

**Середня кінетична температура  
як інтегральний чинник впливу  
на умови зберігання і терміни  
придатності лікарських засобів.  
Перспективи введення до ДФУ**

***Ю.В.Підпружников, д.ф.н, проф.,  
Д.А.Леонтьєв, д.ф.н., с.н.с.  
О.І.Гризодуб, д.х.н., проф***

# Питання, що розглядаються

- Короткочасні відхилення температури поза допустимі межі
- Оцінка регуляторами порушень, пов'язаних із температурними відхиленнями
- Середня кінетична температура
- Фармакопейні підходи, що ґрунтуються на середній кінетичній температурі
- Перспективи впровадження в ДФУ

# Визначення

- ✓ Температурне відхилення (Temperature excursion, TE) – випадок відхилення, під час якого лікарський засіб (ЛЗ) піддається впливу температури за межами діапазону(ів), передбачених для зберігання та/або транспортування
- ✓ Середня кінетична температура (МКТ) - це єдина обчислена температура, при якій загальна кількість розкладання ЛЗ за певний період дорівнює сумі окремих розкладань, які відбувалися б при різних температурах. Вона забезпечує такий же тепловий вплив на АФІ або ГЛЗ, як і вплив в діапазоні більш високих або нижчих температур протягом такого ж періоду часу.

# Актуальність проблеми.

**Проблема короточасних температурних відхилень та їх впливу на якість ЛЗ актуальна для:**

- ✓ Виробників ЛЗ;
- ✓ Дистрибуторів;
- ✓ Аптечної мережі;
- ✓ Лікувально-профілактичних закладів

Вимоги до зберігання ЛЗ, встановлені в реєстраційному досьє та зазначені в маркуванні ЛЗ, мають дотримуватися під час наступних етапів обігу ЛЗ: виробництва, зберігання, транспортування, дистрибуції, медичного застосування тощо.

# Приклади оцінки регуляторами порушень встановлених для ЛЗ температурних меж (1)

- У приміщенні вторинної упаковки №... на момент інспекції було зафіксовано температуру 29,5°C, яка перевищує верхню регламентовану межу для ЛЗ, що пакувався (не вище 25°C).
- У прохідному коридорі третього поверху на момент інспекції зберігалася частина серії готової продукції. Температура повітря в коридорі не контролюється приладом та під час інспекції значно перевищувала межу 25°C.

# Приклади оцінки регуляторами порушень встановлених для ЛЗ температурних меж (2)

- У складі сировини встановлені температурні межі «не вище  $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ », тобто допускається зберігання сировини за звичайної температури до  $+27^{\circ}\text{C}$ , що суперечить вимогам до умов зберігання сировини відповідно до нормативної документації «не вище  $25^{\circ}\text{C}$ ».
- У ході аудиту на одному з температурних датчиків у приміщенні складу було зареєстровано температуру  $+26,5^{\circ}\text{C}$ , але ніяких відхилень при цьому персонал не фіксував. Те ж зауваження стосується температурних умов зберігання сировини на окремих складах кожного виробничого корпусу та готової продукції на основному складі, а також температури в приміщеннях виробництва та пакування продукції.

# Приклади оцінки регуляторами порушень встановлених для ЛЗ температурних меж (3)

- Компанія використовувала не контрольоване за температурою транспортування для доставки ЛЗ без оцінки ризиків впливу зовнішнього середовища
- Оцінка ризику, що визначає необхідність контролю температури для власних транспортних засобів компанії, не була деталізована та містила помилкові вихідні дані щодо кліматичних умов місцевості, де знаходиться компанія.

# Середня кінетична температура (МКТ)

Чим більша величина температурного відхилення, тим більша різниця між обчисленими середньою температурою та МКТ.

При мінімальній температурі зберігання  $29^{\circ}\text{C}$  і максимальній -  $31^{\circ}\text{C}$ , обчислена середня температура буде  $30^{\circ}\text{C}$ , а МКТ -  $30,04^{\circ}\text{C}$ .

Аналогічно при мінімальній температурі зберігання  $20^{\circ}\text{C}$  і максимальній  $40^{\circ}\text{C}$  розрахункове середнє значення буде  $30^{\circ}\text{C}$ , а МКТ становитиме  $33,27^{\circ}$ .

Температурний режим зберігання	МКТ
36 місяців при $25^{\circ}\text{C}$	$25,00^{\circ}\text{C}$
35 місяців при $25^{\circ}\text{C}$ та 1 місяць при $40^{\circ}\text{C}$	$25,93^{\circ}\text{C}$
34 місяців при $25^{\circ}\text{C}$ та 2 місяці при $40^{\circ}\text{C}$	$26,77^{\circ}\text{C}$
35 місяців при $25^{\circ}\text{C}$ та 1 місяць при $50^{\circ}\text{C}$	$27,60^{\circ}\text{C}$



# Середня кінетична температура (МКТ)

## Формула розрахунку МКТ

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

де  $\Delta H$  — енергія активації, для більшості ЛЗ вона знаходиться в діапазоні 42–125 кДж/моль (середнє 83.14);

$R$  — універсальна газова константа, 8.31 Дж/(моль·К);

# Середня кінетична температура (МКТ)

- МКТ не є середнім арифметичним, а включає експоненційні та логарифмічні співвідношення;
- МКТ є інтегрованою функцією часу/ температури, яка пов'язана з розкладанням ЛЗ;
- МКТ характеризується тим, що більш високі температури мають більшу вагу, ніж при розрахунку середніх значень температури.
- Непропорційна вага більш високих температур відповідно до МКТ враховує підвищення швидкості термічного розкладу матеріалів при цих більш високих температурах. Таким чином МКТ компенсує цей нелінійний ефект температури.

# Середня кінетична температура (МКТ)

- Для того, щоб МКТ була репрезентативною, слід використовувати відповідну кількість точок виміру температури/часу.
- МКТ може застосовуватися в ситуації, коли температурний контроль в зоні зберігання досить частий, але коли трапляється періодичне відхилення від норми завдяки сезонним коливанням

# Підхід USP <1079> Good Storage and Distribution Practices for Drug Products

- ЛЗ у ланцюгу поставок можуть зберігатися при температурах, що виходять за температурні межі, зазначені у маркуванні (ці межі визначають під час проведення відповідних досліджень стабільності);
- Кожне відхилення від нормативних температурних меж слід оцінювати, щоб визначити їх кінцевий вплив на якість ЛЗ;
- Один з науково обгрунтованих методів оцінки впливу на ЛЗ, що зберігається поза встановлених нормативних температурних меж, є розрахунок МКТ.

# Підхід USP <1079> Good Storage and Distribution Practices for Drug Products

- МКТ слід використовувати також для оцінки короткочасних температурних відхилень в процесі транспортування ЛЗ;
- Необхідне підтвердження того, що характеристика розкладання ЛЗ слідує кінетиці першого порядку у всьому діапазоні досліджуваних температур;
- Підхід на базі оцінки МКТ не призначений для використання як засіб для обґрунтування температури для тривалих температурних відхилень
- Досить часте вимірювання температури (наприклад, кожні 15 хвилин)

# Застосування підходу на базі МКТ в USP <659> Packaging and Storage Requirements

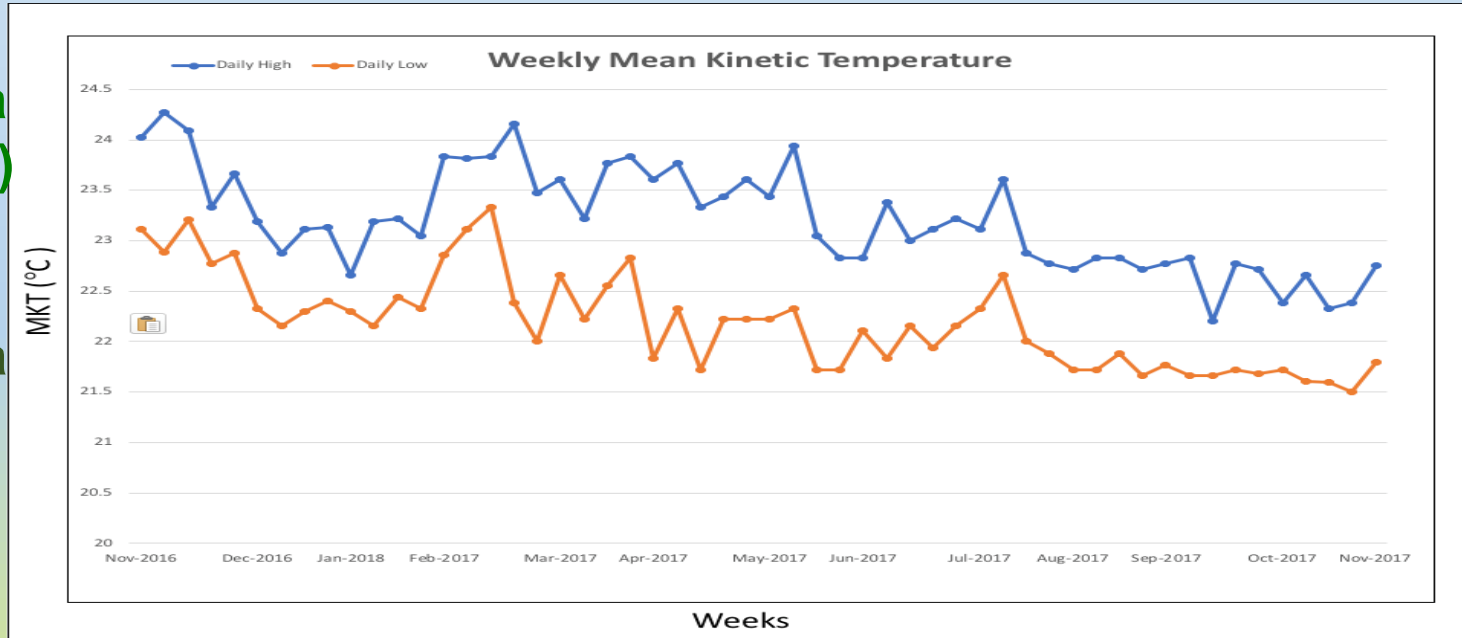
Для ЛЗ, що мають зберігатися при температурі від 20°C до 25°C, допустимими є наступні відхилення:

- Допустимими є відхилення температури від 15°C до 30°C, які спостерігаються в аптеках, лікарнях і складах, а також під час транспортування. Середня кінетична температура не має перевищувати 25°C.
- За умови, що МКТ не перевищує 25°C, допустимими є відхилення до 40°C, якщо їх тривалість не перевищує 24 години.
- Відхилення вище 40°C дозволяються лише в тому випадку, якщо на таке вказує виробник.

# Приклади застосування підходу на базі МКТ

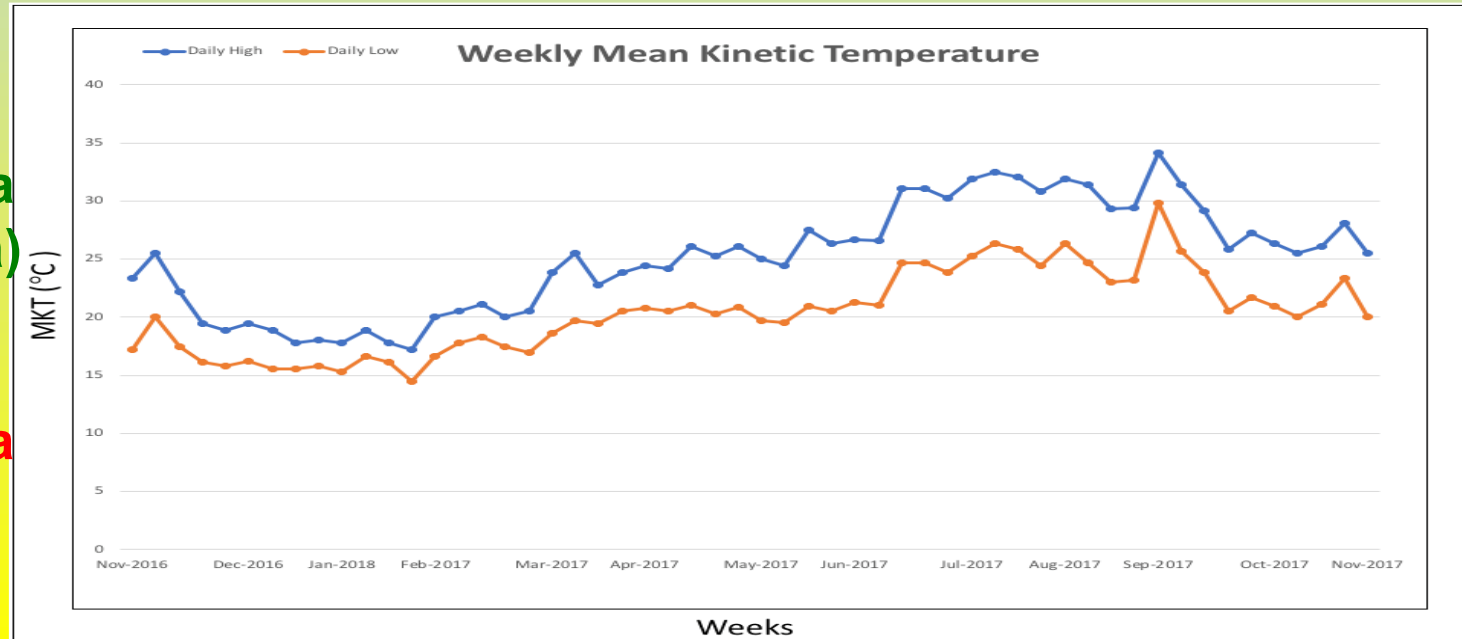
Розрахована за рік (52-тижнева)  
МКТ = 22.75°C;

Розрахована за 30 днів  
МКТ = 23.14°C



Розрахована за рік (52-тижнева)  
МКТ = 23.98°C;

Розрахована за 30 днів  
МКТ = 28.98°C



# Розвиток підходу на базі МКТ <1079.2>

## Mean Kinetic Temperature in the Evaluation of Temperature Excursions During Storage and Transportation of Drug Products. USP-NF

Використання МКТ для оцінки температурних відхилень при зберіганні при кімнатній температурі (20-25<sup>0</sup>С) - CRT та в холодному місці (від +2<sup>0</sup>С до +8<sup>0</sup>С) - CCT.

	Діапазон температур зберігання	Діапазон допустимих відхилень температури зберігання	Максимальна допустима температура	Тривалість відхилення температури (не більше)	Середня кінетична температура (не більше)	Періодичність оцінки
CRT	20°–25°С	15°–30°С	40°С	24 години	25°С	30 днів
CCT	2°–8°С	8°–15°С	15°С	24 години	8°С	24 години



# Перспективи впровадження в ДФУ



*Дякую  
за  
увагу!*



***З повагою,  
за дорученням співавторів  
Ю.Підпружников  
gtrpnsr@gmail.com***