

КВАЛИФИКАЦИЯ ЭКСПЛУАТАЦИИ ТЕРМОКОНТЕЙНЕРОВ ТМ-80 ДЛЯ ХРАНЕНИЯ И ТРАНСПОРТИРОВКИ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Исламов Д. Р^{1.}, Топкова О. В^{1.}, Кондаков А. А.²

1 - ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России, кафедра биотехнологии
197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А, Российская
Федерация.

2 - ФГУП СПбНИИВС ФМБА РОССИИ,
198320, Санкт-Петербург, г. Красное Село, ул. Свободы, д. 52, Российская
Федерация.

Ключевые слова: квалификация эксплуатации, термоконтэйнеры, хранение, транспортировка, анализ рисков, иммунобиологические препараты.

Резюме: Проведена квалификация эксплуатации (PQ) термоконтэйнеров на основе FMEA анализа рисков, для осуществления хранения и транспортировки иммунобиологических препаратов при различных температурных условиях. Определены оптимальные варианты укладки хладоэлементов для сохранения требуемого температурного режима.

Summary: Performance qualification of thermocontainers for saving and transportation of immunoglobulin medicine in different temperature conditions. Optimal variations of the arrangement of freezing elements for saving optimal temperature conditions were discovered.

Актуальность. На протяжении всех этапов производства фармацевтических препаратов и субстанций производитель стремится улучшить качество выпускаемой продукции посредством валидации каждого процесса, доведением каждой стадии производства до совершенства, чтобы на выходе получить готовый продукт, отвечающий всем стандартам качества [1,2]. Но когда дело касается вакцин, сывороток и других иммунобиологических (термолабильных) препаратов, к качеству присоединяется не менее важный (а в большинстве случаев – самый важный) аспект: хранение и транспортировка лекарственного препарата.

Практически все вакцины и сыворотки термолабильны и имеют особый температурный режим хранения и транспортировки: +2 +8 °С в соответствии с Санитарно-эпидемиологическими правилами СП 3.3.2. 3332 – 16 [3, 4]. Нарушение данного режима может привести к частичной или полной потере биологических свойств препарата.

В данной работе рассматриваются вопросы проведения квалификации эксплуатации (Performance Qualification - PQ) оборудования холодильной цепи первого уровня, а именно термоконтэйнеров ТМ-80.

Цель. На основании FMEA анализа рисков провести квалификацию эксплуатации (Performance Qualification – PQ) термоконтэйнера ТМ-80 с различными схемами укладки хладоэлементов. Определить оптимальные временные интервалы для хранения и транспортировки термолабильных препаратов для каждой из схем укладки хладоэлементов.

Задачи. Провести FMEA анализ рисков термоконтейнера ТМ-80 для определения мест расположения температурных датчиков (логгеров) в термоконтейнере. Провести квалификацию эксплуатации термоконтейнера ТМ-80 с тремя различными схемами укладки хладоэлементов при температурах окружающей среды +5, +15, +25, +35 °С в течение трех дней в трех повторностях. Определить время сохранения надлежащего температурного режима (+2 +8 °С) для иммунобиологических препаратов.

Материалы и методы:

1) Термоконтейнер ТМ-80

Термоконтейнер ТМ-80 состоит из двух основных частей. Внешняя часть состоит из корпуса и крышки, сделанные из жесткого цельнолитьевого пенополиуретана, и внутренняя часть (куда помещается транспортируемый продукт), состоящая из ламинированного картона. Пространство между внешней и внутренней частью заполняются хладоэлементами. Внешние размеры термоконтейнера, мм: 72x50x41. Полезный объем – 56,8 л. Вес пустого термоконтейнера – 6,3 кг.

2) Хладоэлемент МХД-1

Корпус хладоэлемента состоит из пластика и применяется для препаратов, не допускающих замораживания и перегрева. Размер - 165x95x33 мм. В качестве хладагента хладоэлемент заполняется водой.

3) Схема укладки хладоэлементов

На базе СПБНИИВС в течение длительного времени проводился скрининг различных вариантов раскладки хладоэлементов для термоконтейнера ТМ-80. В результате были выявлены и выбраны три предпочтительных варианта раскладки хладоэлементов: 3_09, 3_10 и 3_11.

В схеме укладки 3_09 использовались 54 хладоэлемента, охлажденных до температуры +5 °С. Хладоэлементы были выложены таким образом, чтобы покрыть всю площадь внутренней поверхности термоконтейнера (рис. 1).

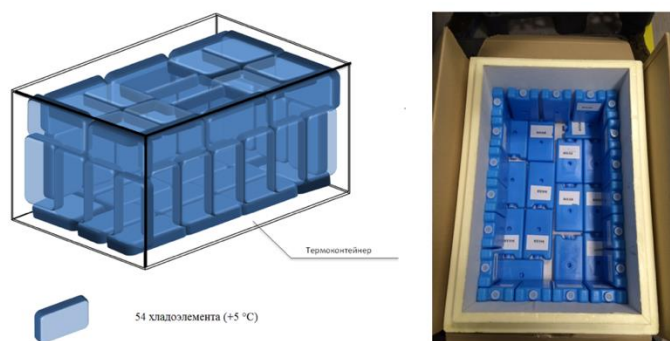


Рис. 1 - Схема укладки хладоэлементов 3_09

В схеме 3_10 хладоэлементы расположены таким же образом, что и в схеме закладки 3_09 (все хладоэлементы покрывают внутреннюю часть контейнера), за исключением того, что наверху по углам расположены 4 кондиционированных хладоэлемента, охлажденных до температуры -20 °С (рис. 2).

В схеме укладки хладоэлементов 3_11 участвуют 12 кондиционированных хладоэлементов, охлажденных до температуры -20 °С, которые располагаются по внутреннему контуру термоконтейнера (2 хладоэлемента на каждую боковую часть и

по одному на каждую торцовую часть) в два яруса (рис. 2). В нижней части термоконтейнера расположены 4 хладоэлемента (по одному хладоэлементу на каждый угол), охлажденных до температуры $+5^{\circ}\text{C}$. Следует отметить, что в данной схеме укладки хладоэлементов вместо картонной коробки во внутренней части термоконтейнера (куда помещается готовый продукт) используется специальный гофрокороб из материала Пеноплэкс Комфорт Г4. Из этого же материала выполнены специальные вставки, которые располагаются между ярусами хладоэлементов (по одной вставке на каждую сторону контейнера), для поддержания уровня ярусов.

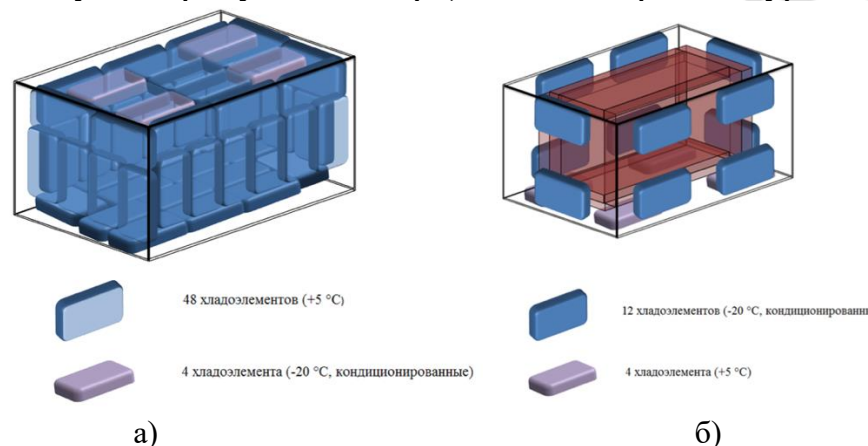


Рис. 2 - Схемы укладки хладоэлементов 3_ (а) и 3_11 (б).

4) Оборудование

Мини логгер данных Testo 174Т. Данный логгер позволяет отслеживать температуру в режиме реального времени и автоматически записывает данные с интервалом в 1 минуту.

Для замораживания хладоэлементов и проведения самих испытаний термоконтейнера используется большая ультранизкотемпературная морозильная камера (ларь) Liebherr LGT 4725.

Для проведения испытаний при повышенных температурах использовался инкубатор Стимул ИП-16. Размеры инкубатора, мм: 2170x2510x2070. Суммарная установленная мощность не более 4,6 кВт.

5) Подготовка хладоэлементов

За 24 часа до начала испытаний все хладоэлементы охлаждались до соответствующих температур. Для охлаждения до температуры $+5^{\circ}\text{C}$ хладоэлементы выкладывались на стеллаж на складе готовой продукции. Для охлаждения до температуры -20°C хладоэлементы помещались в морозильную камеру с соответствующей температурой заморозки -20°C . Перед началом сборки термоконтейнеров для испытаний хладоэлементы с температурой -20°C кондиционировались: хладоэлементы выкладывались на паллет при комнатной температуре (температура в помещении варьировалась от $+11$ до $+14^{\circ}\text{C}$).

6) Подготовка логгеров

Перед испытаниями все логгеры программировались: задавалась конфигурация всех соответствующих пунктов (шаг измерения, диапазон температур и т.д.). За 1 час до начала испытаний логгеры выкладывались на стеллаж на складе готовой продукции для охлаждения.

7) Анализ и обработка данных с логгеров

Для первоначальной обработки данных использовалась специальная программа от производителя - Testo Comfort Software Basic 5.0. Также, в ходе обработки данных, строились температурные карты, которые позволяют наглядно показать и оценить изменение температур внутри термоконтейнера.

8) Квалификация эксплуатации термоконтейнера ТМ-80

Выбранные схемы раскладки хладоэлементов тестировались в трех повторностях при разных температурах окружающей среды: +5, +15, +25, +35 °С в течение трех суток. На основании полученных данных было принято решение о проведении квалификации эксплуатации термоконтейнера ТМ-80 со схемой укладки 3_09 при температуре окружающей среды -20 °С в трех повторностях.

За 24 часа до начала проведения эксперимента все составляющие термоконтейнера, включая хладоэлементы, охлаждались до соответствующих температур. За час до начала эксперимента логгеры выкладывались на стеллаж на складе готовой продукции для охлаждения. За 35-65 минут (в зависимости от температуры в помещении) до начала эксперимента соответствующие хладоэлементы с температурой -20 °С выставлялись на кондиционирование. Сборка термоконтейнеров ТМ-80 проводилась на складе готовой продукции. При сборке во внутреннюю часть термоконтейнера помещали 7 логгеров, в соответствии с проведенным FMEA анализом рисков (рис. 3).

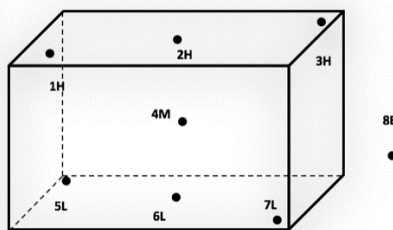


Рис. 3 - Схема расположения валидационных датчиков.

Поскольку процессы валидации и квалификации должны проводиться при «наихудших» условиях, пустое пространство во внутренней части термоконтейнера (куда должен помещаться готовый продукт) заполнялось бумагой.

После сборки термоконтейнеры опечатывались и отправлялись на место проведения эксперимента. При проведении квалификации эксплуатации термоконтейнера ТМ-80 с температурой окружающей среды +5 °С, термоконтейнеры оставались на складе готовой продукции. При проведении квалификации эксплуатации термоконтейнера ТМ-80 с температурой окружающей среды +15, +25 и 35 °С, термоконтейнеры отправляли в инкубаторы Стимул ИП-16. При проведении квалификации эксплуатации термоконтейнера ТМ-80 с температурой окружающей среды -20 °С, термоконтейнер помещали в морозильную камеру (ларь), где выдерживали в течение 24 часов.

При каждом испытании рядом с контейнером помещался еще один логгер для отслеживания температуры окружающей среды.

По истечении времени испытаний термоконтейнеры вскрывались, все составляющие термоконтейнера (включая хладоэлементы) отправляли на

охлаждение до следующего эксперимента, а информацию с логгеров считывали и отправляли на дальнейшую обработку.

Результаты исследования и их обсуждение. На основании данных, полученных в ходе квалификации эксплуатации термоконтейнера ТМ-80 со схемами укладки хладоэлементов 3_09, 3_10 и 3_11 было получено время для каждой схемы укладки при воздействии различных температур окружающей среды (см. табл. 1).

Таблица 1. Время удерживания надлежащей температуры (+2 +8 °С) внутри термоконтейнера ТМ-80 при различных температурах хранения и транспортировки

Схема укладки хладоэлементов	Температура хранения и транспортировки термоконтейнера				
	+ 5 °С	+ 15 °С	+ 25 °С	+ 35 °С	- 20 °С
3_09	72 ч	16 ч	5 ч	2,5 ч	6 ч
3_10	19 ч	32 ч	9 ч	5 ч	-
3_11	2,5 ч *	71,5 ч	1 ч 20 мин	50 мин	-

* Данная схема укладки не может быть применена для транспортировки при температуре +5°С, но позволяет рассчитывать время хранения данного контейнера на складе готовой продукции перед погрузкой на транспорт для осуществления транспортировки при надлежащих (валидированных) условиях (например, в условиях хранения и транспортировки при температуре +15°С).

Данные значения так же показывают, что не существует универсальной раскладки хладоэлементов, при которой можно транспортировать продукт при любых условиях окружающей среды. Тем самым становится очевидно, что для каждого конкретного случая транспортировки и хранения термолабильного препарата должны быть проанализированы и подобраны соответствующие схемы укладки хладоэлементов для достижения максимальной уверенности в сохранении биологических свойств продукта.

Литература

- 1) Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916 (ред. от 18.12.2015) "Об утверждении Правил надлежащей производственной практики" [электронный ресурс] - режим доступа: <http://www.vgnki.ru/downloads/gmp/916.pdf>
- 2) ГОСТ ISO 9001-2011. Системы менеджмента качества. Требования. [электронный ресурс] - режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/gost-iso-9001-2011>
- 3) Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.3.2.3332-16 "Условия транспортирования и хранения иммунобиологических лекарственных препаратов» [электронный ресурс] - режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/420340822>
- 4) Приказ Минздрава РФ от 31.08.2016 № 646н "Об утверждении правил надлежащей практики хранения и перевозки лекарственных препаратов для медицинского применения" [электронный ресурс] - режим доступа: <http://minjust.consultant.ru/documents/22139>.
- 5) Cold chain. Logistics Operational Guide [электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://dlca.logcluster.org/display/LOG/Cold+Chain> (англ.) - Загл. с экрана