

ПРИЛОЖЕНИЕ

к Рекомендации Коллегии
Евразийской экономической комиссии
от 20 г. №

РУКОВОДСТВО по проведению температурного картирования зон хранения лекарственных средств

I. Общие положения

1. Настоящее Руководство предназначено для организаций-производителей лекарственных средств, организаций оптовой торговли лекарственными средствами, медицинских организаций, фармацевтических инспекторов и уполномоченных органов (экспертных организаций) государств – членов Евразийского экономического союза (далее – государства-члены, Союз) в отношении действий, связанных с документированием и контролем распределения температуры в зонах хранения лекарственных средств, и разработано с учетом Правил надлежащей дистрибьюторской практики в рамках Евразийского экономического союза, утвержденных решением Совета Евразийского экономического союза от 3 ноября 2016 г. № 80.

2. Руководство содержит рекомендации по проведению температурного картирования, проведению систематического картирования холодильных и морозильных камер, а также других помещений с контролируемой температурой, и не затрагивает вопросы, связанные с эксплуатацией оборудования небольших размеров (например, бытовых холодильников и морозильников), его

квалификации, подтверждающей пригодность хранения в нем термочувствительной продукции, а также вопросы эксплуатации мобильного оборудования холодильной цепи, которые регулируются законодательством государств-членов.

II. Определения

4. Для целей настоящего Руководства используются понятия, которые означают следующее:

«горячая точка» – максимальные значения температуры, зафиксированные в ходе картирования, но находящиеся в пределах допустимого температурного диапазона;

«датчик» – механическое устройство или цифровой, или аналоговый преобразователь, которое вырабатывает механический или электрический сигнал, передаваемый на прибор или контролер для последующей интерпретации;

«зона» – помещение или часть помещений, предназначенных для хранения лекарственных средств;

«картирование» – документально оформленное изучение профиля распределения температуры в пределах зоны хранения, включая определение мест с минимальными и максимальными значениями (холодная и горячая точки);

«квалификация» – документально оформленные действия, подтверждающие, что оборудование или вспомогательные системы смонтированы должным образом, правильно функционируют и действительно приводят к ожидаемым результатам;

«квалификация функционирования» – документально оформленные действия, удостоверяющие и подтверждающие, что

помещения, оборудование и обслуживающие системы функционируют в соответствии с проектными спецификациями;

«квалификация функционирования» – документально оформленные действия, подтверждающие, что помещения, оборудование и обслуживающие системы функционируют в соответствии с проектными спецификациями;

«квалификация эксплуатации» – документально оформленные действия, подтверждающие, что помещения, оборудование и обслуживающие системы, функционирующие совместно, могут эффективно и стабильно эксплуатироваться так как это предусмотрено одобренным процессом и в соответствии с утвержденными спецификациями;

«лекарственные средства, чувствительные к изменению температуры и (или) времени хранения и транспортировки (ЧЛП)» – лекарственные средства, 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;

«регистратор данных» – средство измерения, обеспечивает регистрацию данных на протяжении заданного периода времени и хранение полученных данных, сохраняя их целостность, с возможностью передачи полученных показаний в электронном виде на другой носитель (например, на компьютер);

«среда с контролируемой температурой» – любая среда, температура которой поддерживается активным или пассивным способом в заранее установленных точных пределах на уровне, отличающемся от внешних условий;

«температурные колебания» – изменения (перепады) температуры хранения;

«температурные отклонения» – выход измеренных значений температуры за пределы установленного диапазона хранения термочувствительной продукции, обуславливающие возникновение рисков для ее качества;

«температура хранения» – температурный диапазон хранения термочувствительной продукции, указываемый в нормативных документах;

«холодильное оборудование» – любое оборудование, предназначенное для автоматического поддержания температуры в закрытых помещениях или термоизолированных камерах;

«холодная точка» – минимальные значения температуры, зафиксированные в ходе картирования, но находящиеся в пределах допустимого температурного диапазона.

III. Температурное картирование

5. Картирование представляет собой процедуру, позволяющую изучить распределение температур по зоне хранения, предусматривающей определенный температурный режим, определить горячие и холодные точки, и являющуюся неотъемлемой частью квалификации зон хранения. Дополнительно, температурное картирование может проводиться и в иных складских зонах (например, зона приемки, зона экспедиции).

6. Проведение картирования может быть направлено на определение профиля температуры воздуха в пустой и (или) загруженной зоне хранения в режиме эксплуатации, для выявления мест, не предназначенных для хранения термочувствительной продукции.

7. Данные, собранные во время картирования, являются источником информации, необходимой для обеспечения хранения лекарственных средств, чувствительных к изменению температуры и (или) времени хранения и транспортировки, с соблюдением рекомендованных температурных режимов хранения.

8. Температурное картирование проводится для каждой зоны хранения с контролируемой температурой до момента ввода ее в эксплуатацию. В последующем для подтверждения соответствия зоны хранения и используемого в нем оборудования установленным эксплуатационным характеристикам рекомендуется периодически проводить повторное картирование. Повторное картирование следует произвести в случае: изменения габаритов и конфигурации зоны хранения или стеллажного оборудования (более 30 %), влияющих на загрузку помещения или циркуляцию воздуха, или замены холодильного оборудования, в случае изменения температурного режима хранения в заданной зоне (например, был от + 2 °С до + 8 °С, изменен на от + 8 °С до + 15 °С).

Также проведение повторного картирования целесообразно, если в ходе анализа результатов мониторинга температуры выявляются необъяснимые отклонения, выходящие за пределы установленных рабочих диапазонов.

Допускается изменение настроек холодильного оборудования в пределах заданного диапазона температуры хранения термочувствительной продукции без проведения повторного картирования.

Наряду с температурным картированием в помещениях с контролируемой температурой, используемых для хранения лекарственных средств, чувствительных к изменению температуры и

(или) времени хранения и транспортировки, подверженных отрицательному воздействию высокого уровня относительной влажности и не защищенных от данного воздействия собственной упаковкой, должен обеспечиваться контроль уровня относительной влажности.

9. Проведение картирования включает в себя следующие стадии:

а) подготовка протокола картирования;

б) проведение картирования;

в) составление отчета о картировании;

г) выполнение корректирующих действий, иных действий и рекомендаций, указанных в отчете о картировании и, при необходимости, проведение повторного картирования для подтверждения эффективности принятых мер.

IV. Оборудование

10. При проведении картирования для обеспечения эффективного анализа распределения температуры по складской зоне следует использовать регистраторы данных, соответствующие следующим требованиям:

а) быть технически пригодными для выполнения поставленной задачи и эксплуатации в исследуемой среде;

б) обеспечивать надежную регистрацию данных, отражающих изменение температуры во времени;

в) иметь соответствующий диапазон измеряемых температур для регистрации минимального и максимального значения предполагаемой температуры;

г) предоставлять пользователю возможность установки периода регистрации данных с интервалами от 1 до 15 минут или более, а также

иметь достаточно памяти для хранения данных с учетом предполагаемой продолжительности исследования и выбранного интервала регистрации;

д) иметь актуальную дату поверки на момент проведения температурного картирования. Поверка осуществляется в соответствии с законодательством государств-членов. Абсолютная погрешность регистраторов данных должна составлять не более $\pm 0,5$ °С;

е) обеспечивать возможность переноса всех накопленных данных по температуре и времени в информационную систему для последующего анализа;

V. Проведение картирования

11. Проведению картирования должно предшествовать составление и утверждение протокола испытания. Для картирования зон хранения, независимо от их особенностей, может быть использован единый стандартный протокол, в который вносятся соответствующие корректировки и изменения для охвата всех значений температурного диапазона.

12. В состав протокола картирования следует включить следующие разделы:

сокращения и определения;

описание и обоснование;

область применения;

цели и задачи картирования;

методология проведения картирования.

13. В разделе «Сокращения и определения» перечисляются и расшифровываются сокращения, и приводятся определения технических терминов, используемых в протоколе.

В разделе «Описание и обоснование» приводится описание объекта, для которого проводится картирование и соответствующее обоснование проведения данного исследования.

В разделе «Область применения» подробно описываются объем выполняемых работ и задачи картирования.

Основная задача сводится к тому, чтобы выявить температурные колебания и отклонения, которые оказывают влияние на зоны хранения в процессе исследования, для последующего проведения необходимых корректирующих действий.

Температурное картирование может проводиться для пустых складских зон (например, в ходе квалификации функционирования) или для зон хранения, в которой уже хранится термочувствительная продукция (например, в ходе квалификации эксплуатации).

Для подтверждения отсутствия негативного воздействия сезонных температурных колебаний на зоны хранения рекомендуется проведение по меньшей мере двух исследований по картированию в каждой зоне хранения (за исключением холодильных и морозильных камер, размещаемых в помещениях с контролируемой средой, на которые внешние условия оказывают ограниченное влияние).

Как правило, одно исследование проводится в наиболее жаркое время года, а второе исследование в наиболее холодное время года. Такой подход позволяет реализовать наихудшие сценарии температурных колебаний и оценить способность исследуемой зоны хранения поддерживать заданную температуру на протяжении календарного года.

Сопоставление результатов сезонных исследований может помочь выявить сезонные особенности (колебания) распределения температуры. Такие сезонные особенности (колебания) должны быть отделены от

других специфических для объекта особенностей распределения температур, выявленных при проведении сравнительного исследования.

В разделе «Цели (задачи) картирования» следует описать конкретные цели (задачи) картирования, которые могут включать:

а) выявление температурных колебаний и отклонений в пределах выбранных зон хранения;

б) измерение и регистрация температуры на каждом участке складской зоны в разные дни недели и разное время суток;

в) описание документирования зарегистрированных температурных колебаний и отклонений температуры в помещениях с контролируемой средой;

г) составление рекомендаций по организации безопасного хранения термочувствительной продукции в конкретной зоне и определение мест, где нельзя размещать данную продукцию. Рекомендации должны учитывать все зафиксированные температурные колебания и отклонения, выявленные в ходе исследования, а также допустимый для продукции диапазон температур.

д) определение мест для размещения датчиков мониторинга температуры. Если система мониторинга уже установлена, с помощью картирования могут определяться точки для перемещения датчиков (при необходимости).

В разделе «Методология проведения картирования» следует описать:

а) выбор типа регистратора данных

Емкость памяти устройства, предназначенного для проведения измерений, должна быть достаточной для хранения данных с учетом предполагаемой продолжительности исследования и интервалов между сбором данных. Каждый регистратор данных должен иметь актуальную

дату поверки на момент проведения температурного картирования. Сведения о поверке (номер свидетельства) следует указывать в отчете о картировании.

Поверка должна осуществляться в определенные межповерочные интервалы в соответствии с описанием типа регистратора данных.

Для составления температурной карты, как правило, используются регистраторы данных одного типа, что позволит обеспечить согласованность результатов исследования. Сотрудники организации, ответственные за программирование регистратора данных и считывание с них данных, должны иметь доступ к руководству по эксплуатации для правильности выполнения необходимых настроек.

Рекомендуется использовать регистраторы данных, оснащенные индикатором, по которому можно определить статус работы прибора;

б) выбор исполнителей, ответственных за проведение картирования.

Следует определить и составить список сотрудников, ответственных за картирование. Все ответственные лица должны пройти подготовку, необходимую для выполнения поставленных перед ними задач;

в) изучение объекта исследования.

В отношении каждой из зон хранения, для которых будут составляться температурные карты, рекомендуется собрать следующую информацию:

размеры зоны хранения (длина x ширина x высота или площадь помещения);

схема (чертеж) зон хранения с обозначением различных элементов, таких как полки или размещение стеллажей, которые могут влиять на

равномерность обогрева и (или) охлаждения исследуемого объекта или на стабильность температуры;

расположение нагревательных и (или) охлаждающих элементов, включая воздухораспределительные каналы и (или) потолочные вентиляторы, а также каналы приточной и вытяжной вентиляции;

расположение ранее установленных датчиков и устройств контроля температуры (если были установлены);

г) определение критериев приемлемости.

Протокол должен содержать описание критериев приемлемости, устанавливаемых с учетом особенностей термочувствительной продукции, которая будет размещаться в исследуемой зоне. Данные критерии должны включать допустимый диапазон температуры внутри зоны хранения. В отдельных случаях картирование может проводиться без предварительного определения критериев приемлемости. Это применимо, при определении типов термочувствительной продукции, которая может безопасно храниться в конкретной зоне хранения, или выбрать меры, направленные на улучшение температурных характеристик складской зоны и оптимизацию ее использования.

Если порядок проведения температурного картирования (квалификация функционирования) предусматривает открывание двери (дверей), это должно быть отражено в методологии проведения и критериях приемлемости. Следует установить параметры открывания дверей (частота и продолжительность);

д) определение точек размещения регистратора данных.

Точки размещения регистратора данных определяются на основании данных, полученных при обследовании зоны хранения. Для определения таких мест также может применяться риск-ориентированный подход.

Регистраторы данных следует располагать в форме сетки и таким образом, чтобы они покрывали зону хранения по всей ее длине и ширине. Регистраторы данных размещаются по возможности с равными интервалами. Рекомендуемый шаг сетки средств измерений температуры по горизонтали:

длина или ширина зоны хранения до 10 метров – не менее 2 регистраторов данных;

длина или ширина зоны хранения до 40 метров – не менее 3 регистраторов данных;

длина или ширина зоны хранения до 60 метров – не менее 4 регистраторов данных;

длина или ширина зоны хранения более 60 метров – не менее 5 регистраторов данных.

При составлении сетки размещения датчиков рекомендуется учитывать:

планировку зоны хранения с указанием мест размещения оборудования для создания контролируемой среды;

рабочие параметры и топологию зоны хранения (например, количество стеллажей, их размеры, расстояние между стеллажами и др.);

места размещения продукции (регистраторы данных следует размещать в местах фактического и предполагаемого хранения продукции);

иные факторы, обуславливающие увеличение или уменьшение количества регистраторов данных.

В каждой точке сетки следует дополнительно организовать размещение регистраторов данных по вертикали (послойно) с учетом следующих требований:

регистраторы данных размещаются друг над другом на разной высоте в зависимости от высоты зоны хранения (не высоты потолка).

нижняя точка размещения регистраторов данных определяется высотой нижнего уровня хранения термочувствительной продукции (паллета или нижний ярус стеллажа), верхняя точка – высотой верхнего уровня хранения термочувствительной продукции (верхний ярус стеллажа).

Рекомендуемый шаг сетки средств измерений температуры по вертикали:

высота до 1,5 метров от пола – не менее 1 регистратора данных;

высота до 5 метров – не менее 2 регистраторов данных;

высота свыше 5 метров – не менее 3 регистраторов данных;

По итогам размещения регистраторов данных в исследуемой зоне каждой выбранной точке следует присвоить уникальный номер;

е) регистрация точек размещения регистраторов данных

Данные о местах размещения регистраторов данных, контрольные значения для датчиков рекомендуется внести в таблицу по форме, приведенной в таблице 1 или отразить на схеме. Надлежащим образом задокументированное расположение используемых при проведении картирования регистраторов данных обеспечит согласованность всех сезонных исследований температурных колебаний;

ж) маркировка и программирование регистраторов данных

Каждому регистратору данных, используемому при составлении температурной карты, следует присвоить свой идентификационный номер, указанный в таблице расстановки регистраторов данных, и соответствующим образом промаркировать, или использовать для идентификации серийный номер регистратора данных.

В указанную таблицу целесообразно внести сведения о серийных номерах регистраторов данных, присвоенных производителем, и дополнительно присвоенные идентификационные номера, указанные в дополнительной маркировке (если была применена). Каждый регистратор данных следует запрограммировать таким образом, чтобы интервал записи данных был одинаковым, как правило, от 1 до 15 минут. Для синхронизации данных, загружаемых с разных устройств, во всех регистраторах данных следует установить одинаковое время начала работы. При установке времени начала исследования следует учитывать время, требуемое для размещения всех регистраторов данных в заданных местах размещения.

До начала работ рекомендуется убедиться, что все регистраторы данных находятся в рабочем состоянии и производят регистрацию данных;

з) размещение регистраторов данных.

Регистраторы данных размещаются на своих местах в соответствии со схемой размещения и информацией, представленной в таблице размещения регистраторов данных. Устройства должны быть установлены и закреплены таким образом, чтобы исключить их повреждение или смещение при выполнении рутинных операций в зоне хранения, при размещении исключить непосредственный контакт датчиков с металлическими, бетонными подобными по теплоотдаче поверхностями;

и) описание проведения картирования.

Картирование складов и других помещений, поддерживающих условия окружающей среды, следует проводить не менее 7 последовательных суток, при необходимости продолжительность исследования может быть увеличена. Для оборудования с

контролируемой температурой, не подвергающегося критическому воздействию суточных или сезонных колебаний температуры (например, холодильные и морозильные камеры) срок исследования может составить от 24 до 72 часов или более (при необходимости). Если в зоне хранения установлена дублирующая холодильная установка при проведении картирования целесообразно отследить работу обоих устройств, предпочтительно на протяжении одинаковых временных интервалов.

По завершению исследования повторно проводится сверка информации о серийных номерах регистраторов данных, местах их размещения в зоне хранения с записями, сделанными при их размещении;

к) загрузка и объединение данных.

Данные с каждого регистратора данных переносятся в компьютер для их последующей обработки и проведения анализа.

13. Протокол картирования утверждается руководителем организации и (или) работником организации, уполномоченным на утверждение протокола.

В случае необходимости внесения изменений и (или) дополнений в протокол, его переоформления, любое изменение информации следует четко указать и указать в протоколе причину внесения изменения.

14. Проведение картирования.

Картирование проводится в соответствии с утвержденным протоколом. Персонал, работающий в зоне хранения, следует проинформировать о проведении картирования во избежание случайного нарушения работ и отключения регистраторов данных, утраты регистраторов данных и собранных данных.

По окончании исследования регистраторы данных следует собрать, данные из памяти выгрузить в компьютер для последующего анализа, затем они могут быть отключены.

15. Анализ данных

а) предварительный анализ.

На основании собранных данных проводится анализ общей температурной стабильности зоны хранения и зафиксированных температурных колебаний. Полученные значения температуры сопоставляются с критериями приемлемости.

При проведении анализа общей температурной стабильности должны учитываться:

способность систем, обеспечивающих заданное состояние среды с контролируемой температурой, поддерживать температуру в пределах допустимого диапазона (при наличии такового);

общая температурная стабильность исследуемой зоны хранения, а также диапазон колебаний температуры, наблюдавшихся на протяжении всего исследования.

При анализе температурных колебаний следует принимать в расчёт отклонения, зафиксированные отдельными регистраторами данных;

б) минимальная и максимальная температура, определение горячей и холодной точек.

При картировании измеряются колебания температуры в зоне хранения. Полученные данные позволяют определить минимальное и максимальное значения температуры на каждом регистраторе данных, зафиксированное в зоне хранения во время исследования.

В таблице 2 представлена форма для записи минимальной и максимальной температуры, а также средних значений температуры, описанных в подпункте «в» настоящего пункта.

Холодная и горячая точка определяются для выявления мест наиболее предпочтительного размещения датчиков. Указанные точки следует определять для разных сезонов, в связи с тем, что в зимний и летний периоды их расположение и характеристики могут значительно различаться.

Дополнительно важно обращать внимание не только на максимальные и минимальные значения температуры, но и на общие восходящие и нисходящие тренды для формирования представления о будущих колебаниях температуры;

в) средние значения температуры.

Для каждой исследуемой зоны хранения целесообразно определить среднюю арифметическую температуру по каждому регистратору данных. Данный показатель наиболее информативен для мест хранения, где наблюдаются периодически повторяющиеся колебания температуры (синусоидальные колебания или периодические пиковые явления), а также колебания, зависящие от места размещения регистраторов данных.

С помощью данного показателя можно определить среднюю температуру для каждой точки размещения регистратора данных за период проведения исследования, а затем сравнить полученные значения с целью выявления точек, в которых средняя температура стабильно выше или ниже. Простое сравнение индивидуальных значений в этом случае может оказаться неэффективным.

Также средние значения могут быть использованы для подтверждения истинных горячих и холодных точек;

г) интерпретация результатов и составление рекомендаций.

Анализ данных для оценки общей температурной стабильности исследуемой зоны хранения рекомендуется проводить относительно принятых критериев приемлемости.

Оценку общей стабильности удержания температуры в исследуемой зоне хранения следует оценивать с учетом максимального и минимального значений температуры, зафиксированных в течение исследуемого периода.

Факторы, объясняющие наблюдаемые температурные колебания (например, расположение нагревательного или охлаждающего оборудования или дверей), следует описать.

Следует проводить оценку потенциального воздействия последовательных и (или) разовых температурных колебаний и отклонений на сохранность термочувствительной продукции.

На основании данных о колебаниях температуры в точках размещения регистраторов данных следует выбрать рекомендуемые области хранения для термочувствительной продукции, а также определить оптимальные места размещения датчиков для рутинного мониторинга температуры и контрольных датчиков для активации систем обогрева и охлаждения зоны хранения.

16. Отчет о картировании

Итоговым документом, составленным по результатам исследования температурных колебаний в зонах хранения, является отчет о картировании.

В отчет о картировании следует включить следующие разделы:

- а) объект картирования (описание исследуемой зоны хранения);
- б) сведения об участниках исследования (состав сотрудников организации, принявших участие в процедуре картирования);
- в) общая информация (сведения об используемых регистраторах данных, текстовое и схематическое описание их расположения по зоне хранения, программа исследования);

г) критерии приемлемости (требования, которым должна соответствовать зона хранения);

д) описание проводимого исследования;

е) результаты исследования (расчет минимальной, максимальной и средней температуры, определение холодной и горячей точек, установление стабильных областей хранения, указание температуры внешней среды при проведении картирования в зонах хранения, имеющих непосредственный контакт с внешней средой);

ж) выводы и рекомендации (общее заключение, описывающее пригодность исследуемого объекта для хранения термочувствительной продукции, рекомендации и замечания);

з) необходимые приложения (например, характеристики исследуемого объекта с указанием точек размещения регистраторов данных);

и) исходные данные, представленные в виде таблицы данных в соответствующем формате (таблица 1 и 2);

к) данные в форме таблицы и графики температур для каждого регистратора данных в электронном виде или на бумажном носителе, используемого в картировании; исходные результаты анализа данных, включая холодную и горячую точки; ключевые документы и записи, составленные при картировании; отчеты об отклонениях, в том числе формы для описания корректирующих и предупреждающих действий;

л) информацию, подтверждающую метрологическую пригодность используемых регистраторов данных).

Примеры рекомендаций по результатам проведенного картирования могут включать в себя, но не ограничиваться:

а) чертежи (схемы) или информацию с указанием мест, не соответствующих условиям хранения, установленных в исследуемой зоне, которые должны быть исключены в дальнейшем из зоны хранения.

б) предложения о перемещении стационарных датчиков системы мониторинга температуры внутри складской зоны;

в) предложения по регулированию (замене) оборудования, поддерживающего условия контролируемой среды;

г) принятие решения об изменении назначения складской зоны из-за ее непригодности для хранения термочувствительной продукции.

Отчет составляется на бумажном носителе и (или) в форме электронного документа и утверждается лицом, ответственным за проведение картирования.

Таблица 1

Расположение регистраторов данных

ИД номер регистратора данных	Серийный номер регистратора данных*	Номер на схеме	Высота установки регистратора данных, м	Примечание

* – заполняется в случае отличия серийного номера от ИД номера

Таблица 2

Распределение температуры

ID номер регистратора данных	Серийный номер регистратора данных*	Минимальная температура, °С	Максимальная температура, °С	Средняя температура, °С	Соответствие установленному диапазону	
					да	нет
Дата и время начала картирования:						
Дата и время окончания картирования:						

*заполняется в случае отличия серийного номера от ID номера