

# ***Уважаемые производители и реализаторы фармацевтической продукции!***

*Складское хранение является важным этапом в жизненном цикле многих фармацевтических препаратов. Соответственно, понимание всех этапов процесса имеет важное значение для надлежащего хранения фармацевтических препаратов. Для сохранения и защиты характеристик качества и эффективности препарата фармацевтические материалы требуют контролируемых условий хранения. Поэтому температурное картирование складских помещений имеет важное значение для оценки условий окружающей среды, в которых будет храниться продукция.*

*В целях совершенствования навыков в области температурного картирования складов, ниже предлагаем Вам статью (Автор: Alex Debrececi Перевод: Антон Мымриков):*

## **«Как спланировать успешное исследование температурного картирования склада»**

Сегодня мы поговорим о температурном картировании складов, поскольку фармацевтические и биологические препараты, а также медицинские изделия должны храниться в контролируемых условиях окружающей среды. Если условия хранения продукта превышают его диапазон безопасных условий, то он может начать разлагаться. Так, например, некоторые фармацевтические материалы необходимо хранить при контролируемых температурах для сохранения их активности. Если температура хранения должным образом не контролируется и выходит за пределы этого диапазона, то существует высокий риск отрицательного влияния на характеристики качества продукта. Температурное картирование всех зон хранения с контролируемой температурой требуется для оценки условий окружающей среды, которые будут воздействовать на фармацевтические материалы во время хранения. При складском хранении это особенно важно, поскольку могут происходить большие сезонные колебания условий окружающей среды.

### **Разработка плана**

Важным этапом при температурном картировании складов является определение охвата проекта. При определении охвата необходимо учитывать несколько факторов:

1. количество исследований картирования
2. продолжительность исследования
3. диапазон температур, приемлемый для эксплуатации
4. количество датчиков
5. расположение датчиков
6. параметры рабочей зоны хранения
7. любая другая информация, которую конечный пользователь считает важной

Все вышеперечисленное является важной частью информации, необходимой для обеспечения успешного исследования картирования, поскольку рабочая зона

хранения относится к определенному отделу склада, предназначенному для хранения продукта. Параметры рабочей зоны хранения включают:

1. количество стеллажей
2. размеры стеллажа
3. расстояние между стеллажом и продуктом, а также распределение теплоемкости
4. расстояние между стеллажами и краевыми условиями

## Климатические аспекты

Для планирования исследования картирования необходима информация о географическом расположении склада или зоны хранения. Например, склады, расположенные в тропических условиях, в летние месяцы потребуют больше энергии, чем в зимние, для HVAC-установки с целью поддержания температуры и влажности окружающей среды. Это связано с большей температурной разницей между внешними и внутренними условиями склада. По той же причине склады, расположенные в более холодных условиях, в более холодные месяцы, скорее всего, также потребуют больше энергии для HVAC-установки. Такая зависимость будет справедлива для большинства типичных мест хранения, поскольку температура в них контролируется с помощью HVAC-систем производственного объекта.

Сезонные колебания температуры будут существенным образом влиять на работу HVAC-систем, предназначенных для контроля температуры среды хранения. В требованиях раздела 36 общей статьи 1079 Фармакопеи Соединенных Штатов указано проведение двух исследований картирования; одного зимой и одного летом для сбора данных об окружающей среде на складе при наиболее экстремальных низких и высоких температурах снаружи. Исследования обычно проводят в условиях «как есть» для уже эксплуатирующихся или ранее квалифицированных складов, когда загрузка в условиях «как есть» идентифицирована и задокументирована относительно текущей загрузки.

Для контроля температуры в складских зонах чрезвычайно важен поток воздуха. Если воздух должным образом не циркулирует по всей зоне хранения, то может возникнуть эффект стратификации. Это означает, что возникнет различный температурный градиент, при котором температура будет расти от пола зоны к крыше. Теплый воздух станет застойным на верхних уровнях складского пространства в летние месяцы. Тепло за счет теплопроводности стен склада будет передаваться любому продукту, хранимому выше. Стены также обеспечат передачу тепла посредством конвекции и проводимости по всему складу.

Исследования температурного картирования необходимы для сбора данных о нормальной эксплуатации зоны хранения, а также данных в дни с низкой интенсивностью перемещения для получения полного диапазона температурных отклонений. Отклонения температуры могут возникать вследствие обычных событий во время эксплуатации, таких как открытие дверей, чрезмерное перемещение людей, перемещение продуктов и ежедневные циклы работы HVAC-системы. По этим

причинам исследования картирования склада проводят не менее 7 дней подряд, чтобы продемонстрировать однородность зоны как в будние, так и в выходные дни.

## Выполнение плана

Температурные диапазоны на складе определяют в зависимости от хранимого продукта и способности системы контроля окружающей среды поддерживать надлежащие условия. На основании этой информации могут быть определены нормы для прохождения исследования картирования. Исследования картирования также могут быть выполнены для определения того, что картированная зона подходит для конкретного фармацевтического материала, который требует определенного диапазона температуры и влажности. Для комнатной температуры хранения допустим диапазон от 15 до 30 °C с кратковременными колебаниями вследствие изменений внешней окружающей среды.

Расположение и количество датчиков будет сильно зависеть от размера и формы зоны хранения. Во всех углах зоны хранения должно быть расположено по три датчика, один в верхней части, один посередине и один в нижней части пространства хранения. Три датчика также должны быть расположены в центре зоны и отдельные датчики должны быть расположены рядом со всеми контрольными датчиками, термостатами, входами или любыми другими источниками, которые влияют на температуру. Также может быть полезным разместить датчики в зонах стеллажей, чтобы фиксировать температурные условия рядом с продуктом или контролировать колебания температуры с помощью тестовых трубок с глицериновым покрытием. Дополнительный датчик следует разместить в зоне, отражающей внешнюю температуру и влажность, только для информации. Это делают для регистрации температуры и влажности внешних условий, которым склад будет подвергаться на протяжении всего исследования картирования.

Датчики должны быть маркированы уникальными идентификаторами для обозначения их местоположения. Карта с расположением датчиков позволит любому другому специалисту легко определить расположение горячих и холодных зон на складе. Надлежащим образом задокументированное расположение датчиков обеспечит согласованность всех сезонных исследований картирования. Регистраторы данных, используемые для сбора данных, должны быть откалиброваны и прослеживаемыми вплоть до NIST или эквивалентного контролирующего органа с последующей калибровочной проверкой после квалификации. Это будет гарантией того, что регистраторы данных обеспечивают необходимую точность в используемом диапазоне температур в течение всего процесса сбора данных. Датчики должны быть закреплены за своими расположениями в течение всего исследования.

## Анализ результатов

После завершения картирования выполняют анализ данных. Результаты исследования картирования должны быть сопоставлены с нормами, определенными конечным пользователем. Для того чтобы склад прошел квалификацию минимальная и

максимальная температуры во время исследования должны быть в пределах указанного рабочего диапазона. Показания влажности обычно записывают и используют только для информации.

Поскольку все датчики и расположения имеют маркировку, зарегистрированные минимальные и максимальные температуры будут указывать на самые холодные и самые теплые места на складе, а также любые несоответствующие зоны, которые выходят за пределы указанного рабочего диапазона. Используя эту информацию конечный пользователь может принимать ключевые решения в отношении хранения продукта. Одним из способов устранения несоответствующих зон является разграничение тех зон, которые находятся за пределами диапазона, если таковые обнаружены. Контрольные датчики могут быть размещены в местах, которые подвергаются предельным значениям рабочих диапазонов, поэтому эти зоны контролируют постоянно и в случае возникновения колебаний они могут быть обнаружены. Расположения с максимальной и минимальной температурой могут варьировать в зависимости от сезона, поэтому расположение датчиков систем контроля должно учитывать экстремальные сезонные колебания.

Другим ключевым инструментом, используемым для анализа данных при картировании склада, является средняя кинетическая температура (МКТ). МКТ может быть использована для оценки показаний с одного регистратора данных, если профиль температуры колеблется по определенной схеме, например, синусоидальной волне с повторяющимися пиками и провалами температуры. МКТ даст точную среднюю температуру для регистратора данных, для которого наблюдаются короткие отклонения.

***Средняя кинетическая температура определяется как:***

***The Mean Kinetic Temperature is defined as:***

$$T_K = \frac{\frac{-\Delta H}{R}}{\ln \left[ \frac{\sum_1^n \exp \left( \frac{-\Delta H}{R \cdot T_n} \right)}{n} \right]}$$

- $T_K$  — средняя кинетическая температура в Кельвинах;
- $\Delta H$  — энергия активации в кДж
- $R$  — универсальная газовая постоянная
- $n$  — число измерений в точке регистрации, выполненных через равные промежутки времени.
- $T_n$  — температура, полученная в точке регистрации  $n$  в Кельвинах.

С помощью этого уравнения получают взвешенный результат для каждой точки данных относительно всех других точек данных, рассматриваемых в исследовании,

поэтому небольшие отклонения от нормальной работы зоны хранения, такой как загрузка или перемещение продукта, и открытия дверей, не окажут большого влияния на вычисление средней температура в конкретном расположении зоны хранения.

## Заключение

Для сохранения и защиты характеристик качества и эффективности препарата фармацевтические материалы требуют контролируемых условий хранения. Поэтому температурное картирование складских помещений имеет важное значение для оценки условий окружающей среды, в которых будет храниться продукция. Некоторые факторы должны быть учтены до начала исследования картирования. Сами же исследования картирования должны быть спланированы так, чтобы охватить экстремальные сезонные температуры и ежедневные операции, которые могут осуществляться в зоне хранения. Во время картирования датчики должны быть расположены в местах, позволяющих идентифицировать зоны с рискованной температурой. Данные, собранные в ходе исследования, должны быть проанализированы и сопоставлены с нормами. Складское хранение является важным этапом в жизненном цикле многих фармацевтических препаратов. Соответственно, понимание всех этапов процесса имеет важное значение для надлежащего хранения фармацевтических препаратов.

## Литературные источники

1. Bédard, J. (January 2014). Temperature mapping of storage areas Technical supplement to WHO Technical Report Series, No. 961, 2011. WHO Technical Report Series, 961, 1-25. Retrieved September 7, 2018, from <http://www.who.int/medicines/publications/en/>
2. USP-NF. Good Storage and Distribution for Drug Products. USP 36 General Information / Good Storage and Shipping Practices. Retrieved September 14, 2018»