

中图分类号: R954 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)15-0059-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.15.012



药品冷库的温度分布特性研究

张丽丽, 江志杰, 宣泽[△]

(北京市药品检验研究院·国家药品监督管理局仿制药研究与评价重点实验室·中药成分分析与生物评价北京市重点实验室, 北京 102206)

摘要:目的 通过热分布试验, 确认冷库是否符合使用要求, 为药品的安全冷藏提供依据。方法 参照《药品经营质量管理规范》《医药产品冷链物流温控设施 设备验证 性能确认技术规范》GB/T 34399—2017技术要求, 将记录型无线温度探头放置在冷库的不同储藏位置进行温度分布测试、开门测试和断电测试。结果 冷库各个测试位置的温度始终保持在3.7~7.0℃, 温度均匀度为0.7℃, 温度波动度为0.4℃, 温度偏差为-2.5~1.5℃。开门4 min后和断电1 h 28 min后达到温度警戒值。结论 药品存储的冷库性能正常, 温度能满足疫苗等冷藏样品的存储要求。

关键词: 冷藏药品; 冷库; 温度; 开门试验; 断电试验

Temperature Distribution Characteristics of Walk - In Refrigerator for Drug Storage

ZHANG Lili, JIANG Zhijie, XUAN Ze

(Beijing Institute for Drug Control · NMPA Key Laboratory for Research and Evaluation of Generic Drugs · Beijing Key Laboratory of Analysis and Evaluation on Chinese Medicine, Beijing, China 102206)

Abstract: Objective To confirm whether walk - in refrigerator meets its use requirements through test thermal analysis, and to provide a basis for the safe cold storage of drugs. **Methods** According to the technical requirements of *Good Supply Practice and Temperature Control Facilities of Pharmaceutical Products Cold Chain Logistics - Specification for Performance Qualification* (GB / T 34399 - 2017), the recording wireless temperature probe was placed in different storage positions of walk - in refrigerator for temperature distribution test, door opening test and power - off test. **Results** The temperature of walk - in refrigerator was always kept in the range of 3.7 - 7.0 °C, with a temperature uniformity of 0.7 °C, a temperature fluctuation of 0.4 °C, and a temperature deviation of - 2.5 - 1.5 °C. The temperature reached temperature warning value after 4 min of opening door and 1 h 28 min of power failure. **Conclusion** The performance of the walk - in refrigerator for drug storage is normal, and the temperature can meet the storage requirements for vaccines and other refrigerated samples.

Key words: refrigerated drugs; walk - in refrigerator; temperature; door opening test; power - off test

冷藏药品是一类要求在低温条件下储存的药品, 如冻干粉针剂、生物制品、血液制品、疫苗等^[1-3]。贮藏条件是影响药物安全性、有效性、稳定性的重要因素之一^[4-5], 故对仓储区温湿度进行合理的检查与监控, 是保证药品有效期内质量的关键因素。温度是药品贮藏的基本要求, 是药检机构设置留样库的主要依据^[6]。2020年版《中国药典(四部)》《美国药典(第45版)》《欧洲药典(第10版)》《日本药局方(第18版)》对冷藏的温度要求分别为2~10℃、2~8℃、2~8℃、1~15℃, 故设置2~8℃的留样库温度可满足冷藏药品的贮藏条件。正常使用的情况下, 需确认药品冷库仓储区内各位置均能达到贮藏条件(如温湿度、避光)和安全贮藏的要求, 冷库最高温度或最低温度是否在监控疫苗等药品的冷藏温度范围。温度误差较大或控制不准确常导致保存对象受损, 对试验结果造成很大影响。通过开门

试验和断电试验, 确认冷库内热分布差值是否符合监控库区内温湿度极端状态的要求, 可为开门作业时间和断电保温效果(最长时间)提供数据支撑, 为仓储区温湿度的日常检查和监控提供科学依据^[7]。为了不断加强药品质量管理和控制, 规范药品养护行为, 确保药品在有效期内的安全、有效、均一, 针对药品储存环境进行有效验证十分必要^[8-9]。冷库温度分布特性研究是分析冷库内部温度的分布特点, 本研究中参考《药品经营质量管理规范》^[10]、《医药产品冷链物流温控设施 设备验证 性能确认技术规范》GB/T 34399—2017^[11]对冷库进行温湿度分布验证。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 对象信息

区域名称: 冷库2; 启停温度: 7/3℃; 房间号: B114-2; 技术要求: 2~8℃; 温度警戒值: 2.5/7.5℃; 室外温度: 36℃。

第一作者: 张丽丽, 女, 大学本科, 主管药师, 研究方向为药事管理, (电话)010-52779575(电子信箱)676209451@qq.com。

[△]通信作者: 宣泽, 男, 大学本科, 药师, 研究方向为工作洁净检测, (电话)010-52779618(电子信箱)xuanze59@163.com。

1.2 仪器

RCW-3200型温湿度记录仪(江苏省精创电气股份有限公司,温度测定范围为-20~40℃,精度为±0.3℃);Testo625型温湿度计(德国Testo公司);disto D2型激光测距仪(德国Leica公司)。上述仪器均经过校验并在有效期内。

1.3 空间布点测试

布点原则:①主要仓储区域中均匀性布点数量不应少于9个,仓间各角及中心位置均应布置测点,每2个测点的水平间距不应大于5m,垂直间距不应超过2m。②库房每个作业出入口及风机出风口区域至少布置5个测点,库房中每组货架或建筑结构的挡风死角位置至少应布置3个测点^[11]。

验证区域设置:共20个采样点。其中11-20号设置于货架上,即存储区域,属均匀性布点,为验证的主要数据参考点,11-12号、14-17号、19-20号位于仓间各角;仓储区域高3.0m,增加13号、18号可满足垂直间距不超过2m;仓储区域长6.1m,增加1号可满足水平间距不大于5m,符合布点原则①;1-5号设置于风机周围,1号是空间中心点,反映风机的运转对温度变化产生的影响;6-10号设置于门周围,反映出入口的隔热性能,符合布点原则②。布点示意图见图1,布点序号对应温度探头编号见表1。

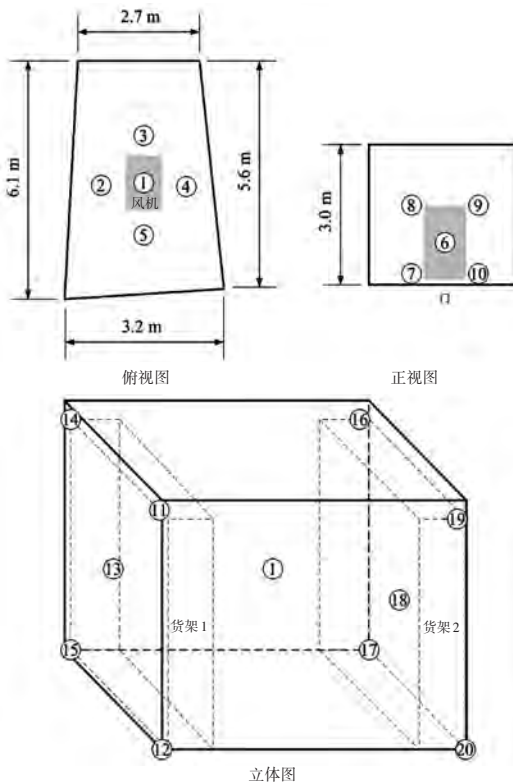


图1 仓储区域布点示意图

Fig. 1 Schematic diagram of point distribution of storage area

表1 仓储区域布点序号对应温度探头编号

Tab. 1 Number of temperature probes corresponding to the number of storage area distribution points

布点序号	探头编号	布点序号	探头编号	布点序号	探头编号
1	J2201-01	8	J2201-08	15	J2201-15
2	J2201-02	9	J2201-09	16	J2201-16
3	J2201-03	10	J2201-10	17	J2201-17
4	J2201-04	11	J2201-11	18	J2201-18
5	J2201-05	12	J2201-12	19	J2201-19
6	J2201-06	14	J2201-13	20	J2201-20
7	J2201-07	13	J2201-14		

1.4 热分布测试

在既定运行条件下,库房风机温度分布测试结果应在2~8℃内,相对湿度应在35%~75%内^[10]。温湿度记录仪采样频率为每分钟1次,持续48h。

1.5 温度均匀度、温度波动度与温度偏差

温度均匀度:在有效的数据采集样本中,计算库房每个测点在测试时间段内的测点温度,其中最高的测点温度值与温度设定值的差值为上偏差值,最低的测点温度值与温度设定值的差值为下偏差值,上偏差值与下偏差值之差为该冷藏箱的温度均匀度,存放医药产品的温度均匀度应不高于±3℃。按公式 $\Delta t_u = \sum (t_{i\max} - t_{i\min}) / n$ 计算。式中, Δt_u 为温度均匀度, n 为测量次数, $t_{i\max}$ 为各测点在第*i*次测得的最高温度, $t_{i\min}$ 为各测点在第*i*次测得的最低温度。

温度波动度:在有效的数据采集样本中,计算库房中心点在测试时间段内的瞬时温度最高值与最低值的差,存放医药产品的温度波动度应不高于±3℃。按公式 $\Delta t_f = \pm (t_{o\max} - t_{o\min}) / 2$ 计算。式中, Δt_f 为温度波动度, $t_{o\max}$ 为中心点*n*次测量中的最高温度, $t_{o\min}$ 为中心点*n*次测量中的最低温度。

温度偏差:温度偏差为温度设定值与中心点*n*次测量结果平均值的差,存放医药产品的温度偏差应不高于±3℃^[11]。按公式 $\Delta t_d = t_d - t_o$ 计算。式中, Δt_d 为温度偏差, t_o 为中心点*n*次测量平均值, t_d 为温度设定值。

1.6 开门试验

药品存储冷库运行时,若取放药品时开门时间过长,会导致库房内部温度超出最大允许误差值,无法保障药品质量。开门试验可为操作人员取放药品开门最长时间提供客观的数据参考,开门后温度恢复试验可为稳定多长时间后可重新开门取放药品提供可靠的数据参考。库房风机在既定运行条件下,打开库门至全开,直至监控温度达到温度警戒值时关闭库门。记录温度升高时间,每分钟1次。

1.7 断电试验

断电试验是为了测试冷库的保温效果,即冷库在

断电等突发状况下风机无法正常工作,需要多长时间会达到温度要求的上限8℃。库房风机在既定运行条件下,切断设备电源,直至监控温度达到温度警戒值时启动制冷设备。记录温度升高时间,每分钟1次。

2 结果

2.1 温湿度测试结果

温度分布曲线仅考察均匀性布点,即1号、11-20号点位。库房运行情况下,1号、11-20号点位无线传感器记录温度变化曲线见图2。所测温度始终保持在3.7~7.0℃,传感器数据结果均在2~8℃范围内,热分布最高或最低温度均未超过冷藏温度范围。且各位置的温度数据变化呈周期性,各传感器具有相同的变化周期,这与冷库的风机工作周期密切相关。风机位置有温度超限情况,考虑可能为风机启动产生的热量所致,不影响样品储存。

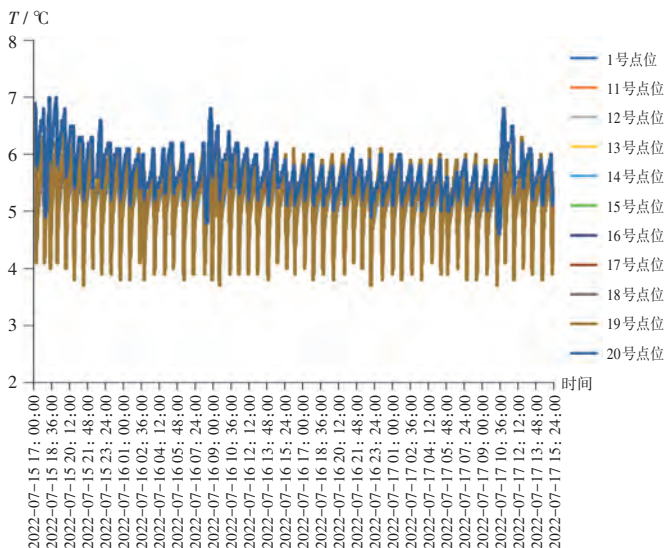


图2 温度分布曲线

Fig. 2 Temperature distribution curve

库房运行情况下,各无线传感器记录相对湿度变化曲线见图3。各测点的传感器数据结果都在35%~75%相对湿度范围内,最高或最低相对湿度均未超过相对湿度范围。冷库均匀性布点相对湿度均未超限^[12]。

2.2 开门试验和断电试验

本研究中20号点位在测试时间内的温度最先超出允许范围,开门4 min后温度为7.6℃,达到温度警戒值;断电后20号点位的传感器温度在1 h 28 min后首先达到温度警戒值。详见表2。

2.3 温度均匀性、温度波动度和温度偏差

各传感器记录温度均匀度为0.7℃,温度偏差为-2.5~1.5℃,通过分析各传感器记录温度数据得出温度波动度为0.4℃,均满足存放医药产品温度波动度应不高于±3℃的要求。

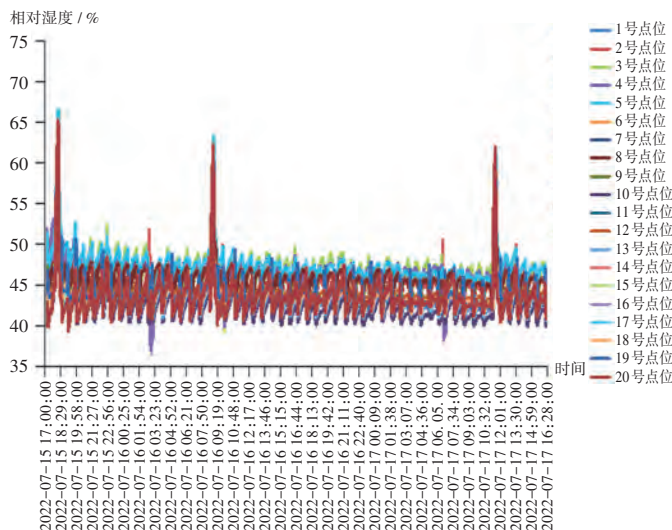


图3 相对湿度分布曲线

Fig. 3 Relative humidity distribution curve

表2 开门试验和断电试验结果

Tab. 2 Results of the door opening test and power-off test

开门试验		断电试验	
测试时间	开门时刻: 2022-07-15 13:43:00	测试时间	关机时刻: 2022-07-15 8:19:00
最长开门作业时间	温度:7.6℃ 时刻:2022-07-15 13:47:00 位置:20号点位 超温时间:4 min	在测试时间内温度最先超出允许范围的情况	温度:7.7℃ 时刻:2022-07-15 9:47:00 位置:20号点位 超温时间:1 h 28 min

2.4 验证数据分析及偏差

本研究中测试的温度高点均出现在20号点位,此位置处于距离门最近的货架,但开门试验中位于门上的测试点超温情况晚于该位置,故考虑超温并非由保温效果差所致。在该位置对面,安置1台除湿机,且排风口距离采样点较近,故判断该位置超温可能与除湿机散热有一定关系,故除湿机散热口周围应避免存放样品。同时,19号、20号点位受除湿机影响较大,排除这2个点位后,16号点位曲线波动较大(图3),基本可以覆盖其他监控点的温度变化情况,故建议采用16号点位为温度监控点。

3 讨论

3.1 冷库温度分布测试的必要性

目前,企业对年度温度校准和日常温度的监控比较重视,但对冷库各个位置的温度分布测试重视不够,未监测48 h内的连续温湿度变化情况,是否有超上下限的现象,尤其是未考察开门和断电对存储样品可能带来的影响。长时间的开门操作会导致冷库温度上升,超出药品存放温度上限,需对开关门操作进行控制。通过开门试验,可以规范开关门操作,确认开门操作对冷库内的温度变化,确保开门期间药品在控制温度范围内;通过断电试验,可以确认在突然发生断电时可保存

中图分类号: R284.1 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)15-0062-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.15.013



云南重楼果皮高效液相色谱指纹图谱研究

苏会梅¹, 陆礼和², 余丽¹, 徐宏盼¹, 万近福^{1,2,Δ}

(1. 昆明医科大学药学院·云南省天然药物药理重点实验室, 云南 昆明 650500; 2. 云南省药物研究所·云南省中药和民族药新药创制企业重点实验室, 云南 昆明 650111)

摘要:目的 建立云南重楼果皮的高效液相色谱(HPLC)指纹图谱。方法 色谱柱为 Capcell PAK C₁₈ 柱(250 mm × 4.6 mm, 5 μm), 流动相为乙腈-水(梯度洗脱), 流速为 1.0 mL/min, 检测波长为 203 nm, 柱温为 30 ℃, 进样量为 15 μL。以重楼皂苷 VII 峰为参照峰, 绘制 9 批药材样品的 HPLC 指纹图谱, 采用中药色谱指纹图谱相似度评价系统 2.0 版进行相似度评价, 确定共有峰。结果 建立了 9 批药材样品的 HPLC 指纹图谱, 确定了 16 个共有峰, 指认 4 个黄酮类成分及 5 个重楼皂苷类成分, 相似度不小于 0.903。结论 所建立的方法专属性强、稳定性和重复性好, 可用于云南重楼果皮的质量控制。

关键词: 云南重楼; 果皮; 指纹图谱; 高效液相色谱法; 黄酮; 重楼皂苷; 质量控制

HPLC Fingerprint of Paridis Pericarpium

SU Huimei¹, LU Lihe², YU Li¹, XU Hongpan¹, WAN Jinfu^{1,2}

(1. College of Pharmacy, Kunming Medical University · Yunnan Key Laboratory of Pharmacology for Natural Drugs, Kunming, Yunnan, China 650500; 2. Yunnan Institute of Materia Medica · Key Laboratory for TCM and Ethnic Medicine Innovation and Manufacturing Enterprises in Yunnan Province, Kunming, Yunnan, China 650111)

Abstract: Objective To establish a high-performance liquid chromatography (HPLC) fingerprint of Paridis Pericarpium. **Methods** The chromatographic column was Capcell PAK C₁₈ column (250 mm × 4.6 mm, 5 μm), the mobile phase was acetonitrile-aqueous (gradient elution), the flow rate was 1.0 mL/min, the detection wavelength was 203 nm, the column temperature was 30 ℃, and the injection volume was 15 μL. With the peak of polyphyllin VII as the reference peak, HPLC fingerprints of nine batches of samples were drawn, and the Similarity Evaluation System of Chromatographic Fingerprint of Traditional Chinese Medicine (Version

第一作者: 苏会梅, 女, 硕士研究生在读, 研究方向为中药与天然药物药效物质基础及质量标准, (电子信箱)3312581668@qq.com。

Δ通信作者: 万近福, 男, 硕士, 正高级工程师, 研究方向为中药与天然药物药效物质基础及质量标准, (电子信箱)ybwanjf@163.com。

物品的最长时间, 尽量避免储藏药品的质量受到干扰。除了温度分布测试外, 日常温度监控记录时也应注意多种监测方式的温度差异。

3.2 冷库温度分布特性的指导意义

本研究中, 48 h 内各个测试位点的温度均在 2~8 ℃ 范围内, 温度均匀度和温度波动度均符合性能要求, 说明该冷库性能良好, 可为药品保存提供良好的物理条件。从均匀性布点(1号、11-20号点位)中排除设备影响点位, 选取 16 号点位作为日常监控的安置位置。开门对冷库温度变化影响较大, 4 min 达温度警戒值, 为避免日常入库与操作开门过程中温度超标, 建议最长开门作业时间应控制在 4 min 内; 断电情况下, 应在 1 h 28 min 内重新供电或将储藏药品尽快转移。

参考文献

- [1] 吴加娣, 徐宏宇. 医院药品冷链管理的探讨[J]. 中国药房, 2011, 22(5): 420-422.
- [2] 徐旭. 谈本院病区药品的贮存与管理[J]. 中国实用医药, 2013, 8(19): 272-273.
- [3] 薛加林, 胡忠杰, 张艳, 等. 冷藏药品质量管理探讨[J]. 浙江临床医学, 2018, 20(3): 589-590.

- [4] 侯菲, 杨蕾, 卢锦标, 等. 不同储存条件对结核亚单位疫苗参考品免疫原性的影响[J]. 中国生物制品学杂志, 2016, 29(6): 582-587.
- [5] 董红环, 杨玥莹, 黄宝斌, 等. 药检机构留样库贮藏温度合理设置浅析[J]. 中国药师, 2020, 23(2): 388-390.
- [6] 王彬. 加强冷链药品管理的重要性[J]. 中国现代药物应用, 2014, 8(7): 256-257.
- [7] 宋春艳, 张涛, 王宇, 等. 药品冷链物流用冷藏箱的验证方法探讨[J]. 北方药学, 2020, 17(8): 163-166.
- [8] 钱震宇. 冷藏药品库验证方案的探讨[J]. 中国医药指南, 2017, 15(31): 298-299.
- [9] 江志杰, 宣泽, 梁谋, 等. 实验室医用冷藏箱的温度分布特性验证研究[J]. 医疗卫生装备, 2022, 43(9): 69-72.
- [10] 国家食品药品监督管理总局. 药品经营质量管理规范[A/OL]. (2015-06-25)[2022-08-05]. https://www.gov.cn/gongbao/content/2015/content_2941163.htm.
- [11] GB/T 34399-2017, 中华人民共和国国家标准 医药产品冷链物流温控设施设备验证 性能确认技术规范[S].
- [12] 索晔. 浅析冷库相对湿度的控制方案[J]. 机电信息, 2019(8): 34-35.

(收稿日期: 2022-09-11; 修回日期: 2023-02-11)