

Szabályozott raktárterületek minősítése

Bevezetés

2013 szeptember 11.-én lépett életbe a felülvizsgált GDP (Good Distribution Practice), amely az előző kiadásnál részletesebben, bővebben és szigorúbban szabályozza a gyógyászati termékek raktározásának körülményeit. Az új szabályozás feladatokat ró a nagykereskedelemmel, raktározással, és szállítással foglalkozó vállalkozások számára. A cikk tájékoztatást kíván adni a hőmérséklet és páratartalom eloszlás mérés, a mérési adatok feldolgozása, a hideg és melegpontok meghatározása, valamint a számítógépes rendszerrel megvalósított monitoring és riasztó rendszerek alkalmazásának aktuális jó mérnöki gyakorlatáról. A cikk alapja az ISPE (International Society of Pharmaceutical Engineering) Good Practice Guide sorozat Cold Chain Management (ISPE 2011) kiadványa, és a témakörhöz kapcsolódó tanfolyama.

Tervezés

A kiváló minőség biztosítása a raktárterületek tervezésekor kezdődik (Quality by Design). A tervezés alapja a pontosan megfogalmazott Felhasználói Követelmények Specifikációja (URS), amelynek tartalmaznia kell a szükséges raktárterület méretén, a hőmérséklet és páratartalom határok meghatározásán túl az elvárt szabályozási pontosságot, a környezeti hőmérsékleti határokat, a megbízható üzemeltetést és karbantarthatóságot, ill. szervizelhetőséget biztosító redundancia mértékét, valamint az elvárt működést váratlan események (energia kimaradás, extrém külső hőmérséklet, váratlan meghibásodás, stb.) esetén.

A tervezési fázis része a minősítés tervezése is. Amennyiben a raktárterület kivitelezését validált projekt végrehajtás keretei között végezzük, a minősítési dokumentumok előállítását a tesztelés során szinte automatikusan megtörténik. A Validálási Terv tartalmazza a projekt végrehajtás egyes lépéseit, a végrehajtásért felelős résztvevők feladatát, felelősségét, az elkészítendő dokumentumok listáját, a minősítés módját, és elfogadási kritériumait. A cikk részletesen ez utóbbi témakört, a minősítés aktuális helyes gyakorlatát ismerteti.

Kockázatelemzés

A 2013-ban életbe léptetett GDP kiemelt figyelmet fordít a kockázatelemzés alapú megközelítésre. Ennek megfelelően a minősítési dokumentáció fontos részévé vált a kockázatelemzés elkészítése. A kockázatok azonosításához számos nyilvánosan hozzáférhető publikáció segíthet, azonban minden esetben vannak egyedi kockázati tényezők is. Néhány általánosan alkalmazott kockázati szempont:

- Terület mérete: relatív nagy tárolóterületek, vagy szabálytalan építészeti kialakítások jelentősen nagyobb hőmérséklet eltéréseket eredményezhetnek, mint kisebb, vagy szabályos (négyzet, ill. téglalap alaprajzú) területek.
- A terület magassága: magasraktárak esetén a talaj közeli hideg, és a mennyezet közeli meleg levegő hőmérsékletkülönbsége

- A befúvási és elszívási pontok, valamint a ventilátorok elhelyezkedése.
- A légtechnikai rendszertől független hűtő- és fűtő berendezések, amelyek környezetükben jelentősen megváltoztathatják a hőmérsékletértékeket.
- A polcok, rakodófelületek elhelyezkedése, amely a szabad levegőáramlást akadályozhatják.
- Ajtók, ablakok, szabad térrel határos nagy felületű falak elhelyezkedése.
- Szezonális környezeti hőmérséklet változások (téli (-15, -13, -11 °C (MSZ 04-140-3)) minimum és -nyári (+30 °C (MSZ 04-140-2)) maximum hőmérsékletek)
- stb.

A hőmérséklet és páratartalom eloszlás mérés tervezése

A kockázati tényezők birtokában történhet a hőmérséklet és páratartalom eloszlás mérés módjának meghatározása. A mérés megkezdése előtt az alábbi kérdésekre kell választ találniuk a mérést végzőknek:

- Szükséges-e páratartalom mérés, vagy elég hőmérséklet eloszlás mérés önmagában?
- Milyen mintavételi gyakoriság szükséges a mérés során? (A tipikus értékek 5-15 perc között vannak)
- Hány darab érzékelőre lesz szükség, és azokat hogyan kell elhelyezni?
- Milyen hosszan tartson a mérés?
- A méréshez használt adatgyűjtők pontosságának meghatározása.
- Milyen elfogadható eltérések megengedettek?
- Hogyan dolgozzuk fel, és dokumentáljuk a mérési eredményeket?

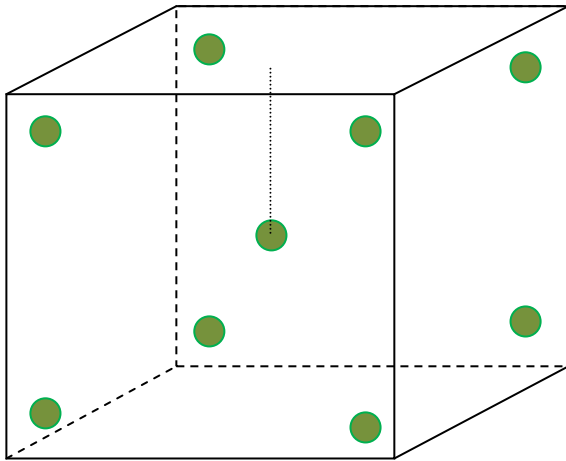
A továbbiakban a fenti kérdésekre keressük a választ.

Az érzékelők elhelyezése

A páratartalom eloszlás mérés szükségességét a tárolt anyag érzékenysége határozza meg. Az érzékelők elhelyezését az aktuális jó mérnöki gyakorlat szabályos mértani alapterületű (négyzet, téglalap) helységek esetén az alábbiak szerint határozza meg:

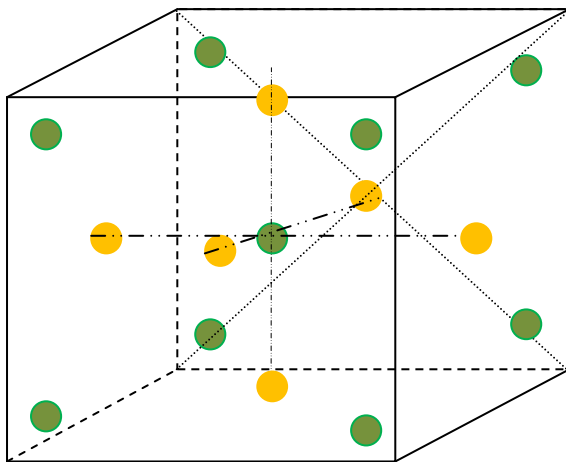
1. 2m^3 vagy annál kisebb helységek esetén: 9+1 érzékelő
nyolc érzékelő a nyolc sarok közelében, egy a tér közepén
2. 20m^3 vagy annál kisebb helységek esetén: 15+1 érzékelő
nyolc érzékelő a nyolc sarok közelében, hat érzékelő az oldalfalak közepén, egy a tér közepén
3. 20m^3 -nél nagyobb helységek esetén: csak a tárolásra használt területeken (polcokon) három magassági ponton, legfeljebb 5m távolságban.

A fenti ajánlás nem kötelező érvényű, az érzékelők elhelyezése ettől eltérhet, amennyiben a kockázatelemzés során azt állapítottuk meg, hogy az ajtó közeli helyek, vagy a befúvás/elszívás közeli helyek kritikusak, ill. ha nem használjuk a rendelkezésre álló teljes területet tárolásra.



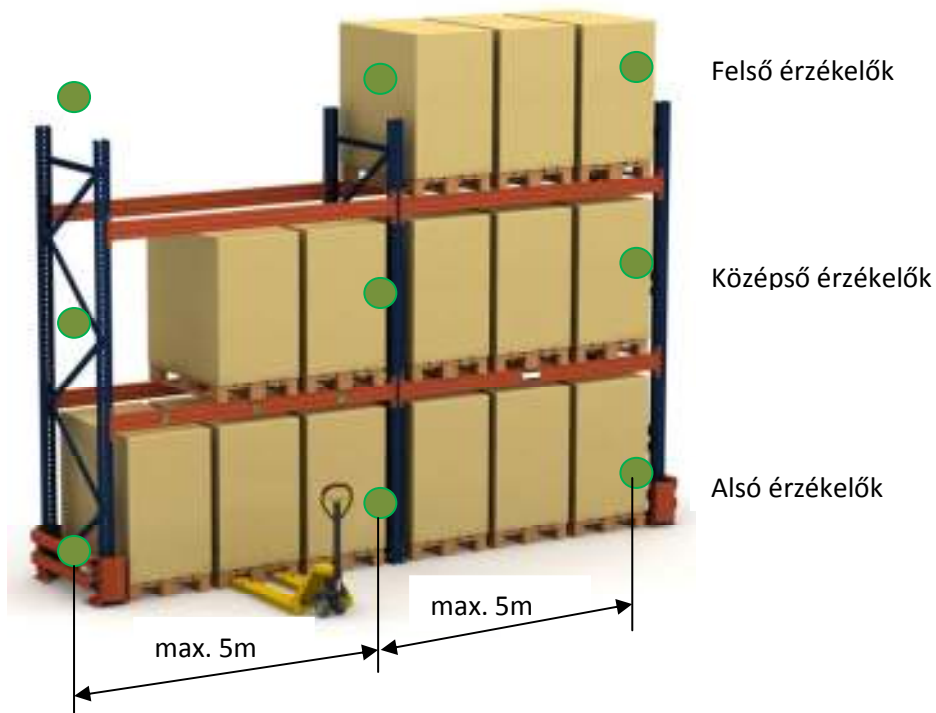
+1: környezeti hőmérséklet

1.sz. ábra: 9+1 érzékelő elrendezés $2m^3$ vagy annál kisebb helységek esetén



+1: környezeti hőmérséklet

2.sz. ábra: 15+1 érzékelő elrendezés $20m^3$ vagy annál kisebb helységek esetén



3.sz. ábra: Érzékelők elrendezése 20m^3 -nél nagyobb helységek esetén

A mérés folyamata

A hőmérséklet és páratartalom eloszlás mérést célszerű a működés minősítés részeként üres, de már üzemképes, polcokkal berendezett raktárterületen végezni, 48-72 órás időtartamban. A mérés befejezése előtt fontos információ szerezhető a terület hőtechnikai viselkedéséről, ha nyitva hagyott ajtó esetén kimérjük hogy mennyi idő alatt éri el a kritikus hőmérsékletet a terület, ill. célszerű a mérést elektromos hálózatkimaradás szimulálásával befejezni, és így (különösen hűtött területek esetén) a felmelegedési vagy lehűlési időadatok is rendelkezésre állnak.

A mérési adatok feldolgozása

A rendelkezésre álló – általában elektronikus formában – mérési adatok feldolgozása érzékelőnként kétféle módon történhet:

1. Egyszerű számtani átlagszámítással. A számítás eredményeként a leghidegebb és a legmelegebb pontok meghatározhatók. A módszer előnye hogy nagyon egyszerű, hátránya azonban, hogy nem veszi figyelembe hogy a tárolt anyag gyógyszer, azaz vegyület, amelynek időbeli változása a hőmérséklettel nem egyenes arányban változik.

2. MKT (Mean Kinetic Temperature) számítással. A számítás eredménye ebben az esetben is a leghidegebb és a legmelegebb pontok meghatározása, a számítási módszer az egyszerű átlagszámításnál sokkal pontosabb, mert a vegyület „öregedésével” arányos hőmérséklet érték a végeredmény, azaz a számítás azt az állandó hőmérséklet értéket adja meg amelyen a gyógyszert a mérés ideje alatt tároltuk volna.

A leghidegebb és legmelegebb pontjainak meghatározása MKT számítással az alábbi képlet alkalmazásával történik:

$$T_K = \frac{\frac{\Delta H}{R}}{-\ln \left(\frac{e^{\left(\frac{-\Delta H}{RT_1}\right)} + e^{\left(\frac{-\Delta H}{RT_2}\right)} + \dots + e^{\left(\frac{-\Delta H}{RT_n}\right)}}{n} \right)}$$

ahol:

T_K	a közepes kinetikus hőmérséklet Kelvin fokban
ΔH	aktiválási energia (tipikus értéke 60–100 kJ/mol)
R	egyetemes gázállandó (8,3144621 J/(mol·K))
$T_1...T_n$	aktuális mért hőmérsékletértékek Kelvin fokban
n	mintavételek száma

A fenti képlet Excel táblázatkezelő bővítményként hozzáférhető, így – bár a képlet jelentősen bonyolultabb mint az egyszerű matematikai átlag – elektronikus adatként könnyen kiszámítható.

Akár az első, akár a második módszert alkalmazzuk, mindkét esetben az a cél, hogy meghatározzuk a helyiség leghidegebb és legmelegebb pontját, és így a monitorozó/riasztó rendszer érzékelőinek felszerelési helyét.

Számítógépes rendszerek

Napjaink légtechnikai rendszereinek vezérlését számítógép végzi. Az – ettől a rendszertől függetlenül kialakított – monitorozó és riasztó rendszerek szintén számítógép alapúak. A számítógépes rendszerekre az Eudrex Volume 4 Annex 11 előírásai érvényesek, amelyek főbb követelményei a teljesség igénye nélkül:

1. A rendszert fejlesztő, üzemeltető és kezelő személyzetnek rendelkeznie kell a munkája magas szintű elvégzéséhez szükséges képesítéssel.
2. Írásos megállapodásnak kell lenni az üzemeltető és a felhasználó között, amely tartalmazza a felek felelősségét.
3. A rendszer fejlesztőjét auditálni kell, és az audit jelentésnek rendelkezésre kell állnia
4. A rendszernek szerepelnie kell a felhasználó számítógépes rendszereit felsoroló listájában.
5. A számítógépes rendszer felhasználói szoftvert GAMP5 szerinti szoftver kategóriák valamelyikébe kell sorolni.
6. Kritikus adatok bevitele csak ellenőrzött körülmények között történhet. Automatikus ellenőrzés biztosítsa az operátor, vagy másik számítógép által bevitt adatok formai helyességét, hihetőségét.
7. A tárolt adatok hozzáférhetőségét, pontosságát, visszaolvashatóságát rendszeresen ellenőrizni kell. A tárolt adatok biztonságát fizikai és logikai védelemmel kell biztosítani.
8. A tárolt adatokat rendszeresen menteni kell. A mentett adatok visszaállíthatóságát a validálás során ellenőrizni kell.

9. Minden GxP kritikus adat megváltoztatását nem módosítható vagy törölhető eseménynaplóban rögzíteni kell. (Rendszer által készített audit trail)
10. A rendszer végzett bármilyen módosítás változáskövetési eljárás (Chance Control) szabályai szerint kell történjen.
11. A rendszer validált állapotának ellenőrzését periodikus felülvizsgálat keretében el kell végezni.
12. Fizikai és/vagy logikai biztonsági megoldásokkal biztosítani kell, hogy csak jogosult felhasználók használhassák a rendszert. A hozzáférési jogosultságok változtatását rögzíteni és visszakereshetővé kell tenni.
13. A nem megfelelő működést, kezelést ki kell vizsgálni, és megelőző intézkedést kell bevezetni.
14. A rendszernek alkalmasnak kell lennie elektronikus aláírás kezelése esetén arra, hogy elválaszthatatlanul részévé váljon az aláírás az aláírt rekordnak, és tartalmazza az aláírás dátumát, időpontját.
15. Amennyiben a rendszer bizonylatok tárolására vagy batch felszabadítására szolgál, az erre meghatalmazott személy azonosíthatóságát és kizárólagos hozzáférését biztosítani kell. A fenti eljárás történhet elektronikus aláírással.
16. A rendszer üzemképtelensége esetére üzletvitel folytonossági tervet kell készíteni.
17. A felhasználói programról biztonsági mentést kell készíteni. A biztonsági mentés visszaállíthatóságát és újratelepíthetőségét a validálás során ellenőrizni kell.

A raktárterület minősítése során a fenti pontokban felsorolt előírások teljesülését mind a légtechnikai rendszert irányító számítógép esetében, mind a monitorozó/riasztó rendszer számítógépe esetében ellenőrizni, és az ellenőrzés eredményét dokumentálni kell. Ennek módja azonban a számítógépes rendszerek minősítésének témakörébe tartozik.

Összefoglalás

A hatóságilag szabályozott raktárterületek minősítése a fentiek alapján három lépésben foglalható össze:

1. Légtechnikai rendszer minősítése beleértve a hőmérséklet és páratartalom eloszlás mérését és a leghidegebb/legmelegebb pontok meghatározását
2. A légtechnikai rendszert irányító számítógépes rendszer minősítése
3. A monitorozó/riasztó rendszer mint számítógépes rendszer minősítése.

A hivatkozott hatósági előírások megjelentek a magyar jogszabályokban is, A GDP az 53/2004. (VI.2.) EszCsM többször módosított rendelet a gyógyszerekkel folytatott nagykereskedelmi és párhuzamos import tevékenységről mellékleteként, az Eudralex Volume 4 pedig a 44/2005 (X.19.) EÜM többször módosított rendelet mellékleteként.