

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.24.005

# 药品冷链验证和冷链储运中的盲点及对策探索

夏聪华<sup>1</sup>, 杨悦<sup>2</sup>

(1. 华东医药绍兴有限公司, 浙江 绍兴 312000; 2. 杭州中美华东制药有限公司, 浙江 杭州 310005)

**摘要:**目的 探讨药品冷链验证和冷链储运过程中盲点的可行性测试方法和对策。方法 结合企业多年的冷链验证、冷链储运经验对两项过程中的盲点进行分析和归纳。采用 Excel 软件绘制散点图, 全面呈现平均温度、温度波动、温度离散等信息; 建立库房温度均匀性的判断方法, 并结合散点图对“冷点”和“热点”进行准确定位。结果与结论 发现温度分布数据呈现不全面、温度分布缺少均匀性评价、缺少保温箱箱体性能判断、缺少蓄冷剂性能判断、忽略收货时间测试等盲点, 在日常运营中应不断总结不足和盲点, 并利用科学的方法进行分析和探索, 以减少冷链风险, 有效提升冷链管理水平。

**关键词:** 药品; 冷链; 验证; 储运; 温度分布; 保温箱; 收货时间

中图分类号: R954

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2020)24-0016-04

## Blind Spots in the Drug Cold Chain Verification and Cold Chain Storage and Transportation and the Countermeasures

XIA Conghua<sup>1</sup>, YANG Yue<sup>2</sup>

(1. East China Pharmaceutical Shaoxing Co., Ltd., Shaoxing, Zhejiang, China 312000; 2. Hangzhou Zhongmei East China Pharmaceutical Co., Ltd., Hangzhou, Zhejiang, China 310005)

**Abstract:** **Objective** To investigate the feasibility test method and countermeasures of the blind spot in the drug cold chain validation and cold chain storage and transportation. **Methods** Based on years of cold chain verification and cold chain storage and transportation experience, the blind spots in the two processes were analyzed and summarized. Excel software was used to draw the scatter plots, which showed the average temperature, temperature fluctuation, temperature dispersion and other information comprehensively. A method for judging the temperature uniformity of the warehouse was established, the "cold spots" and "hot spots" were accurately located in combination with scatter plots. **Results and Conclusion** It was found that there were some blind spots, such as incomplete presentation of temperature distribution data, lack of uniformity evaluation of temperature distribution, lack of performance judgment of heat preservation box, lack of performance judgment of cold storage agent, and neglect of receiving time test. It is an effective way to reduce the risk of cold chain and improve the management level of cold chain management by summarizing the shortcomings and blind spots in daily operation and using scientific methods to analyze and explore.

**Key words:** drug; cold chain; verification; storage and transportation; temperature distribution; heat preservation box; receiving time

冷链药品对温度敏感,若暴露在高于其储存条件的温度会导致提前失效或变质<sup>[1]</sup>,甚至酿成医疗事故。我国药品冷链产业已具有一定规模,但与发达国家相比,冷链保障水平总体仍较落后<sup>[2]</sup>。山东疫苗事件<sup>[3]</sup>中,大量疫苗未经严格温度控制在全国24个省、自治区、直辖市流通,造成巨大的安全风险,引起广泛的社会关注,也暴露了严重的药品冷链储运问题。2013年版《药品经营质量管理规范》(以下简称《规范》)极大地推动了药品冷链物流技术和管理方法的发展。《规范》要求对冷链设施设备进行验证,确保冷链全程不断链。在此基础上,2018年5月1日起实施的《医药产品冷链物流温控设施设备验证性能确认技术规范》<sup>[4]</sup>进一步规范冷链验证环节。经过多年的实践发现,在冷链验证和冷链储运过程中依然存在一些重要内容,国家相关文件未明确,且当前探索极少<sup>[5-7]</sup>。这些内容是实际工作中易被忽视的盲点。为此,将这些盲点归纳并进行了有效探索。现报道如下。

### 1 温度分布数据的全面呈现

《规范》及国标对温度分布情况的关注点主要集中在温度超标点位上,而对温度合格点位基本上不予分析。但在冷链储运管理系列中,仅知温度超标区域无法满足需要。温度偏高、偏低区域及波动幅度等信息都非常重要。

绘制温度散点图,可全面展示上述信息,且散点图能利用常用的 Excel 软件进行绘制,实际操作性较好。以某冷库部分点位的温度数据汇总图(图1)为例,分析可见,该冷库17个点位的温度信息汇聚在1张曲线图中,读者无法分辨曲线对应的点位,仅能勉强得出是否存在温度超标点位。用 Excel 软件汇总数据后,得到温度波动数据(见表1)。以点位编号为横坐标、温度为纵坐标、点位温度标准差为误差线,绘制温度散点图(见图2)。

由图2可直观获取以下信息:1)每个点位的平均温度;2)每个点位的波动幅度,误差线的长短反映点位温度的

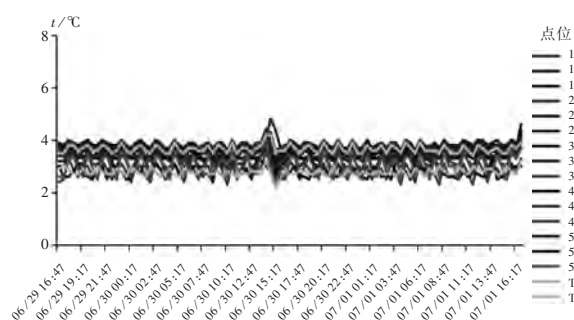


图1 温度数据汇总图

表1 温度波动数据汇总表(°C)

| 点位  | 平均温度 | 标准差  | 点位             | 平均温度 | 标准差  |
|-----|------|------|----------------|------|------|
| 1.1 | 3.19 | 0.23 | 4.1            | 2.81 | 0.24 |
| 1.2 | 3.45 | 0.16 | 4.2            | 3.34 | 0.50 |
| 1.3 | 3.61 | 0.24 | 4.3            | 3.76 | 0.70 |
| 2.1 | 3.49 | 0.18 | 5.1            | 3.72 | 0.60 |
| 2.2 | 3.64 | 0.15 | 5.2            | 3.34 | 0.80 |
| 2.3 | 3.74 | 0.14 | 5.3            | 3.03 | 0.60 |
| 3.1 | 3.84 | 0.15 | T <sub>1</sub> | 3.66 | 0.50 |
| 3.2 | 3.64 | 0.40 | T <sub>2</sub> | 2.77 | 0.60 |
| 3.3 | 2.79 | 0.60 |                |      |      |

注:库房整体平均温度为 3.40 °C。

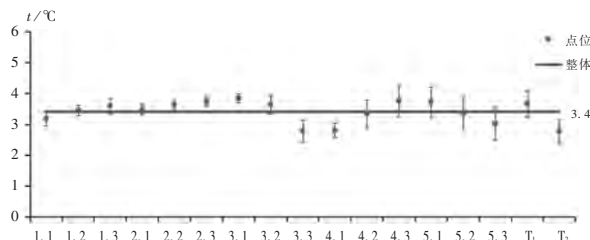


图2 温度均值散点图

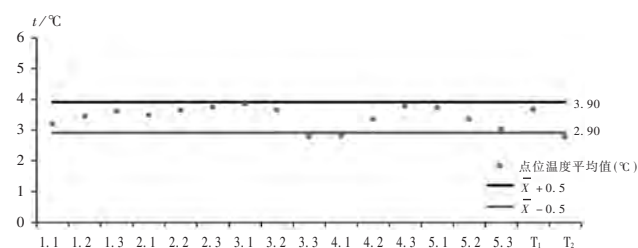
波动幅度,波动幅度越小,温度越稳定;3)库房整体的平均温度;4)反映日常监测点位的预警能力,该库日常监测点位 T<sub>1</sub>、T<sub>2</sub> 处于温度波动较大的区域,且 T<sub>1</sub> 的平均温度较高,T<sub>2</sub> 的平均温度较低,故能起到良好的超温预警作用。通过散点图得出的结论,可用于冷链储运的实际指导,如:1)把拆零的货品放置在温度稳定区域,而把整件货品放置在温度波动大的区域或把待验区、复核区设置在温度波动大的区域,减少药品超温风险;2)根据点位的波动情况布置日常温度监测点;3)根据各个点位的温度特征调整温控参数。

## 2 温度分布均匀性评价及冷点、热点的确定

验证保温箱的温度分布时,常仅确认箱内温度是否超标,而不分析温度均匀性<sup>[8-11]</sup>。国标以所有点位的最高温和最低温的差值的平均值评价温度分布的均匀性<sup>[4]</sup>。该评价方法虽简洁,但掩盖了不同区域、不同点位的特点,不够全面和直观。绘制温度散点图,可全面、直观地呈现温度均匀性。

统计学置信区间的显著性水平“a”一般不大于 0.1,

即偏离的概率不大于 10%<sup>[12]</sup>。参考这个参数,以药品冷藏库(2~10 °C)最高温度的 10% (即 1 °C)为标准温度分布均匀性。若库内点位的最大平均温差小于 1 °C,则认为该库温度均匀性非常好。最大温差为 1~2 °C,判定温度均匀性一般;若最大温差大于 2 °C,判定温度均匀性欠佳。以“ $\bar{X}$ ”表示库房的平均温度,“ $\bar{X} + 0.5$ ”为均匀性评价的上限,“ $\bar{X} - 0.5$ ”为下限;平均温度高于上限点位为相对的“热点”,平均温度低于下限点位为相对“冷点”。以点位编号为横坐标、温度值为纵坐标、绘制温度均匀性评价散点图(见图 3)。



注: $\bar{X}$ 为库房平均温度。

图3 温度均匀性评价散点图

由表 1 可见,最高温为 3.84 °C,最低温为 2.77 °C,差值大于 1 °C 且小于 2 °C,因此该库的温度分布均匀性一般。由图 3 可见,无点位超过上限,因此无相对热点。点位 3.3、4.1、T<sub>2</sub> 低于下限,因此这 3 个点位为相对冷点。

通过温度分布均匀性评价图,找出“冷点”和“热点”,可较准确地指导日常监测点位的布置。此外,也可用来分析冷库的温控状况,如大型冷库,“冷点”和“热点”所对应的制冷机组的参数设置或硬件状态可能存在不足。

## 3 保温箱箱体保温性能的判断

《规范》及国标都要求对保温箱的保温效果进行验证,但对箱体的性能测试均未提及。保温箱由箱体和蓄冷剂构成,箱体的隔热性能是保温性能的基础,若箱体出现裂隙、隔热层进水或破坏、隔热材料老化等情况,则无法保证保温效果,故了解箱体的保温性能非常重要。保温箱去除蓄冷剂进行空箱测试。取温度记录仪布置在箱体的中心位置,密封箱体后移入冷库。通过测试箱内温度下降情况可判断箱体的保温性能。现以 3 个不同厂家保温箱的温度下降曲线图(见图 4)为例分析,3 号箱

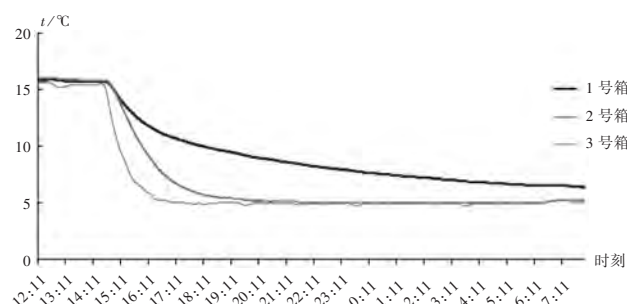


图4 箱体保温性能比较测试温度曲线图

的温度下降最快,1号箱的温度下降速率显著低于其他2个保温箱。故1号保温箱的保温效果最好。箱体保温性测试有实用指导意义。如采购保温箱时,可测试众多保温箱箱体的保温性能,快速筛选出性能最好的保温箱。也可用于测试同厂家、同规格但不同批次的保温箱的性能是否有差异。此外,该测试可快速筛选出在日常使用中因搬运和碰撞而造成的肉眼不可见的箱体破裂、锁扣松动的保温箱。

#### 4 蓄冷剂性能的判断

蓄冷剂的冷量释放特性对于保温箱的温度分布及最长运输时间都有决定性作用,因此有必要测试蓄冷剂性能。将蓄冷剂放置在保温箱内或普通纸箱内(见图5)。为确保测试结果的准确性,应排除以下干扰因素:1)所有保温箱或纸箱应进行箱体保温性能测试且保温性能无显著差异;2)不同蓄冷剂应质量相同或体积相同并平铺于保温箱底部;3)蓄冷剂应冻制及化霜完成;4)蓄冷剂的量不应过少,防止温度变化过于微弱,导致误差增加;5)温度监测点应布置在蓄冷剂正上方空间的中心位置且不可离蓄冷剂过近,减少蓄冷剂局部温度的影响。依法测试A、B2种冰袋型蓄冷剂的性能,得到温度上升曲线(见图6)。

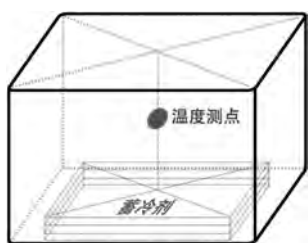


图5 蓄冷剂性能测试布点图

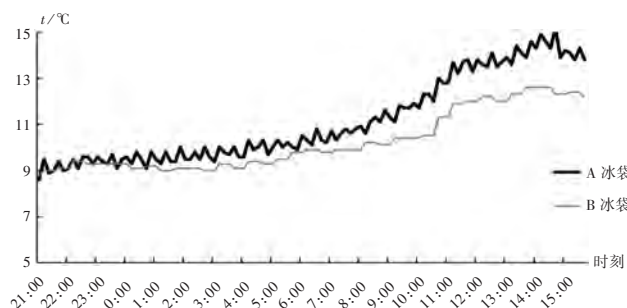


图6 蓄冷剂性能比较测试温度曲线图

由图6可见,箱内温度在维持一段时间的稳定后出现了较快上升,在整个过程中,B冰袋的温度均明显低于A冰袋,表明2种蓄冷剂的冷量释放存在较明显的差异,因此两者性能有差异,不应混用或相互替代使用。蓄冷剂性能测试,可用于判断不同蓄冷剂是否可代替使用,也可用于分析和评估新采购蓄冷剂的保温效果,以及分析保温箱超温情况。

#### 5 收货时间测试

在日常冷链储运过程中,冷链药品从冷藏车转移到

冷库的过程(即收货过程)易出现温度短暂超标。原因主要有:1)冷藏车开门,冷库开门;2)冷藏车无法与冷库实现无缝对接;3)收货区的温度通常高于药品的储存条件。若收货时间过长,药品长时间处于温度超标环境中,可能造成质量风险。因此有必要对收货过程中药品的温度变化进行测试。以温度监测仪模拟药品,在温度监测仪外套一层塑料袋模拟药品的铝箔,放入药品的小盒中,再放入药品的外包装箱中,将外箱密封后,放置在收货区,分析其温度变化。可进行挑战测试,即选择企业所经营药品中包装材料最薄的品种测试,得温度曲线(见图7)。

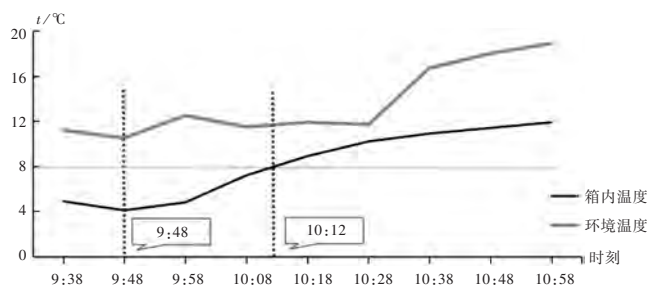


图7 收货时间测试温度曲线图

由图7可知,箱外环境温度(收货区温度)在12℃附近,9:48开始测试,至10:12箱内温度超过8℃。因此在不高于12℃的环境中收货,收货时间应不超过24 min。对于建造在阴凉库内的冷库或冷库与收货区存在一定距离的情况,可采用上述测试确认合适的收货时间或出库发货时间。此外,对于所有短暂性的温度超标情况,如冷库内短暂的温度超标、冷藏车内短暂的波动性超温、冷藏车短暂的开门操作导致的超温,也可用该方法进行风险评估。

#### 6 小结

本研究中发现了冷链验证和冷链储运过程中的国家法规未明确但对企业至关重要的几个盲点,并利用公司现有冷链设施和验证设备进行了探索性测试。

验证工作不能仅满足于完成法规要求的内容,而应从验证数据中挖掘出更多的信息服务于冷链操作。如利用Excel软件绘制散点图,就能从几十个点位的数据汇总表里挖掘出每个点位的平均温度、每个点位的温度波动、整体平均温度等数据。这些数据对冷链储运有实际指导价值,如温度波动大、平均温度高的区域可不放置药品或用于设置待验区、复核区,以减少药品超温风险<sup>[12]</sup>。

冷链验证也是一种有效的风险防控手段。在日常操作中应注意风险信息的收集,在验证中设计科学的试验测试风险控制方法。如冷链收货和药品装车过程常暴露于高温环境中造成超温风险。这类风险大多由实际操作者收集,但无可参照的验证方法,因此有必要设计科学、可行的试验方法探索风险控制措施。本研究中设计了挑战试验,找到了收货、装车等短暂暴露在高温环境中的