2.3.23.0. ОЦЕНКА КРАТКОВРЕМЕННЫХ ТЕМПЕРАТУРНЫХ КОЛЕБАНИЙ ПРИ ХРАНЕНИИ И ТРАНСПОРТИРОВКЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Общая фармакопейная статья приводится для информации. Положения данной статьи распространяются на все звенья в цепи поставок лекарственного препарата, деятельность которых связана с хранением и (или) транспортировкой лекарственных препаратов, начиная от производителя до пациента (не включая его).

Данная статья не предназначена для производителей субстанций для фармацевтического применения и полупродуктов, используемых в производстве лекарственных препаратов. Однако приведенные принципы и подходы по снижению последствий кратковременных температурных колебаний могут использоваться и для вышеуказанных продуктов.

1. ВВЕДЕНИЕ

В процессе хранения и транспортировки лекарственных препаратов может происходить отклонение условий от требований, установленных на основании результатов исследования их стабильности. В частности, температура может отклоняться от установленного диапазона, что может влиять на стабильность лекарственного препарата, пути и кинетику его деградации. Длительные температурные колебания при умеренно повышенных температурах могут быть такими же или более значимыми, чем кратковременные температурные колебания при более высоких температурах. Колебания, выходящие за допустимые пределы, могут приводить к неспособности лекарственных препаратов, в особенности чувствительных к изменению температуры и (или) времени хранения и транспортировки, поддерживать свои критические показатели качества. Такие температурные колебания требуют соответствующей оценки с помощью научно-обоснованных методов. Оценка кратковременных температурных колебаний должна проводиться производителем лекарственного препарата.

Как правило, оценку кратковременных температурных колебаний при хранении и транспортировке лекарственных препаратов осуществляют посредством:

– определения величины средней кинетической температуры;

– проведения температурного картирования на основании профиля распределения температуры в пределах зон хранения, позволяющего осуществить их квалификацию.

Результаты проведенной оценки должны документально подтверждать, что кратковременные температурные колебания, происходящие в процессе хранения и транспортировки, не влияют на безопасность, эффективность и качество лекарственного препарата.

Несмотря на наличие для многих лекарственных препаратов данных о стабильности, предусматривающих возможность колебаний в более широких температурных и временных пределах, как правило, доступ к данной информации, кроме маркировки лекарственного препарата, практически отсутствует во всех звеньях цепи поставок. Поскольку температурные колебания относят к несоответствиям, рекомендации, представленные в данной общей фармакопейной статье, предназначены для надлежащего управления такими отклонениями во избежание их влияния на качество лекарственного препарата.

2. ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Зона с контролируемой температурой (КТ) – помещение или часть помещений, предназначенные для хранения лекарственных препаратов, температура в которых поддерживается активным или пассивным способом в заранее установленных пределах на уровне, отличающемся от внешних условий.

Лекарственные препараты, чувствительные к изменению температуры и (или) времени хранения и транспортировки (ЧЛП) – лекарственные препараты, которые при хранении и транспортировке в условиях, не соответствующих установленным параметрам окружающей среды и (или) времени, теряют свои свойства вплоть до полного несоответствия своему назначению.

Средняя кинетическая температура (СКТ) – единая расчетная температура, при которой общая степень деградации за определенный период времени равна сумме степеней деградации при различных температурах.

Температурное картирование – документально оформленное изучение профиля распределения температуры в пределах зоны хранения, включая установление мест с минимальными и максимальными значениями температуры (холодная и горячая точки).

Температурные колебания – отклонения температуры за пределы требуемого диапазона (резкие изменения или перепады) при хранении и транспортировке лекарственного препарата, обусловливающие возникновение рисков для его качества. Температурные диапазоны хранения и транспортировки лекарственного препарата могут отличаться между собой и устанавливаются на основании данных о его стабильности.

3. СРЕДНЯЯ КИНЕТИЧЕСКАЯ ТЕМПЕРАТУРА

3.1. Определение СКТ

Понятие СКТ положено в основу долгосрочных исследований стабильности лекарственных препаратов и включает изменения температуры в течение года. Хранение при температуре 25 °C в ходе долгосрочных исследований стабильности охватывает воздействие фактической температуры окружающей среды, включая отклонения от 25 °C. Величина СКТ отражает такое же тепловое воздействие на лекарственные препараты, как и воздействие более высоких или более низких температур в течение такого же периода времени. Значение СКТ рассчитывается для каждой климатической зоны (таблица Номер 2.3.23.0.-1).

Таблица 2.3.23.0.-1. – *Значения СКТ для разных климатических зон*

Климатическая зона	**Средняя расчетная температура (˚C)**	**СКТ (˚C)**
I	20,0	20,0
II	21,6	22,0
III	26,4	27,4
IV	26,7	27,9

Значение СКТ не является средним арифметическим, а включает экспоненциальные и логарифмические соотношения. Как правило, СКТ выше средней арифметической температуры (таблица Номер ОФС.-1).

Определение величины СКТ позволяет обобщить «историю» температурного воздействия на лекарственный препарат с помощью только одной температуры (эффективной температуры). Посредством СКТ по зависимости, выраженной в координатах «температура – время», строят предположения о кинетике химической деградации лекарственного препарата. Степень физико-химической деградации

лекарственного препарата зависит от таких факторов как стабильность, условия хранения и доставки, а также упаковка лекарственного препарата.

Величину СКТ можно рассматривать как температуру изотермического хранения, которая имитирует неизотермическое воздействие изменения температуры хранения. При этом выбор энергии активации не приводит к существенному изменению СКТ.

СКТ более объективно отражает истинное воздействие на качество лекарственного препарата, чем измеренная средняя температура. Например, лекарственный препарат, хранившийся в течение 1 мес при 20 ˚С и в течение 1 мес при 40 ˚С, отличается от лекарственного препарата, хранившегося в течение 2 мес при 30 ˚С.

3.2. Расчет СКТ

Для расчета СКТ используют значения температуры, измеренные обычно с помощью соответствующих электронных устройств, позволяющих проводить измерения в заданном промежутке времени. Среднее арифметическое высоких и низких значений температуры, измеренных в течение периода наблюдения, в дальнейшем используют при оценке СКТ.

СКТ в кельвинах определяют по следующей формуле:

$$T_k = \frac{\Delta H/R}{-ln\left(\frac{e^{-\Delta H/RT_1} + e^{-\Delta H/RT_2} + \cdots + e^{-\Delta H/RT_n}}{n}\right)}$$

где: ΔH – энергия активации, равная 83,144 кДж/моль (при отсутствии более точного значения, полученного из экспериментальных исследований);

R – универсальная газовая постоянная, равная $8{,}3144 \times 10^{-3}$ кДж/моль·К;

n – общее число значений температуры хранения, измеренных в течение периода наблюдения;

T_1 – значение температуры хранения, измеренное в течение первого промежутка времени, в кельвинах;

T_2 – значение температуры хранения, измеренное в течение второго промежутка времени, в кельвинах;

T_n значение температуры хранения, измеренное в течение *n*-ного промежутка времени, в кельвинах.

Расчеты СКТ для оценки кратковременных температурных колебаний применяют при подтверждении, что характеристики качества, определяющие стабильность лекарственного препарата, изменяются по кинетике нулевого или первого порядка в диапазоне температур, наиболее часто используемых при хранении.

3.3. Применение СКТ

Величина СКТ может применяться только в случаях, когда температурный контроль в зоне хранения достаточно частый, но при этом случаются периодические отклонения, выходящие за пределы нормальных рабочих диапазонов, например, из-за сезонных колебаний, или при выполнении складских или транспортных операций (погрузо-разгрузочные работы). Измерение температуры через частые промежутки времени необходимы для получения репрезентативных значений СКТ.

При расчете СКТ должен быть правильно выбран период наблюдений кратковременных температурных колебаний. Данные, полученные за слишком продолжительный период наблюдения (например, 48–52 нед), не будут истинным отражением «истории» хранения, поскольку лекарственный препарат обычно не

находится столь продолжительное время в единственном месте хранения. Такой подход приводит к искажению результатов или к тому, что влияние кратковременных температурных колебаний на качество лекарственного препарата может быть не обнаружено.

Неправильным также является представление о том, что отклонение температуры выше рекомендуемой температуры хранения лекарственного препарата может быть компенсировано простым понижением температуры помещения на соответствующий период времени так, чтобы расчет СКТ обеспечивал бы приемлемое значение. Указанный случай не учитывает того, что любая деградация лекарственного препарата вследствие повышения температуры является необратимой.

СКТ применяют для оценки кратковременных колебаний контролируемой комнатной температуры (ККТ) и контролируемой температуры холодильных камер (КХТ).

СКТ не подходит для оценки температурных колебаний в следующих случаях, если:

– лекарственные препараты в определенных лекарственных формах (суппозитории, жидкости, суспензии, эмульсии, кремы и др.) подвержены фазовым изменениям;

– клинические данные указывают на возможность воздействия температурных колебаний на качество или безопасность лекарственных препаратов.

СКТ может быть также не применима для биологических лекарственных препаратов. При невозможности использования величины СКТ для анализа риска и обоснования процесса принятия решения об утилизации лекарственных препаратов следует применять результаты исследования стабильности, в том числе в стрессовых условиях, при замораживании и оттаивании, а также результаты исследования по воздействию высоких температур. Если величина СКТ не подходит для оценки температурных колебаний, необходимо об этом поставить в известность все звенья цепи поставок лекарственного препарата.

Использование одной лишь величины СКТ может быть недостаточно для оценки воздействия температурных колебаний. В связи с этим могут потребоваться следующие сведения:

– продолжительность температурных колебаний;

– характер температурных колебаний;

– выход температурных колебаний за указанные пределы (таблица 2.3.23.0.-2);

– период наблюдения, использованный для расчета СКТ.

В таблице 2.3.23.0.-2 приводятся условия применения СКТ для колебаний КХТ и ККТ, в том числе для климатической зоны IVb. В случае колебаний КХТ расчет СКТ рекомендуется проводить с использованием периода наблюдения 24 ч. Для колебаний ККТ рекомендуется период наблюдений, равный среднему количеству суток, в течение которого лекарственный препарат остается в данной зоне хранения (например во время транспортировки), или 30 сут, если продолжительность хранения неизвестна (например, в складском помещении).

В условиях хранения с ККТ мониторинг температуры проводят в течение дня (например, каждые 15 мин). В этом случае СКТ может рассчитываться на постоянной основе или в любое время, когда происходили кратковременные температурные колебания, с использованием данных, полученных за 30 сут включительно до максимальной температуры колебаний.

В условиях хранения с КХТ мониторинг температуры проводят в течение дня (например, каждые 15 мин). В этом случае СКТ может рассчитываться на постоянной основе или в любое время, когда происходили кратковременные температурные колебания, с использованием данных, полученных за 24 ч включительно до максимальной температуры колебаний.

Диапазон и время кратковременных температурных колебаний в допустимых пределах, а также значения СКТ должны быть документально оформлены и могут проверяться с целью установления соответствия и выявления трендов изменений. Требования к диапазону и времени кратковременных температурных колебаний для хранения лекарственных препаратов при КХТ являются гораздо более строгими, чем для большинства лекарственных препаратов при ККТ, ввиду высокой чувствительности таких лекарственных препаратов к отклонениям температуры. Каждое температурное колебание следует рассматривать как отдельное явление. Система хранения и транспортировки, допускающая повторяющиеся кратковременные температурные колебания, должна рассматриваться как система, вышедшая из-под контроля. При этом величина СКТ не может использоваться для оправдания выхода из-под контроля таких систем. В указанных случаях следует провести расследование, а также соответствующие корректирующие и предупреждающие мероприятия.

Таблица Номер ОФС.-2. – *Условия применения СКТ для оценки колебаний ККТ и КХТ*[1]

КТ	**Диапазон температур хранения (˚С)**	**СКТ (˚С) не более**	**Период наблюдения для расчета СКТ**	**Диапазон допустимых колебаний (˚С)**	**Максимальная допустимая температура колебаний (˚С) не более**	**Максимальное допустимое время колебаний (ч)**
КХТ[2]	2–8	8	24 ч	8–15	15	24
ККТ[3]	20–25	25	Количество суток, в течение которых лекарственный препарат остается в зоне хранения, или 30 сут, если точная продолжительность хранения неизвестна	15–20 и 25–30	40 (кратковременных)	24
ККТ[3] (климатическая зона IVb)	15–30	30	Количество суток, в течение которых лекарственный препарат остается в данной зоне хранения, или 30 сут, если точная продолжительность хранения неизвестна	30–40	40	24

Примечание. [1]Воздействие температур, выходящих за пределы рекомендуемых в настоящем разделе, как в сторону повышения, так и в сторону понижения, следует оценивать на основании данных, приведенных в соответствующих частных фармакопейных статьях, на этикетке лекарственного препарата, или результатов исследования стабильности, предоставленных производителем.

[2]Лекарственные препараты, для которых рекомендована КХТ, могут храниться и транспортироваться в прохладном месте или в условиях холодильника при отсутствии иных указаний в частной фармакопейной статье и на этикетке.

[3]Лекарственные препараты, для которых рекомендована ККТ, в ряде случаев могут проявлять нестабильность при выходе температурных колебаний за допустимые пределы. Для таких лекарственных препаратов необходимо обеспечивать хранение и транспортировку в пределах температур, обеспечивающих их стабильность в соответствии с указаниями производителя.

Контролируемые системы транспортировки также могут применять величину СКТ в соответствии с описанным в данной общей фармакопейной статье. Если система транспортировки не подлежит контролю в соответствии с решением, основанным на оценке риска, СКТ может использоваться при оценке рисков в рамках температурного картирования таких систем.

Во время транспортировки расчет СКТ должен проводиться на весь период от момента отправки лекарственного препарата с места производства до момента прибытия в пункт назначения.

4. ТЕМПЕРАТУРНОЕ КАРТИРОВАНИЕ ЗОН ХРАНЕНИЯ

Температурное картирование представляет собой эффективный метод оценки способности зон хранения поддерживать требуемую температуру. Оно является обязательным для зон, используемых для хранения лекарственных препаратов с определенным температурным режимом.

К объектам температурного картирования могут относиться холодильные и морозильные камеры, зоны с контролируемой температурой, зоны карантина, погрузо-разгрузочные площадки и лаборатории и др. Дополнительно картирование может понадобиться для складских зон, не поддерживаемых активной системой контроля температуры, то есть зон, в которых отсутствуют автоматические системы активного регулирования и мониторинга температуры (например, неотапливаемых, или неохлаждаемых, или имеющих пассивную вентиляцию и др.).

Температурное картирование необходимо для квалификации зон хранения до момента их ввода в эксплуатацию, а повторное картирование – при внесении значительных изменений, связанных с зоной хранения.

Хранение лекарственных препаратов, в особенности ЧЛП, без температурной карты не может считаться безопасным.

Рекомендации по проведению систематического картирования холодильных и морозильных камер, а также других помещений с контролируемой температурой приводятся в Руководстве по проведению температурного картирования зон хранения лекарственных средств.