

阴凉库验证中常见问题及解决思路

董光辉, 石雪纯, 黄海波*, 叶明良, 关晓旭, 胡海培(浙江康恩贝制药股份有限公司, 浙江省中药制药技术重点实验室, 杭州 310052)

摘要: 目的 发现药品经营企业阴凉库验证中的常见问题, 找出其解决思路, 以帮助药品经营企业把握阴凉库验证中的关键要素。方法 对照相关法规要求, 剖析现阶段药品经营企业阴凉库验证中存在的相关问题, 找出这些问题的解决思路。结果 剖析了现阶段药品经营企业阴凉库验证中存在的诸多关键问题, 理清验证思路, 帮助企业进一步认识验证管理。结论 将阴凉库验证实施到位, 可以推动药品经营企业验证管理工作的长足发展。

关键词: 阴凉库; 验证; 温湿度; 监测系统

中图分类号: R954 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2019)11-1420-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.11.023

引用本文: 董光辉, 石雪纯, 黄海波, 等. 阴凉库验证中常见问题及解决思路[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(11): 1420-1424.

Common Problems in the Validation of Cool Warehouse and Their Solutions

DONG Guanghui, SHI Xuechun, HUANG Haibo*, YE Mingliang, GUAN Xiaoxu, HU Haipei(Zhejiang CONBA Pharmaceutical Co., Ltd., Zhejiang Provincial Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Pharmaceutical Technology, Hangzhou 310052, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To find the common problems in the validation of cool warehouse by the pharmaceutical trading enterprise, and find out how to solve them, so as to help the pharmaceutical trading enterprise to grasp the key elements in the validation of cool warehouse. **METHODS** According to the relevant regulations, to analyze the relevant problems in the validation of cool warehouse by the pharmaceutical trading enterprise at the present stage, and found out the solutions to these problems. **RESULTS** Analyzed many key problems existing in the validation of cool warehouse by the pharmaceutical trading enterprises at the present stage, and clarifying the validation ideas, so as to help the enterprises to further understand the validation management. **CONCLUSION** Implement the validation of the cool warehouse perfectly can promote the substantial development of the validation management of pharmaceutical trading enterprises.

KEYWORDS: cool warehouse; validation; temperature and humidity; monitoring system

2000年4月30日, 国家药品监督管理局令第20号正式颁布了我国第一部《药品经营质量管理规范》(简称GMP), 共4章88条, 未对“温湿度自动监测”和“验证管理”提出明确要求。直至2012年11月6日原卫生部部务会议第1次修订, 于2013年1月22日颁布了我国第二部《药品经营质量管理规范》(简称GSP), 该部GSP具有里程碑的意义, 借鉴了国外药品流通管理的先进经验, 同时结合我国国情, 第一次在我国药品流通领域引入了“温湿度自动监测”和“验证管理”的理念^[1]。随后在2013年10月23日, 原国家食品药品监督管理总局发布了《药品经营质量管理规范》及《冷藏、冷冻药品的储存与运输管理等5个附录》(2013年第38号), 对“温湿度自动监测”和“验证管理”有了更为明确的要求。

2016年, 《药品经营质量管理规范》及《冷藏、

冷冻药品的储存与运输管理等5个附录》(2016年第197号)在原有基础上又作了进一步的修订, 但针对“温湿度自动监测”和“验证管理”的要求并没有太大变化。

验证是现代管理的重要手段, 是保证各项设施设备及管理系统始终处于完好、适用状态的措施。1976年6月1日美国发布的“大容量注射剂GMP规程(草案)”首次将验证以文件的形式载入了史册, 并一直被药品生产企业采用和执行, 但在药品经营企业, “验证管理”是一个全新的概念。

《药品经营质量管理规范》(2016年颁布)第53条明确规定“企业应当对冷库、储运温湿度监测系统以及冷藏运输等设施设备进行使用前验证、定期验证及停用时间超过规定时限的验证^[2]。”目前药品经营企业对于冷库、储运温湿度监测系统以及冷藏运输等设施设备的验证, 大部分只停留

作者简介: 董光辉, 男, 工程师 Tel: (0571)81180670 E-mail: guanghui666@126.com
Tel: (0571)87774792 E-mail: huanghb@conbagroup.com

*通信作者: 黄海波, 男, 硕士, 高级工程师

在验证概念上，而验证中的许多关键要素无法准确把握，更多的只是依赖第三方机构。

《药品经营质量管理规范附录 5：验证管理》(2016 年颁布)中主要列举了冷库、冷藏车、冷藏箱或保温箱和监测系统的验证项目，笔者认为相对于冷库、冷藏车、冷藏箱或保温箱，药品经营企业中设置阴凉库更为普遍，而对于箱室的验证，其验证思路和策略也大同小异，因此阴凉库验证中出现的问题在药品流通领域更具有普遍性和代表性。

1 阴凉库验证中常见问题及解决思路

1.1 验证参与度严重不足

笔者通过对多个药品经营企业阴凉库验证方案及报告的审核，发现现阶段大多药品经营企业根本不知道如何去进行验证管理，只得求助于第三方。《药品经营质量管理规范附录 5：验证管理》(2016 年颁布)第 12 条虽也明确规定“企业可与具备相应能力的第三方机构共同实施验证工作，企业应当确保验证实施的全过程符合《规范》及本附录的相关要求^[3]。”但药品经营企业对验证工作开展的参与度明显不足。

笔者在和一些药品经营企业质量管理人员和仓管人员的交谈中发现，大部分药品经营企业将阴凉库验证交由第三方实施，又由于企业缺少相应的验证管理能力，实际并未全程参与验证的实施过程，只是在验证方案和报告中相应位置签字，在验证资料上做到了“完整”，但实际上这样就造成了企业并不清楚验证实施的全过程是否符合《规范》及其附录的相关要求，在被检查问及时，常常无从作答。

药品经营企业对于验证工作的参与度不足，笔者认为可从以下几点逐步改善。首先，面对新生事物的引入，药品经营企业转变观念尤为重要，应结合公司实际情况，制定行之有效的规章制度，并坚决执行；其次，对于第三方提供的验证方案，应结合相关法律法规的条款要求，有效审核，而不仅仅只是在验证方案上签字；最后，需积极参与验证工作的实施，既能有效监督第三方按照既定的验证方案予以实施，也能熟悉验证工作开展过程中的难点。

1.2 缺少风险评估

《药品经营质量管理规范附录 5：验证管理》(2016 年颁布)第 6 条在对冷库验证的项目中规定

“对本地区的高温或低温等极端外部环境条件，分别进行保温效果评估^[3]”，笔者认为该条款也同样适用于阴凉库的验证。《GB/T 34399-2017 医药产品冷链物流温控设施设备验证性能确认技术规范》中就明确要求“温控仓库的性能确认需对冬季、夏季极端环境温度条件下的温度保障能力进行确认^[4]。”

现阶段，大多数药品经营企业也仅每年进行 1 次验证，而且还不一定选取冬季或夏季极端环境温度条件下进行。《药品经营质量管理规范》(2016 年颁布)要求“质量管理部门组织质量管理体系的内审和风险评估^[2]”，但药品流动环节进行风险评估还处于起步阶段，基于风险评估结果进行阴凉库验证的企业更是凤毛麟角。我国地域宽广，南北温湿度差异大，阴凉库温控设备运行参数不仅冬季、夏季有差异，地域上也不尽相同，另外部分药品还有其自身的储存条件要求。

基于以上因素，笔者认为在阴凉库验证中引入风险评估很有必要。《药品生产质量管理规范》(2010 年修订)第 138 条规定“确认或验证的范围和程度应当经过风险评估来确定^[5]。”通过风险评估，可以识别阴凉库验证中的风险因素及严重性，进而决定阴凉库验证中需要采取的策略，以降低风险至可接受水平。风险评估可以应用定性和定量的过程确定风险的严重性。

笔者使用失效模式和影响分析对一阴凉库验证中的关键因素进行了风险评估，并确定了最终的验证策略，评估结果见表 1。

该阴凉库的温湿度控制要求是“温度： $\leq 20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ^[6]；相对湿度：35%~75%”，同时考虑到公司主要经营产品有颗粒剂、胶囊剂、片剂、口服溶液剂等几种剂型，口服溶液剂为防止结晶及沉淀的生成，储存过程中应避免冷冻。鉴于以上风险要素，该阴凉库设置控制温度 10~20 $^{\circ}\text{C}$ ，湿度 35%~75%。公司配备了自控装置，设置温湿度限度值分别为温度 12~18 $^{\circ}\text{C}$ ，湿度 40%~70%，当温湿度达到最高限度值时，自动开启冷风机，同时除湿；当温湿度达到最低限度值时，自动开启暖风机，同时加湿，以持续保证阴凉库温湿度符合要求。

阴凉库验证应在初步验证后，持续进行为期 1 年的季节性影响因素考察，以确认在春夏秋冬任一季节外部条件下阴凉库内的温湿度变化情况。通过积累 1 年的温湿度数据，可以找到 1 年中阴

表 1 阴凉库温湿度验证 FMEA 评估表

Tab. 1 FMEA evaluation table about temperature and humidity validation of cool warehouse

序号	非期望事件	严重性	隐患/过程失效	发生率	现行控制	可检测性	风险优先级	是否接受风险	改进措施	整改后排序			
										严重性	发生率	可检测性	风险优先级
1	阴凉库温湿度均一性不符合要求	高	温度计未经校准或过校准有效期	低	定期进行温湿度的校准; 验证前确认温度计均在校准有效期内	低	低	是					
		高	温湿度分布点不合理	低	按 GSP 附录 5 进行布点	低	低	是					
		高	数据有效持续采集时间不足	低	按 GSP 附录 5 进行, 持续采集时间不得 < 48 h	低	低	是					
		高	温湿度验证记录间隔时间不具有代表性	高	按 SOP 规定每分钟采集 1 个数据	低	中	是					
2	报警系统失效	高	达到温湿度报警设定值时不启动报警	中	按照 SOP 定期进行巡检	高	高	否	在温湿度报警设定值下进行报警挑战试验	高	低	高	中
		高	断电及计算机关机状态下数据监测、记录、报警和传送功能不能正常执行	中	断电及计算机关机状态下, 定时检查	中	高	否	在断电及计算机关机状态下进行数据监测、记录、报警和传送功能的测试	高	低	中	中
3	自控系统失效	高	达到温湿度自控系统启动设定值时不启动自控系统	中	按照 SOP 每月确认温湿度记录情况	高	高	否	在温湿度自控系统启动设定值下进行自控系统启动挑战试验	高	低	中	中
4	运行过程中温湿度超标	高	开门时限过长导致仓库内温湿度超标	高	报警系统启动报警	低	中	否	挑战开门时限, 规定最长开门时间	高	低	低	低
		高	设备故障或停电时间过长	中	按 SOP 及时维修设备或启动备用电源	高	高	否	挑战设备故障或停电时最长开门时间, 并在文件中进行规定	高	低	低	低
5	计算机化系统管理失效	高	ERP 管理权限失控	中	文件规定三级管理权限, 并编制有限清单	低	中	是	确认 ERP 管理权限控制有效	高	低	低	低
		高	数据被篡改、不留痕迹	低	文件规定不得对 ERP 系统和温湿度监测系统数据进行篡改	中	中	否	挑战数据篡改权限及篡改后是否有痕迹	高	低	低	低
		高	电子数据的储存、备份及归档失效	中	定期检查	中	高	否	确认电子数据能够及时储存、备份和归档	高	低	低	低

阴凉库温湿度稳定性最差的点作为日常监测点, 确定温度计的放置位置, 进行仓库的温湿度日常监测, 同时建立日常预警机制。

1.3 温湿度监测系统配置的测点终端安装位置无数据依据

温湿度监测系统配置的测点终端安装数量在《药品经营质量管理规范附录 3: 温湿度自动监测》(2016 年颁布)第 13 条有明确规定, 另第 15 条规定“测点终端应当牢固安装在经过确认的合理位置, 避免储运作业及人员活动对监测设备造成影响或损坏, 其安装位置不得随意变动^[3]。”所谓“合理位置”, 是指该安装位置具有代表性, 能够代表阴凉库内的极端温湿度条件, 从而保障阴凉库里药品的储存条件^[7]。

笔者在随访了多家药品经营企业的阴凉库后

发现, 目前大多企业测点终端的安装位置并不包含验证中所确认的“最冷点”和“最热点”, 更是呈现出一种随意性, 无视验证数据; 而且在第三方出具的验证报告中, 很多并未明确指出“最冷点”和“最热点”的位置。

鉴于此, 笔者认为首先阴凉库验证方案中应有明确的布点方案。由于接近天花板和外墙的区域会受到外界温度的影响而延缓制冷和制热的效果, 空调风管的出风口附近位置, 因受到出风影响, 温湿度变化较大, 包装材料、货架、货盘存储区域会影响空气的循环, 易造成“最冷点”和“最热点”等因素, 阴凉库验证中应将数据记录仪摆放在直接与外界接触的天花板及外墙附近、空调系统的出风口、仓储区出入口、一般存货区的高中低位等关键位置^[8]。其次, 在阴凉库验证报

告中,需要使用统计分析工具对验证实施阶段的所有数据进行分析,找出其中的“最冷点”和“最热点”,并明确标识,以作为日常监测点。

1.4 挑战性测试无所适从

药品经营企业阴凉库验证中,需要确认温湿度监测系统的报警功能、开门作业对库房温湿度分布及药品储存的影响,以及设备故障或外部供电中断的状况下,库房保温性能及变化趋势分析等几项内容。而这几项验证内容均属于挑战性测试,在大多数药品经营企业中并不能很好地实施。

1.4.1 报警功能测试 对于温湿度监测系统报警功能的确认,在《药品经营质量管理规范附录3:温湿度自动监测》(2016年颁布)第6条中规定“当监测的温湿度值达到设定的临界值或者超出规定范围,系统应当能够实现就地和在指定地点进行声光报警^[3]”,这就要求对湿度的临界值进行挑战性测试。笔者发现很多验证报告中,在确认温湿度监测系统的报警功能时,选取了1个极端值,比如相对湿度100%,而未挑战其临界值,在这种条件下进行验证,其意义就大大减弱。

对临界值进行挑战测试,笔者认为可以选取1个小房间,单独控制温湿度以达到临界值,在此条件下确认温湿度监测系统在临界值是否能及时启动报警。考虑到0~40℃时,温度的最大允许误差为±0.5℃,相对湿度的最大允许误差为±5%^[3-4],阴凉库验证时可将临界值设置为“温度:20.5℃;相对湿度下限:30%;相对湿度上限:80%”。

1.4.2 开门时限测试 开门时限测试虽在现行GSP和GMP中都没有明确规定,但在《GB/T 34399-2017 医药产品冷链物流温控设施设备验证性能确认技术规范》却有明确规定“需对温控仓库确认开门作业对库房温度分布及药品储存的影响^[4]”,而现阶段第三方提供的阴凉验证方案和验证报告中,很少涉及这部分内容。

挑战开门作业对库房温湿度分布及药品储存的影响,确认最长的开门时限,以指导日常的药品出入库开门作业时间。笔者认为在进行开门时限测试时应确保库门全开,以挑战其最差情况,而如有多个库门则应逐一测试,即库内温度恢复正常稳定后再进行下一库门的测试。

1.4.3 设备故障及供电中断测试 对于设备故障或外部供电中断的状况,库房保温性能及变化趋势分析的验证,考虑到温度超标的风险,目前药

品经营企业基本没做,一些新开办的企业则会在空载情况下进行验证。

考虑到在阴凉库储存有产品的情况下,温度超标风险较高,对在库产品质量不可控,可设计方案考察设备停运后,变化最快测点终端的温度接近温控限度的时长(如由5℃升高至7℃的时长),据此推断超温时限来作为验证结果,以指导应对设备故障或外部供电中断等情况的发生^[4]。

1.5 计算机化系统验证不充分^[9-10]

计算机化系统验证一直是企业的软肋,不管是在药品生产企业还是药品经营企业。药品经营企业一般有两大类计算机化系统:ERP系统和温湿度监测系统。笔者在对药品经营企业阴凉库验证方案及报告的审核中发现,诸多企业忽视了温湿度监测系统作为计算机化系统的基本属性,对其权限管理、数据管理等缺少必要的验证。

阴凉库温湿度监测系统作为计算机化系统的一类,其验证策略与其他计算机化系统大同小异。

首先,计算机化系统都要有较为明确的职责权限分工,以对计算机操作系统进行分级管理,防止人为恶意篡改数据,保证数据真实、可靠。阴凉库温湿度监测系统也不例外,首先应根据人员职责分工分别设置不同权限,并详细拟出权限清单,经质量部批准后验证;然后,在验证过程中,需要确认权限设置的合理性,比如,管理者权限不得设置给质量管理部门人员,以防止人为恶意篡改数据;最后,还需挑战各种权限设置在其他人员账户登录的情况下不可被修改。

其次,对于计算机化系统电子数据的储存、备份以及归档应有相关文件规定,并经验证,以确保其电子数据的管理符合相关政策法规。阴凉库温湿度监测系统每天会采集大量数据,这些数据需要设置好储存路径,并经确认所有采集到的数据已被完整无遗漏地储存在设定的路径文件夹中。另外,在长时间的运行情况下,数据源源不断地被采集、储存下来,基于硬盘空间的大小,需要制定数据备份策略,笔者认为可采取每天1次增量备份、1周1次全备份的策略,经验证确认备份操作能够按照设置正常执行,备份失败能够发送警示信息。

最后,还需验证阴凉库温湿度监测系统在断电及计算机关机状态下可保证实时数据监测、记录、报警和传送功能的正常执行。阴凉库作为药

品储存的场所,其温湿度监测数据的完整性可用于后期评估储存期间温湿度对药品的影响。在断电及计算机关机状态下,阴凉库温湿度监测系统能够持续保证实时数据监测、记录、报警和传送,就显得尤其重要。笔者认为在对计算机化系统验证时,需要模拟停电及计算机关机状态,并确认整个系统能够照常运行,能够实时监测并记录数据,同时发出报警信息给相关人员。

2 结果与结论

现阶段药品经营企业对于验证工作的开展还处于初级阶段,虽然国家药品监督管理局针对药品经营企业的验证工作开展发布了验证管理附录,但企业对其重视程度仍有局限性,并且在药品经营企业中缺少验证管理相关的技术人才,对相关法规理解不够透彻,无法抓住验证管理的关键点,很多企业不知道该做些什么,也不知道该怎么做,更多地依赖于第三方验证机构,而第三方的水平也参差不齐,直接导致了现阶段阴凉库验证中问题层出不穷,不能有效解决,使得药品经营企业验证工作的开展仍然举步维艰,也成为药品经营企业对在库药品储存过程中管理的难点之一^[1-3]。

阴凉库验证是药品经营企业中涉及面最为广泛的验证,并作为箱室验证的代表,对冷库、冷藏车、冷藏箱或保温箱的验证具有一定的借鉴意义。发现并剖析阴凉库验证中的诸多关键问题,理清验证思路,将阴凉库验证实施到位,不仅能

推动药品经营企业验证管理工作的长足发展,而且能够更好地服务于整个医药流通领域,保障医药产品在流通领域的质量,从而保证人民群众的用药安全。

REFERENCES

- [1] The United States Pharmacopeial Convention. USP41-NF36 [S]. Pharmacopeial Forum: Volume No. 44(1), chapter 1079.
- [2] 国家食品药品监督管理总局. 药品经营质量管理规范 [EB/OL]. [2016-07-20]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0053/171347.html>.
- [3] 国家食品药品监督管理总局. 总局关于修改与《药品经营质量管理规范》相关的冷藏、冷冻药品的储存与运输管理等5个附录文件的公告(2016年第197号)[EB/OL]. [2016-12-29]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0087/168144.html>.
- [4] 中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局, 中国国家标准化管理委员会. GB/T 34399-2017 医药产品冷链物流温控设施设备验证性能确认技术规范 [EB/OL]. [2017-10-14]. <http://www.gb688.cn/bzgk/gb/newGbInfo?hcno=CF9160CAC478B5AED42085699B99EDF8>.
- [5] 中华人民共和国卫生部. 药品生产质量管理规范(2010年修订)[S]. 中华人民共和国卫生部令第79号, 2011.
- [6] 中国药典. 四部[S]. 2015.
- [7] JIN H Q. Mapping validation for temperature and humidity of warehouse used for medicinal[J]. J North Pharm(北方药学), 2013, 10(3): 114-115.
- [8] 宋国清, 吴丫琴, 时立新. 对“仓库温湿度分布验证”的思考[J]. 机电信息, 2014(32): 16-17.
- [9] European Commission. Good Distribution Practice of medicinal products for human use [EB/OL]. [2013-11-05]. <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2013:343:0001:0014:EN:PDF>.
- [10] WHO. Temperature mapping of storage areas [S]. Technical supplement to WHO Technical Report Series, No. 961, 2011.

收稿日期: 2018-08-23

(本文责编: 李艳芳)