:

Le attività nel settore biotecnologico, dai laboratori di R&S agli impianti di produzione su larga scala, dipendono da condizioni stabili e ben controllate per mantenere l'integrità delle colture cellulari, dei reagenti e dei prodotti finiti. Le variazioni di temperatura possono denaturare le proteine o inibire la crescita cellulare, l'umidità eccessiva può favorire la contaminazione microbica e le fluttuazioni della pressione differenziale possono compromettere le aree sterili. Per queste ragioni, l'ambiente fisico in cui si svolgono le operazioni biotecnologiche influenza direttamente la sicurezza e l'efficacia dei prodotti sviluppati o fabbricati. Un monitoraggio affidabile garantisce che ogni fase del processo avvenga in condizioni validate, tutelando sia la riproducibilità scientifica che la qualità del prodotto. Un corretto monitoraggio ambientale offre inoltre tracciabilità: quando i dati sono raccolti accuratamente e archiviati in modo sicuro, è possibile indagare sugli scostamenti e identificarne le cause profonde con sicurezza.

Gli organismi di regolamentazione, tra cui la Food and Drug Administration (FDA) statunitense e l'Agenzia europea per i medicinali (EMA), pongono l'accento sul monitoraggio ambientale come componente essenziale delle Good Manufacturing Practice (GMP). Documenti orientativi come il CFR 21 Parte 11 della FDA e le GMP dell'UE

Allegato 1 e Allegato 11 stabiliscono non solo la necessità di un monitoraggio continuo, ma anche l'obbligo di una taratura accurata, di una gestione sicura dei dati e di audit trail completi ^[1,4]. L'osservanza di tali norme garantisce che ogni dato ambientale possa essere tracciato, verificato e validato.

Al di là dei requisiti normativi, un solido sistema di monitoraggio offre vantaggi operativi concreti. Dati ambientali affidabili consentono di rilevare precocemente gli scostamenti di processo, prevenendo costose perdite di prodotti e riducendo i tempi di inattività. L'analisi della tendenza dei profili di temperatura o umidità può rivelare modelli che supportano la manutenzione predittiva, l'ottimizzazione energetica e una migliore stabilità dei processi. Inoltre, gli allarmi in tempo reale e i sistemi di reporting automatico consentono ai team qualità di rispondere immediatamente ai potenziali rischi, rafforzando sia l'integrità dei dati che la sicurezza dei prodotti.

Tuttavia, l'implementazione e il mantenimento di tali sistemi in un contesto biotecnologico sono tutt'altro che semplici. La complessità dei processi biologici, unita al rigido panorama normativo e alla diversità degli ambienti di laboratorio e di produzione, introduce una serie di sfide uniche. Questioni quali l'affidabilità dei sensori, l'accuratezza della taratura, l'integrazione dei sistemi e la scalabilità devono essere tutte affrontate per garantire che i dati di monitoraggio rimangano attendibili e conformi. La sezione successiva approfondisce queste sfide uniche. attendibili e conformi. La sezione successiva approfondisce queste sfide uniche.

Sfide uniche nelle biotecnologie

Panorama normativo

Il monitoraggio ambientale nelle biotecnologie è disciplinato da un quadro normativo rigoroso e in continua evoluzione, volto a tutelare la qualità dei prodotti, la sicurezza del paziente e l'integrità dei dati. Autorità quali la Food and Drug Administration (FDA) statunitense e l'Agenzia europea per i medicinali (EMA) richiedono che tutti i parametri in grado di influenzare la qualità dei prodotti siano monitorati continuamente e documentati in modo conforme. Questi requisiti sono formalizzati attraverso le linee guida GxP, riconosciute a livello globale.

All'interno dell'Unione europea, l'Allegato 1 delle GMP dell'UE stabilisce requisiti dettagliati per la fabbricazione di medicinali sterili. Esso definisce il monitoraggio ambientale come un'attività fondamentale del controllo qualità, ponendo l'accento sulla necessità di sensori affidabili, misure continue e una risposta immediata agli scostamenti. L'Allegato 1 sottolinea inoltre l'importanza dell'analisi della tendenza e del monitoraggio basato sul rischio, richiedendo sistemi che non si limitino a raccogliere i dati, ma che consentano anche una valutazione proattiva delle prestazioni ambientali nel tempo.

A completamento dell'Allegato 1, l'Allegato 11 delle GMP dell'UE si concentra specificamente sui sistemi computerizzati utilizzati negli ambienti GMP. Esso delinea i principi di validazione, integrità dei dati e gestione delle registrazioni elettroniche, richiedendo che i sistemi siano progettati per garantire accuratezza, affidabilità e coerenza delle prestazioni rispetto alla

finalità prevista. L'Allegato 11 impone controlli sicuri sugli accessi degli utenti, audit trail e revisioni periodiche del sistema per verificare che i dati rimangano completi e inalterati durante tutto il loro ciclo di vita.

Negli Stati Uniti, il CFR 21 Parte 11 della FDA definisce requisiti simili per le registrazioni e le firme elettroniche. Esso stabilisce che i dati elettronici debbano essere equivalenti, in termini di attendibilità, alle registrazioni cartacee e alle firme autografe. Per ottenere ciò, i sistemi devono implementare misure quali l'autenticazione univoca degli utenti, audit trail che registrino tutte le modifiche e le eliminazioni e processi validati per la raccolta e l'archiviazione dei dati. La FDA si aspetta inoltre che le organizzazioni dimostrino che le loro soluzioni di monitoraggio sono in grado di prevenire, rilevare e segnalare accessi non autorizzati o manipolazioni dei dati.

Insieme, queste normative creano uno standard globale armonizzato: i dati devono essere accurati, sicuri, tracciabili e prontamente reperibili. In termini pratici, ciò significa che i sistemi di monitoraggio ambientale non devono solo misurare i parametri critici, ma anche garantire l'integrità di ogni singolo dato prima, durante e dopo l'acquisizione. La conformità va oltre l'affidabilità dell'hardware per abbracciare la progettazione del software, la sicurezza informatica e le pratiche di gestione dei dati a lungo termine.

I sistemi moderni come testo Saveris 1 sono realizzati in linea con tali aspettative, integrando architetture software validate, comunicazioni crittate e audit trail completi per mantenere la piena conformità normativa. Aderendo a tali principi, le organizzazioni biotecnologiche possono garantire che la propria infrastruttura di monitoraggio supporti sia l'eccellenza operativa che la prontezza normativa a livello globale.

Sicurezza e ridondanza dei dati

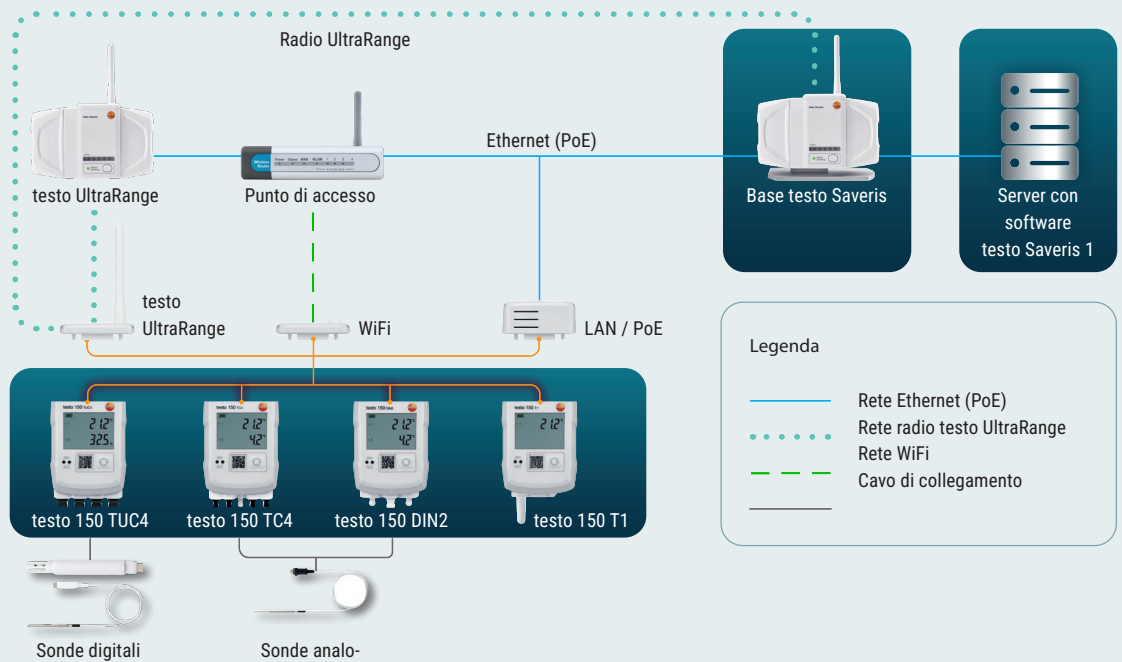
I requisiti normativi delineati nell'Allegato 11 e nel CFR 21 Parte 11 evidenziano in modo inequivocabile un principio cardine: la semplice raccolta dei dati non basta, è necessario che la loro affidabilità sia dimostrabile. Per i sistemi di monitoraggio ambientale, ciò significa garantire che i dati siano protetti da perdita, alterazione o accesso non autorizzato in ogni fase del loro ciclo di vita. Qualsiasi lacuna o incongruenza non solo mina la fiducia nel processo, ma può anche rendere interi lotti o studi non conformi agli occhi degli organismi di regolamentazione.

La sicurezza dei dati in questo contesto si riferisce alla protezione delle registrazioni ambientali contro le manomissioni o l'accesso non autorizzato. Per soddisfare i requisiti dell'Allegato 11 e del CFR 21 Parte 11, i sistemi di monitoraggio devono implementare l'autenticazione controllata

degli utenti, comunicazioni criptate e audit trail completi.

Ogni modifica, che si tratti di una regolazione della configurazione o della tacitazione di un allarme, deve essere documentata con marca temporale, utente e azione eseguita. Ciò garantisce che nessun dato possa essere modificato senza che vi sia tracciabilità.

La ridondanza, al contempo, protegge dalla perdita di dati causata da guasti dell'hardware, interruzioni di corrente o disconnessioni della rete. In un sistema non ridondante, una breve perdita di comunicazione potrebbe produrre lacune nello storico del monitoraggio in grado di invalidare un intero report di qualificazione o la documentazione di produzione di un lotto. Per evitare che ciò accada, i sistemi conformi adottano un'archiviazione dei dati multi-livello: le misure vengono temporaneamente salvate in una memoria tampone all'interno del sensore o del data



Panoramica di testo Saveris 1, con i tre livelli di ridondanza evidenziati (riquadro blu).

Le soluzioni moderne, come testo Saveris 1, esemplificano questo principio memorizzando le misure nel data logger, nella stazione base e, nuovamente, nel server stesso. Questo approccio a tre livelli

logger stesso, poi inoltrate a una stazione base locale o gateway, e infine sincronizzate con una banca dati centrale o un ambiente cloud. Anche in caso di malfunzionamento di un singolo livello, gli altri preservano l'intero storico dei dati.

Integrazione con altri sistemi

garantisce una continuità dei dati ininterrotta, consentendo al contempo procedure automatizzate di backup e di disaster recovery.

In definitiva, la sicurezza e la ridondanza dei dati non sono funzionalità opzionali, ma requisiti di conformità integrati nel sistema.

A causa della forte necessità di automazione dei processi, l'operatività moderna si è evoluta fino a dipendere da ecosistema digitale complesso. La maggior parte delle attività nel settore biotecnologico presenta diversi sistemi di acquisizione e/o gestione dei dati che coesistono tra loro. Esempi calzanti di tali sistemi sono i sistemi di monitoraggio ambientale, i sistemi di gestione delle informazioni di laboratorio (LIMS), i sistemi di gestione degli edifici (BMS), i sistemi di esecuzione della produzione (MES), i sistemi di gestione della qualità (QMS) o anche diverse piattaforme di controllo dei processi. Ciascuno di questi sistemi genera e archivia dati critici operando in modo indipendente, con la conseguente creazione di silo di dati isolati.

L'integrazione dei dati di monitoraggio ambientale con altri sistemi digitali genera un valore significativo. Ad esempio, collegando i dati di temperatura o umidità di un sistema di monitoraggio con le registrazioni di campioni del LIMS si può ottenere uno storico ambientale completo per ogni lotto o esperimento. Analogamente, il collegamento con il BMS consente azioni di controllo coordinate, come la regolazione dei parametri HVAC quando si rilevano scostamenti, o l'arresto automatico della produzione fino al ripristino delle condizioni entro gli intervalli validati. Tali integrazioni non solo potenziano il controllo dei processi e il controllo qualità, ma riducono anche il rischio di errore umano riducendo al minimo l'inserimento manuale dei dati.

Per raggiungere questo livello di interconnessione, i sistemi di monitoraggio devono essere progettati con interfacce di comunicazione aperte che consentano lo scambio di dati in formati standardizzati e sicuri. Due delle tecnologie di integrazione

più comuni sono le API e i webhook.

Un'interfaccia di programmazione delle applicazioni (API) è un metodo strutturato che consente a un sistema software di richiedere e recuperare informazioni specifiche da un altro sistema. Nel monitoraggio ambientale, un'API consente a un LIMS o a un QMS di estrarre automaticamente dati di temperatura validati direttamente dalla banca dati di monitoraggio, per includerli nella documentazione di produzione dei lotti o nei report di audit. Le API offrono flessibilità, in quanto possono supportare trasferimenti di dati sia in tempo reale che programmati, mantenendo al contempo l'integrità dei dati e il controllo degli accessi.

I webhook, invece, consentono una comunicazione basata sugli eventi. Invece di richiedere i dati periodicamente, un webhook invia automaticamente le informazioni da un sistema all'altro ogni volta che si verifica un evento predefinito, quale un superamento dei limiti di tolleranza o la tacitazione di un allarme. Questo meccanismo supporta tempi di risposta più rapidi e flussi di lavoro più automatizzati, consentendo ai team qualità o ai facility manager di essere informati istantaneamente attraverso altri sistemi connessi al verificarsi di scostamenti.

I sistemi progettati con queste capacità di integrazione, come testo Saveris 1, consentono alle organizzazioni di consolidare i dati di monitoraggio all'interno di ecosistemi digitali più ampi, mantenendo la piena conformità ai requisiti di integrità dei dati previsti dal CFR 21 Parte 11 della FDA e dalle GMP dell'UE Allegato 11. Il risultato è un'infrastruttura unificata e basata sui dati che accresce la trasparenza, supporta la tracciabilità e abilita processi decisionali più smart lungo l'intera catena del valore.

Man mano che l'industria biotecnologica proseguirà nel suo percorso di digitalizzazione, l'integrazione non sarà più un lusso tecnico, bensì un fattore abilitante fondamentale per l'eccellenza operativa. L'adozione di soluzioni di monitoraggio capaci di garantire una perfetta interoperabilità assicura che i dati non solo soddisfino gli obblighi di conformità, ma guidino anche il miglioramento continuo e l'innovazione.

Scalabilità

Il settore delle biotecnologie sta vivendo una rapida espansione, che porterà il mercato globale a un valore stimato di 4610 miliardi di dollari statunitensi entro il 2034^[5], pari a un tasso di crescita annuo composto dell'11-14% circa^[5]. Con la crescita del business delle aziende biotecnologiche, l'espansione delle strutture e gli investimenti in nuovi laboratori di R&S, siti produttivi e operazioni, aumenta di pari passo anche il numero di punti di misura ambientale. Ciò che nasce come un sistema di monitoraggio limitato a una singola struttura può evolversi rapidamente in una rete distribuita su più siti.

Questa accelerazione crea una sfida precisa: come garantire che i sistemi di monitoraggio ambientale rimangano affidabili, conformi e gestibili man mano che si espandono. Un sistema che offre prestazioni ottimali in un singolo laboratorio può avere difficoltà a garantire un'integrità dei dati coerente e una sorveglianza centralizzata una volta esteso a più siti o diversi contesti regolatori. Le soluzioni frammentate si traducono spesso in una discontinuità dei dati, pratiche di taratura incoerenti e un maggiore onere di

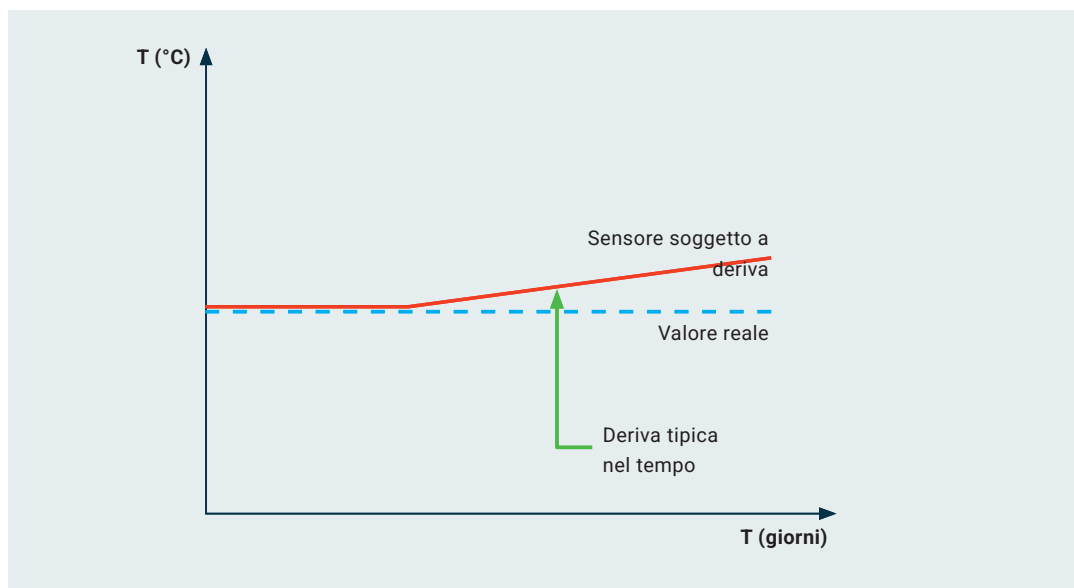
validazione.

È dunque importante scegliere i sistemi di monitoraggio ambientale con estrema attenzione. Un sistema di monitoraggio realmente scalabile deve combinare modularità, connettività e gestione dei dati. La modularità consente al sistema di adattarsi a diverse infrastrutture (ad es. Wi-Fi, Ethernet o comunicazioni radio a lungo raggio, come la tecnologia testo UltraRange), garantendo la compatibilità con le diverse planimetrie degli impianti e i relativi limiti strutturali. Un ulteriore elemento distintivo di un sistema di monitoraggio scalabile è la capacità di aggiungere nuovi punti di misura (o data logger) al crescere delle necessità. Dal punto di vista dei dati, la scalabilità dipende da una solida architettura di banca dati, capace di gestire volumi elevati e crescenti di dati ambientali senza compromettere prestazioni, sicurezza e tracciabilità. Anche dati quali MongoDB sono in grado di garantire tali funzionalità.

Altrettanto importante è la capacità di un sistema di crescere insieme all'organizzazione. Gli aggiornamenti software continui, in linea con i mutevoli standard di integrità dei dati e i requisiti in materia di sicurezza informatica, garantiscono la conformità costante a normative quali il CFR 21 Parte 11 della FDA e le GMP dell'UE Allegato 11. Piattaforme di monitoraggio scalabili come testo Saveris 1 esemplificano questo approccio, offrendo hardware modulare, archiviazione centralizzata dei dati e percorsi di espansione flessibili che si adattano sia alle operazioni attuali sia alla crescita futura. deriva sono sistematiche, come una sonda che registra incrementi costanti mese dopo mese, mentre altre sono casuali e si manifestano come fluttuazioni irregolari che rendono le misure meno ripetibili. In entrambi i casi, il risultato è lo stesso: un'incertezza crescente che, se non rilevata, può compromettere le decisioni di processo, la conformità normativa e, in definitiva, la sicurezza del paziente.

Affidabilità e taratura dei sensori

Tutti i sensori, indipendentemente dal design o dal produttore, sono soggetti a deriva nel tempo. La deriva descrive il graduale scostamento tra il valore misurato da un sensore e il reale parametro fisico che lo strumento deve rilevare. Spesso si verifica in modo così impercettibile da passare inosservata durante le operazioni quotidiane. Alcune forme di



Rappresentazione della deriva di un sensore nel tempo rispetto al valore reale.

Diversi fattori accelerano la deriva negli ambienti biotecnologici. Ad esempio, l'esposizione ripetuta allo stress termico durante i cicli di sterilizzazione può alterare in modo permanente la resistenza delle sonde termometriche; l'umidità elevata e la condensa, comuni negli incubatori e nelle celle frigorifere, possono saturare i sensori o causare corrosione; i disinfettanti deteriorano lentamente le superfici dei sensori, mentre le sollecitazioni meccaniche sui cavi provocano imprecisioni intermittenti. Anche in condizioni ideali, i componenti elettronici invecchiano naturalmente, spostando gradualmente la loro risposta di base.

Essendo inevitabile, la deriva deve essere gestita attivamente e non ignorata. Sebbene strategie come il confronto con i valori di riferimento, l'analisi della tendenza e gli strumenti di autodiagnosi possano aiutare a rilevare precocemente la deriva, l'unico modo affidabile per prevenirla e correggerla è attraverso una taratura regolare. Questo processo mette a confronto i valori rilevati dal sensore con standard di riferimento certificati e ne quantifica gli scostamenti. Se un valore rilevato supera la tolleranza, è necessario

intervenire. Le autorità di regolamentazione esplicitano chiaramente tale requisito, ma l'applicazione pratica può essere riassunta come segue:

- Definire i limiti di scostamento accettabili in base alla criticità del processo
- Verificare i sensori a intervalli definiti
- Eseguire la taratura a fronte di standard di riferimento certificati, idealmente tramite laboratori accreditati ISO/IEC 17025 o DAkkS ^[7-8]
- Documentare i risultati e le tendenze di calibrazione, utilizzandoli per rilevare precocemente il degrado prima che si verifichi un guasto

Questo approccio orientato al ciclo di vita è essenziale quando si valutano le soluzioni di monitoraggio ambientale. Non è sufficiente selezionare sensori accurati al momento dell'installazione. L'integrità a lungo termine dipende dalla facilità con cui tali sensori possono essere ritirati, sostituiti o riqualificati. Un partner di monitoraggio adeguato deve quindi fornire sia un hardware robusto che servizi di taratura strutturati, supportati da certificati digitali, memoria automatica e flussi di lavoro documentali fluidi.

In breve, la deriva non può essere eliminata, ma può essere controllata. La differenza tra dati affidabili e dati dubbi non risiede nel livello tecnologico di un sensore al primo giorno di utilizzo, ma nella responsabilità con cui esso viene verificato e mantenuto nel tempo.

Casi d'uso

Le sfide delineate nella sezione precedente non sono concetti astratti. Esse si manifestano ogni giorno nelle reali attività operative del settore biotecnologico, sia durante la produzione attiva che nello stoccaggio a lungo termine dei prodotti. Per illustrare come questi fattori interagiscono nella pratica, i due casi di studio seguenti esaminano diversi punti della catena del valore delle biotecnologie. Il

primo si concentra sulla produzione di medicinali per la medicina rigenerativa, un campo che si basa su camere bianche sterili, controllo della temperatura a più stadi e una risposta rapida agli allarmi. Il secondo riguarda lo stoccaggio a bassissima temperatura su larga scala in conformità alle norme GDP, dove la sfida si sposta dal monitoraggio dei processi a breve termine alla garanzia di stabilità a lungo termine per migliaia di unità. Insieme, essi dimostrano in che modo una soluzione di monitoraggio ambientale come testo Saveris 1 può rispondere alle loro sfide principali.

Produzione di medicinali per la medicina rigenerativa

La produzione di medicinali per la medicina rigenerativa rappresenta uno degli ambienti più critici per il monitoraggio nell'intero settore biotecnologico. A differenza della produzione di farmaci chimici o sintetici, questi processi si basano su cellule vive, componenti biologiche sensibili alla temperatura e flussi di lavoro multifase che spaziano dallo stoccaggio criogenico allo scongelamento controllato, dall'incubazione alla lavorazione asettica, fino allo stoccaggio del prodotto finito. Ogni fase dipende da parametri ambientali rigorosamente controllati (ad es. temperatura, umidità e pressione della camera bianca), e un singolo errore in qualsiasi momento può compromettere anni di sviluppo o distruggere materiale insostituibile derivato dal paziente.

A rendere tale sfida ulteriormente complessa è l'aumento dei rischi di processo che si verifica contestualmente all'espansione delle aziende. I produttori si affidano ancora a sistemi di monitoraggio frammentati: un insieme di registrazioni cartacee, data logger autonomi e catene manuali di notifica degli allarmi. Questi approcci possono essere sufficienti in attività pilota su scala ridotta, ma diventano rapidamente insostenibili quando:

- Più ambienti controllati e unità di stoccaggio devono essere sorvegliati simultaneamente
- Diversi valori limite di temperatura (ad es. -80 °C per lo stoccaggio, 2-8 °C per il trasporto, +37 °C per l'incubazione) devono essere validati e tracciati parallelamente



- La responsabilità degli allarmi deve essere condivisa tra più team, anziché ricadere su un singolo operatore
- I requisiti normativi si spostano dalla semplice documentazione dei valori misurati a cicli di vita dei dati interamente tracciabili e pronti per gli audit

Un esempio pratico ci viene fornito da **Orthocell**, un produttore di medicinali per la medicina rigenerativa specializzato in terapie cellulari per i disturbi muscolo-scheletrici.

Con l'aumento della domanda dei suoi prodotti, **Orthocell** ha ampliato la propria capacità produttiva, trovandosi ad affrontare una serie di sfide nel monitoraggio tipiche delle aziende biotecnologiche in crescita:^[9]

- Molteplici fasi di processo dipendenti dalla temperatura, ognuna delle quali richiede un monitoraggio validato a diversi valori limite, spesso in aree di stoccaggio e camere bianche separate
- La dipendenza da registrazioni parzialmente manuali, che aumentava il rischio di errori di trascrizione e limitava la capacità di prendere decisioni in tempo reale
- La notifica degli allarmi a un unico ricevente, in cui solo un operatore riceveva gli avvisi di scostamento, creando dipendenza e ritardi durante gli incidenti critici
- La visibilità limitata all'interno del sito, il

che rendeva difficile per gli operatori valutare rapidamente lo stato di tutte le aree controllate

Per superare questi limiti, **Orthocell** è passata al monitoraggio ambientale centralizzato di testo Saveris 1, che ha consolidato tutti i punti di misura in un unico sistema esteso a tutto lo stabilimento. Invece di affidarsi a singoli display o controlli manuali, i dati ambientali e di temperatura in tempo reale provenienti da unità di stoccaggio, camere bianche e aree di produzione sono visualizzati su una mappa digitale del sito, garantendo agli operatori un controllo immediato e globale dello stato dell'impianto. Le notifiche degli allarmi non sono più limitate a un singolo referente designato; gli avvisi vengono trasmessi simultaneamente via e-mail e SMS a più persone qualificate, garantendo una risposta coordinata anche al di fuori del normale orario di lavoro. Tutte le misure e le interazioni degli utenti sono registrate automaticamente in un audit trail conforme al CFR 21 Parte 11, eliminando la documentazione manuale e rafforzando la tracciabilità. Cosa altrettanto importante, l'architettura modulare del sistema ha permesso di aggiungere nuovi locali e punti di monitoraggio senza dover riprogettare l'intera configurazione, supportando la costante espansione di **Orthocell** senza interrompere la conformità o il flusso di lavoro.

L'efficacia di queste migliorie tecniche è emersa chiaramente in occasione di un blackout generale della struttura. Grazie agli allarmi distribuiti e alla ridondanza nella registrazione dei dati, più operatori sono stati avvisati contemporaneamente e hanno avviato le procedure di ripristino nel giro di pochi minuti. Grazie a ciò, è stato possibile salvaguardare integralmente oltre 15 anni di campioni cellulari dei pazienti, evitandone il deterioramento.

Oltre alla mitigazione dei rischi, il sistema testo Saveris 1 ha permesso a **Orthocell** di passare da una documentazione cartacea a un flusso di lavoro del monitoraggio interamente digitale e conforme alle norme GMP. Ciò ha migliorato la preparazione agli audit e ridotto il carico amministrativo, senza richiedere competenze specialistiche in ambito IT o di validazione durante l'implementazione.



Conservazione di vaccini e prodotti biologici

Così come la produzione di medicinali per la medicina rigenerativa richiede una sorveglianza ambientale precisa per proteggere le cellule durante la lavorazione, le strutture di stoccaggio di vaccini e prodotti biologici affrontano una sfida diversa ma altrettanto impegnativa: mantenere condizioni costanti senza interruzioni ben oltre il termine della produzione. I rischi principali si spostano dalla contaminazione o dagli scostamenti di processo alle escursioni termiche, ai guasti infrastrutturali e alle lacune nella tracciabilità tra molteplici unità a temperatura ultra-bassa.

Garantire la qualità in questa fase non significa solo mantenere le temperature basse, ma richiede un sistema di catena del freddo validato, in grado di dimostrare che le condizioni sono state mantenute costantemente in ogni momento. Questi requisiti diventano sempre più complessi nel momento in cui le operazioni si espandono, passando da un numero limitato di congelatori a centinaia o addirittura migliaia all'interno di un centro di distribuzione. Ciò che può funzionare a livello di laboratorio diventa ingestibile su scala industriale senza una strategia strutturata di monitoraggio e qualificazione.

Un esempio pratico ci viene fornito da **Simon Hegele**, operatore logistico globale che ha esteso le proprie attività alla distribuzione farmaceutica convertendo un magazzino esistente in un centro di stoccaggio a bassissima temperatura conforme alle norme GDP a Karlsruhe, in Germania ^[6]. Il progetto prevedeva la messa in servizio di 1700 congelatori a bassissima temperatura per lo stoccaggio

farmaceutico a -75 °C, con un intervallo di tolleranza compreso tra -85,4 °C e -45 °C.^[10]

L'approccio adottato ha affrontato diverse sfide fondamentali nella catena del freddo in ambito farmaceutico:

- Ogni congelatore è stato dotato di un singolo sensore di temperatura, qualificato e tarato secondo le norme ISO/IEC 17025 e DAkkS.
- È stata implementata una rete radio dedicata in tutto il magazzino per consentire a gateway e data logger di comunicare in modo affidabile, nonostante la schermatura dovuta all'isolamento.
- Le condizioni ambientali del magazzino sono state mappate sia in estate che in inverno, prima a vuoto (OQ) e successivamente a pieno carico (PQ), per stabilire limiti di distribuzione termica validati.
- Il monitoraggio non si è limitato alle unità di conservazione fisse; i carrelli per il trasporto sono stati dotati di sensori integrati per mantenere la tracciabilità durante gli spostamenti interni.
- I livelli di allarme e di escalation sono stati definiti in collaborazione con gli operatori, garantendo che i flussi di notifica fossero allineati alle effettive capacità di risposta piuttosto che a soglie arbitrarie.

Una volta implementato, il sistema di monitoraggio ha fornito una visibilità centralizzata su tutti i congelatori e le zone del magazzino, con dati di stato consultabili in tempo reale. Il reporting mensile automatico, la documentazione specifica per utente e gli audit trail conformi al CFR 21 Parte 11 hanno eliminato la compilazione manuale delle registrazioni. Guasti tecnici ed escursioni termiche possono ora essere rilevati e gestiti in modo proattivo, con avvisi immediati trasmessi al personale predefinito.

Questa implementazione dimostra, in un'ottica più vasta per la logistica farmaceutica e i fornitori di stoccaggio nel settore biotecnologico, che l'ampliamento della capacità di stoccaggio a bassissima temperatura non è una mera questione di hardware, ma una sfida in termini di taratura, qualificazione e gestione dei dati. I sensori devono essere validati, i congelatori qualificati in condizioni operative reali, le reti devono essere schermate contro le interferenze e le strategie di allarme devono corrispondere alla reale capacità di risposta operativa.



Conclusioni

Considerando il monitoraggio come un'infrastruttura integrata anziché come un insieme di dispositivi scollegati, **Simon Hegele** è riuscita a convertire un magazzino esistente in un centro di distribuzione conforme alle norme GDP in meno di un anno, senza compromettere la tracciabilità o mettere a rischio l'integrità dei prodotti durante la transizione.

Il settore delle biotecnologie opera entro vincoli ambientali molto più stringenti di quelli riscontrabili nella maggior parte dei contesti industriali. Che si tratti di camere bianche, incubatori, camere di stabilità o stoccaggio a bassissima temperatura, il controllo dell'ambiente fisico non rappresenta una scelta discrezionale, bensì un elemento essenziale per l'integrità del prodotto e la credibilità nei confronti degli organismi di regolamentazione.

In questo White Paper sono stati identificati diversi requisiti non negoziabili per un monitoraggio efficace nel settore biotecnologico. I sensori da soli non costituiscono un sistema di monitoraggio affidabile; i valori da essi misurati sono attendibili solo se supportati da una corretta taratura, da verifiche costanti e dalla ridondanza nell'archiviazione dei dati. La conformità non si ottiene semplicemente registrando i valori; essa dipende dalla capacità di dimostrare l'integrità dei dati attraverso audit trail, un controllo sicuro degli accessi degli utenti e l'utilizzo di software validati. L'integrazione dei sistemi non rappresenta più una scelta discrezionale. Quando le piattaforme di monitoraggio ambientale operano in isolamento dai sistemi LIMS, BMS, QMS o MES, viene meno la contestualizzazione

dei dati e si creano zone d'ombra. La scalabilità deve essere considerata un requisito di progettazione piuttosto che un potenziamento da implementare in una fase successiva. Soluzioni che funzionano per una manciata di congelatori o per un singolo laboratorio spesso falliscono quando vengono replicate su più edifici o siti.

Infine, l'efficacia del monitoraggio non si misura dalla precisione di un sensore, ma dalla qualità dell'intervento che esso consente di attuare. Un allarme inviato alla persona sbagliata, o recapitato troppo tardi, è funzionalmente equivalente a non avere alcun allarme.

Dai due casi d'uso presentati si evince che anche i metodi di monitoraggio manuali o semi-digitali più competenti finiscono per fallire quando applicati su larga scala. Le registrazioni cartacee e l'impostazione degli allarmi a destinatario singolo di **Orthocell** potevano essere accettabili all'inizio, ma con l'aggiunta di ulteriori camere bianche e unità di stoccaggio a freddo, tale approccio si è trasformato da gestibile a rischioso. In secondo luogo, essi dimostrano che il rilevamento di un allarme è privo di significato se non è associato alla sua effettiva notifica. Uno scostamento non è realmente rilevato fino a quando le persone giuste non ne ricevono notifica in tempo utile per intervenire. In terzo luogo, l'onere legato alla taratura e alla qualificazione non aumenta in modo lineare con il numero dei dispositivi, bensì subisce un'impennata a meno che i sensori, la documentazione e la mappatura non vengano gestiti attraverso una strategia centralizzata. Il successo di **Simon Hegele** con 1700 congelatori non è stato merito dell'hardware in sé, ma della disciplina di testo Saveris nel trattare la validazione come un ciclo di vita coordinato.

Riferimenti bibliografici

- [1] **U.S. Food and Drug Administration.** *21 CFR Part 11: Electronic Records; Electronic Signatures*; U.S. Government Publishing Office: Washington, DC, 1997
- [2] **Organizzazione mondiale della sanità.** *Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products: Main Principles*; serie di relazioni tecniche dell'OMS 986, Allegato 2; WHO Press: Ginevra, 2014
- [3] **Agenzia europea per i medicinali.** *EudraLex, Volume 4: EU Guidelines for Good Manufacturing Practice, Annex 1—Manufacture of Sterile Medicinal Products*; EMA: Amsterdam, 2022
- [4] **Agenzia europea per i medicinali.** *EudraLex, Volume 4: EU Guidelines for Good Manufacturing Practice, Annex 11—Computerised Systems*; EMA: Amsterdam, 2011
- [5] *Global Biotechnology Market Size 2024–2034*; Precedence Research: Ottawa, 2024 <https://www.precedenceresearch.com> (consultato il 10 novembre 2025)
- [6] **Commissione europea.** *Linee guida sulle buone pratiche di distribuzione dei medicinali per uso umano (2013/C 343/01)*; Gazzetta ufficiale dell'Unione europea: Bruxelles, 2013
- [7] **PECB.** *ISO/IEC 17025:2017 – General Requirements for the Competence of Testing and Calibration Laboratories*; <https://pecb.com/en/whitepaper/iso-iec-170252017-general-requirements-for-the-competence-of-testing-and-calibration-laboratories> (consultato il 10 novembre 2025)
- [8] **Deutsche Akkreditierungsstelle (DAkkS).** *Calibration and Testing Accreditation Framework*; DAkkS: Berlino, 2023, <https://www.dakks.de> (consultato il 10 novembre 2025)
- [9] **Testo Saveris GmbH.** *Expanding Orthocell Benefits from an Intuitive Environmental Monitoring System*, 2025, <https://www.testo.com/en/solutions/orthocell-australia> (consultato il 14 novembre 2025)
- [10] **Testo Saveris GmbH.** *GDP-compliant deep-freeze storage of pharmaceutical products*; <https://www.testo.com/en/solutions/simon-hegele-reference> (consultato il 14 novembre 2025)