

Правила GDP. Квалификация транспортных средств

17.05.2018 | [GDP](#), [надлежащие практики](#), [хранение лекарств](#)

В последнее время в риторике различных представителей Росздравнадзора отчетливо слышен акцент на необходимость усиления контроля за обращением лекарственных препаратов. В том числе это касается оценки соблюдения надлежащих практик в сфере дистрибьюции, т.е. оптовой и розничной торговли лекарственными препаратами.

Официальное внедрение надлежащих практик дистрибьюции началось с утверждения Приказа 646 «Правила надлежащей практики хранения и перевозки лекарственных препаратов для медицинского применения».

Среди множественных требований, относящихся к транспортировке лекарственных препаратов, в Приказе содержится одно, на первый взгляд малозаметное требование: «Для перевозки лекарственных препаратов используются транспортные средства и оборудование, обеспечивающие соблюдение их качества, эффективности и безопасности».



Не придираясь к стилистике, можно заключить, что по сути речь идет о наличии свидетельств того, что перевозка лекарственных препаратов в данном транспортном средстве по выбранному маршруту в конкретный временной промежуток не содержит угроз для потери качества лекарственным препаратом.

Такая интерпретация соответствует требованию п. 59 Правил: «В процессе перевозки лекарственных препаратов, **независимо от её способа**, субъектом обращения лекарственных препаратов **должна обеспечиваться возможность подтверждения качества**, подлинности и целостности лекарственных препаратов». Т.е. перевозка не должна оказывать негативного влияния на качество лекарственных препаратов и у субъекта обращения лекарственных препаратов должны быть свидетельства, подтверждающие выполнение этого требования. Иными словами, сохранность качества косвенно оценивается или подтверждается по характеристикам процесса, в данном случае перевозки. Попробуем разобраться какие транспортные средства могут считаться подходящими для транспортировки лекарственных препаратов и какие процессные характеристики необходимо оценивать, чтобы гарантировать сохранение качества, подлинности и целостности упаковки.

Нормативная база

Ввиду того, что Приказ 646 представляет собой гибрид из созданных ранее и существующих до сих пор правил хранения и торговли лекарственными препаратами [См. Приказ 706н от 23.08.2010 «Об утверждении правил хранения лекарственных средств» и Приказ 1222н от 28.12.2010 «Об утверждении правил оптовой торговли лекарственными средствами для медицинского применения»] и перевода европейских Правил надлежащей дистрибьюторской практики 2013 г. [См. *Good Distribution Practice of medicinal products for human use (2013/C 343/01)*] (далее Правила GDP) имеет смысл обратиться к последним, чтобы прояснить из первоисточника основополагающие требования к перевозке лекарственных препаратов.

Согласно правилам GDP рефрижераторные транспортные средства относятся, наряду с другими видами оборудования, задействованного в обеспечении температурно-влажностного режима, к критическому оборудованию. Для такого оборудования необходимо обеспечить:

- Регулярное техническое обслуживание в соответствии с документально оформленным графиком проведения работ
- Наличие записей о проведении технического обслуживания.

Дополнительно, организация, отвечающая за эксплуатацию транспортных средств, должна оценить необходимость проведения их квалификационных испытаний.

И Правила GDP и Приказ 646 говорят, что планирование перевозки должно базироваться на оценке рисков. Это значит, что **окончательное решение о выборе механизма подтверждения соблюдения температурного режима в процессе транспортировки, т.е. посредством квалификации или с использованием температурных датчиков, может и должно приниматься с учетом преимуществ того или иного варианта, а также рисков для качества продукции.**

Изотермический кузов и обеспечение температурного режима транспортировки

До рассмотрения методологии квалификации рефрижераторного транспортного средства следует разобраться каким образом поддерживается необходимая температура транспортировки и какие факторы влияют на этот процесс.



Рис. 1. Изотермический кузов.

Кузов (**Рис. 1**) представляет собой соединенные сэндвич-панели, основу которых составляет термоизоляционный материал, например, пенополистирол, облицованный защитными слоями из металла и пластика (**Рис. 2**) [[Сэндвич-панель](#)]. Такая конструкция за счет низкой теплопроводности предотвращает проникновение тепла снаружи и сохраняет температуру внутри кузова. Гладкая поверхность кузова способна хорошо отражать тепловые волны, препятствуя проникновению тепла внутрь, при этом загрязнение поверхности существенно снижает отражающую способность. Следует заметить, что именно «гладкость» поверхности играет решающее значение в отражении тепла, а не ее цвет.

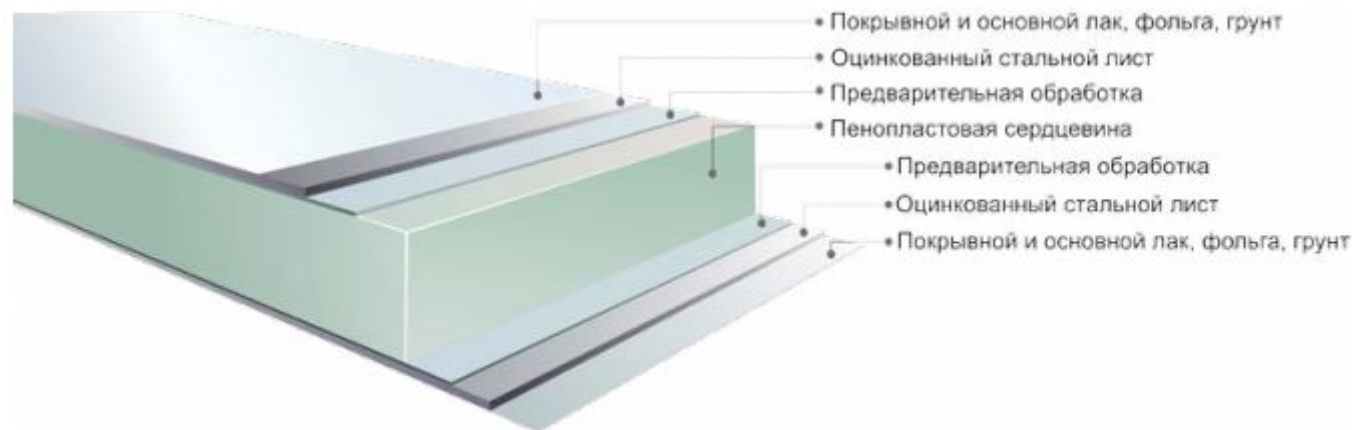


Рис. 2. Структура сэндвич-панели изотермического кузова.

Температуру внутри кузова контролируют с помощью холодильной установки, обеспечивающей нагрев и охлаждение внутреннего пространства. Потоки воздуха проходя через решетку испарителя, установленного во внутреннем пространстве кузова, передают тепло сжатому хладагенту, приводя к его испарению. На выходе из испарителя образуется поток холодного воздуха.

В зависимости от размера кузова распределение охлажденного воздуха осуществляется через специальные воздушные рукава, обеспечивающие равномерную доставку воздушных потоков по всей длине кузова, или за счет кинетической энергии воздушного потока, выбрасываемого через направляющие пластины испарителя, устанавливаемого в автомобилях с относительно невысокой грузоподъемностью (**Рис. 3**).



Ключевую роль в термостатировании груза играет прохождение потоков кондиционированного воздуха вдоль поверхности перевозимого груза. Если по каким-то причинам поток воздуха затруднен или вообще невозможен, то возникают «мертвые» зоны, в которых температура груза может существенно отличаться от средней температуры продукции в остальных точках. В идеальном случае кондиционированный воздух равномерно протекает вдоль стен, потолка и пола кузова, а также между слоями расставленной в объёме кузова продукции. Очевидно, что для этого должны быть сформированы зазоры. Расстояние между стенками кузова и продукцией, в том числе возле дверей, должно составлять 6 – 10 см. При размещении продукции на поддонах зазор между полом кузова и грузом обеспечивается конструкцией поддонов. Если при транспортировке поддоны не используются, то проводниками воздуха служат продольные желобки в полу кузова, формируемые Т-образным сечением пола (хорошо видно на **Рис. 3**).

Расположение груза в кузове оказывает существенное влияние на распределение воздушных потоков (**Рис. 4а-4в**) и, как следствие, площадь контакта подготовленного воздуха с продукцией. В нашем примере наибольшая площадь контакта достигается при расположении коробов в шахматном порядке (**Рис. 4в**) за счет большого числа каналов и снижения вероятности смещения продукции в горизонтальной плоскости. Следует обратить внимание, что и на схеме **4б**, и **4в** верхний слой продукции уложен без зазоров, что необходимо для предотвращения байпасирования потоков воздуха в вертикальном направлении.

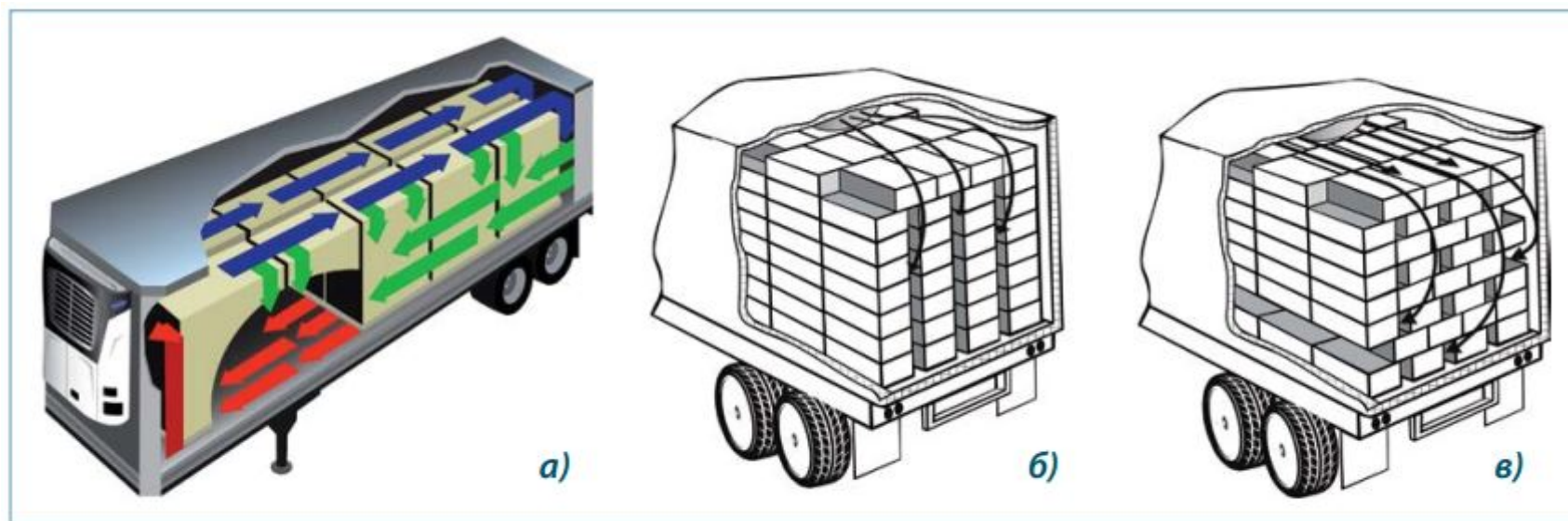


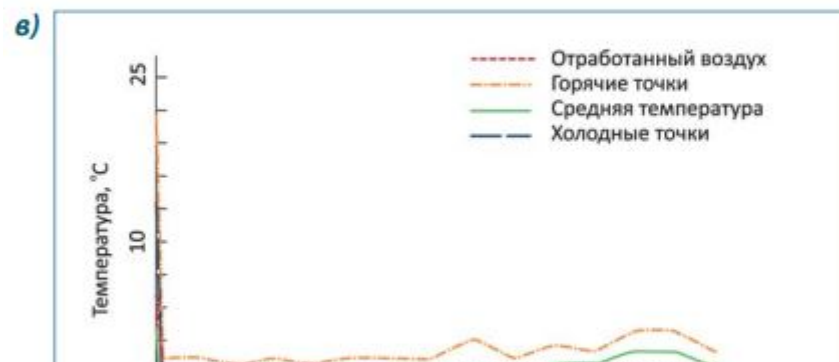
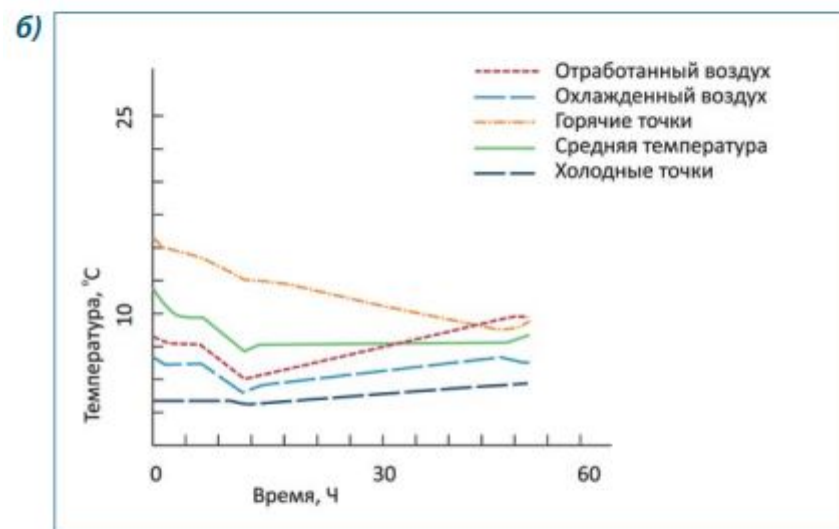
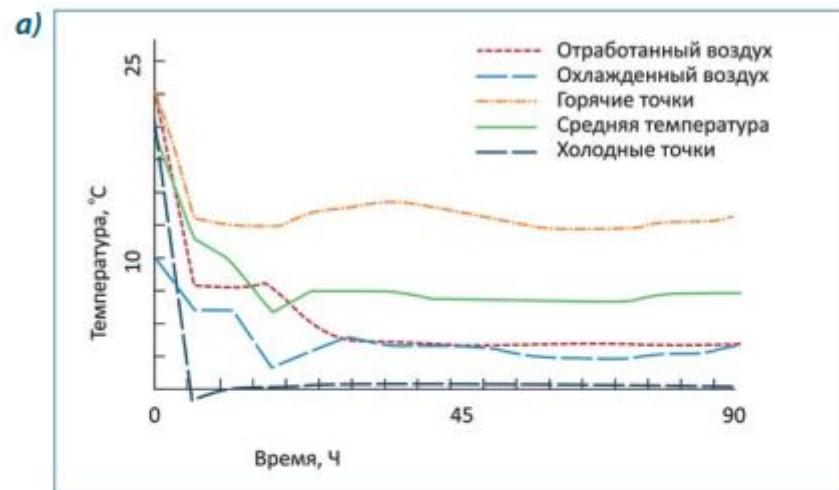
Рис. 4. Распределение воздушных потоков в кузове.

Другим важным фактором в поддержании равномерной температуры груза является наличие зазоров между продукцией и стенками кузова толщиной 6 – 10 см. Особое внимание следует уделить зазорам во фронтальной части кузова, где происходит забор нагретого (или охлажденного, в зависимости от режима работы кондиционирующей установки) воздуха. Затрудненный отвод воздуха может стать причиной снижения эффективности работы кондиционирующей установки.

Департаментом сельского хозяйства США было проведено исследование [*Handling, precooling, and temperature management of cut flower crops for truck transportation. Science and Education Administration, Advances in Agricultural Technology, Western Series, No. 5, June 1979*] влияния предварительного кондиционирования перевозимой продукции и схемы её расстановки в кузове. В процессе транспортировки измеряли температуры в нескольких точках кузова, располагая датчики на трех уровнях по высоте.

Выяснилось, что хранение продукции при температуре транспортировки и расположение коробов в кузове в шахматном порядке снижает разброс температуры перевозимой продукции и выравнивает температуру воздуха на выходе и входе в климатическую установку, что говорит об увеличении эффективности кондиционирования.

В частности, отсутствие предварительного кондиционирования продукции и ее хаотичное размещение в кузове приводило к тому, что разброс средних значений температуры в горячих и холодных точках составлял 16 °С при том, что температура воздуха на выходе из кондиционирующей установки была в среднем – 0,6 °С (**Рис. 5а**).



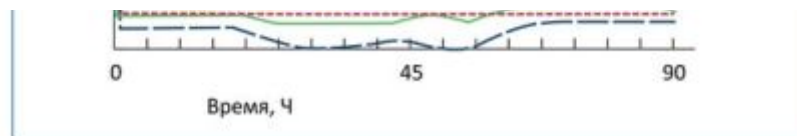


Рис. 5. Влияние модели загрузки на температурные кривые транспортируемой продукции.

При размещении продукции по туннельной схеме (**Рис. 4б**) разница между средним значением температуры в горячих и холодных точках снижалась до 8,5 °С, хотя среднее значение температуры оставалось примерно тем же (**Рис. 5б**). Таким образом, благодаря созданию «туннелей» для прохода воздуха уменьшалось количество застойных зон, в которых из-за недостаточного теплообмена наблюдались участки с повышенной температурой. Дополнительным фактором, приводившим к снижению теплообмена, являлось горизонтальное перемещение коробов, мешавшее прохождению воздуха вдоль длины кузова.

Предварительная выдержка продукции при температуре транспортировки для ее термостатирования и размещение коробов в шахматном порядке (**Рис. 4в**) способствовало еще более значительному выравниванию средних температур до 3°С (**Рис. 5в**).

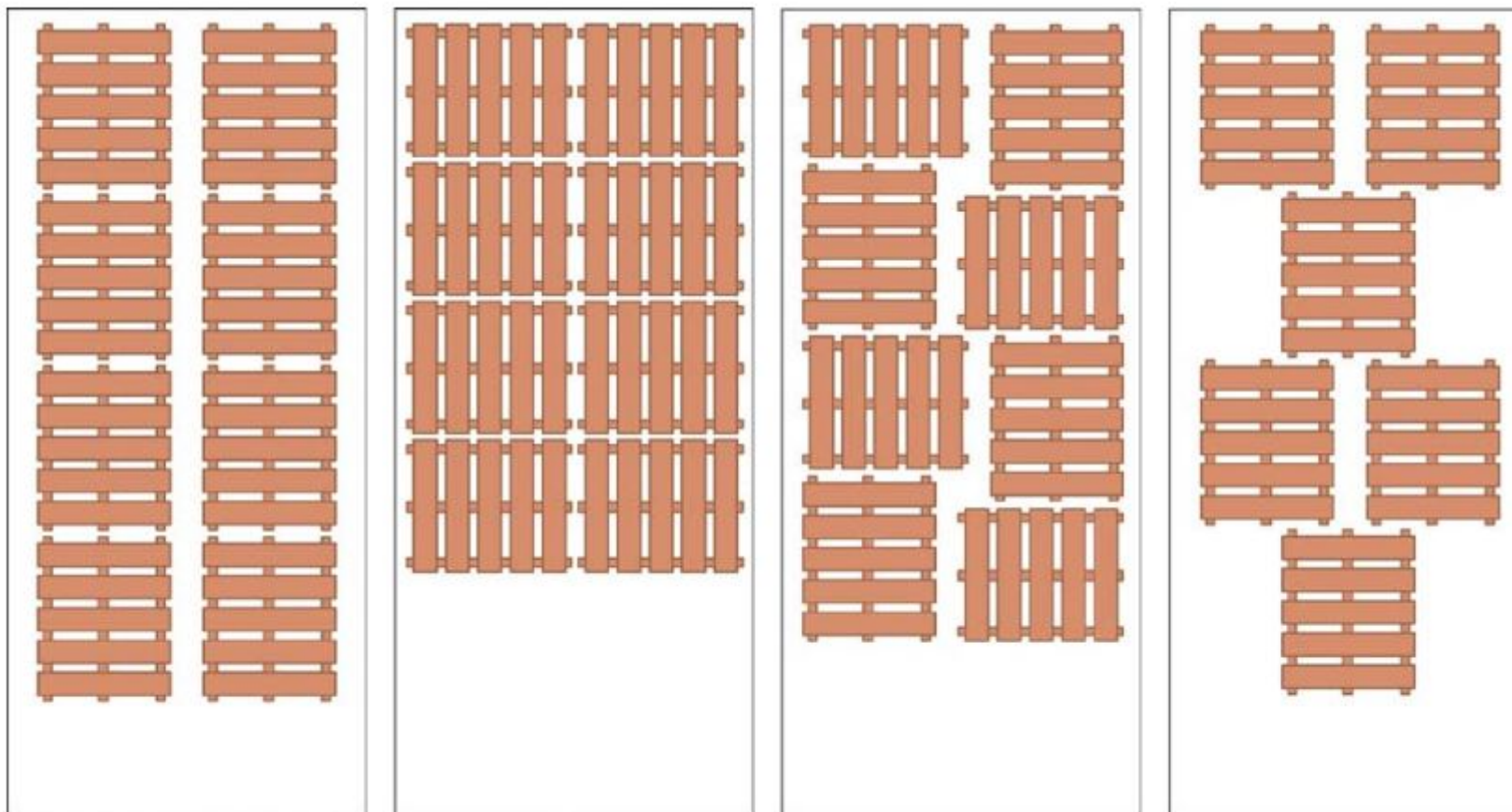


Рис. 6. Примеры размещения поддонов в кузове.

Экспериментировать с различными способами размещения продукции можно и в случае паллетной транспортировки (**Рис. 6**). При этом следует тщательно взвешивать преимущества от увеличения коэффициента утилизации пространства, который зависит от выбранной схемы расположения поддонов, выравнивания температуры в объеме против возможного снижения скорости загрузки и неравномерного распределения нагрузки на колесные оси.

Таким образом, можно сделать вывод, что основными факторами, определяющими стабильность температуры внутри кузова в процессе транспортировки, являются:

1. Характеристики кузова

a. Размер

b. Материал и толщина термоизоляционного слоя

2. Характеристики климатической установки

a. Хладопроизводительность

b. Теплопроизводительность

c. Аэродинамические характеристики воздухообмена (скорость движения воздуха, кратность воздухообмена)

3. Схема расстановки груза в кузове

4. Заполненность кузова (отношение объема груза к внутреннему объёму кузова)

5. Температура окружающего воздуха снаружи

6. Режим транспортировки

a. Длительность, детерминирующая перепады температуры

b. Скорость движения (город, трасса), с ростом которой увеличивается эффективность воздушного охлаждения поверхности кузова и конденсора и компрессора кондиционирующей установки

c. Частота и длительность открывания дверей в процессе загрузки – разгрузки.

Примечание: *Курсивом выделены факторы, значение которых постоянно для рассматриваемого транспортного средства.*

Влияние указанных факторов на способность системы «изотермический кузов – климатическая установка» обеспечить необходимый температурный режим в процессе транспортировки оценивается в ходе специально спланированных квалификационных исследований, о которых говорилось в начале публикации.

При этом следует иметь в виду, что должны быть выбраны такие условия проведения исследования, при которых комбинация переменных параметров, оказывающих влияние на соблюдение температурного режима, представляет собой наихудший сценарий. Например, максимальная загрузка кузова, наиболее жаркий или наиболее холодный период времени года (в зависимости от того контролируется холодо- или тепловоздействие соответственно).

Отдельно следует оценить необходимую длительность транспортировки в ходе квалификации, а также подход к моделированию загрузки и разгрузки. Как было отмечено выше, длительность транспортировки позволяет оценить влияние дневных перепадов температур.

При этом следует разделять внутригородские и междугородние транспортировки. В первом случае длительность транспортировки следует выбирать исходя из предполагаемой длительности перевозки между складскими объектами при наиболее экстремальных значениях температуры окружающего воздуха. В случае междугородних перевозок важное значение имеет проведение исследования в течение суток, чтобы оценить влияние суточных колебаний температуры. Если потенциально транспортировка может длиться несколько суток, проводить исследование в течение всего времени перевозки по данному маршруту нет необходимости, потому что перепады температур между соседними днями транспортировки не столь существенны.

Разгрузочно-погрузочные мероприятия могут оказать существенное воздействие на температурный профиль внутри кузова, т.к. при длительном открытии дверей температура в кузове достаточно быстро выравнивается с наружной. Поэтому для внутригородских перевозок важно смоделировать достаточное количество разгрузок – погрузок, открывая двери на время, которое обычно уходит на манипуляции с грузом.

Сертификация СПС (АТР) – альтернатива квалификации?

АТР — сокращение от французского **ACCORD RELATIF AUX TRANSPORTS INTERNATIONAUX DE DENRÉES PÉRISABLES**.

В 1970 г. в ООН было подписано [соглашение](#) о правилах международной перевозки скоропортящихся пищевых продуктов. Данным соглашением были введены нормы, которым должно соответствовать транспортное средство для перевозки продукции при том или ином температурном режиме. Более подробно о сертификации СПС можно прочитать на сайте [ФБУ Росавтотранс](#), которое в России уполномочено координировать данную деятельность.

В зависимости от способности изотермического кузова поддерживать определенный температурный режим внутри кузова при различных внешних температурах выделены следующие типы транспортных средств:

- Транспортное средство-ледник
- Транспортное средство-рефрижератор
- Отапливаемое транспортное средство
- Транспортное средство-рефрижератор и отапливаемое.

В пределах каждого типа выделяют несколько классов кузовов. Различие между ними заключается в значении предельной температуры внутри кузова, выше (или ниже) которого температура не поднимается (или не опускается [*Падение температуры контролируют в режиме отопления, а повышение – при охлаждении внутрикузовного пространства*]) при фиксированном значении температуры окружающего воздуха.

Присвоение типа и класса кузова возможно после успешных испытаний кузова в климатической камере. Если испытание проходит успешно, то производителю кузова выдают свидетельство, подтверждающее

соответствие кузова требованиям, предъявляемым к данному типу и классу.

Перечень основных характеристик рефрижератора приведен в **Таблице 1**.

*Таблица 1. Характеристики рефрижераторных транспортных средств различных классов.**

КЛАСС	КОЭФФИЦИЕНТ ТЕПЛОПРОВОДНОСТИ** К, ВТ/М ² .К	ПОДДЕРЖИВАЕМАЯ ТЕМПЕРАТУРА ВНУТРИ КУЗОВА, °С	ТЕМПЕРАТУРА СНАРУЖИ, °С
A	Не более 0,70	От +12 °С до 0 °С	+ 30 °С
B	Не более 0,40	От +12 °С до - 10 °С	
C	Не более 0,40	От +12 °С до -20 °С	
D	Не более 0,70	Не выше 0 °С	
E	Не более 0,40	Не выше - 10 °С	
F	Не более 0,40	Не выше - 20 °С	

** Измерения проводятся для порожнего кузова.*

*** Чем ниже значение коэффициента К, тем лучше теплоизоляционные свойства кузова.*

Испытания транспортного средства проводятся в изотермических условиях, т.е. когда температура наружного воздуха поддерживается постоянной. На протяжении всего периода регистрации температуры двери кузова остаются закрытыми.

Наличие свидетельства СПС безусловно является существенным фактором в оценке пригодности транспортного средства для транспортировки лекарственных препаратов в плане его способности поддерживать температурный режим. При этом надо учитывать следующие аспекты.

Свидетельство СПС выдается на срок шесть лет, после которого проводятся повторные испытания кузова, чтобы оценить соответствие его термоизоляционных свойств и производительность климатической установки критериям приемлемости, предъявляемым для данного класса транспортного средства. За шесть лет многое может произойти и с самим кузовом и с климатической установкой. Чтобы быть уверенным в том, что данные, указанные в свидетельстве СПС, валидны, нужно убедиться в неизменности условий, послуживших основанием для признания транспортного средства соответствующим данному классу. Если термоизоляционный слой остался неповрежденным, то настройки и работоспособность климатической установки неизменны. Опыт показывает, что транспортные компании уделяют крайне мало внимания соблюдению требований надлежащих практик по работе с документацией и записями, а значит проследить историю событий, происходивших с автомобилем и оборудованием, установленным на нем, будет непросто, если вообще возможно. Это, в свою очередь, ставит под сомнение ценность свидетельства СПС в долгосрочной перспективе.

Проведение испытаний при статичной нагрузке, т.е. постоянстве внешней температуры и закрытых дверях кузова, в определенной мере делает внешнюю среду менее «жесткой» по сравнению с условиями реальной транспортировки.

Можно сделать вывод: при наличии документальной прослеживаемости эксплуатации автомобиля, документация, сформированная в ходе испытаний на соответствие класса, может быть использована как альтернатива квалификации функционирования. При этом от полевых исследований, т.е. в процессе транспортировки, отказываться не следует, т.к. считать, что транспортное средство прошло квалификацию в соответствии с GxP-принципами только на основании сертификации СПС не приходится по причинам, озвученным выше.

Делать или не делать?

Какие факторы необходимо принять во внимание, чтобы корректно ответить на вопрос: нужно ли проводить квалификацию транспортного средства или нет?

Ответ лежит в самом определении квалификации. Согласно правилам GMP *[Приказ Министерства промышленности и торговли от 14.06.2013 г. № 916 «Об утверждении Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств»]*, **квалификация** – действия, удостоверяющие и подтверждающие документально тот факт, что оборудование или вспомогательные системы смонтированы должным образом, правильно функционируют и действительно приводят к ожидаемым результатам.

Квалификация состоит из трех этапов: квалификации монтажа (IQ), квалификации функционирования (OQ) и квалификации эксплуатации (PQ).

Не вдаваясь в подробности *[Об этом во второй части статьи]*, этап **IQ** – это верификация корректности монтажа, настроек оборудования и наличия технической и эксплуатационной документации. Без этого этапа продемонстрировать готовность автомобиля к эксплуатации и подготовленность организации к эксплуатации автомобиля будет сложно. Этот этап присутствует всегда, хотя в организациях, не работающих на рынке, он выполняется неформально, т.е. без подробного документирования.

Этапы **OQ/PQ** призваны продемонстрировать гомогенность температурного профиля в объеме кузова в процессе перевозки. Если это действительно так, то нет необходимости размещать на каждой перевозимой единице груза термодатчик, чтобы быть уверенным в том, что в процессе перевозки нарушений температурного режима не было. Достаточно воспользоваться штатным регистратором температуры, который, измеряя температуру в одной точке, будет с присущей ему погрешностью показывать температуру во всех остальных.

Если ретроспективная оценка работы оборудования, т.е. после окончания его использования, является возможной и приемлемой опцией, то в квалификации нет необходимости. Размещая температурные датчики на транспортируемой продукции и оценивая температурный режим в процессе доставки, можно сделать вывод о:

1. способности оборудования поддерживать температурный режим,
2. соблюдении температурного режима.

И тот и другой подход позволяют выполнить требования правил GDP и их российских аналогов, т.к. дают документальную возможность продемонстрировать соблюдение температурного режима, но при этом финансовые затраты на их реализацию в долгосрочной перспективе будут существенно различаться. Почему? Потому что однократные затраты на квалификацию транспортного средства амортизируются на большое количество перевозок, в то время как затраты на датчики полностью будут включены в стоимость одной транспортировки *[Как правило в транспортной логистике используют одноразовые pdf-логгеры, информацию с которых можно сразу считать в пункте назначения]*. Это означает, что если одно и то же транспортное средство активно используется для перевозки лекарственных препаратов, то стоит задуматься о его квалификации. С другой стороны, если перед фармкомпанией стоит необходимость оперативно организовать доставку продукции, а возможности найти квалифицированный рефрижератор нет, то использование датчиков, размещенных на коробах, паллетах становится единственной альтернативой.

Продолжение следует...

Автор материала:

Михаил Хазанчук,

эксперт по вопросам GMP/GDP

Материал опубликован в журнале «Новости GMP» №1 (15) весна 2018



АФИ Ропивакаина гидрохлорид
для производства стерильных лекарственных форм
внесена в ГРЛС МЗ РФ.

FAREVA® imcopharma®



PHARMASAL
фармацевтическая сверхчистая
вакуумная соль

imcopharma®



PHARMASAL API
✓ соответствует
нормам фармакопей
EUR, BP, US, JP, RU
✓ сертифицировано GMP
✓ сертифицировано CEP
✓ является активным
фармацевтическим
ингредиентом



PHARMASAL HD
✓ соответствует
нормам фармакопей
EUR, BP, US, JP, RU
✓ сертифицировано
GMP

Продукция
Salinen Austria AG

Квалификация транспортных средств. Часть 2

31.08.2018 | [перевозка лекарств](#), [Правила GDP](#), [хранение лекарств](#)

Данный материал является продолжением публикации [«Правила GDP. Квалификация транспортных средств»](#) (журнал «Новости GMP» 1(15)/весна 2018). В первой части статьи мы обсудили, в каких случаях квалификация транспортного средства целесообразна, и кратко затронули основные этапы квалификации оборудования: квалификации монтажа ([IQ](#)), квалификации функционирования ([OQ](#)) и квалификации эксплуатации ([PQ](#)). Во второй части статьи мы подробно остановимся на документообороте, необходимом для корректного оформления квалификационных исследований, а также принципах, на которых основано проведение каждого этапа квалификации.



Документация

Как мы помним, квалификация – это действия, удостоверяющие и подтверждающие документально тот факт, что оборудование или вспомогательные системы смонтированы должным образом, правильно функционируют и действительно приводят к ожидаемым результатам. Слово «документально» является ключевым в этом определении в том смысле, что небрежное или неправильное оформление

квалификационных документов являются одними из основных причин, приводящих к критическим и значительным несоответствиям, инициируемым в ходе инспекционных проверок. В **таблице 1** представлено содержание и предназначение типовых документов, включаемых в состав квалификационного досье, независимо от объекта квалификации.

НАИМЕНОВАНИЕ ДОКУМЕНТА	СОДЕРЖАНИЕ	НАЗНАЧЕНИЕ
Основные документы		
Валидационный мастер-план	- Цель создания документа - Реестр критичного оборудования - Календарный план работ по квалификации - Распределение ролей и обязанностей по разработке и утверждению квалификационных документов - Описание подхода к выбору критериев приемлемости	Стратегия квалификации, принятая в организации
Спецификация пользователя на оборудование	- Цель создания документа - Описание оборудования и его предназначения - Перечень обязательных требований, предъявляемых к оборудованию	Основа для формирования критериев приемлемости
Квалификационный протокол	- Цель создания документа - Описание объекта исследования (наименование, идентификация, расположение) - Описание квалификационного исследования - Подробное описание выполняемых в ходе квалификации тестов - Перечень критериев приемлемости - Распределение ролей и обязанностей по выполнению квалификационных исследований	Инструкция для проведения квалификационных испытаний
Тестовые формы	- Наименование испытания - Описание испытания - Полученный результат - Подтверждение выполнения критериев приемлемости	Формирование документальных свидетельств проведения квалификации
Квалификационный отчет	- Цель создания документа - Обсуждение результатов проведенных испытаний, включая выявленные нарушения и отклонения от протокола, их устранение и оценка влияния на ход квалификации	Подтверждение выполнения критериев приемлемости и возможности перехода на следующий этап квалификации (при наличии)

Итоговый квалификационный отчет	- Цель создания документа - Обсуждение результатов всех этапов квалификации - Обсуждение всех нарушений, отклонений, изменений, реализованных в ходе квалификации	Подведение итогов квалификации и подтверждение возможности начала эксплуатации оборудования
Вспомогательные документы		
Документация по управлению изменениями	- Описание планируемых изменений - Оценка влияния изменений на ход квалификационных испытаний	Согласование изменений
Отчеты о квалификационных несоответствиях	- Анализ причин несоответствия - Описание действий по устранению несоответствий (ответственные, сроки) - Оценка влияния несоответствия на возможность признания результатов квалификационных испытаний	Согласование действий по устранению несоответствий и подтверждение их необходимости и достаточности
Метрологические документы (сертификаты калибровки, свидетельства о поверке)	Согласно действующим национальным стандартам	Подтверждение корректности функционирования измерительного оборудования и достоверности результатов измерения
Документация по обучению персонала (сертификаты обучения, резюме)	- ФИО тренера и обучаемого - Дата проведения обучения - Тема и программа обучения - Полученная квалификация	Подтверждение наличия у персонала квалификации, необходимой для проведения квалификации оборудования

Таблица 1. Содержание и предназначение типовых документов, включаемых в состав квалификационного досье

Отдельного внимания заслуживает выполнение правил оформления документов, известных под аббревиатурой ALCOA, образованной от английских слов «Attributable», «Legible», «Contemporaneous», «Original», «Accurate», см. **рис.1**.



Рисунок 1

Квалификация монтажа (IQ)

На данном этапе проверяется соответствие паспортных данных оборудования требованиям, указанным в спецификации пользователя. Кроме того, необходимо убедиться в наличии необходимой технической документации, обеспечивающей правильную эксплуатацию объекта.

В случае транспортных средств, оснащенных климатическим оборудованием, к обязательным документам следует отнести:

- паспорт на климатическую установку;
- спецификацию с указанием настроек климатического оборудования, определяющих режим работы установки.

Учитывая, что рефрижераторный кузов является относительно несложным техническим объектом, документация по квалификации монтажа может быть совмещена с документацией для проведения квалификации функционирования ([ОО](#)). Ниже представлен пример таблицы (**таблица 2**), которая может быть использована для описания транспортного средства и установленной на нем холодильной установки.

Указанные данные позволят достаточно точно идентифицировать транспортное средство и размещенное на нем климатическое оборудование. Обратите внимание, что кроме регистрационного номера автомобиля, следует указывать номер VIN, т.к. при продаже автомобиля он не меняется, а значит новый владелец всегда сможет использовать квалификационную документацию, ссылаясь на номер VIN. Дополнительно номер VIN может быть использован для присвоения уникального номера квалификационной документации посредством включения его в состав кодировки документа, указываемой в колонтитулах на каждой странице.

ТРАНСПОРТНОЕ СРЕДСТВО
Государственный регистрационный знак
Номер VIN
Производитель
Модель
КЛИМАТИЧЕСКАЯ УСТАНОВКА
Производитель
Модель
Серийный номер

Таблица 2

Настройки климатической установки также удобно фиксировать в табличной форме. Количество настраиваемых параметров зависит от технической сложности оборудования и может варьироваться от нескольких значений для простой установки до нескольких десятков для сложной системы со своим двигателем, возможностью подключения независимого энергоснабжения.

Перед началом каких-либо инструментальных испытаний необходимо убедиться в том, что оборудование визуально исправно и готово к эксплуатации. С этой целью важно задокументировать в тестовой документации, что:

- отсутствуют какие-либо механические повреждения кузова как внутри, так и снаружи;
- отсутствуют протечки технологических жидкостей;
- вентиляционные каналы и отводы конденсата свободны от препятствий;
- измерительное оборудование, контролирующее работу климатической установки, а также регистрирующее температуру в процессе транспортировки калибровано.

Квалификация функционирования (OQ)

В ходе квалификации функционирования проверяют способность климатической установки поддерживать температурный режим при статических нагрузках, т.е. когда внутри кузова отсутствует продукция, на термостатирование которой необходимо затрачивать дополнительную энергию.

Исследование сводится к анализу температурно-временных кривых, построенных для каждой точки (контрольная точка), выбранной для регистрации температуры в процессе исследования.

Свидетельством того, что климатическая установка справляется с задачей поддержания температурного режима, является:

1. нахождение температуры в заданном диапазоне во всех точках;
2. разница между максимальным и минимальным значением температуры, измеренной в данный момент времени в контрольных точках не более 1,5°C;
3. стабилизация температуры, т.е. возвращение в установленные пределы, после максимально допустимого открытия дверей в течение 20 – 30 мин.;
4. разница температур, измеренная в данный момент времени в точках подачи и забора воздуха в климатическую установку, составляет не более 2°C.

На **рисунке 2** схематично показан каждый из параметров, относящихся к пп. 1 – 3.

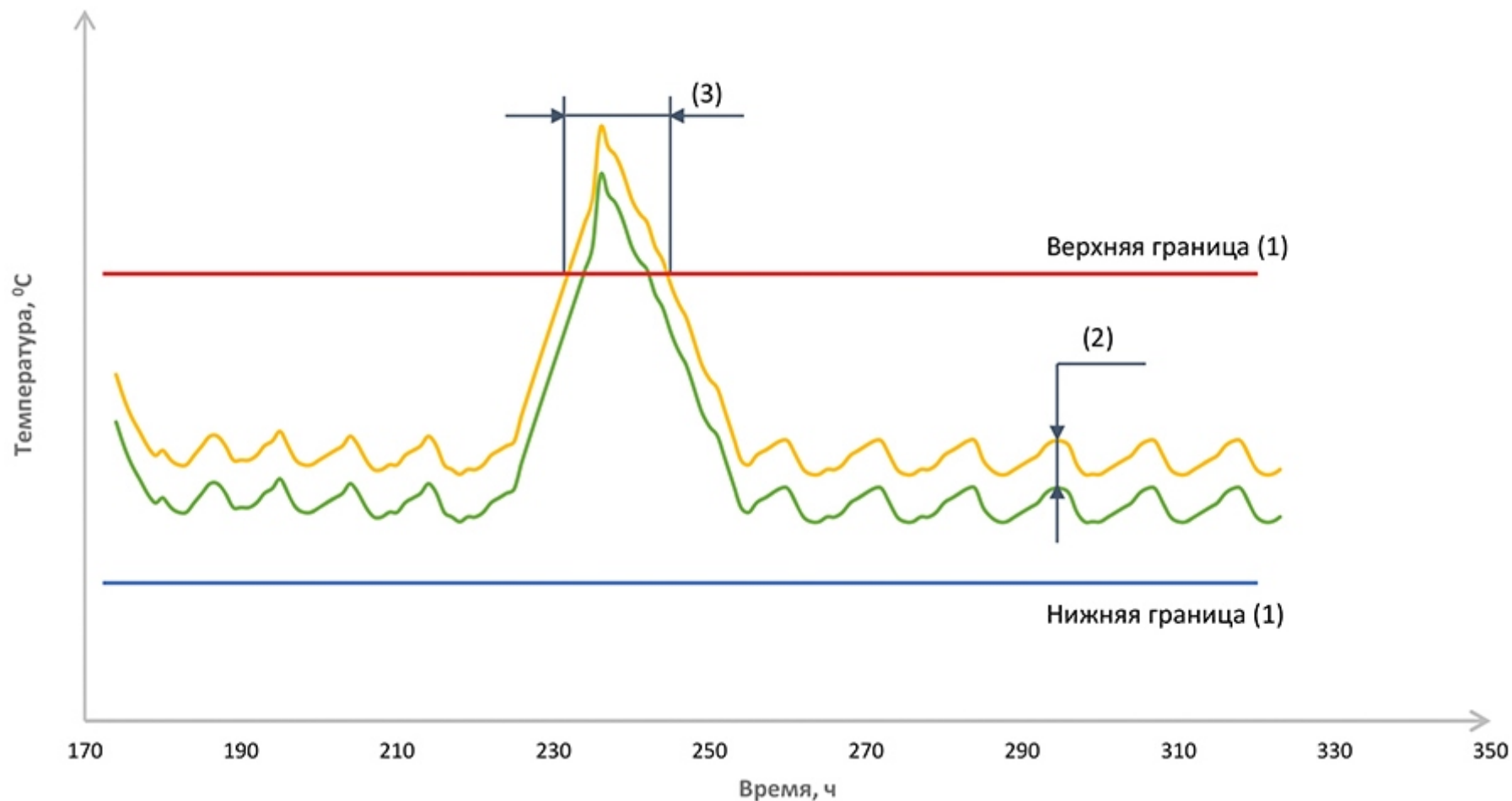


Рисунок 2

Указанные выше количественные показатели в определенной мере могут быть скорректированы в зависимости от температурного режима и устойчивости лекарственной продукции к воздействию температур. Например, жидкие стерильные лекарственные формы очень чувствительны к пониженным температурам, т.к. даже кратковременное понижение температуры ниже 0°C может привести к замораживанию и, как следствие, потери герметичности флакона. Микротрещины могут быть и не видны, но использовать такой препарат уже нельзя. То же касается и воздействия повышенных температур, которые в случае биологических препаратов

приводят, например, к коагуляции белковых компонентов, расслоению композиции. Другое дело, если оценивается влияние температуры на леденцы, применяемые при простудных воспалениях носоглотки. Данная продукция, как правило, весьма устойчива к действию как пониженных, так и повышенных температур, и даже может транспортироваться без поддержания специального температурного режима с учетом климатических норм региона, в котором осуществляется транспортировка.

Для регистрации температуры удобно использовать логгеры данных, которые позволяют скачивать полученные данные как в редактируемом формате, например, *.xls, так и нередактируемом – *.pdf.

Для получения репрезентативной картины температурного профиля кузова достаточно измерить температуру в трех вертикальных плоскостях, размещая логгеры в углах плоскости и на пересечении ее диагоналей (рисунок 3).

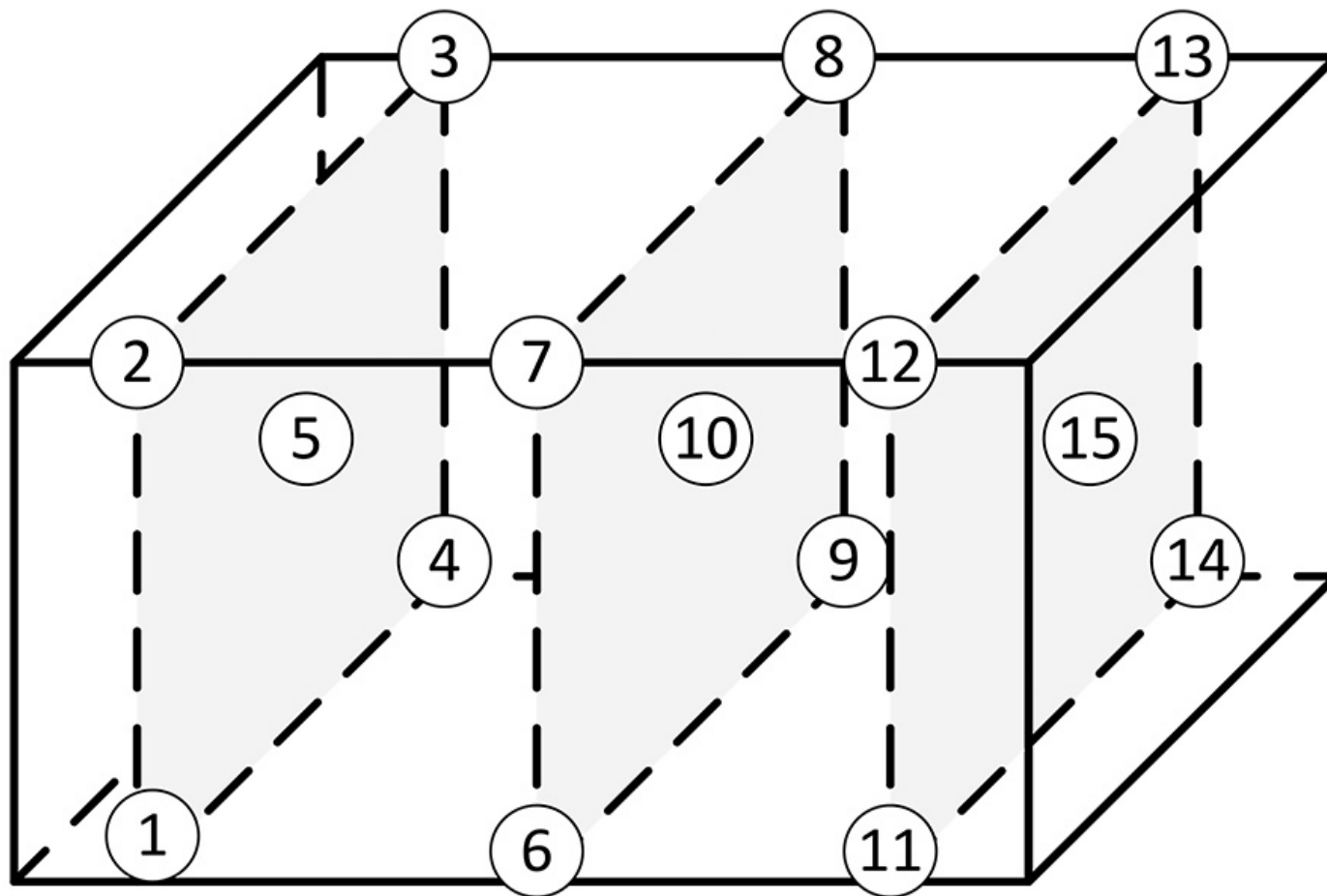


Рисунок 3

Дополнительно необходимо разместить логгеры возле точек подачи и забора воздуха в климатическую установку, а также в непосредственной близости с термopарами устройства для регистрации температуры в процессе транспортировки при его наличии.

Для крепления логгеров в объеме кузова удобно использовать вертикальные штанги, устанавливаемые в поперечном направлении кузова, к которым на веревках крепятся логгеры на нужной высоте (**рисунок 4**). На рисунке также показано расстояние от стенок кузова до места размещения логгеров. Следует иметь в виду,

что расстояние от потолка должно соответствовать максимальной высоте, на которой может находиться продукция. Расстояние от пола соответствует высоте поддона.

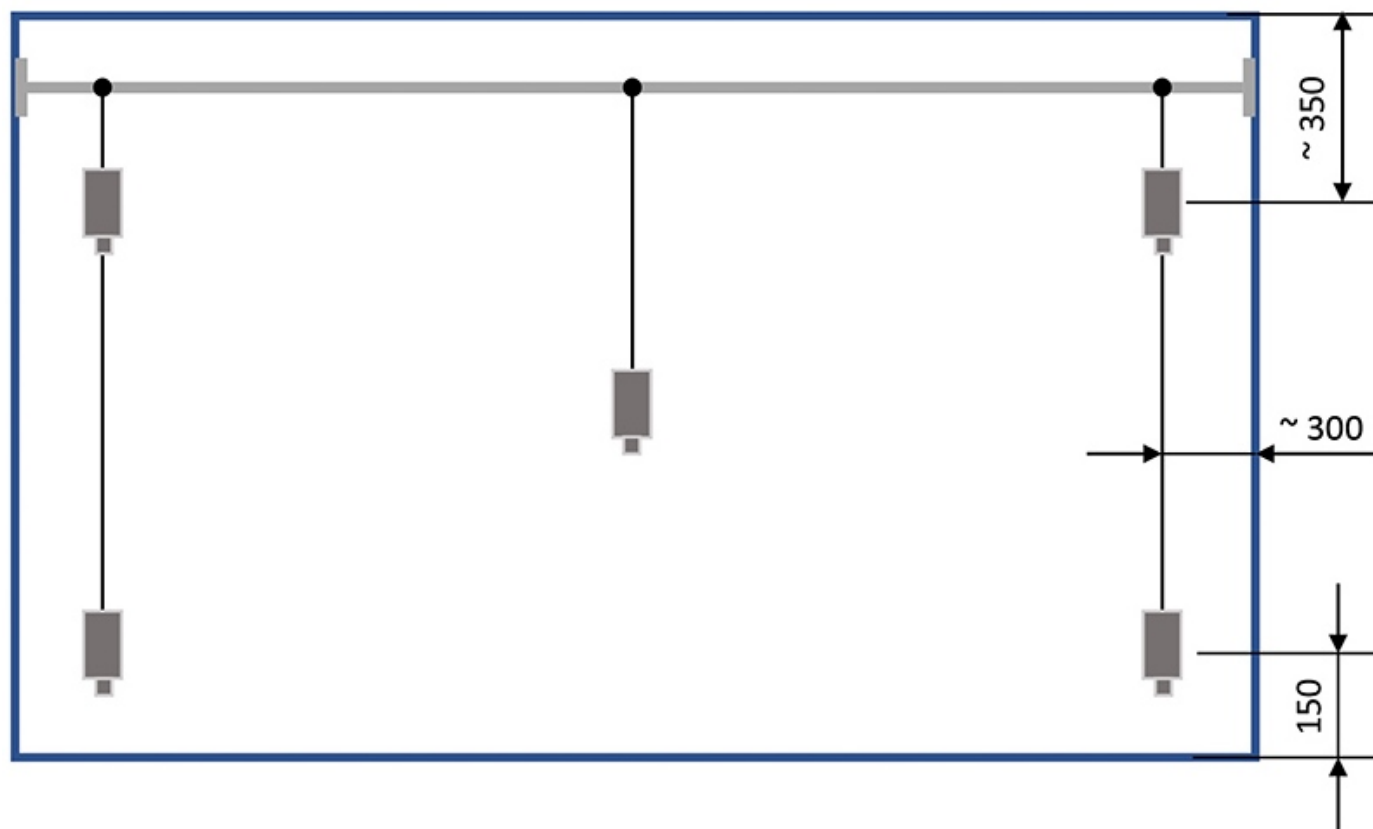


Рисунок 4

Расположение логгеров нужно задокументировать в тестовых формах. В этой связи в протокол следует включить схему расположения логгеров, аналогичную приведенной на **рис. 3**, которая позволит исполнителям безошибочно разместить логгеры. Точки размещения логгеров следует пронумеровать. И уже в тестовых формах достаточно будет предусмотреть таблицу, куда для каждой точки измерения исполнитель будет заносить уникальный серийный номер логгера.

Для оценки термоизоляционных свойств кузова следует дополнительно разместить снаружи на крыше во фронтальной и задней части кузова два дополнительных логгера. При этом следует обратить внимание на то, чтобы расстояние от климатической установки до места размещения логгеров составляло не менее 1 м, чтобы исключить искажение данных из-за теплового воздействия на логгер потоков теплого воздуха, выделяемого установкой.

Перед началом проведения квалификационного исследования необходимо запустить климатическую установку и стабилизировать температуру. В зависимости от температурного режима и температуры окружающего воздуха этот этап может занять до четырех часов. О том, что температура внутри кузова нормализовалась, можно судить по отсутствию перепада температуры более чем на 1,5°C в течение примерно часа.

Чтобы оптимизировать работу персонала в процессе квалификации, следует запрограммировать автозапуск логгеров, установив время начала и остановки фиксации данных. Это гарантирует определенную длительность регистрации данных независимо от того, когда был размещен первый и последний логгер.

В ходе квалификации функционирования необходимо несколько раз открыть двери кузова для имитации погрузочно-разгрузочных операций. Длительность открытия дверей должна соответствовать предполагаемой длительности загрузки или разгрузки. Впоследствии, основываясь на значении максимальной температуры, достигнутой после открытия двери, а также длительности температурного отклонения (п.3 на **рис. 2**), можно будет сделать вывод, например, о необходимости уменьшения времени, когда двери кузова находятся открытыми.

Длительность регистрации температуры на этапе [00](#) должна составлять не менее четырех часов. За это время можно будет несколько раз открыть двери кузова, дать климатической установке стабилизировать температуру после открытия дверей, а также оценить стабильность температуры в ходе размораживания

испарителя. При этом, если климатическая установка может работать как за счет энергоснабжения от двигателя, так и при подключении к стационарному источнику питания, необходимо провести два отдельных тестирования для каждого из режимов энергоснабжения. При этом перерыв между испытаниями должен составлять не менее суток для того, чтобы охватить все участки температурной кривой, начиная с выхода температуры кузова на стационарный режим.

После окончания измерений все логгеры должны быть извлечены из кузова для последующей выгрузки данных и построения температурных кривых.

В случае, если какие-то из критериев приемлемости или условия проведения квалификации оказались невыполненными, то необходимо инициировать несоответствие, в рамках которого определить, какие меры необходимы для устранения выявленных недостатков. Как правило, требуется перенастройка климатической установки с участием квалифицированных специалистов, хотя нельзя исключить и ошибки персонала при проведении испытаний. В последнем случае нужно удостовериться, что персонал обучен и понимает предъявляемые к нему требования. Не исключено, что потребуются уточнить текст квалификационного протокола для обеспечения его правильного выполнения.

Утвержденный квалификационный отчет является основанием для перехода к следующему этапу квалификации – квалификации эксплуатации.

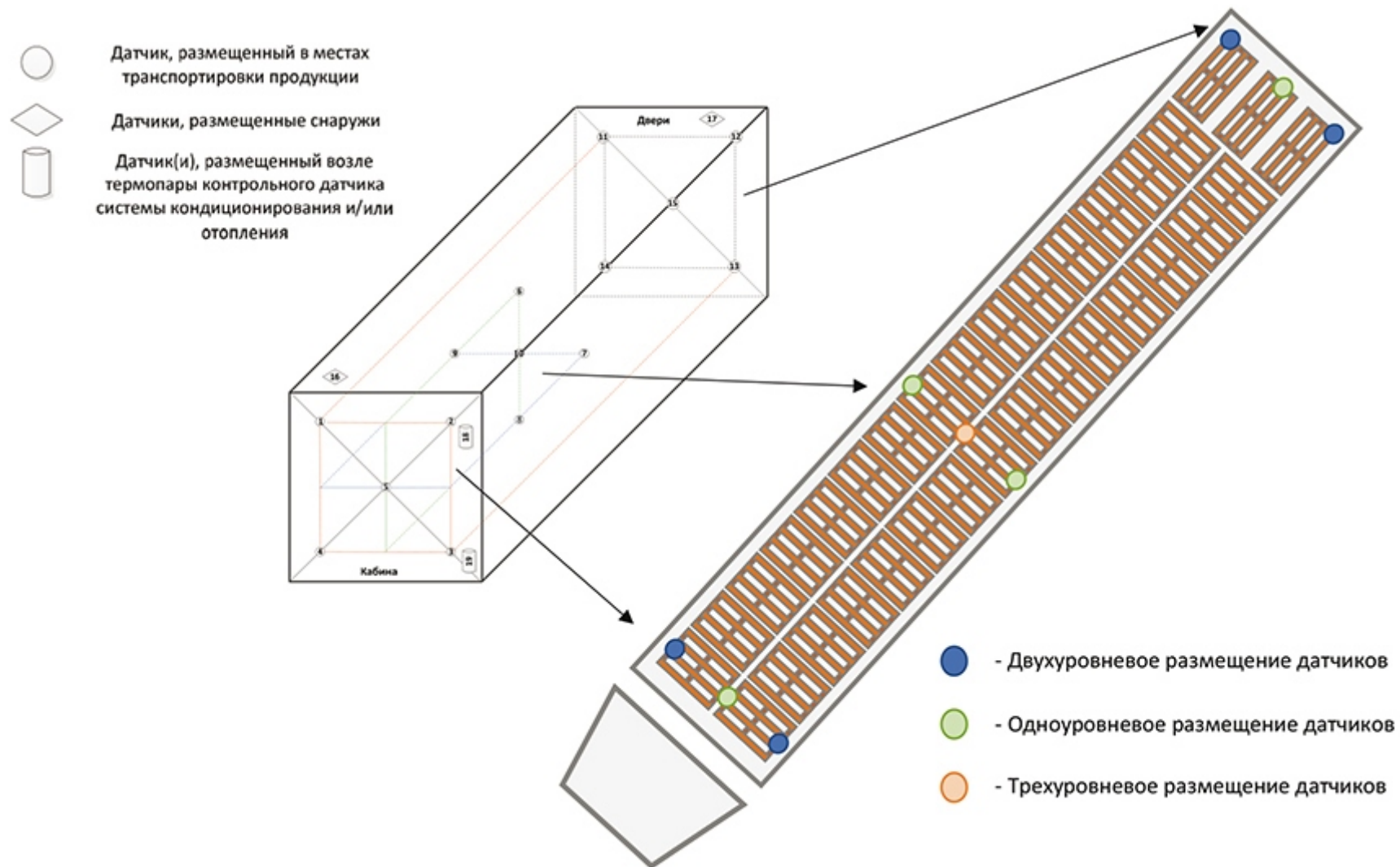
Квалификация эксплуатации (PQ)

На этом этапе необходимо оценить работу климатической установки в полевых условиях. Т.е. нужно создать такие условия проведения исследования, которые будут максимально приближены к тем, в которых транспортное средство будет реально эксплуатироваться. Лучше всего для решения такой задачи подходит реально спланированная транспортировка. При этом важно, чтобы длительность маршрута, температура

окружающего воздуха, загруженность кузова представляли собой наихудший сценарий потенциально возможных транспортировок с использованием данного автомобиля.

Важно отметить, что решающее значение имеют динамические нагрузки, т.е. изменение температуры воздуха, разгрузка и погрузка продукции, различные циклы движения автомобиля (городской и загородный режимы движения). Поэтому из двух возможных вариантов доставки вариант **LTL** (Less truck load – автодоставка с частичной загрузкой транспортного средства) длительностью одни сутки с несколькими точками разгрузки предпочтительней, чем **FTL** (Full truck load – автодоставка с полной загрузкой транспортного средства) той же длительности, но с одним адресом доставки, т.к. в последнем случае холодильная установка будет испытывать меньшие нагрузки при прочих равных условиях.

Т.к. в ходе квалификации эксплуатации кузов транспортного средства должен быть заполнен палетами с реальной продукцией или, что предпочтительней для первичного исследования, с пустыми коробами, то логгеры следует размещать непосредственно на палетах. Ниже представлена схема размещения логгеров, позволяющая оценить значение температуры во всех плоскостях кузова (**рисунок 5**, на примере 33 палетной фуры). Расстояние до стенок кузова следует выбрать таким же, что и на этапе ОQ.



После проведения всех этапов исследования необходимо собрать и проанализировать данные на соответствие тем же критериям приемлемости, которые были использованы на этапе OQ.

В частности, различие температур в продольном направлении более, чем на 1,51°C, свидетельствует о недостаточной циркуляции воздуха или его кондиционировании в установке, если температура воздуха на выходе из установки не соответствует установочному значению. Существенные отличия температур вблизи стенок или пола могут быть связаны с недостаточной термоизоляцией кузова.

Отдельное внимание следует уделить сравнению показаний встроенного в транспортное средство регистратора температур со значениями температур в контрольных точках. 1 Less truck load – автодоставка с частичной загрузкой транспортного средства 2 Full truck load – автодоставка с полной загрузкой транспортного средства Различия значений в данный момент времени не должны превышать 1,0°C. Если разница выше, то это может быть следствием формирования застойной зоны вблизи датчика регистратора. В этом случае показаниям регистратора нельзя доверять, необходимо обеспечить выравнивание температур за счет улучшения циркуляции воздуха.

Результаты квалификации должны быть оформлены в виде отчета, из которого должно быть понятно, каким образом были устранены несоответствия, если они были, и одобрено ли транспортное средство к эксплуатации.

С течением времени эксплуатационные свойства автомобиля меняются из-за естественного износа. Поэтому в какой-то момент времени необходимо проводить повторную квалификацию в объеме [PQ](#). Каких-либо нормативных указаний, когда квалификацию нужно повторить, нет. Организации следует определить и обосновать периодичность проведения квалификации на уровне стандартных процедур. При этом ожидается, что, как минимум каждые три – пять лет, организация проводит документированный анализ работоспособности оборудования и принимает решение о необходимости повторной или внеплановой

квалификации. Предпосылкой для этого может быть негативный тренд по количеству температурных отклонений, связанных с эксплуатацией данного автомобиля, частые ремонты, изменения настроек климатической установки. Такая оценка возможна тогда, когда для каждой единицы оборудования аккуратно ведется Журнал эксплуатации, в котором отражаются основные события, происходящие с оборудованием: поломки, ремонт, техническое обслуживание и т.п.

Вместо заключения

Очевидно, что процесс квалификации транспортного средства является достаточно длительным и трудоемким. И если парк автомобилей организации насчитывает несколько десятков единиц техники, то на проведение квалификации всех машин может уйти очень много времени с учетом их доступности для проведения исследований, а также средств, т.к. простой транспорта – это деньги, кроме того, необходимо оплачивать человеко-часы и стоимость логгеров, если используются одноразовые устройства.

Для сокращения расходов организации следует предусмотреть возможность проводить квалификацию транспортных средств «семействами». Идея заключается в том, чтобы результаты квалификации одного автомобиля распространить на другие автомобили со сходными характеристиками. Решающее значение имеет: а) количество палето-мест, на которое рассчитан кузов; б) мощность климатической установки по холодо- и теплопроизводительности; в) аналогичные настройки климатической установки; г) толщина и материал термоизоляции кузова. С течением времени панели кузова утрачивают изоляционные свойства, однако процесс этот происходит достаточно медленно, и можно считать, что на горизонте примерно 5 лет кардинальных различий в теплопроводности панелей кузовов нет, если стенки кузова не были подвержены механическим повреждениям, визуально различимым.

Описанный выше подход должен быть утвержден на уровне документации Системы Менеджмента Качества, чтобы его использование было легитимным. При этом нужно очень детально прописать условия, когда такой

подход может быть применим.

Разрабатывая квалификационные документы, не стоит экономить время на описании того, что будет сделано, что было сделано или не сделано, т.к. от этого зависит достоверность и надежность полученных результатов.

Автор материала: Михаил Хазанчук, Эксперт по вопросам GMP/GDP

Материал опубликован в журнале «Новости GMP» №2 (16) лето 2018



АФИ Ропивакаина гидрохлорид
для производства стерильных лекарственных форм
внесена в ГРЛС МЗ РФ.

FAREVA® imcopharma®



PHARMASAL
фармацевтическая сверхчистая
вакуумная соль

imcopharma®

PHARMASAL API
✓ соответствует
нормам фармакопей
EUR, BP, US, JP, RU
✓ сертифицировано GMP
✓ сертифицировано CEP
✓ является активным
фармацевтическим
ингредиентом



PHARMASAL HD
✓ соответствует
нормам фармакопей
EUR, BP, US, JP, RU
✓ сертифицировано
GMP

Продукция
Salinen Austria AG