

为什么储存药品时必须对环境进行监测？

药品和医疗器械关乎着人们的健康与生命安全——所以它们从研发到交付的全流程都必须保证万无一失。对此，Testo 的数据记录器和不同报警级别的系统可以识别出生产环境的异常，为制药企业保证药品质量提供帮助。

文 /Nicolai Denzel Stefan Prothmann

PROCESS-Tip

* 更多信息请登录：
pharm.vogel.com.cn
* 反馈编码：220752

与许多其他种类的产品相比，医药产品的部分效果受限甚至完全失效并不会立即引起人们的注意。因此“取出 - 打开 - 检查 - 无法使用 - 送回”这个原则对于药品以及部分医疗器械来说是行不通的。

所以与其他产品相比，药品和医疗器械生产商必须从研发到制造，再到储存，直至物流的整个过程中更多地融入质量管理。这些产品的整个生命周期都必须持续受到监控。在此过程中任何的处理不当都可能会降低产品的有效性，并严重影响患者的治疗。

在制药行业，有一个长期没有得到人们足够重视的敏感因素——储存环境。然而几乎无一例外，药品对于温度和湿度极为敏感。这是具有较大分子结构的

生物药物的一大特点。

过高的温度会促进细菌的繁殖，过低的温度则会降低含有蛋白质的药物的有效性；在最坏的情况下，甚至还会形成有毒的降解产物。不仅如此，不稳定的温度还会损坏容器，以致储存的物质无法处于无菌状态。此外，还需要注意氢化反应，它会导致颗粒簇的形成。

已有一系列实际案例表明以上这些情况会导致严重的后果。制药企业对气候环境监测的不正确或不完整，最终会导致安装在仓库中的冷却设备变得无法使用。这样一来，在该区域正在进行的研究就不得不重新来过。此外，由于产品存在缺陷，送回样品储存过程中记录的数据又无法用于检验长期稳定性，该药物的获批便岌岌可危。

关键的监测点

对整个药品加工链进行全程的环境监测至关重要。现

在我们可以全球范围内的各种指导文献中找到相应的要求。例如，在非营利组织 USP（美国药典委员会）和 FDA（美国国家食品药品监督管理局）出品的手册、欧盟委员会的相关指南中，都有相应的描述。

所有这些法律或规定最终都参照了 GMP（药品生产质量管理规范）里提到的原则。GMP 涵盖了整个工艺链而不仅仅是生产（Manufacturing，“M”）。随着时间的推移，它还被来自安全测试和风险评估（“良好实验室规范”，GLP）、销售和物流（“良好分销规范”，GDP）以及文档（“良好文档规范”，GDocP）领域的子指南不断扩展。这些指南可以统称为“GxP”，其中变量“x”通常用来表征不同领域。

要想符合 GxP 对监控的要求，一方面需要具有高数据安全性的可靠测量技术，另一方面是需要关键测量点放置足够数量的测

本文作者 Nicolai Denzel 系 Testo SE & Co. KGaA 产品经理；Stefan Prothmann 系 Testo SE & Co. KGaA 客户经理。

量传感器和现场数据处理器。

仓库中所有容易受环境条件变化影响出现温度波动的点都必须被监控。具体来说,关键点及其需要被监测的原因有以下几种:地板上的空气较冷,高货架上靠近天花板的空气较暖,这两者之间通常会存在温度梯度;狭窄过道和角落的空气流通可能不足;外部空气通过货舱口快速且频繁地涌入;风扇加热器、灯和风扇附近会产生冷空气或热空气的积聚;靠近屋顶、窗户以及外墙的室内空气会受外界温度的影响。图1展示了这些关键监测区域。

除了需要对温度波动进行监测之外,在各种温度水平(正常的环境温度约为25℃,冷藏的温度约为-18℃,冷冻的温度则约为-80℃)下进行湿度监测也很重要。因为湿度的波动也会对药品的储存造成影响。例如,湿度会影响露点,使水汽发生冷凝,导致药品的质量大幅下降,甚至完全无法使用。

相关的指导方针、规定、法令

现在,制药企业可以通过进行温度和湿度分布分析(“测绘”)来识别出这些冰箱、储藏室、盒子或容器中的关键监测点,并为它们配备带有集成传感器(数据记录器)的数据采集设备。对此,欧盟GDP指南第3.2.1章和WHO在2015年5月发布的题为“储存区温度测绘:对WHO技术报告系列的技术补充,第961号,2011”(“Temperature Mapping of Storage Areas: Technical supplement to WHO Technical Report Series, No 961, 2011”,以下简称“储存区温度测绘文件”)的文件都给出了相应的指导方针。

对这些容易出事的环节,即“关键控制点”(CCP)进行有效的识别将是制药企业进行长期监控和成功通过审计的基础。

不过,指导方针只有在被相应的法律法规采纳时,才具有法律约束力。例如,GMP指南就被

纳入到了药品和活性物质的法律条例中,因此它对药剂师(“居住在德国的药品生产许可证持有人”)具有法律约束力。根据《药品贸易条例》§1a章的规定,批发商和药品中间商也必须遵守欧盟GDP指南。

但无论其是否已被纳入法律范畴,将GxP指南视为法规对制药企业来说都是有利的。通过遵守该指南,制药企业可以确保处理方式对客户和患者有利,同时始终遵守着更高级别的法律。

测绘设计的余量

在温度分布分析方面,指南仅提供了定性说明,为定制化的设计留下了一些余地。但制药企业也必须对其加以重视,以保证在储存和运输药品的过程中不损害药品的质量。

指南为个体风险评估也留下了足够的余地。例如,就环境条件而言,对头痛药的要求远不如对疫苗的那么严苛。指南要求疫苗要持续稳定地储存在-80℃,否则它便是违规的。

指南为测绘设计留有余地也是合理的。因为每家企业的储藏室和运输容器都不尽相同,每个空间都有自己的布置和要求。因此,各种指南仅规定了测量点的数量和布置方式要足以检测房间内的温差和湿度值,并规定了所采取的检测措施必须是可重复使用的,且必须记录在案。

由于冷却室和储藏室的大小不同,放置的数据记录器的数量和间距也会有所不同。通常是将数据记录器放置成一个等间隔的三维网格。相隔的长度和传感器的数量取决于空间大小。尤其重要的是还要考虑各个空间的实际



图1 2~8℃仓库中的关键温度监测区域

情况。在空间内的敏感点(狭窄的过道、货舱口、由电气设备引起的热空气或冷空气积聚处等)必须放置额外的传感器。抽象点说,就是传感器要根据空气浓度均匀分布。传感器的布置要考虑由于空间的特殊性而产生的测量偏差和存储产品的风险因素。

WHO 发布的储存区温度测绘文件还对测量点间的距离进行了描述,即各个数据记录器之间的距离应为“5 ~ 10 m 之间”;在较大的仓库中这一距离也可以维持在“20 ~ 30 m 之间”。但是由于

仍存在争议,这些最终只是作为示例而不是硬性规范。

测绘服务供应商

如果现有的数据记录器不足,可以选择对温度和湿度的分布逐步进行检测。然而,采用这种方式会导致整个项目的进度延迟,为此制药企业要付出许多额外的时间成本。

因此只有带有集成传感器的电子数据记录器才真正适用于温度和湿度的测绘。它的测量和存储容量能够覆盖整个测绘长度。

由于进行符合标准、高效且可靠的测绘需要水平较高的校准测量技术、合适的记录格式以及大量的专业知识和时间。所以制药企业也可以将其外包给专门提供测绘服务的公司。他们了解最新的标准以及法律法规的总体情况。

在大多数情况下,与服务供应商合作可以节省额外的支出,这主要是因为它节省了企业投资的成本。例如,如果企业想要一张高架仓库内部容量的测绘图,就不仅需要聘请训练有素的专家,还需要对数据记录器进行投资。

没电的情况下仍然可以读取数据,防止了数据丢失。为记录器进行设置并分析其生成的数据软件也已经更新了一个新版本,这一版本符合 FDA 21 CFR Part 11 的特殊要求。

面向未来的环境监测系统不仅应该提供数据记录器,而且应该能无缝且经济高效地从短期测绘过渡到长期监测,还应该具有自动识别突然发生的超过阈值情况,并立即发出适当警报消息的自动化功能。这些系统,如 Testo Saveris (如图 3 所示)具有不同的警报级别,以固定时间间隔对超出范围的数据作出反应。根据系统配置,它们既可以通过声音和视觉信号发出警报,也可以通过 SMS (短信息服务)或电子邮件发出警报。

WHO 要求对测绘报告进行审计

储存区温度测绘文件中的规范、建议和示范性信息都清楚地表明,WHO 专家非常重视所使用的数据记录器在进行测绘时具备的质量和精确性。例如,他们对于校准规范给出了很低的允许误差值。他们认为精确地记录测绘方法、测绘研究的过程和结果都非常重要。

此外,储存区温度测绘文件还指出测绘报告应由独立、具备专业能力的人员来进行检查。该文件明确规定:“审计者应确认、批准和签署测试结果和由此给出的建议。如果报告由合格的第三方编写,则应得到委托研究人员的批准。”WHO 的这一要求突出了药品生产中测绘的重要性。由此看来,制药企业非常有必要采用长期的气候监测系统。



图 2 Testo 175 T1 数据记录器,测量精度为 $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 或 $\pm 2\% \text{ RH}$



图 3 使用 Testo Saveris 可对环境参数进行集中监控

从测绘到长期气候监测

人们对测绘的需求和长期经验的累积为经过验证的气候监测系统的诞生提供了条件。例如,Testo 就推出了专业数据记录仪 Testo 175 T1 (如图 2 所示)和 Testo 175 H1,它们的测量精度为 $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 或 $\pm 2\% \text{ RH}$,其内存高达 100 万个读数。它符合相关指南的要求,非常适合用于对仓库温度和湿度进行长期监测。

这两款设备都配有一个非易失性存储器,保证了在电池完全