

# 关于药品冷链系统验证的探讨

尹雅姝\*,徐峰,黄金凤[科兴(大连)疫苗技术有限公司,辽宁大连 116620]

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)09-0769-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.09.01

**摘要** 目的:为我国药品生产与经营企业实施冷链物流提供参考。方法:分析我国药品冷链物流现状及冷链系统验证的意义,借鉴国外冷链系统验证的理念对冷链系统验证的基本程序进行介绍。结果与结论:我国药品冷链物流的建设仍处于初级阶段,冷链系统验证是确保冷链药品能够始终符合温度控制要求的基本前提,冷链系统验证的基本程序包括需求识别、冷链开发、冷链执行三个阶段。需求识别中应重点考虑药品的稳定性及冷链运输过程;冷链开发作为冷链系统验证的主体,包括设计确认、运行确认与性能确认三个阶段;药品的冷链运输应在冷链系统验证完成及冷链系统批准后执行。

**关键词** 冷链系统;验证;药品;物流

## Discussion of Cold Chain System Qualification for Drugs

YIN Ya-shu, XU Feng, HUANG Jin-feng[Sinovac (Dalian) Vaccine Technology Co., Ltd., Liaoning Dalian 116620, China]

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To provide reference for the implementation of cold chain logistics in pharmaceutical production and enterprises in China. METHODS: The situation of cold chain logistics and the significance of cold chain system qualification were analyzed in China. The basic procedure of cold chain system qualification were introduced according to the advanced concept of cold chain system qualification from abroad. RESULTS & CONCLUSIONS: The construction of cold chain logistics is still on the initial stage in China; cold chain system qualification is the basic premise that cold chain drugs always fit with temperature requirements. The procedure of cold chain system qualification includes requirements identification, the development of cold chain and the implementation of cold chain. Products stability and transportation process should be considered during the process of requirement identification. The development of cold chain is main body of cold chain qualification, including design identification, operation identification and performance identification. Cold chain transportation should be conducted after cold chain qualification and approving cold chain system.

**KEYWORDS** Cold chain system; Qualification; Drugs; Logistics

冷链系统与药品行业尤其是生物制品行业密切相关,几乎所有生物制品都对温度敏感,需要冷链物流体系作为保障。然而,与发达国家相比,我国药品冷链物流体系的建设仍处于初级阶段,在基础设施、冷链质量控制标准尤其是冷链验证方面存在较大欠缺,常出现“断链”现象,导致药品在流通过程中超出温度控制标准,直接威胁到民众的用药安全。合理地设计、验证并运用冷链系统,能够降低药品生产及流通环节的质量风险,提高我国冷链药品的质量保障能力。本文旨在借鉴国外先进的冷链验证理念,提出药品冷链验证的基本程序、验证方法及主要内容,为我国药品生产与经营企业实施冷链系统验证提供参考。

### 1 我国药品冷链物流的现状

近年来,以生物制品为主体的冷链药品行业得到快速发展。以疫苗为例,我国共有疫苗生产企业超过40家,年产疫苗达10亿人份,是世界上最大的疫苗生产国之一。2010年中央财政安排专项资金18.27亿元用于扩大免疫规划,表明我国药品冷链物流需求激增,发展潜力巨大<sup>[1]</sup>。

尽管我国目前在药品研发及生产环节上已经具有了较高

\*工程师,博士。研究方向:药物制剂与质量管理。电话:0411-87589873。E-mail:yinyashu@sina.com

的水平,但是药品储藏和运输环节仍然得不到有效保证,尤其是冷链运输的“断链”事件时有发生。与国外完善的冷链物流体系相比,我国药品冷链物流体系存在很多问题亟待解决。例如,我国冷链物流硬件基础设施落后,冷链设施及冷链物流装备不足<sup>[2]</sup>;冷链设施缺乏有效的验证及必要的维护<sup>[3]</sup>;冷链温度监控技术应用落后,无线射频识别技术及全球定位系统(GPS)技术等未能广泛运用,导致国内冷链运输过程监测接近空白,约80%的冷链药品在几乎没有经过验证及监测的情况下储存、运输<sup>[4]</sup>。此外,缺乏完善的法规以及有效的监管也是制约我国冷链物流发展的重要因素之一。在新修订的《药品经营质量管理规范》(以下简称2013年版GSP)出台之前,我国仅有《疫苗流通和预防接种管理条例》与《药品流通监督管理办法》等个别法规对药品冷链运输进行了规定,缺乏完善的国家或行业专项标准。2013年6月,国家卫生和计划生育委员会颁布的2013年版GSP是我国药品流通监管政策的一次重大调整,冷链管理也成为2013年版GSP修订的一个最大亮点,标志着我国对于药品冷链物流及其验证管理提出了更高的要求。

### 2 冷链系统验证的意义

对于冷链药品,2013年版GSP要求实行不间断冷链控制管理<sup>[5]</sup>。所谓不间断冷链控制,即在药品的贮存、出库、运输、

入库、再贮存直至销售过程中全程实施冷链控制,并且要有完整的记录。通常,药品生产企业与经营企业通过采用专用的冷链设施和流程来保证上述环节的冷链温度,常用的冷链设备包括冷库、保温箱、冷藏车、冰柜等。对于这些冷链设施的验证是确保冷链药品能够始终符合温度控制要求的基本前提<sup>[9]</sup>。

在美国及欧盟等发达国家,冷链系统验证尤为重要。由于冷链管理既涵盖在《药品生产质量管理规范》(以下简称GMP)范围内,也涵盖在GSP范围内,因此药品生产企业与药品经营企业都应参与并确保冷链系统的有效性。美国食品与药品管理局(FDA)要求药品供应链的源头生产商除了要对产品本身的问题承担责任外,还要承担冷链运输中的管理职责,保证产品不会在运输过程中劣化,对整个产品运输过程中环境的温度控制、温度变化监测提出了非常高的要求。美国药品生产商的大多数产品在出厂时就要求必须使用冷链物流温控监控技术,以监督其产品在整个物流过程中不“断链”。

在国外,除了针对所有冷链设施需要进行验证外,冷链系统验证更重要的目的还在于通过验证来设计并确认整个冷链系统,以确保该冷链系统能够在药品从生产商转运至经销商的过程中不受外界环境的影响,持续稳定地提供药品所需的冷藏环境。然而,“不间断冷链控制”并不等同于“不间断冷链监控”,对于整个冷链过程的“监控”只能表明药品处于标准温度或偏离标准温度,一旦出现偏离必然会涉及到药品的质量,相应的处理也将是滞后或事后的。因此,只有充分考虑冷链物流中存在的风险,通过严密的设计与验证,开发出合理、有效的冷链系统,确定产品包装标准与规格、冷链设施标准与规格、运输路线与条件控制等,才能够真正确保冷链的全过程受控,在这方面国外先进的冷链系统验证理念值得我们借鉴。

### 3 冷链系统的验证

#### 3.1 冷链系统验证指导原则

《美国药典》(USP) <1079>中“良好储存与运输规范”指出:“在运输和保存过程中,必须维持产品相应的保存环境,以保证产品的品质,直到产品最终到达用户。在产品运输过程中的风险包括暴露在超过范围的温度、湿度、光照和氧气下。”2007年,美国注射剂协会(Parenteral Drug Association, PDA)发布了“温度控制药品指南——保证温度敏感性药品在运输环境中的质量”<sup>[10]</sup>。该指南对药品冷链系统验证进行了详细的阐述,其作为美国、欧盟及世界卫生组织(WHO)的指导性文件被广泛应用。理论上,对于冷链系统的验证并不是GMP或GSP意义上的“验证(Validation)”,而是通过“确认(Qualification)”来证明冷链系统达到预期的控制标准。在国外,推荐周期性和适当的冷链温度监控、监控的频率和监控的类型企业可以根据不同的冷链系统通过验证加以确定。

#### 3.2 冷链系统验证的基本程序

PDA推荐的冷链系统验证建立的基本程序包括需求识别、冷链开发以及冷链执行三个阶段。需求识别阶段主要指冷链系统验证开发前期的各项工作,包括产品相关特性的识别、确定初级包装、产品稳定性考虑、运输过程考虑、识别次级与第三级和辅助包装成分等。冷链开发阶段是冷链系统验证的主体,其目的是确定冷链系统,冷链开发主要包括设计确认、运行确认及性能确认三方面内容。冷链系统建立后企业便可以开始正式的冷链运输,通过实际的冷链运输积累数据,

对冷链过程进行必要的监控,同时根据执行结果随时调整冷链系统并重新进行验证。

#### 3.3 冷链需求识别

在开发冷链系统并实施验证之前,通常需要对药品的特性进行分析并确定初级包装(直接接触药品形式的包装,如西林瓶、胶塞),考虑并评估药品的稳定性,对冷链运输过程进行研究以设计环境温度条件,最终初步确定产品的次级(标签、盒、说明书等)、第三级(泡沫箱等)和辅助包装成分(冰排等)。在需求识别中,目前我们通常缺乏对于药品稳定性以及冷链运输过程的充分考虑。

3.3.1 药品稳定性的考虑。冷链药品必须保证在一个可接受温度范围内运输。在国外,这个可接受范围可能有别于药品说明书中规定的长期储存条件。因此,药品稳定性研究是冷链系统验证的重要部分,其目的是要通过长期和加速稳定性研究、温度偏移研究以及温度循环研究的稳定性数据,评估并预测运输过程中发生温度偏移时对药品质量的潜在影响。按照人用药品注册技术规范国际协调会(International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH)要求,药品的稳定性测试应采用初级包装进行,且考虑不同的规格<sup>[8]</sup>。以需要冷藏(2~8℃)贮存的药品为例,推荐的稳定性测试条件见表1<sup>[7]</sup>。

表1 冷藏(2~8℃)药品稳定性研究设计示例

Tab 1 Examples of stability study design for refrigerated drugs(2-8℃)

主药含量	储存条件	常规 5℃	加速 25℃/60%	偏移 -20℃	偏移 40℃/75%	偏移循环-20℃ 2天后再25℃/60% 2天
5 mg	2~8℃	24个月	6个月	2天	2天	重复3个循环
10 mg	2~8℃	24个月	6个月	无	无	无
20 mg	2~8℃	24个月	6个月	2天	2天	重复3个循环

经过大量的稳定性试验研究以及数据分析与评估后,实际运输过程中某些情况下的温度偏移有可能被接受。表2是PDA指出的基于稳定性特性确定温度偏移对药品质量影响的一个示例<sup>[7]</sup>。

表2 基于稳定性特性确定温度偏移对药品质量影响的示例

Tab 2 Examples of the effect of temperature excursions on drug quality based on drug stability

储存条件	环境温度	药品可使用时间
冷藏 (2~8℃)	<-20℃	不使用
	-20~2℃	2天
	2~8℃	至有效期
	8~25℃	6天
	25~40℃	2天
	>40℃	不使用

根据以上的实例分析,基于稳定性分析,药品超过储存条件特点规定范围和时间后,仍可被视为接受。

3.3.2 冷链运输过程的考虑。为了确定冷链系统验证中的环境温度条件,通常有必要对药品的冷链运输过程进行详细考虑,以便设计出验证时的温度曲线,进行实验室条件下的药品包装和冷链体系挑战测试。环境条件的设计应基于真实运输温度的预期值,可以通过实际测试得到,也可以通过回顾历史环境数据、公开发布的标准或其他方法得到。需要注意的是,为了挑战冷链系统的有效性,验证采用的温度曲线应尽可能

考虑运输过程中可预见的极端环境。通常验证温度条件的选择应考虑的因素包括:出发地、目的地以及完整路线的实际温度情况;季节性温度变化(冬季、夏季);运送路线及方式(连夜航班、地面运输、国际运输等);沿途所有停留的地点、持续时间及温度;沿途所有停留点的产品处理过程等。

#### 3.4 冷链开发

根据国际通用的验证理念,冷链开发通常包括三个阶段:设计确认(Design qualification)、运行确认(Installation qualification)及性能确认(Performance qualification)。

3.4.1 设计确认。设计确认应在运行确认和性能确认之前完成,其目的是确保冷链包装及冷链系统的功能达到预期的要求。设计确认的过程参数通常包括:冷链运输持续时间;定义的外界环境条件;制冷剂(冰排等)或空调系统的位置;温度监控设备的位置;产品运送的属性配置;最大、最小热质量/热装载等。设计确认的方案内容应包括:温度分布、空气/产品相互关系、持续时间、质量标准的开发等,得到产品温度与对应时间以及环境温度与对应时间的数据,以此证明系统有效。

3.4.2 运行确认。运行确认通常采用设计的环境温度条件及冷链系统,在实验室温控环境下进行,也可以在实际外界环境运输中进行。测试应反映真实的运输装载条件和参数设置。运行确认阶段可以使用药品,也可以选择其他有代表性的物料,但前提是需要经过评估并在方案中予以说明。校验后的温度记录卡应摆放在与产品或物料有足够接触面积的位置,以收集有代表性的温度数据。运行确认通常包括:使用设计的环境温度条件、超过预期运送过程的持续时间、最小和最大运送装载配置、确定的包装配置、校验的温度记录仪等。运行确认的测试次数应能够保证得到可靠的结果,以便后续性能确认测试识别并确定温度监控位置。

3.4.3 性能确认。性能确认测试包括连续的、重复的实际冷链运输测试,以此来证明冷链系统的有效性和重现性。性能确认测试应根据批准的标准操作规程执行并且包括:实际外界温度变化,如运输中通常的季节变化;有代表性的运送装载配置;确定的包装配置;校验的温度监控仪等。通常应进行足够多的测试来保证性能确认结果的可靠。性能确认通过后,该冷链系统即可被正式批准并投入使用。需要说明的是,经过批准的冷链系统仅包括验证涉及到的产品包装形式,并且其装载量也必须介于验证的最小和最大装载量之间。一旦某一运输过程超出了验证设定的环境温度条件,则需要重新考虑设计验证方案,必要时开发新的冷链系统。

#### 3.5 冷链执行

冷链系统被批准使用前,企业应确保对冷链体系的参与人员和涉及人员进行了必要的培训。药品的冷链运输应在企业既定的质量体系监管下执行,并采用适当的冷链温度监控系统以随时监控并周期性回顾冷链系统的有效性,必要时考

虑调整或重新开发冷链系统并进行验证。所有冷链体系的参与方,包括生产商、物流商以及经销商等,都应共同参与冷链系统验证以及冷链系统的建立与维护,以确保药品的冷链系统稳定可靠。

#### 4 结语

药品的冷链系统验证是一个覆盖产品包装设计和评估冷链运输有效性的过程,其建立和实施是一个相对复杂的系统工程。药品生产商应该是冷链系统验证的第一责任人,同时冷链物流企业、药品经营企业、医疗机构、零售药店及药品监管部门也应充分重视并参与其中。借鉴国外先进的冷链系统验证以及冷链管理理念,不仅有利于提高我国冷链体系的建立和管理水平,而且能够为药品质量和人民群众用药安全提供切实保障。

#### 参考文献

- [1] 卫生部.关于印发2010年扩大国家免疫规划等4个项目管理方案的通知[EB/OL].(2010-07-23)[2011-08-01].<http://www.gov.cn/zw/gk/2010-07/23/content-1662012.htm>.
- [2] 易静薇,张春颖,王栋,等.我国冷藏药品冷链物流的现状 & 问题研究[J].物流科技,2009(8):96.
- [3] 王亚莉,季恺绮.药品流通环节冷链物流管理的现状分析及对策研究[J].中国医药指南,2002,10(8):284.
- [4] 陈怀冰.冷藏药品冷链各环节温度监控技术的应用与存在问题探讨[J].海峡药学,2010,22(11):299.
- [5] 国家卫生和计划生育委员会.《药品经营质量管理规范》(卫生部令第90号)[EB/OL].(2013-01-22)[2013-06-01].<http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/78464.html>.
- [6] 洪慧敏,王晓勇,顾一炯.浅谈冷链设备的验证[J].上海医药,2010,31(11):510.
- [7] Parenteral Drug Association. Guidance for temperature-controlled medicinal products: maintaining the quality of temperature-sensitive medicinal products through the transportation environment[J]. *PDA J Pharm Sci Technol*, 2007, 61(2 Suppl TR39):2.
- [8] International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. *ICH harmonised tripartite guidance: stability testing of new drug substances and products Q1A (R2)* [EB/OL].(2003-02-06)[2013-06-01].[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q1A\\_R2/Step4/Q1A\\_R2\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1A_R2/Step4/Q1A_R2_Guideline.pdf).

(收稿日期:2013-06-21 修回日期:2013-08-26)

《中国药房》杂志——《中国科学引文数据库》(CSCD)来源期刊,欢迎投稿、订阅