

ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Контроль температуры и влажности с течением времени

ОФС.1.1.0028

Вводится впервые

Настоящая общая фармакопейная статья распространяется на теорию и практику контроля температуры и влажности с течением времени. В ней описываются имеющиеся технологии и эксплуатационные характеристики, а также даются рекомендации по их определению.

Срок годности лекарственного средства зависит не только от его химических и физических свойств, но и от температуры и влажности во время его хранения и перевозки. По этой причине целесообразно контролировать эти условия, особенно в случае лекарственных средств, чувствительных к температуре и влаге. Данная ОФС посвящена как электронным, так и химическим устройствам контроля температуры и влажности.

Температуры хранения и перевозки могут отличаться друг от друга, если это обосновано соответствующими исследованиями стабильности и указано в маркировке. Влияние влажности обычно наблюдается в течение более длительных периодов воздействия, чем влияние температуры, из-за создаваемого первичной и вторичной упаковкой лекарственного препарата препятствия для проникновения влаги.

Устройства, описанные в этой статье, наиболее часто используются для контроля хранения и перевозки лекарственных средств. Для всех устройств

должны применяться соответствующие методы утилизации или переработки согласно действующему законодательству.

Приборы для измерения температуры

Спиртовые или ртутные термометры. Эти приборы основаны на изменении объёма жидкости в зависимости от температуры. Спиртовые термометры могут иметь точность до $0,01\text{ }^{\circ}\text{C}$, но они должны быть достаточно большими, чтобы измерять температуры в диапазоне более нескольких градусов. Ртутные термометры обычно используются в диапазоне от $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ с точностью измерения около $0,1\text{ }^{\circ}\text{C}$. В настоящее время ртутные термометры целесообразно по мере возможности заменять на не менее точные, но более безопасные альтернативные устройства, не содержащие ртути. Спиртовые и ртутные термометры более хрупки, чем другие приборы для измерения температуры, описанные в данной ОФС.

Инфракрасные приборы. Эти устройства используются для измерения инфракрасного (ИК) излучения от предметов, температура которых подлежит определению, так как степень ИК-излучения изменяется в зависимости от температуры объекта. Преимущество данного типа устройств заключается в том, что предмет может находиться на некотором расстоянии от ИК-датчика. Недостатком является то, что ИК-устройства могут давать неточные показания при высоких или низких температурах из-за свойств поверхности упаковок (например, чёрные и белые поверхности), кроме того они допускают возможность ошибки оператора из-за неправильного использования ИК-считывателя (неправильный угол).

Резистивные датчики температуры (РДТ). Работа этих приборов основана на изменении электрического сопротивления материала в зависимости от температуры. Их прецизионность и точность зависят от качества электроники, используемой для измерения сопротивления. Хотя РДТ относятся к наиболее стабильным и точным датчикам температуры, их точность может со временем меняться, поскольку электронные компоненты

подвержены влиянию возраста и частоты использования. Для этих приборов особенно важна регулярная калибровка.

Твёрдотельные устройства. Твёрдотельные устройства основаны на воздействии температуры либо на интегральную схему (см. термисторы), либо на микромеханическую или микроэлектрическую систему. Эти устройства обычно называют регистраторами данных, они могут достигать высокой точности и имеют преимущество в виде цифрового вывода.

Термисторы. Термистор является полупроводниковым прибором, сопротивление которого изменяется в зависимости от температуры. Термисторы способны обнаруживать очень малые изменения температуры и точны в широком диапазоне температур.

Термопары. Термопары основаны на изменении потенциала спая двух разнородных металлов в зависимости от температуры. Можно использовать множество пар металлов, и каждая пара обеспечивает уникальный диапазон, точность и прецизионность. Прецизионность и точность зависят от качества электроники, используемой для измерения напряжения на обоих металлах, и типа используемого эталона температуры.

Термомеханические устройства. Термомеханические устройства основаны на изменении длины твёрдого материала в зависимости от температуры. Примером такого устройства является механическая пружина, которая расширяется или сжимается в зависимости от температуры, тем самым размыкая и замыкая электрическую цепь или перемещая перо самописца. Типичными примерами являются самописцы, используемые в холодильных камерах.

Электронные регистраторы температуры-времени

Эти регистраторы используют одну из описанных выше электронных технологий измерения температуры и записывают историю наблюдаемой температуры.

Электронные время-температурные индикаторы. Электронные время-температурные индикаторы (ВТИ) могут быть настроены на подачу

предупреждающей информации после отклонения от заданной температуры в какую-либо сторону или после нескольких отклонений температуры и могут обеспечивать визуальное информирование с помощью светового сигнала или ЖК-дисплея. Сигнализация обычно программируется и может отображать такие параметры, как дата, время, температура и продолжительность отклонения. Сертификат калибровки выдаётся на отдельные устройства или партии. Устройства многократного использования должны иметь расписание калибровки, а устройства однократного использования могут снабжаться сертификатами калибровки производителей.

Электронные регистраторы температурных данных. Электронные регистраторы температурных данных – это регистраторы, которые отслеживают температуру через программируемые интервалы времени и сохраняют историю температуры в периферийной системе, например, в персональном компьютере. Кроме того, регистраторы могут регистрировать влажность с помощью датчиков, описанных ниже. Электронные регистраторы отслеживают и сохраняют выборочные значения температуры за определённый период времени, и обладают тем преимуществом, что на основе их измерений можно рассчитать среднюю кинетическую температуру (СКТ). Регистраторы данных, оснащённые передающими устройствами (проводными или радиопередающими), могут использоваться для мониторинга температуры и влажности продукта во время перевозки. На основании своих коммуникационных возможностей регистраторы данных можно разделить на несколько различных категорий.

Радиочастотные регистраторы данных

Помимо регистраторов данных, требующих жёсткого проводного соединения с базовым блоком или компьютером (проводные), существуют беспроводные (радиочастотные или совместимые с радиочастотами) регистраторы температуры и влажности.

Влияние использования радиочастотной идентификации (РЧИ) на биологические препараты было изучено на различных видах крови, компонентах крови, моноклональных антителах и вакцинах и показало отсутствие какого-либо эффекта. Данные регистраторы интегрированы с чипами, способными к беспроводной радиочастотной связи, которые представляют собой метки РЧИ-датчиков. РЧИ-чип внутри метки может быть либо активным, для работы которого требуется питание от батареи, либо пассивным, для которого требуется радиочастотное поле, создаваемое считывающим устройством в непосредственной близости от метки. Метки датчиков (температуры и/или влажности) с поддержкой РЧИ имеют дополнительную возможность беспроводной передачи записанной истории температуры на главный компьютер или в базу данных для последующей обработки. Существует множество стандартов для контроля связи между меткой и считывающим устройством при использовании активных и пассивных технологий.

При выборе между активными и пассивными технологиями необходимо иметь в виду, что активные технологии обычно обладают увеличенной дальностью связи и расширенными возможностями памяти. В настоящее время дальность считывания достигает 100 м, а с ретрансляторами можно достичь и большего расстояния. Независимо от того, является ли схема связи пассивной или активной, данные радиочастотные регистраторы относятся к электронным регистраторам температуры, что означает, что их сенсорные схемы используют внешнее питание от батарей или других источников.

Существуют работающие в качестве датчиков полностью пассивные беспроводные РЧИ-метки с антеннами. В этих метках используются резонансные антенные структуры РЧИ-меток, на которые нанесены специальные сенсорные плёнки. Пассивные беспроводные РЧИ-метки работают в качестве аналоговых датчиков, показывающих при запросе беспроводным считывателем текущую температуру. Плёнка изменяет

характеристики отражения антенны в зависимости от контролируемой переменной окружающей среды (например, температуры и/или влажности), которая затем декодируется считывающим устройством. Сенсорная плёнка может быть разработана для работы с различными переменными, такими как температура, влажность, различные газы и химические пары. Несмотря на отсутствие некоторых функций памяти, присущих электронным регистраторам, пассивные беспроводные датчики экономически выгоднее регистраторов данных.

Химические индикаторы температуры

Химические индикаторы температуры экономически более выгодны по сравнению с электронными регистраторами данных и могут рассматриваться как изделия медицинского назначения. Существует два основных типа химических индикаторов температуры: 1) пороговые индикаторы, которые срабатывают при определённой температуре, и 2) время-температурные индикаторы, реагирующие на суммарное тепловое воздействие.

Химические пороговые индикаторы температуры

Эти индикаторы, иногда называемые индикаторами критической температуры, основаны на изменении фазы или химической реакции, которая происходит в зависимости от температуры. Примерами могут служить жидкие кристаллы, воски, полимеры и лаки, изменяющие своё фазовое состояние и, таким образом, свой внешний вид в зависимости от температуры. Химические индикаторы температурного порога являются обратимыми или необратимыми и подходят как для высоких, так и для низких температур. Пороговые индикаторы температуры не предусматривают какой-либо определённой временной задержки для проявления реакции и обычно являются одноразовыми устройствами. Эти индикаторы подают сигнал только при воздействии температуры выше (восходящий индикатор) или ниже (нисходящий индикатор) заранее определённой пороговой температуры.

Индикаторы порога восходящей температуры – поставляются в виде самоклеящихся этикеток или карточек и обычно состоят из термоплавкого соединения, которое плавится при критической температуре. Плавление соединения приводит к изменению или появлению цвета. Другие типы поставляются в виде чернил, лаков, гранул или мелков. Индикаторы пороговых температур с восходящей температурой доступны в диапазоне от 0 °С до более чем 200 °С со шкалой до 10 делений на одной полоске. Некоторые пороговые индикаторы температуры, используемые для контроля температуры в замороженном или охлаждённом состоянии, требуют активации (например, вытягиваемый язычок или разрываемый под давлением резервуар).

Индикаторы порога понижающейся температуры – показывают отклик при воздействии температуры ниже пороговой. Эти индикаторы не включают специальную временную задержку для проявления реакции, но реакция обычно задерживается на время, необходимое для застывания жидкости при пороговой температуре. Застывание жидкости вызывает визуальное изменение индикатора, например, 1) расширение жидкости для растрескивания ампулы и высвобождения красителя, 2) сжатие жидкости для смешивания компонентов с образованием цвета, или 3) агрегация коллоидных частиц для изменения цвета.

Химические индикаторы времени-температуры

Эти индикаторы, иногда называемые время-температурными интеграторами (ИВТ), включают системы, в которых скорость реакции или процесс диффузии используется для оценки температурного эквивалента, интегрированного во времени. Таким образом, ИВТ определяют меру накопленного тепла, а не текущую температуру в виде скачка или критического порога. Реакции, как правило, необратимы – как только произошло изменение цвета, его появление или процесс диффузии, воздействие низких температур не вернёт индикатор в исходное состояние, хотя более низкие температуры (охлаждение) замедлят изменение цвета.

Точность и прецизионность этих индикаторов в определённой степени зависит от субъективной интерпретации. Некоторые версии химических индикаторов выполнены в формате штрих-кода и могут быть считаны с помощью считывателей штрих-кодов. Другие разработки включают считывание химического индикатора с помощью устройства обработки изображений, например, камеры в смартфоне.

ИВТ не отражают напрямую состояние препаратов, к которым они прикреплены. На практике характеристики деградации конкретного препарата известны из ускоренных исследований и долгосрочных исследований стабильности. Энергия активации ИВТ не обязана точно соответствовать энергии активации деградации контролируемого препарата, и последняя на самом деле может быть точно неизвестна. Поэтому ИВТ выбирают для обеспечения своевременного предупреждения о воздействии на препарат чрезмерной тепловой нагрузки до истечения срока годности.

Важной характеристикой химических ИВТ является точность, с которой можно определить конечную точку. В ИВТ, меняющих окраску, в активную часть обычно включают для сравнения эталонный цвет конечной точки, чтобы упростить интерпретацию результата. Точность может сильно варьироваться в зависимости от контроля и качества производственного процесса. Как указано ниже в разделе «Калибровка приборов для контроля температуры и влажности», по определению невозможно откалибровать любое отдельное устройство одноразового использования, однако сам процесс их производства должен быть валидирован.

Существуют два типа ИВТ – индикаторы с частичной историей и индикаторы с полной историей. Индикаторы с частичной историей обеспечивают реакцию, зависящую от времени и температуры, когда температура превышает заданное значение. Индикатор с частичной историей обычно состоит из окрашенного термоплавкого соединения, которое диффундирует по пористой полосе или фитилю, когда температура превышает температуру плавления соединения. Процесс диффузии

соединения вниз по фитилю зависит от температуры, поэтому индикатор частичной истории ИВТ обеспечивает временной и температурный отклик выше точки плавления соединения. Миграция соединения вниз по фитилю прекращается, когда индикатор перемещают на более низкую температуру, при которой соединение застывает. Такие ИВТ обычно имеют одно или несколько смотровых окон для контроля длины перемещения окрашенного соединения по фитилю. Некоторые индикаторы активируются путём удаления барьерной плёнки, отделяющей окрашенное соединение от фитиля, или путём разрыва резервуара, содержащего окрашенное соединение. Другие индикаторы не требуют активации и должны храниться ниже температуры плавления соединения перед использованием. Эти ИВТ с частичной историей могут иметь продолжительность (срок службы) от нескольких часов до нескольких лет. ИВТ с полной историей обеспечивают непрерывную реакцию на температуру. Они изменяют цвет или внешний вид в результате воздействия времени, и скорость изменения увеличивается с ростом температуры, поэтому они чувствительны к кумулятивному воздействию тепла. ИВТ с полной историей реагируют на среднюю кинетическую температуру и обычно являются одноразовыми и необратимыми, поскольку после изменения окраски они не способны возвратиться к исходному цвету.

Химико-физические индикаторы времени-температуры. Этот тип ИВТ основан на зависящем от температуры процессе диффузии или химической реакции. Он состоит из чувствительного к давлению ленточного устройства, включающего индикаторную ленту и активаторную ленту. Индикаторная лента содержит, например, исходный краситель, диспергированный в полимерном носителе. Активатор входит в состав клея на активаторной ленте. Надавливание на активаторную ленту поверх индикаторной ленты вызывает активацию индикаторной ленты. После проникновения активатора в индикатор в зависимости от температуры и времени появляется изменение окраски или текстовое сообщение.

Индикаторы времени-температуры на основе химической полимеризации. Этот тип ИВТ использует процесс твёрдотельной полимеризации, при которой интенсивность окрашивания увеличивается в зависимости от времени и температуры. Изменение цвета происходит в результате полимеризации бесцветного мономера в сильно окрашенный полимер. Данный тип ИВТ может быть нанесён методом печати, что позволяет непосредственно включить их в общую или отдельную этикетку продукта. Поскольку этот тип ИВТ не требует активации, относящиеся к нему индикаторы должны поставляться от производителя на сухом льду или в замороженном состоянии и храниться до использования при температуре в соответствии с инструкциями производителя, обычно ниже $-24\text{ }^{\circ}\text{C}$. ИВТ на основе химической полимеризации могут быть разработаны таким образом, чтобы достигать конечной точки в течение нескольких недель при температуре холодильника или и в течение нескольких лет при контролируемой комнатной температуре.

Индикаторы времени и температуры на основе химических ферментов. Этот тип ИВТ использует катализируемую ферментами реакцию окрашивания, происходящую в зависимости от времени и температуры. Изменение цвета вызывается реакцией фермента с субстратом, сопровождающейся изменением pH. Фермент и субстрат находятся в отдельных растворах в соседних отсеках. Нарушение барьера между двумя отсеками и смешивание двух растворов активирует ИВТ.

Индикаторы времени-температуры на основе химико-органических пигментов. В этом типе ИВТ используется органический пигмент, который активируется под воздействием ультрафиолетового света для получения тёмно-синего начального цвета. Затем на этикетку накладывается фильтр для защиты от преднамеренной или случайной реактивации. Цветной пигмент исчезает со временем в зависимости от температуры.

Технологии измерения относительной влажности

Относительная влажность – это отношение парциального давления водяного пара в воздухе к давлению пара насыщенного воздуха при данной температуре. Другими словами, относительная влажность – это количество присутствующего водяного пара, делённое на теоретическое количество влаги, которое может быть удержано данным объёмом воздуха при данной температуре. Существуют обширные таблицы данных об относительной влажности. Приборы для измерения относительной влажности называются гигрометрами. Для измерения относительной влажности существует несколько различных технологий.

Слинг-психрометр. Простейший тип гигрометра основан на разнице температур, наблюдаемой между двумя одинаковыми термометрами – обычным и с фитилем из влажной ткани над колбой. Оба термометра вращаются на конце цепи, и испарение воды с фитиля охлаждает (по принципу испарительного охлаждения) термометр с влажным фитилем. Затем разница температур между влажным и сухим термометрами сравнивается с таблицей, составленной для данного психрометра на основе температуры сухого термометра, и определяется относительная влажность воздуха.

Волосяной гигрометр. Этот тип устройств основан на том, что длина синтетического или человеческого волоса увеличивается в зависимости от относительной влажности. Это изменение используется для перемещения индикатора или воздействия на тензометрический датчик. Волосяной гигрометр может обладать точностью до $\pm 3\%$, но он не способен реагировать на быстрые изменения влажности и теряет точность при очень высоких или очень низких уровнях относительной влажности.

Инфракрасный гигрометр. Этот тип гигрометра определяет относительную влажность путём сравнения поглощения при двух различных длинах волн инфракрасного излучения в воздухе. Одна из длин волн соответствует поглощению водяным паром, а другая – нет. Этот тип

гигрометра может точно измерять относительную влажность в больших или малых объёмах воздуха. Он чувствителен к быстрым изменениям влажности и может быть интегрирован с электронной системой обработки данных.

Гигрометр точки росы. Этот тип прибора использует охлаждённое зеркало для определения точки росы образца воздуха. Точка росы – это температура, при которой водяной пар в воздухе начинает конденсироваться, то есть температура, при которой относительная влажность составляет 100 %. Относительная влажность воздуха может быть рассчитана на основе измерения температуры точки росы и точного измерения температуры окружающей среды. Гигрометр точки росы является стандартом, по которому калибруется большинство имеющихся в продаже приборов.

Ёмкостной тонкоплёночный гигрометр. Принцип работы этого типа гигрометра заключается в том, что сопротивление непроводящего полимера изменяется прямо пропорционально относительной влажности. Это изменение измеряется как изменение ёмкости. Гигрометры этого типа имеют точность ± 3 %.

Резистивный тонкоплёночный гигрометр. Этот тип гигрометра похож на ёмкостной тонкоплёночный тип, поскольку также использует эффект зависимости величины электрического тока от изменения относительной влажности. В резистивном тонкоплёночном гигрометре датчик представляет собой органический полимер, электрическое сопротивление которого изменяется в логарифмической пропорции к относительной влажности. Гигрометры этого типа имеют точность ± 5 %.

Калибровка приборов для контроля температуры и влажности

Термометры и гигрометры, используемые для получения данных о температуре и влажности продукта, должны быть пригодны для использования по назначению. В частности, они должны быть надлежащим образом откалиброваны. Программа калибровки гарантирует пользователю, что устройство пригодно для использования по назначению. Калибровка должна проводиться с соответствующей частотой для обеспечения

постоянного использования. Допустимо использовать калибровку, выполненную производителем устройства на основании сертификата калибровки и срока годности.

Для устройств, контролирующих температуру и влажность, точность измерения означает близость значения, полученного с помощью конкретного устройства, к истинному значению измеряемого объекта или среды. На практике это определяется путём сравнения с прибором, откалиброванным по государственному или международному стандарту.

Любому измерительному прибору требуется время, чтобы отреагировать на изменение температуры или влажности. Реактивность измерений обычно указывается в технических характеристиках устройства для его рабочего диапазона. Для различных целей подходят различные интервалы записи данных, например, при перевозке морем подходящими могут быть интервалы в 30 мин, а при перевозке воздушным транспортом – 15 мин. Чаще всего точность времени выражается в виде процента от общей продолжительности периода записи. Для фармацевтического применения достаточной является точность времени $\pm 0,5\%$.

Электронные индикаторы требуют регулярной калибровки. Производительность индикаторов однократного применения может быть определена пользователем путём отбора проб и тестирования нескольких производственных партий. Для ИВТ, которые рассчитывают среднюю кинетическую температуру, производительность партии можно оценить статистически, подвергая выборку соответствующего размера воздействию повышенной температуры в течение определённого периода времени и наблюдая за результатами. В этом случае должны быть установлены соответствующие критерии приемлемости. Вместо калибровки или квалификации допустимо использовать выпускающий контроль качества, проводимый производителем индикатора (на основании сертификата калибровки или сертификата анализа и срока годности).

Использование архивных данных о температуре

Несмотря на то, что исторические географические и сезонные тенденции (отклонение температуры помещений или во время перевозки от температуры окружающей среды в летние и зимние дни) могут быть использованы в качестве инструмента планирования при выборе типов устройств для мониторинга температуры и влажности, наблюдаемая температура окружающей среды не всегда является надёжным показателем действительной температуры различных объектов. Поэтому при разработке профиля условий окружающей среды важен контроль температуры, что является ценным фактором для оценки рисков в управлении качеством продукции.

На качество лекарственного препарата (подлинность, активность и чистоту) могут существенно повлиять колебания температуры и влажности в течение срока годности, поэтому производители должны надлежащим образом контролировать эти условия окружающей среды. Производители лекарственных средств должны проводить испытания на стабильность в соответствии с ОФС «Стабильность и сроки годности лекарственных средств», чтобы оценить влияние температуры и влажности. На основании результатов исследований стабильности выбираются упаковка, условия хранения и перевозки, рекомендуемые для лекарственных средств, и устанавливается срок годности. Поскольку воздействие температуры может происходить быстро, контроль температуры должен учитывать потенциальные риски, которые могут поставить под угрозу качество продукта. Влияние относительной влажности проявляется в течение гораздо более длительного периода времени. Контроль влажности допускается не проводить, если первичная упаковка защищает лекарственное средство от влаги в достаточной мере согласно исследованиям стабильности. Контроль влажности рекомендуется проводить, если для лекарственного средства определены специальные ограничения по влажности окружающей среды.