

添加以下内容:

‘1079.4’ 存储区域资格的温度测绘

1. 介绍

药物产品的物理化学降解程度取决于产品稳定性等因素，包括产品的储存方式。存储和存放区域需要保持标记的温度范围，以确保产品的功效和有效期。许多因素影响药物储存区保持可接受温度范围的能力（见 [包装和储存要求 \(659\)](#)），包括气流、供暖和空调、墙壁和天花板边缘、门、交通（例如，门打开的频率和时间）、地理和物理结构的方向。

可能需要评估存储区域保持温度范围的能力，以确定风险区域（无法保持温度范围的区域）以及为降低风险而实施的缓解策略的有效性。温度偏移应根据 [\(659\)](#)、[成品储存和运输的风险和缓解策略 \(1079\)](#) 以及 [药品储存和运输期间温度偏移评估中的平均动能温度](#) 进行评估，正如最近发表的两篇 *USP* 刺激文章 (1,2) 所讨论的那样。

一种用于评估药品储存区在保持温度方面有效性的技术被称为温度测绘。正确使用温度测绘可以帮助确定存储区域是否可以保持适当的温度，并确定任何可能需要缓解的区域。温度测绘的结果还将决定连续监测设备的放置。

2. 界限

本章将重点介绍存储区域的资格，以保持温度，不涵盖药物所需的其他重要储存要求（见 [\(1079\)](#) 或有关安全、虫害控制、培训等的适用法律）。

本章适用于供应链中的每个环节，从制造商通过任何在储存或持有成品方面发挥作用的实体，但患者除外。本章不包括运输系统或运输。一些例子是：

- 药品、放射性药物、生物产品和生物技术产品的制造商
- 产品可能由主要制造商以外的公司拥有的重新包装操作
- 医疗保健提供者和机构，如医院；门诊、门诊和紧急护理中心；家庭医疗服务提供者；疫苗诊所；急诊科；医疗、牙科和兽医办公室
- 药店，包括但不限于零售、输液和复合（无菌和非无菌）、专业、邮购、医院、养老院和临终关怀
- 进口商和出口商
- 批发分销商
- 第三方物流提供商、经纪人、货运代理、整合商和其他参与存储或持有服务的组织

活性药物成分、辅料、医疗设备（药物组合设备除外）和膳食补充剂的制造商不在本章的范围内。然而，本章中介绍的原则可能对成品以外的材料有用。

3. 评估产品存储区域

必须获得每个存储区域的物理布局，包括：

- 尺寸，包括高度、天花板高度变化和/或变化、墙壁和墙壁开口（例如，装卸码头、通道和人员门）。此外，应确定开口类型（例如，自动滑动门、旋转门、推/拉门等），因为这些可以独特地影响气流和温度偏移。
- 供暖、通风和空调（HVAC）设备、空间加热器和空调的位置
- 面向阳光的墙壁
- 绘制区域的地理位置
- 存储位置内的气流
- 存储位置以外的温度变化
- 工作流程变化和移动（工作日与周末）
- 产品的装载量或存储模式
- 设备功能（例如，除霜模式、循环模式）
- 标准操作程序（SOP）（例如，操作工作流程，如工作时间、开门时间、组装、返工、包装以及设备的放置或移动）

3.1 温度监测装置探头放置

下一步是确定按照组织的政策、政府要求或满足此类标准的理由使用的温度探头数量。这是建议的指导，不应被解释为取代组织SOP或适用法律的要求或标准。由墙壁、门、不同天花板高度或地板布局分隔的区域应被视为单独的区域。其他考虑因素包括但不限于放置灯、加热器、门、储物架以及地板和/或托盘摆放。应制定探针放置的理由，以包括组织在其政策和程序中引用的适用管理法律或标准[例如，世界卫生组织（WHO）补编8规定，涵盖长度和宽度的探针放置可能包括每5至10米放置一次]。然而，本章中的示例可用于确定存储区域是否能够保持所需的温度。组织可能会增加超大存储区域的探头数量。下面提供了显示存储区域变化的平面图示例，从较小的存储区域到较大的存储区域，其中：

- $<2 \text{ m}^3$ (70.5 ft³) = 10个探头
- 2立方米至20立方米 (70至706英尺) = 16个探头
- >20 立方米 (706平方英尺) = 28个探头

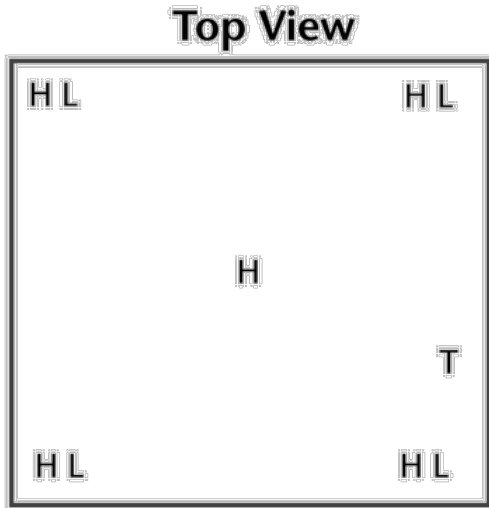


图1。面积 <2 立方米 (约70平方英尺) =10个探头。

H = 高探针 (最高水平产品已储存) ; L = 低探针 (最低水平产品已库存) ; T = 探头直接放置在控制该地区温度的恒温器旁边。冰柜中可能有两个或更多独立的存储区域, 有门可以进入; 所有这些区域都必须进行评估。

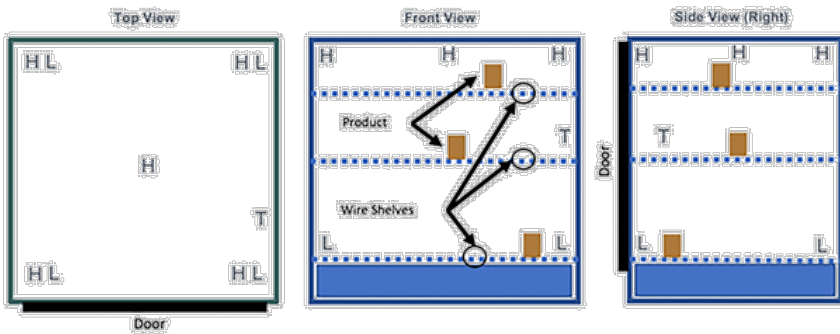


图2。面积 <2 立方米 (约70平方英尺) =10个探头。

冰柜或冰箱单元中的小范围

示例: $0.61 \times 0.61 \times 0.61 \text{ m}$ ($2 \times 2 \times 2 \text{ ft}$) = 0.227 m^3 (8 ft³) (由于四舍五入错误而近似) 。H = 高探针 (最高水平产品已储存) ; L = 低探针 (最低水平产品已库存) ; T = 探头直接放置在控制该地区温度的恒温器旁边。冰柜中可能有两个或更多独立的存储区域, 有门可以进入; 所有这些区域都必须进行评估。

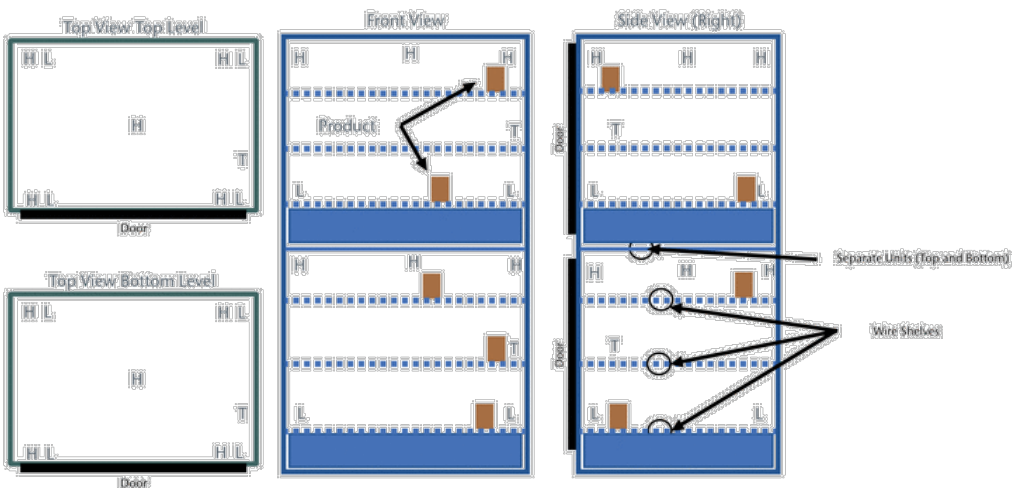


图3。面积 <2 立方米 (约70平方英尺) =20个探头。

冰柜或冰箱单元中的小范围

示例：分级。H = 高探针（最高水平产品已储存）；L = 低探针（最低水平产品已库存）；T = 探头直接放置在控制该地区温度的恒温器旁边。
冰柜中可能有两个或更多独立的存储区域，有门可以进入；所有这些区域都必须进行评估。

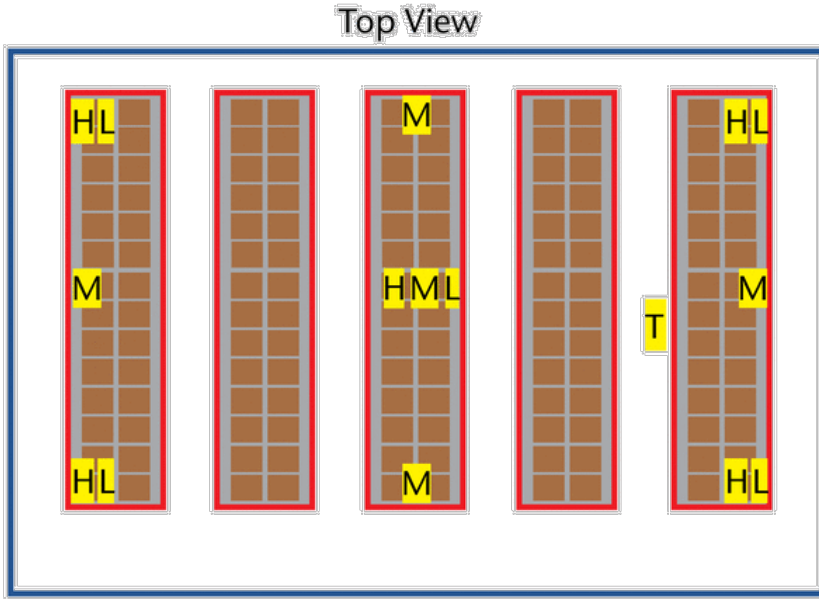


图4。2立方米至20立方米（约70平方英尺至700平方英尺）之间的面积=16个探头。

小型步入式单元

示例：2.4 × 3 × 2.4米（7.87 × 9.84 × 7.87英尺）= 17.28立方米（609.4英尺）（近似四舍五入误差）H = 高探针（最高水平产品有库存）；M = 中探针（中层产品有库存）；L = 低探针（最低层产品有库存）；T = 探针直接放置在控制该地区温度的恒温器旁边。

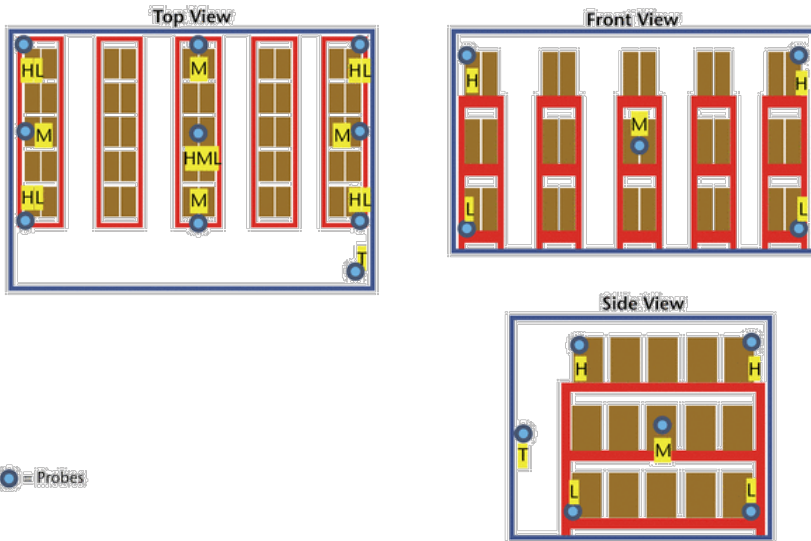


图5。2立方米至20立方米（约73英尺至700平方英尺）之间的区域=16个探针。

小型步入式单元

示例：2.4 × 3 × 2.4米（7.87 × 9.84 × 7.87英尺）= 17.28 m³（609.4英尺）（由于四舍五入错误，大约）。H = 高探针（最高级产品有库存）；M = 中探针（中级产品有库存）；L = 低探针（最低级产品有库存）；T = 探头直接放置在控制该地区温度的恒温器旁边。

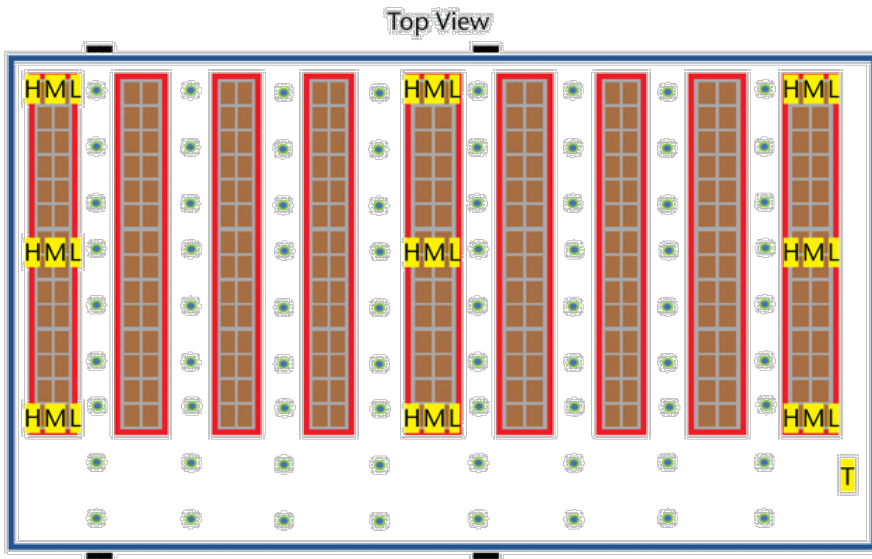


图6。面积>20立方米（约>700平方英尺）=28个探头。

大型存储区/仓库

示例：50 × 100 × 10 m (164 × 328 × 32.8 ft) 50,000 m³ (1,764,378 ft³)（大约由于四舍五入错误）。H = 高探针（最高级产品有库存）；M = 中探针（中级产品有库存）；L = 低探针（最低级产品有库存）；T = 探头直接放置在控制该地区温度的恒温器旁边。

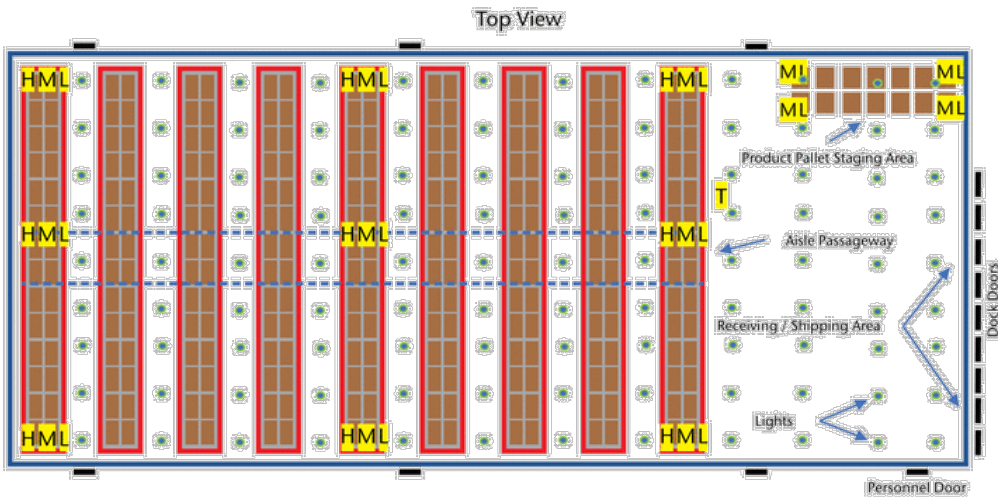


图7。面积>20立方米（约>700平方英尺）=产品托盘分段面积为28个+8个探头）=总共36个。

大型存储区/仓库

示例：50 × 100 × 10 m (164 × 328 × 32.8 ft) = 50,000 m³ (1,764,378 ft³)（由于四舍五入错误，大约）。H = 高探针（最高级产品有库存）；M = 中探针（中级产品有库存）；L = 低探针（最低级产品有库存）；T = 探头直接放置在控制该地区温度的恒温器旁边。注意：所有产品存储区域都应进行映射，即使存储时间很短。

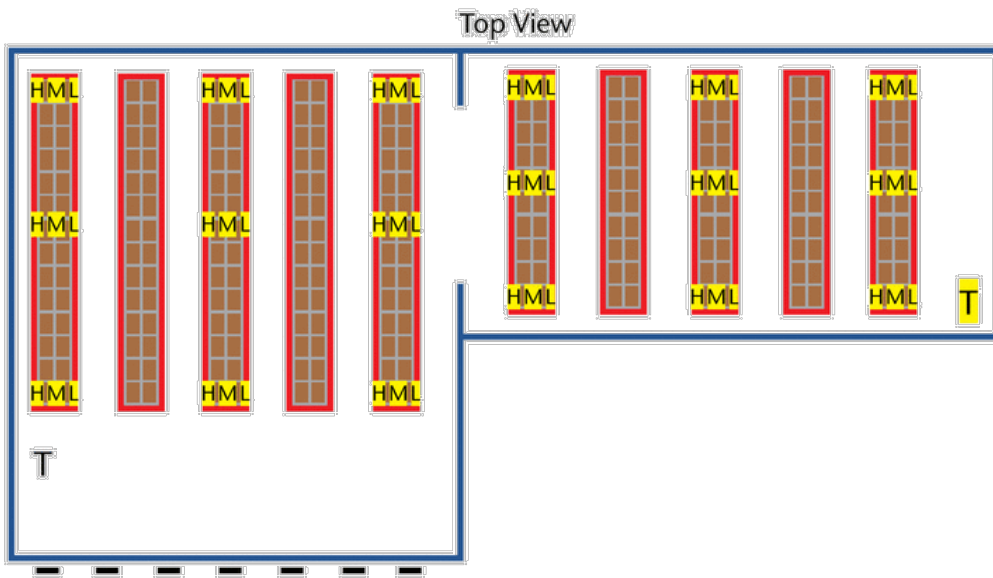


图8。大型存储区/仓库。

示例：大截面= 80 × 1250 × 10米（262.5 × 410.1 × 32.8英尺），加上小截面= 50 × 100 × 10米（164 × 328 × 32.8英尺）150,000 m³ = 5,295,339 ft³（由于舍入错误，大约）。H = 高探头（最高水平产品有库存）；M = 中探头（中层产品有库存）；L = 低探头（最低级产品有库存）；T = 探头直接放置在控制该地区温度的恒温器旁边。

4. 获取监控设备

- 获取正在评估的存储范围的校准监视器的数量。建议在显示器发生机械故障时获得额外的显示器（5%-10%）。请参阅[监控设备——时间、温度和湿度（1079.3）](#)。
- 如果正在映射冰箱、冰柜或超低冰柜，请确保正在使用的显示器配备了足够长的探头线，以便在被映射区域（或无线连接）内至少有一个探头，可以放置在恒温器旁边，以便可以在存储区域外读取（见5）。*根据评估开发探头位置图*。
- 在进行温度测绘研究之前，应对监测设备和探针进行校准，并提供适当的文档。
- 确保设备编程有正确的日期、时区和温度范围。

5. 根据评估开发探针放置图

- 探头应放置在可以存放或放置产品的地点。
- 所有由墙壁分隔、通过门进入或具有不同天花板高度的区域都应映射为单独的区域。
- 探头应牢固地固定，以便在研究期间保持原位。
- 放置在恒温器控制器旁边的探头应具有与存储区域外部的导线（或无线连接）（受控室温存储除外），以便观察恒温器读数与监控设备相比的反应。
 - 这提供了对产生结果的映射期间使用的恒温器设置点的验证。
 - 这也可以在开门（或关机）测试中使用，以查看温度何时在不开门的情况下恢复到正常工作范围。

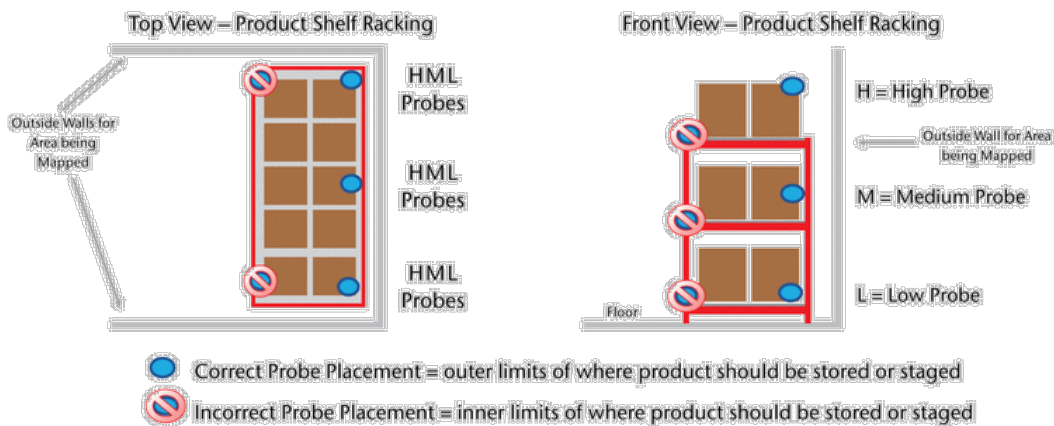


图9。探针放置，细节。

H = 高探针（最高水平产品有库存）；M = 中探针（中级产品有库存）；L = 低探针（最低水平产品有库存）。

6. 调度和执行映射

- 为了确保映射代表存储条件，季节性变化应该是组织映射原理的一部分（见9. [温度映射的频率](#)）。
- 仓库或冷藏室热映射期间的温度记录持续时间应捕获可能影响气流和由此产生的温度波动的工作流程变化；例如，这个过程可以持续1天到1周，具体取决于工作流程周期。
- 对于具有冗余制冷系统的房间，这些系统以预定义的频率循环开/关，用于系统和业务冗余目的（例如，系统1打开8小时，然后关闭，系统2打开8小时，而系统1关闭，或者系统1和系统2都打开2天），映射期必须足够长，以捕获所有系统的性能以及转换期等。
- 如果在存储产品之前进行了无负载（无产品）测试，或者如果在周末或节假日进行映射，没有正常的人员工作流程流量，则应进行开门和/或闭门测试，以确定影响以及需要多少恢复时间（这尤其重要，但不限于冰柜和冰箱）。
- 负载测试可以用实际产品或模拟产品进行，这应该模拟实际产品的预期平均热质量）。虽然这在较小的存储区域可能是可能的，但对于较大的区域来说可能不切实际。热负荷永远不应该高于实际产品。
- 如果在产品存储在区域之前完成映射，则应在产品添加到区域后再次进行映射。映射应在产品存储之前进行，除非在已经拥有产品的存储区域进行映射。
- 在添加产品之前映射存储区域将决定该区域是否能够保持产品存储温度范围。产品放入存储区域后的测绘可确保产品存储温度范围可以保持产品负载的热质量以及与产品添加到该区域相关的任何气流变化。
- 如果在无法访问该区域的时间段内（不少于24小时）映射了区域，则应在初始测试期结束时执行开门测试和电源开关测试。
- 码头门、天灯、窗户等风险区域应包含在地图中，作为了解产品存储空间问题的参考。

开门-关门测试

- 开门关门测试的目标是确定在影响产品之前可以打开门多长时间，以及之后重新平衡需要多长时间。
- 开门长度（时间）和间隔应根据SOP或理由中描述的工作流程确定。重复次数和打开时间应尽可能密切地由操作用途决定。例如：
 1. 开放15秒、30秒、1分钟和10分钟。
 2. 每次打开后，等到温度恢复后再再次打开。

电源开-关测试

- 开机-关机测试的目标是测试电源故障。它应该导致制定应急计划以及启动计划的时间。如果正在测试的区域在备用发电机上，该测试可以确定备份过程是否正常。例如：
 1. 电源故障—直到设备出范围（限制）。
 2. 重新打开，直到温度恢复到设定点。
 3. 不要用产品执行此测试。

7.确定缓解策略（如果需要）

- 如果探测器表明温度接近存储温度限制（或超过存储温度限制），这些存储风险（性能资格标准差距）可以通过各种方式缓解，包括但不限于：
 - 确保存储区域受到恒温控制，以防止超出存储区域限制的偏移（见 [659](#)）
 - 调节和固定恒温器
 - 评估气流转弯并安装（或调整）空气移动风扇，以增加气流转弯
 - 在离游览最近的墙壁上添加绝缘材料
 - 升级温度管理系统
- 可以通过已知事件（例如，正在打开的门）解释的短途旅行（例如，单个数据点）应在测试结果上记录和解释，或在最终测试协议中注明。
- 由于可解释的正常操作（打开门进入）的短期游览必须进行评估，以确定这些游览是否根据 [659](#) 可以接受，或者是否需要缓解策略来控制它们（请参阅 [1079](#)，[4.1.5游览和处理](#)，以获取更多信息，以正确评估贮存期间短途旅行的影响和 [1079.2](#)）。
- 如果此类缓解措施不能导致在这些相同区域内持续保持可接受的温度，则可能需要将某些区域标记为不适合药物储存。

8.完整的最终协议（最终报告）以供批准

应根据组织的SOP建立协议。该协议记录了映射的计划、执行和结果。根据组织的SOP，最终协议报告应包括或引用以下组件：

- 协议应包括验收标准，该标准至少应是 [659](#) 中引用的产品存储温度，并应包括公司风险管理。
- 详细地图，包括尺寸、天花板高度、门、产品货架或存储区域、供暖和制冷装置、风扇、恒温器位置和探头位置
- 温度监测设备、序列号和位置列表
- 校准证书
- 温度读数突出显示温度存储范围内的读数
- 偏差清单（如果适用）和解决方案
- 结果应以数据/统计数据 and 图表形式提供，以方便分析。数据应进一步分析，以包括高于和低于温度规格的时间等项目。
- 执行摘要，包括补救的必要性（如果适用）

研究报告指南的批准应遵循组织的程序，包括（酌情）：研究负责人完成报告，质量和/或监管人员的签字，以及负责存储业务的运营或业务负责人的签字。协议和最终映射文件应根据组织的文件保留程序和适用法律进行维护。

9.温度映射频率

在执行温度测绘后，应制定一个理由来确定何时进行重新测绘。这应该遵循当地法律，至少应该作为公司变更控制的一部分进行评估。更改控制尤为重要，应考虑对存储区域的更改，包括：

- 空气处理设备的重大变化，包括但不限于设定点、供暖、空调、冷却和通风
- 存储区域的结构修改，包括但不限于扩展或修改存储区域、门、通道，以及添加或修改消解墙
- 可能影响气流的操作设备的变化，包括但不限于货架和/或存储区域的配置，可能影响气流或热量的机械，或可能改变气流或热质量的工艺，例如工作地点人员的增加
- 工作流程的重大变化，如更频繁或更长的门开口，将影响仓库的温度

10. 结论

温度测绘可以是确定药物储存区域温度资格的有效方法，也是组织风险识别和缓解工具的一部分。本章提供了基本准则；但是，每个组织都需要评估其产品、存储环境、风险、业务需求和适用法律，以确定是否需要其他要求。由于在USP建议或标签温度存储要求之外进行存储，药物产品的稳定性可能会受到损害，影响疗效和有效期。温度偏移可能发生在正常运行期间，使用平均动能温度（MKT）可用于评估短期偏移（如〈659〉中定义）；但是，MKT不会改变所需的温度存储范围。

参考文献

1. Anderson C, Seevers R, Hunt D. 使用平均动能温度来帮助评估温度偏移：正确和不适当的应用。《制药论坛》。2018;44(4)。
2. Anderson C, Seevers R, Hunt D. 使用平均动能温度来帮助评估受控低温药物的温度偏移：正确和不适当的应用。《Pharm论坛》。2019;45 (5)。

▲ (USP 2024年5月1日)

辅助信息-在联系USP之前，请在[常见问题解答中检查您的问题](#)。

主题/问题	联系	专家委员会
<1079.4>存储区域资格的温度测绘	德斯蒙德·G·亨特 首席科学联络员	GCPD2020总章-包装和分销

最近出现在：
药典论坛：卷号48 (5)

页面信息：

USPNF 2024 问题 1 - 在线

当前DocID: [GUID-316C3129-7D34-40E2-AE29-B3BA93329057_2_en-US](#)

DOI: https://doi.org/10.31003/USPNF_M16681_02_01

DOI参考: [Osup3](#)