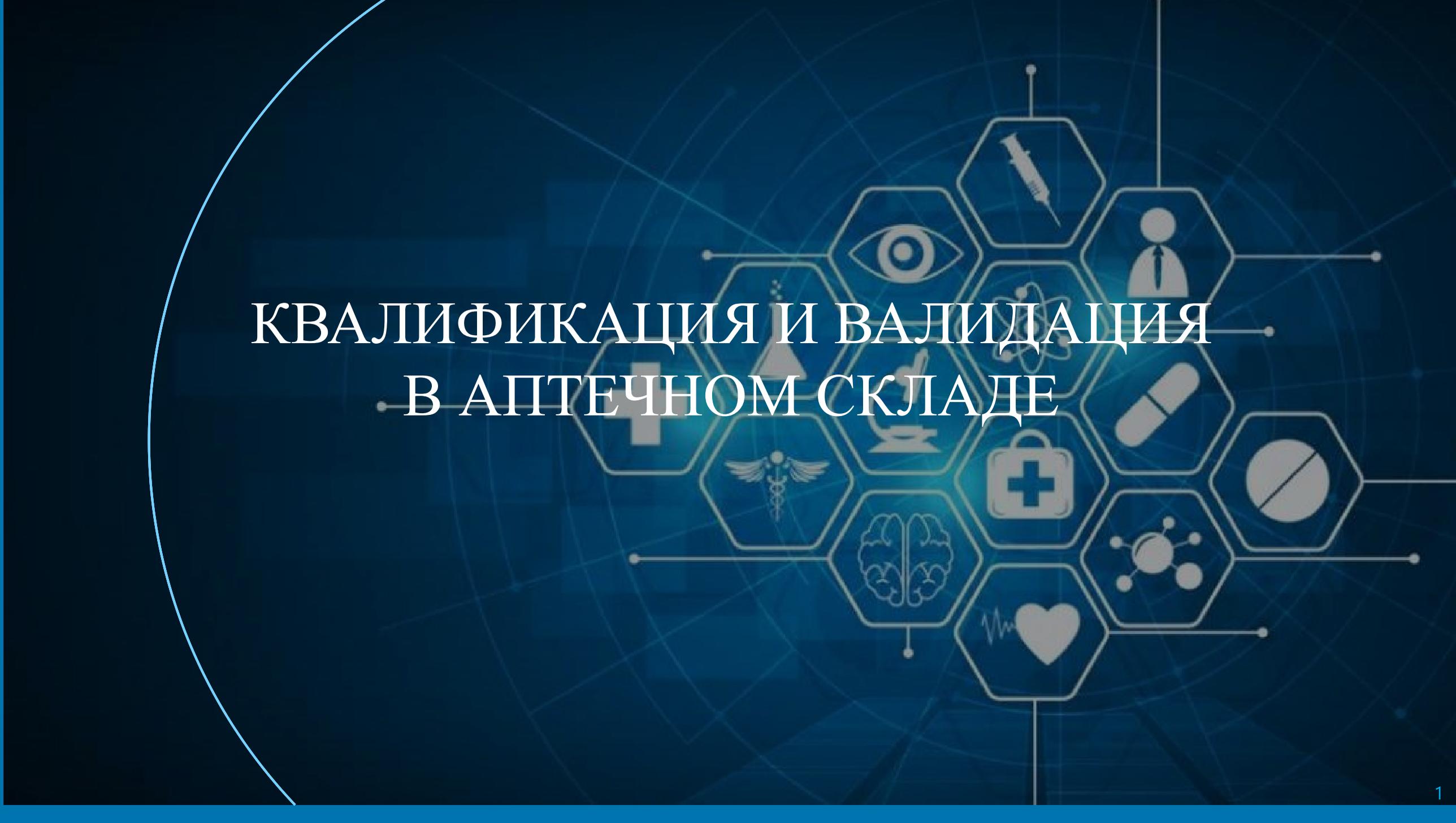


КВАЛИФИКАЦИЯ И ВАЛИДАЦИЯ В АПТЕЧНОМ СКЛАДЕ



ВВЕДЕНИЕ

Температурное картирование

Будут рассмотрены вопросы организации и проведения температурного картирования

Квалификация и валидация

Будут рассмотрены подходы к организации и проведению квалификации и валидации

Нормативные правовые акты и полезные ссылки

Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 80 «Об утверждении Правил надлежащей дистрибьюторской практики в рамках Евразийского экономического союза»

Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 23.10.2020 № 88 «Об утверждении Належащей практики хранения лекарственных средств»

ТКП 555-2014 (02041) Производство лекарственных средств. Складские помещения, утвержден и введен в действие приказом Департамента фармацевтической промышленности Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 20.12.2014 г. №84

Государственная фармакопея Республики Беларусь
Фармакопея Евразийского экономического союза

Належащая практика хранения и дистрибуции лекарственных средств и медицинских изделий. Серия технических докладов ВОЗ № 1025 Приложение 7

Типовое руководство по хранению и транспортировке лекарственных средств, чувствительных к изменению температуры и/или времени хранения и транспортирования. Серия технических докладов ВОЗ № 961 Приложение 9

Источники литературы и полезные ссылки

«Надлежащая практика хранения и транспортирования лекарственных средств. Руководящие принципы и правила Всемирной организации здравоохранения» (перевод с английского под общей редакцией А.В. Александрова, издание ВИАЛЕК, Москва, 2020).



Температурное картирование

Определения

Картирование - документально зарегистрированные измерения значений температуры и (или) относительной влажности, отражающие распределение этих параметров в области хранения, включая определение горячих и холодных точек.

Температурное картирование - процедура контроля температуры в пределах зоны хранения, позволяющая подтвердить достижение требуемых значений температуры в объеме зоны хранения.

Определения и цели

Цели

Целью проведения испытаний по температурному картированию является демонстрация того, что в зоне хранения обеспечивается и равномерно поддерживается температура в заданных пределах. В целом контроль температуры должен осуществляться в течение не менее 24 часов с использованием соответствующих измерительных устройств.

Температурное картирование

Решение Совета Евразийской экономической комиссии от
03.11.2016 № 80

Нормативное требование

Необходимо выполнить первоначальное изучение распределения температуры (температурное картирование) в помещениях для хранения перед началом их использования с соблюдением условий, отражающих параметры эксплуатации. Температурное картирование необходимо повторять в соответствии с результатами анализа рисков или в случае существенных изменений в устройстве помещения или оборудовании для контроля температуры (п. 39).

Температурное картирование

Решение Совета Евразийской экономической комиссии от
03.11.2016 № 80

Нормативное требование

Для обеспечения требуемых условий транспортировки при транспортировке термолабильных лекарственных средств должны быть использованы специальное оборудование или средства (изотермическая упаковка, контейнеры), а также транспортные средства, обеспечивающие поддержание требуемого температурного режима.

Транспортные средства, обеспечивающие поддержание требуемого температурного режима, и оборудование, используемое для контроля температуры в процессе транспортировки термолабильных лекарственных средств, должны проходить периодическое техническое обслуживание, поверку и калибровку. Необходимо проводить анализ температурного картирования с соблюдением условий, отражающих параметры эксплуатации, и с учетом сезонных колебаний (п. 136)

Квалификация и валидация

Решение Совета Евразийской экономической комиссии от
03.11.2016 № 80

Нормативное требование

Организация должна определить ключевое оборудование и процессы, которые подлежат квалификации и (или) валидации с целью подтверждения надлежащего монтажа и эксплуатации. Объем проводимых работ по квалификации и (или) валидации (например, хранение, подготовка к отгрузке и упаковка) определяется на основе документально оформленного анализа рисков.

Оборудование и процессы должны быть квалифицированы и (или) валидированы до начала эксплуатации или после любого значительного изменения (например, после ремонта или технического обслуживания).

Проведение валидации или квалификации оформляется отчетами, в которых должны быть обобщены полученные результаты, а также даны объяснения выявленным отклонениям (п. 50).

Квалификация и валидация

Решение Совета Евразийской экономической комиссии от
03.11.2016 № 80

Нормативное требование

Перед началом использования компьютеризированной системы необходимо продемонстрировать с помощью валидации или верификации, что система способна получать заданные результаты точно, единообразно и воспроизводимо (п. 45).

Температурное картирование

Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 23.10.2020 № 88 «Об утверждении Надлежащей практики хранения лекарственных средств»

Нормативное требование

Оборудование (средства измерения) для контроля температуры и относительной влажности воздуха должно быть размещено по результатам анализа температурного картирования в точках наиболее значительного колебания температуры (часть четвертая пункта 15).

При хранении термолабильных лекарственных средств необходимо обеспечить температурный режим, указанный на упаковке лекарственного средства, и его постоянный контроль в соответствии с пунктом 15 настоящей Надлежащей практики хранения (часть вторая пункта 23).

Температурное картирование

Что делать с контролем относительной влажности?

При проведении температурного картирования/анализе рисков в помещениях (зонах) хранения лекарственных средств нет обязательного требования измерять относительную влажность.

Однако в помещениях с контролируемой температурой, используемых для хранения лекарственных препаратов, подверженных отрицательному воздействию высокого уровня влажности и не защищенных от данного воздействия собственной упаковкой, должен быть обеспечен контроль уровня влажности.

На упаковке таких лекарственных препаратов указано «Хранить в защищенном от влаги месте», а сами лекарственные препараты должны находиться в среде с регулируемым уровнем влажности.

Температурное картирование

В общем случае процесс температурного картирования включает 4 этапа:

- подготовка плана работ по картированию;
- составление карты;
- разработка отчета;
- выполнение рекомендаций по проведению корректирующих и других действий, если необходимость их отражена в отчете. Для проверки эффективности принятых мер может понадобиться проведение повторных испытаний.

Состав работ

Температурное картирование

Выполнение работ

В плане следует четко определить масштабы и цель исследования по картированию (заключается не только в отображении распределения температуры в зоне хранения, но и в выявлении возможных температурных отклонений и разработке необходимых корректирующих действий).

Предпочтительно, чтобы для каждой области хранения было проведено по меньшей мере, два испытания по картированию температуры (с целью определения эффекта сезонных колебаний температуры). Испытания проводят в самое теплое и самое холодное время года.

Температурное картирование

Выполнение работ

Выполняют обследование места хранения, определяют его размеры (длину, ширину и высоту) и составляют схему.* На схеме следует отразить:

- элементы (например, стеллажи), которые могут оказать влияние на равномерность распределения температуры;
- положение нагревательного и охлаждающего оборудования, в том числе концевые элементы воздуховодов приточной вентиляции и (или) вентиляторы;
- расположение существующих датчиков температуры.

* Примечание: аналогичная информация отражается в отчете по оценке рисков при описании объектов

Температурное картирование

Выполнение работ

Устанавливают критерии приемлемости

Критерии приемлемости основаны на типе материалов, продукции, находящихся на хранении (от 2 °С до 8 °С или от 15 °С до 25 °С).

Примечание - Некоторые испытания по картированию могут быть выполнены без установки критериев приемлемости. Такие испытания проводят для установления характеристик зоны хранения и определения видов материалов и продукции, которые могут там безопасно храниться. После испытаний разрабатывают, при необходимости, мероприятия по оптимизации использования зоны хранения.

Температурное картирование

Выполнение работ

Определяют количество датчиков температуры и места их установки. Для этого используют следующие рекомендации: датчики должны быть расположены ориентировочно в центре секторов условной сетки через каждые 5-10 м по горизонтали. При размещении датчиков также следует учитывать:

- особенности планировки зоны хранения (например, квадратная планировка, наличие ниш и пр.);
- возможное влияние стеллажей и продуктов на циркуляцию воздуха.
- размещение материалов. Позиции датчиков должны совпадать с местами, где фактически производится или планируется хранение;
- иные соображения.

Каждый датчик идентифицируется и наносится на схему хранения.

Температурное картирование

Руководящие принципы правила Всемирной организации здравоохранения

Длина и ширина.

Средства измерения должны размещаться в форме сетки и покрывать зону хранения по всей длине и ширине через каждые 5-10 метров. Сетка размещения датчиков составляется с учетом:

- планировки зоны хранения;
- степени, в которой полки и продукция могут повлиять на воздушные потоки;
- места размещения продукции. Средства измерения должны размещаться в местах фактического или предполагаемого хранения продукции.
- других факторов, обуславливающих увеличение или уменьшение количества средств измерений.

Температурное картирование

Руководящие принципы правила Всемирной организации здравоохранения

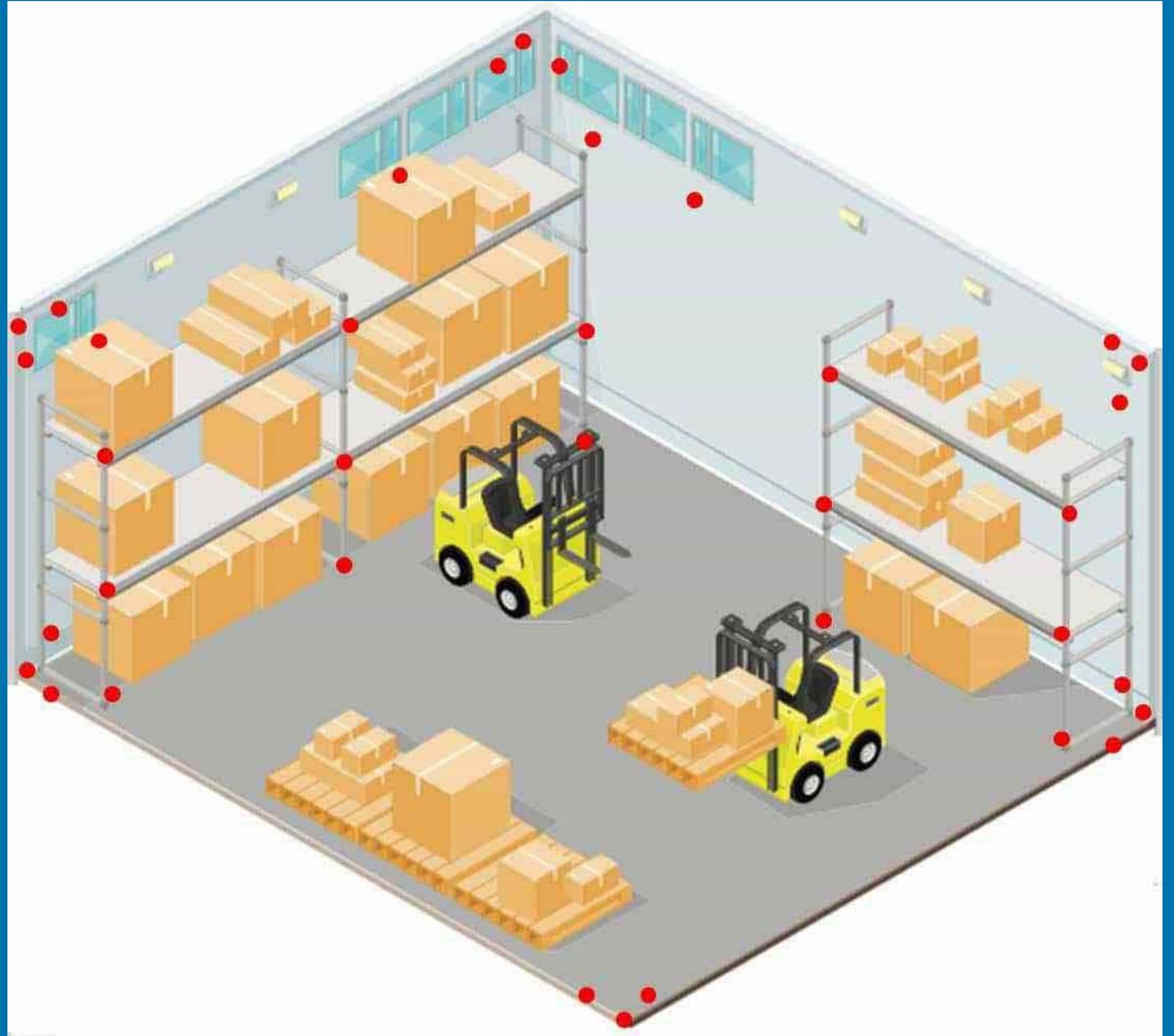
Высота.

В каждой точке сетки необходимо организовать вертикальное размещение средств измерений с учетом следующих требований:

- если высота потолка составляет не более 3,6 метра, средства измерения размещаются один над другим на высоком, среднем и низком уровнях;
- если высота потолка превышает 3,6 метра, средства измерения могут размещаться вертикально распределенными группами – в нижней, средней и верхней частях пространства.

Температурное картирование

Выполнение работ



Температурное картирование

Оформление результатов

Результаты температурного картирования должны быть обоснованы и оформлены таким образом, чтобы выполненные расчеты и выводы могли быть проверены и повторены.

В отчет по картированию следует включить:

- описание объекта, целей и задач испытания;
- описание хода работ и используемого оборудования;
- результаты испытаний и их оценку, включая отклонения (если таковые имеются);
- выводы и рекомендации (при необходимости);
- приложения.

В приложениях приводят схему размещения датчиков, сводные данные, графики температуры для каждого датчика, отчеты об отклонениях (если выявлены), свидетельства о поверке и другие сведения.

Температурное картирование

Оформление результатов

При оценке результатов испытаний следует привести анализ стабильности поддержания температуры в исследуемой зоне хранения, определить отклонения температуры от критериев приемлемости. Также надо определить минимальные и максимальные температуры, наблюдаемые в течение периода испытаний, включая горячие и холодные точки, а также средние температуры.

Примечание. Стабильность температуры будет зависеть от трех основных факторов: температуры наружного воздуха; характеристик здания и характеристик системы отопления/охлаждения. Для морозильных и холодильных камер, находящихся внутри зданий, первые два фактора являются незначимыми.

Температурное картирование

Оформление результатов

Минимальная и максимальная температуры представляют собой соответственно самое низкое и самое высокое значение температуры, зарегистрированные в испытываемой зоне за период исследования. Эти значения могут соответствовать и не соответствовать заданным критериям приемлемости.

Холодной точкой называют самое низкое значение температуры, зарегистрированное в исследуемой области, но при этом температура находится в пределах заданных значений (например, в помещении с рабочим диапазоном температур от 15 °С до 25 °С холодные точки выявлены в диапазоне от 15 °С до 17,5 °С).

Горячей точкой называют самое высокое значение температуры, зарегистрированное в исследуемой области, но при этом температура находится в пределах заданных значений (например, в помещении с рабочим диапазоном температур от 15 °С до 25 °С горячие точки выявлены в диапазоне от 23 °С до 25 °С).

Примечание - В последующем датчики системы мониторинга должны преимущественно располагаться в горячих и холодных точках (условия наихудшего случая).

Горячие и холодные точки следует определить для горячего и холодного периода года, поскольку летом и зимой они могут существенно отличаться.

Температурное картирование

Оформление результатов

В отчете следует определить факторы, которые объясняют наблюдаемые колебания температуры (на пример, расположение нагревательного оборудования, наличие дверей); произвести оценку влияния колебаний температуры на условия хранения продукции; привести указания по оптимальным местам хранения для термочувствительных продуктов; по расположению контрольных датчиков (для систем отопления и охлаждения) и датчиков для регулярного мониторинга температуры.

Температурное картирование

Оформление результатов

Рекомендованные правила проведения температурного картирования, а также примерные формы протоколов испытаний изложены в ТКП 555-2014 (02041) «Производство лекарственных средств. Складские помещения», утвержден и введен в действие приказом Департамента фармацевтической промышленности Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 20.12.2014 г. № 84.

Квалификация и валидация

Общие положения

Квалификация обычно проводится при валидации процессов, связанных с производством лекарственных средств, но может также применяться для цепи поставок фармацевтической продукции в общем для холодильного оборудования, и зон хранения с контролируемой температурой в частности.

Зона хранения с контролируемой температурой покрывает любую область, где лекарственные средства должны храниться в контролируемом диапазоне температур (от 2 °С до 8 °С или от 15 °С до 25 °С), включая:

- активное складское оборудование, поддерживающее контролируемую температуру;
- активные транспортные средства и оборудование, поддерживающее контролируемую температуру;
- пассивные системы упаковки с контролируемой температурой.

Для их квалификации обычно используется объединенная процедура IQ, OQ и PQ.

Квалификация и валидация

Квалификация монтажа

Цель: убедиться, что зона хранения и связанное с ней оборудование и системы четко определены и правильно установлены.

Выполнение работ

При IQ необходимо:

- идентифицировать зону хранения, оборудование и системы, необходимые для поддержания работ и подтвердить, что все системы установлены как требуется;
- убедиться в том, что составлена эффективная программа технического обслуживания и ремонта.

Квалификация и валидация

Квалификация монтажа

Оформление работ

Пример таблицы проверки и испытаний IQ

Таблица проверки и проведения испытания подсистемы или компонента			
Местоположение:	Южный склад		
Система:	Холодильная камера № 1		
Подсистема/компоненты:	Холодильный агрегат № 1		
Проверка или испытание:	<input checked="" type="checkbox"/> Проверка <input type="checkbox"/> Испытание		
Тип проверки/испытания:	Протокол IQ: визуальная проверка RFU-01		
Элементы:	Требования спецификации	Фактическое состояние	Оценка соответствия
Производитель:	ABC Refrigeration	ABC Refrigeration	Соответствует
Модель:	TTW50	TTW40	Не соответствует
Серийный номер:	Не указан	TTW40-1310-025	Не соответствует
Внутренний ID номер:	CR1/RFU01	CR1/RFU01	Соответствует
Ссылка на форму регистрации отклонений: укажите "нет", если отклонения отсутствуют	DEV/001		
Выполнено:	AG	Дата:	27 октября 2013 г
Проверено:	JB	Дата:	5 ноября 2013 г

Источник: Техническое дополнение к серии технических докладов ВОЗ № 961, 2011. Квалификация зон хранения с контролируемой температурой. Дополнение 7

Квалификация и валидация

Квалификация функционирования и квалификация эксплуатации

После завершения IQ могут быть проведены OQ и PQ в виде единой последовательности необходимых проверок и испытаний.

Выполнение работ

OQ проводится в пустой зоне хранения или на пустом оборудовании и обычно включает в себя:

- проверку пригодности СОП и РИ;
- проверку и испытание системы сигнализации;
- оценку распределения температуры и способности удержания ее под контролем в пустой складской зоне или оборудовании;
- проверку восстановления температуры после открывания дверей;
- проверку и испытания, моделирующие отключение электроснабжение.

Квалификация и валидация

Выполнение работ

Квалификация функционирования

Проверка системы сигнализации

Цель испытаний системы сигнализации заключается в подтверждении того, что сигнализация работает в соответствии с проектными спецификациями. Для испытания системы температурной сигнализации необходимо проводить одно испытание для верхнего порога и одно испытание для нижнего порога сигнализации.

При наличии системы сигнализации событий (сигнализация на открытую дверь) это также должно проверяться.

Для каждого испытания фиксируются параметры системы сигнализации и имитируются желаемые события, приводящие к срабатыванию сигнализации.

Квалификация и валидация

Квалификация функционирования

Оформление работ

Лист проверки системы сигнализации						
Испытание	Ожидаемое действие	Соответствие		Номер отчета по отклонению	Выполнено	Дата
		Да	Нет			
Сигнализация при достижении верхнего предела температур	Система сигнализации активирована	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Сигнализация при достижении нижнего предела температур	Система сигнализации активирована	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Настройки верхнего предела температурного диапазона:						
Настройки нижнего предела температурного диапазона:						
Проверено:		Дата				

Квалификация и валидация

Квалификация функционирования

Температурное картирование в пустой зоне

Оформление работ

Протокол испытаний: распределение температуры							
ID регистратора данных	Значение минимальной температуры (°C)	Значение максимальной температуры (°C)	Средняя температура (°C)	Значения в пределах диапазона?		Выполнено	Дата
				Да	Нет		
DL-001				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
DL-002				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
DL-003				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
DL-004				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
DL-005				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
DL-006				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
DL-007				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
DL-...XXX				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Начало картирования (дата, время):							
Конец картирования (дата, время):							
Проверено:				Дата:			

Квалификация и валидация

Выполнение работ

Квалификация функционирования

Испытание на сбой в подаче электроэнергии

Цель испытания состоит в том, чтобы установить и зафиксировать:

- длительность удержания температуры в зоне хранения в пределах требуемого температурного диапазона после отключения электроэнергии;
- период времени, необходимый для восстановления температуры в указанном диапазоне после возобновления электроснабжения.

Результаты таких испытаний фиксируются в отчете без оформления имитированных отклонений. Критерии приемлемости для прохождения данных испытаний обычно не устанавливаются.

Квалификация и валидация

Квалификация функционирования

Оформление работ

Протокол проведения испытания на сбой в подаче электропитания				
ID регистратора данных	Отключение питания / Время температуры в пределах диапазона (чч:мм)	Включение питания / Время восстановления температуры в преде- лах диапазона (чч:мм)	Выпол- нено	Дата
DL-001				
DL-002				
DL-003				
DL-004				
DL-005				
DL-006				
DL-007				
DL-008				
DL-009				
...				
DL-XXX				
Электроэнергия отключена в (чч:мм):				
Подача электроэнергии восстановлена в (чч:мм):				
Проверено:		Дата:		

Квалификация и валидация

Выполнение работ

Квалификация эксплуатации

PQ проводится для полноценно функционирующих складских зон или оборудования с полной загрузкой, позволяющих достигать стабилизированных условий.

В объем PQ включаются следующие испытания и проверки:

- контроль температуры и анализ ее распределения;
- восстановление температуры после открывания двери (ей).

Квалификация и валидация

Выполнение работ

Квалификация эксплуатации

Восстановление температуры после открывания двери (ей).

Цель данного испытания: установить время, необходимое для возврата температуры в складской зоне в пределы заданного температурного диапазона после открытия двери.

Период открывания дверей в ходе испытания должен моделировать открытие дверей, характерное для рутинных операций.

Критерием приемлемости для данного испытания является подтверждение, что температура возвращается в пределы указанного диапазона в течение 30 минут после закрытия двери (дверей).

Квалификация и валидация

Квалификация эксплуатации

Заполняемая форма для испытания на открытие двери

ID регистратора данных	Время возврата в заданный температурный диапазон (мин)	Оценка соответствия		Выполнено	Дата
		Да	Нет		
DL-001		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
DL-002		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
DL-003		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
DL-004		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
DL-005		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
DL-006		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
DL-007		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
DL-XXX		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Время открывания двери(ей) (чч:мм):					
Время закрывания двери(ей) (чч:мм):					
Проверено:		Дата:			

Оформление работ

Квалификация и валидация

Выполнение работ Требования для малогабаритного холодильного оборудования

Необходимо подтверждение соответствия специализированного оборудования под использование, для которого оно было разработано. Должна быть произведена оценка возможности эксплуатации такого оборудования в конкретной среде.

В частности, в какой-то форме может потребоваться температурное картирование.

Это также должно быть сделано для бытовой холодильной техники.

Для этого средства измерения рекомендовано размещать в нижней и верхней части холодильника, а также на фронтальной и задней части корпуса.

Полки на дверцах холодильника не могут быть использованы для хранения ЛС, потому (как известно), что именно эта зона подвержена большим температурным колебаниям.

Спасибо!

