doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2021.20.007

湖北省药品批发企业冷链验证的不足及关键点分析

胡 晶,黄 蕾△,金 晶,管昱州,王 靓

(湖北省药品监督管理局技术审评核查中心,湖北 武汉 430071)

摘要:目的 为药品批发企业的冷链验证提供参考。**方法** 结合新修订《药品经营质量管理规范》(简称《规范》)实施7年来的现场检查经验,对湖北省的药品批发企业、第三方冷链验证机构开展实地考察,总结并分析湖北省药品批发企业冷链验证存在的缺陷和不足,细化和补充冷库、冷藏车、保温箱验证过程的关键点。**结果与结论** 湖北省药品批发企业冷链验证存在企业参与度不高,自主验证率偏低,验证过程流于形式,对《规范》要求验证项目理解不透彻等问题,企业应严格遵循《规范》要求,结合企业自身实际情况实施验证,从而确保药品经营环节的质量安全。

关键词:药品批发企业;湖北省;冷链验证;关键点;药品监管

中图分类号:R95 **文献标志码:**A **文章编号:**1006－4931(2021)20－0024－04

Existing Deficiencies and Key Points of Cold Chain Verification of Pharmaceutical Wholesale Enterprises in Hubei Province

HU Jing, HUANG Lei, JIN Jing, GUAN Yuzhou, WANG Jing

(*Hubei Drug Administration Center for Evaluation and Inspection, Wuhan, Hubei, China 430071*)

Abstract: Objective To provide a reference for cold chain verification of pharmaceutical wholesale enterprises. **Methods** Based on the seven years of on－site inspection experience in the implementation of the newly revised *Good Supplying Practice*(GSP), through the on－the－spot investigation conducted by pharmaceutical wholesale enterprises and third－party cold chain verification agencies in Hubei Province, the defects and deficiencies in the cold chain verification of Hubei pharmaceutical wholesale enterprises were summarized and analyzed, and the key points of the verification process for cold storage, refrigerated trucks and incubators had been refined and supplemented. **Results and Conclusion** There are some problems in the cold chain verification of pharmaceutical wholesale enterprises in Hubei Province, such as low corporate participation, low independent verification rate, mere formality in the verification process and incomplete understanding of the verification items required by the GSP. Enterprises should strictly abide by the requirements of the GSP and implement the verification based on their own actual conditions, so as to ensure the quality and safety of the pharmaceutical business links.

Key words: pharmaceutical wholesale enterprises; Hubei Province; cold chain verification; key points; drug administration

冷链药品是指对药品贮藏、运输有冷藏、冷冻等温度要求的药品。为保证药品有效期内的药效不受储存温度影响,需不间断保持低温、恒温状态,使其在储存、运输过程中符合冷藏要求而不"断链"[1－4]。新修订的《药品经营质量管理规范》(以下简称《规范》)于2013年正式实施(2015年进行了修改),全面引进了药品冷链管理,要求经营冷链药品企业必须对包括冷库、冷藏车、保温箱在内的冷链系统进行验证。《药品生产质量管理规范(2010年修订)》规定,验证是证明任何操作规程(或方法)、生产工艺或系统能达到预期目标的活动。通过验证可确定相关设备的使用方法和设定参数,确保设施设备能安全、有效地正常运行和使用[5－6]。本研究中分析了湖北省药品批发企业冷链验证现存不足,结合新版《规范》实施7年来的现场检查经验,明确冷链验证过程关键点,为药品批发企业的冷链验证提供参考。现报道如下。

1 药品批发企业冷链验证对象

药品批发企业冷链验证对象主要包括冷库、冷藏车、保温箱及冷藏箱,详见表1。验证应在如下情况启动:1)设施设备使用前;2)定期(不超过1年);3)设施设备停用较长时间(超过3个月);4)关键项目变更,包括关键技术设备、主要零部件的变更等。

2 湖北省药品批发企业冷链验证现存问题

2.1 企业参与度普遍不高

目前,湖北省药品批发企业验证主要分为自主验证和委托第三方验证公司验证(企业必须参与验证全过程)。湖北省共有药品批发企业约720家,含冷藏冷冻药品经营范围的企业约450家,自主验证企业约15家(3.3%),主要为九州通医药集团股份有限公司、国药控股湖北有限公司等大型企业,其余的企业均委托第三方验证公司验证。多数企业盲目寻找第三方机构协助验证,而自身参与度并不高,对验证过程了解甚少。两种验

第一作者:胡晶,女,硕士,工程师,研究方向为药品质量管理、药品检查,(电子信箱)474038727@qq.com。

△**通信作者:**黄蕾,女,大学本科,工程师,研究方向为药品质量管理、药品检查,(电子信箱)86507143@qq.com。

表 1 验证对象分类

Tab. 1 Classification of verification objects

验证对象	用途	制冷设备	配备情况	使用情况
冷库	药品在库储存	制冷机组	含冷藏冷冻药品经营范围企业必须配备	有冷链药品在库时必须使用
冷藏车	药品在途运输	制冷机组	含冷藏冷冻药品经营范围企业必须配备	大企业使用频次高
保温箱	药品在途运输	无制冷设备,靠蓄冷剂保温	使用方便,企业配备相对较多	小企业使用频次高
冷藏箱	药品在途运输	能自主制冷,需电源	价格昂贵,使用不方便,企业配备极少	企业使用频次较低

注:因配备冷藏箱的药品批发企业极少,后文不作详细论述。

Note: Since there are very few pharmaceutical wholesale enterprises equipped with refrigerated boxes, they will not be discussed in detail later.

表 2 自主验证和委托第三方验证的优缺点比较

Tab. 2 Comparison of the advantages and disadvantages between independent verification and entrusted third-party verification

验证方式	优点	缺点
自主验证	成本低,质量管理人员水平提升较快	耗时耗力,遇到突发情况解决难度大,验证失败率相对较高
委托第三方验证	服务周到,化繁为简,一次验证成功率高	成本高,出具的报告千篇一律,企业验证造假风险大,企业质量管理人员水平同步提升较慢

证方式优缺点比较见表 2。

2.2 验证过程流于形式

因需进行极端天气验证,企业验证时间相对集中,多为夏季或冬季,但第三方验证技术人员匮乏,导致与验证企业矛盾突出,湖北省每年有冷链第三方验证需求的企业约 435 家,80% 以上的企业定期验证集中在每年 7 月至 8 月,但市面上主流第三方验证企业仅 5 家,现场技术人员不足 50 人,难以满足短期内大量企业的验证需求。同时,技术人员水平参差不齐,总体水平不高,组织设计不能结合企业实际特点,使得验证过程流于形式,千篇一律。

2.3 对《规范》要求验证项目理解不透彻

虽然《规范》中对冷链验证部分作了明确规定,但多为指导性意见,企业自主发挥空间较大,且药品批发企业中计量、工程类专业人员相对较少,导致对一些实施细节如如何做好前期准备、如何布点、如何装箱等环节无法准确把握,存在问题较多。存在的主要问题如下。

冷藏车验证:1)布点距离门口或侧壁太近;验证设备未置风机下沿或置风机直吹位置。2)制冷风机设定温度未调节好或车厢未密闭,导致预冷超低温或不能预冷在较安全的温度范围。3)货物未按装货区域堆放,堆放过高,挡住出风口;堆放过低或过疏,未达到满载比例;堆放过密,影响风循环,导致验证数据出现偏差。4)开门时未关闭制冷风机。

冷库验证:1)将验证测点布置在禁放药品区域,如高于出风口或置风机前 1 m;验证设备固定不牢,在验证过程中脱落。2)冷库内温度较高时开门,导致温度升高过快,温度超高影响药品质量;开门角度不对或开门时门帘未放好。3)断电后开门未做好提醒标识,误开门导致验证数据出现偏差。4)数据有效采集时间不符合要求。

保温箱验证:1)保温箱未预冷;冰排冻制、除霜等操作不规范;预冷时间过短,温度未稳定在 2 ~ 8 ℃就开始装箱作业。2)蓄冷剂未均匀配置,化霜时间过长、过短或表面未擦干,导致箱内出现超高温或超低温现象。3)开箱验证过程中未取下保温箱上方的冰排,不符合实际操作;开箱过早或次数不够。4)验证设备直接接触冰排或箱壁。

3 冷链验证过程的关键点

3.1 冷藏车

根据本地区的天气情况,冷藏车需做极端天气验证。冷藏车验证过程中的主要关键点如下。

环境温度:验证环境温度应为当地及配送区域范围内极端天气,一般建议高温应高于 32 ℃,低温应低于 2 ℃。

布点操作:布点数量及位置应根据企业冷藏车实际箱体大小和运输装载量情况设计。1)冷藏车的布点应选择在可存储区域,且应均匀分布,极端温度下车厢壁温度易出现温度偏高或偏低的情况,为防止产生误差,验证传感器及温控探头不能直接与车厢壁接触。2)特殊区域必须布点。特殊区域易出现过冷或过热情况,应特别关注。冷藏车的特殊区域包括制冷机组送风、回风位置,车门附近,车厢测点终端附近等。3)放置在温度自动监测系统测点终端位置的验证用温度记录仪应尽可能靠近传感器,以获得客观、准确的数据[7]。4)布点数量应严格遵循《规范》要求,每个冷藏车箱体内测点数量不应少于 9 个,每增加 20 m^3 增加 9 个测点,不足 20 m^3 的按 20 m^3 计算(《药品经营质量管理规范现场检查指导原则》)。

预冷:冷藏车在常温状态下开启制冷设备,预冷至规定的温度,并运行稳定后开始测试,确保验证过程中均衡测试选取极温点的准确性。验证时间及温度监测应从预冷开始详细记录,如预冷时间过长(超过 2 h),应对车辆本身硬件设施进行排查,是否存在制冷异常。

满载装箱:在开展满载试验时,按药品经营企业日常装箱情况,满载率应至少达到 70%[8],并用固定绳固定,装箱位置应在企业实际药品摆放区域。

开门操作:为控制厢体温度,冷藏车可在车门口安置门帘进行保温,开门作业时,应全开车门,开门时开启门帘一角,快开快关,开门作业过程中应关闭制冷机组,防止尾气对药品产生污染,同时,验证中应测试最长开门时限,根据企业实际需要进行多次开关门测试。

断电操作:冷藏车在满载状态下,关闭制冷设备进

行保温时限测试(测试中不可开门)。

验证时长:采集时间间隔应符合要求。数据采集时间必须连续超过5 h,同时根据企业运输半径,如超过5 h应延长数据采集时长至实际需要,采集过程中应考虑燃油耗尽的极限情况,运输半径以销售配送范围为准。

3.2 冷库

批发企业冷库多为库中库,外环境几乎为阴凉或常温,一般不会出现极高温情况。因此,冷库验证时,环境温度要求不高,冷库布点操作、满载装箱和开门作业关注点与冷藏车类似,但需注意下述其他关键点。

断电:在开展断电验证试验时,应确保断电不影响药品安全,并做好状态标识。若冷库中储存有药品,必须确保有专人守候,不可因验证断电的状态导致人为温度超标,为保证库内药品质量,温度为7.5 ℃左右时应立即恢复制冷。同时,针对疫苗等重点品种,提前配备相应数量的保温箱和冰排,发生异常情况时,及时将药品转移至保温箱。此外,可根据断电保温时长同步确定企业备用电源或发电机启动的极限时间,并在《冷链药品应急预案》中明确。

开门:在开门验证时,全开库门,记录门口周围温度的变化,门口半径0.5 m内不堆放药品。

验证时长:库房空调或制冷系统温度控制参数应符合设定,要求数据有效持续采集时间应不短于48 h;冷库性能确认数据采集的间隔时间不得超过5 min。

根据对比不同年度验证结果,确定冷库制冷及保温效果的损耗,以此推算冷库寿命。以冷库温度的偏差、均匀度、波动度来判断冷库整体温度的均衡情况,若温度偏差、均匀度、波动度不超过±3 ℃,则说明该冷库温度均匀性、稳定性良好。

3.3 保温箱

保温箱运输时主要放置于普通厢式货车或冷藏车中,运行环境为室温或冷藏环境,企业可根据实际情况选择合适的天气进行验证,一般建议在高温天气下进行验证。保温箱验证过程中的关键点主要包括如下几点。

验证前准备是否充分:使用前验证,可根据厂家提供的参考数据,如蓄冷剂预冷时长、释冷时长、蓄冷剂的规格等,做好验证准备,提高验证成功率。

蓄冷剂:在验证前,蓄冷剂需冷冻超过24 h才可使用,验证时将蓄冷剂从冷柜内取出,在不同环境温度下进行化霜,化霜时长根据环境温度高低确定,一般蓄冷剂表面出水珠或表面温度在0~3 ℃时即可装箱。

布点操作:验证布点探头时注意与箱壁的距离,建议不短于3 cm。

装箱:装箱须在冷库内完成,蓄冷剂应竖直平铺,不能叠放或堆放,保证箱体内的温度均匀;装箱最大容量应与平时一致;蓄冷剂与药品应用热传导性能较好的隔离板隔离,不能直接接触,防止车辆颠簸时位置变化而直接接触药品,造成药品冻结。装箱完成后应立即将保温箱拿出冷库,放在发货区或配送车辆上,避免因冷库温度较低,降温速度过快而超下限。装箱完成后,观察0.5 h的数据走势,若短时间降温太快,则可能是冰排释冷程度不够,若降温缓慢,企业配送时间过长,可能无法满足企业最长配送时长。

开箱:开箱次数应与平时经营运输中的最大开箱次数相符。因每次开箱的过程实际操作很短暂,开箱时间应以“秒”为单位计算。

验证时长:采集时间间隔应符合《规范》要求,对最长保温时长进行验证,同时可根据企业运输半径,确定验证数据采集时长,确保验证时长满足运输需要。

3.4 验证注意事项

药品批发企业冷链验证分为制订验证方案、实施验证、分析数据出具验证报告,各环节在实施过程中还有如下注意事项。

1)验证准备。验证实施前应根据企业验证计划确定项目验证类型,明确验证方案,验证过程中要严格按方案进行,针对特殊情况,要制订应急预案;验证方案、验证报告中须具体明确每个项目的可接受标准。

2)验证委托第三方机构进行,第三方单位应为具备能力的专业验证机构。

3)验证过程中所使用的温度记录仪应经法定计量机构校准,且在有效期内,验证过程中应拍摄现场图片,验证用温度记录仪校准证书及照片作为验证报告的必备附件。温度监测系统探头安装位置应为验证确定的点位。

4)偏差分析。如验证不能一次成功,应进行调查分析。验证实施过程中必须能够通过数据分析来判断设施设备的运转状况。对存在的设备故障、参数设置不适宜、布局或摆放不合理、操作不规范等问题,须现场进行调整、处理后进行再测试,直至达到使用目标条件。

5)设备购置时间。因上述设备验证项目中有“监测系统配置的测点终端参数及安装位置确认”,相关设备如在温湿度系统验证后购置,应重新进行温湿度系统验证。

6)如企业需经营特殊温度范围要求的药品,验证过程中的温度设置应严格按药品储存所需的温度条件进行控制。如产品说明书显示储存温度控制范围为2~5 ℃,验证时,开门及保温效果评估等项目设定温度不应高于5 ℃。

7)体系文件的修订。企业操作规程应严格根据验证结果进行制订,如温控参数设置、开门要求、开箱次数与时间、保温最长时限、运输最长时间等,风险预案制订应急时间应与保温时限相符,制度修订的时间应在验证后。

4 小结

药品批发企业应根据相关验证管理制度形成验证