

# Mapowanie rozkładu temperatury w przestrzeniach magazynowych – praktyczne podejście

Michał Kucharczyk, Bartłomiej Slusarski

LSMW Sp. z o.o. Total Life Science Solutions Oddział w Polsce, Gdańsk

Adres do korespondencji: Bartłomiej Slusarski, LSMW Sp. z o.o. Total Life Science Solutions Oddział w Polsce, ul. Sadowa 8, 80-771 Gdańsk, tel. 058 7354300, e-mail: bartlomiej.slusarski@lsmw.pl

## Wstęp

Celem niniejszego opracowania jest przegląd krajowych i międzynarodowych wymagań i wytycznych w zakresie kwalifikacji/walidacji obszarów magazynowania produktów leczniczych, substancji wyjściowych, półproduktów, produktów medycznych podlegających badaniu oraz wyrobów medycznych (testów diagnostycznych), ze szczególnym uwzględnieniem praktycznego podejścia do zaplanowania, przeprowadzenia i podsumowania mapowania temperatury w pomieszczeniach magazynowych. Poza zakresem niniejszego opracowania pozostaje ogół zagadnień dotyczących walidacji temperatury produktów leczniczych w trakcie ich transportu (*cold supply chain*).

## Wymagania prawne i wytyczne

Wymagania w zakresie monitorowania temperatury w obszarach magazynowych, przy przechowywaniu i transporcie produktów i wyrobów leczniczych, są w chwili obecnej w dużym stopniu zharmonizowane i ujednolicone [1, 2] w oparciu o Dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu, odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi [3]. Dotyczy to również międzynarodowych wymagań obowiązujących w USA [4], jak i tych wydanych przez WHO [5].

Wymienione regulacje nakładają na podmioty będące uczestnikiem łańcucha wytwórczego i dystrybucyjnego wymagania wynikające z silnie ugruntowanych w przemyśle farmaceutycznym Dobrych Praktyk Wytwarzania (GMP). Wymagania dotyczące łańcucha dystrybucyjnego można skrótowo scharakteryzować hasłem Dobrych Praktyk Dystrybucji, definiowanych jako system zarządzania jakością, rozciągający się od wysyłki produktów leczniczych (substancji wyjściowych, wyrobów medycznych) z zakładu

## Temperature Distribution Mapping in Storage Areas – Practical Approach

Necessity to perform temperature distribution mapping in warehouse areas where medicinal products are stored results from regulatory requirements. In this article the practical approach was presented to perform such a measurements, collect data, their analysis and interpretation. The methodology shown enables efficient planning and performing of measurements with use of basic measuring equipment. The way of interpretation and data analysis does not require to use special software. It was proposed to use an electronic spreadsheet. As a result data collected, e.g. number and location of sensors may be used to define assumptions for environment parameters monitoring system planning in warehouse.

**Keywords:** temperature mapping, medicinal product, storage, environmental conditions, methodology.

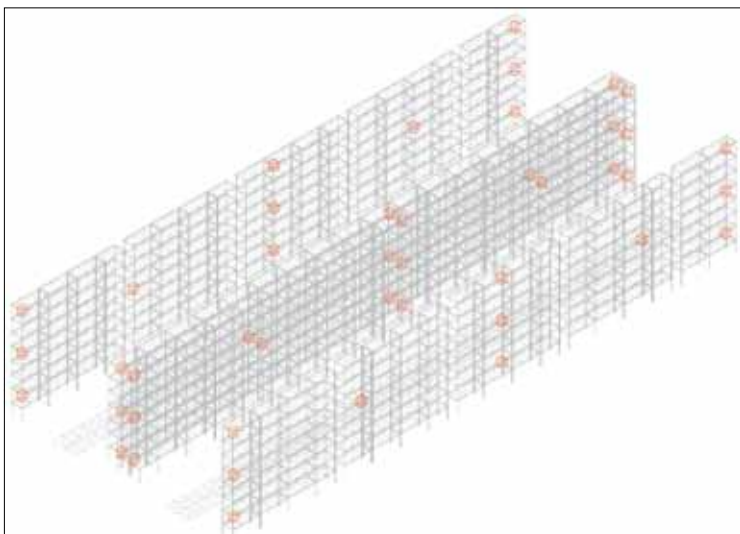
© Farm Pol, 2009, 65(10): 707-712

produkcyjnego do hurtowni, apteki czy jakichkolwiek innych podmiotów zajmujących się profesjonalnie i legalnie handlem lekami.

W odniesieniu do obiektów i towarzyszącej infrastruktury technicznej przy przechowywaniu preparatów leczniczych ustawodawca nakłada obowiązek zapewnienia i monitorowania krytycznych warunków środowiskowych (światło, wilgotność oraz temperatura), mających wpływ na jakość przechowywanych i transportowanych produktów, zgodnie z ich charakterystyką wynikającą z dokumentacji rejestracyjnej [1].

Preparaty wymagające określonych parametrów temperatury przechowywania muszą być przechowywane w dedykowanych obszarach o warunkach dopasowanych do przedziałów temperatury zapewniających optymalne warunki do utrzymania ich charakterystyki jakościowej [1].

Zależnie od wymienionych restrykcji należy stosować odpowiednie środki zapewniające



**Rycina 1.** Przykładowe rozmieszczenie czujników temperatury i wilgotności w magazynie

i monitorujące temperaturę w pomieszczeniach składowania.

### **Metodologia postępowania przy mapowaniu temperatury**

Mapowanie rozkładu wartości temperatury i wilgotności względnej nie jest czynnością jednorazową, ale trwającym procesem, który powinien uwzględniać zmiany pór roku (uwzględnienie warunków najgorszego przypadku), wszelkie zmiany instalacyjne w systemie wentylacji i klimatyzacji oraz inne zmiany mogące mieć wpływ na warunki przechowywania produktów leczniczych [6].

Zmiana lub modyfikacja istotnych elementów wyposażenia magazynu lub instalacji w magazynie powoduje konieczność przeprowadzenia mapowania rozkładu temperatury, co wynika to z definicji postępowania w ramach kwalifikacji. Takie postępowanie zapewnia, że działanie instalacji jest zgodne z założonymi kryteriami i udokumentowane [7] po wprowadzeniu do niej istotnych zmian technicznych, zanim zostanie ona dopuszczona do pracy.

Standardowe podejście do mapowania temperatury w przestrzeni magazynowej powinno być realizowane w następujących etapach:

- 1) plan pomiarów (jak długo, z jaką częstotliwością),
- 2) plan rozmieszczenia czujników,
- 3) zaprogramowanie czujników,
- 4) rozmieszczenie czujników,
- 5) uruchomienie akwizycji danych,
- 6) zatrzymanie akwizycji danych,
- 7) odczytanie danych,
- 8) zestawienie danych i interpretacja wyników,
- 9) przygotowanie raportu.

Pierwszym krokiem jest zaplanowanie pomiarów, na które składają się dwie czynności: zaplanowanie

rozmieszczenia czujników oraz zaplanowanie przebiegu pomiarów. Wyznaczone zostają punkty pomiarowe w przestrzeni magazynowej, w celu stworzenia mapy lokalizacji czujników, która posłuży do właściwego ich rozmieszczenia oraz do przypisania uzyskanych wyników do konkretnej lokalizacji. Otwarte przestrzenie, jako obiekty mapowania, stanowią duże wyzwanie, jeśli chodzi o utrzymanie temperatury czy wilgotności na stałym poziomie. Typując miejsca, w których zostaną umieszczone czujniki zbierające dane podczas procesu mapowania, w pierwszej kolejności należy uwzględnić lokalizacje obciążone ryzykiem istotnych fluktuacji temperatury, takie jak:

- obszary w okolicy sufitów i ścian zewnętrznych, które w zależności od temperatury na zewnątrz mogą być cieplejsze lub chłodniejsze od innych,
- obszary na różnych wysokościach w przestrzeni magazynowej, uwzględniając fakt, że cieplejsze powietrze unosi się,
- obszary w okolicy źródeł ciepła (grzejniki, nagrzewnice),
- miejsca, w których stoją regały, szafki, palety, uwzględniając fakt, że ich występowanie może zaburzać cyrkulację powietrza,
- obszary w okolicy nawiewników,
- obszary zlokalizowane w sąsiedztwie drzwi.

Uwzględniając powyższe obszary krytyczne, czujniki należy rozmieścić na obszarze całej przestrzeni magazynowej zgodnie z mapą lokalizacji czujników, najczęściej w regularnych odstępach. Typowym podejściem przy tworzeniu mapy lokalizacji czujników jest umieszczenie czujników na trzech poziomach: w okolicy podłogi, sufitu oraz w punktach pośrednich (**rycina 1**) [6].

Kolejnym ważnym krokiem w planowaniu procesu mapowania przestrzeni magazynowej jest wyznaczenie przedziału czasowego oraz częstotliwości zapisu danych. Minimalny czas rejestracji temperatur rekomendowany przez Farmakopeę USP to 3 doby [4]. Zalecane jest jednak przeprowadzenie pomiarów w okresie pełnego tygodnia (168 godzin), aby odzwierciedlić zdarzenia w trakcie 5 dni roboczych oraz weekendu. Takie pomiary należy wykonać w okresie letnim i w okresie zimowym w celu odzwierciedlenia skrajnych zewnętrznych warunków atmosferycznych. Częstotliwość zapisu danych powinna być adekwatna do czasu rejestracji oraz do możliwości technicznych czujnika (rejestratora). Zbyt duża ilość danych spowoduje, że ich analiza będzie złożona i czasochłonna, natomiast zbyt mało danych znacznie utrudni lub uniemożliwi rzeczową analizę obserwacji zmian warunków środowiska przestrzeni magazynowej. Należy liczyć się z koniecznością rejestracji temperatury co kilka lub kilkanaście minut, ze względu na aktualne możliwości dostępnego sprzętu pomiarowego. W związku z tym przy interpretacji wyników zostaną pominięte krótkotrwałe fluktuacje temperatury. Istotne będzie za to wychwycenie

długotrwałych tendencji w zmianach temperatury, np. zmiany temperatury w magazynie w zależności od pory dnia, cyklu pracy urządzeń, trybu pracy personelu, intensywności ruchu w magazynie itp. Rejestry (dziennik) pracy magazynu będzie pomocnym narzędziem do interpretacji uzyskanych wyników.

W kolejnym kroku postępowania należy rozmieścić czujniki zgodnie z opracowanym planem i rozpocząć pomiary. Na tym etapie szczególną uwagę należy zwrócić na oznaczenie każdego czujnika zgodnie z symbolem punktu pomiarowego, w którym ma on zostać umiejscowiony. Powiązaniem konkretnej lokalizacji z czujnikiem będzie przypisanie adresu lokalizacji miejsca paletowego do numeru seryjnego czujnika. Praktycznym aspektem mającym wpływ na powodzenie pomiarów jest trwałe przytwierdzenie czujników (rejestratorów) do palet na czas wykonania pomiarów. Zwykle czujniki przytwierdzone są do palet taśmą lub przy pomocy wkrętu. Operowanie paletą z tak przytwierdzonym czujnikiem nie powinno spowodować jego odłączenia. W celu zminimalizowania ryzyka pomyłek na tym etapie można zastosować następujące reguły postępowania:

- używając oprogramowania do rejestracji sygnałów z czujników należy każdy czujnik oznaczyć/nazwać, zgodnie z odpowiadającą mu lokalizacją na mapie rozmieszczenia czujników,
- oznaczyć każdy czujnik z zewnątrz, zgodnie z odpowiadającą mu lokalizacją na mapie rozmieszczenia czujników, można w tym celu zastosować naklejki lub taśmę.

Uruchomienie akwizycji danych zwykle rozpoczyna się automatycznie na podstawie zaprogramowania poszczególnych czujników. Jeśli rejestracja danych rozpoczęta zostaje jeszcze w trakcie sytuowania czujników w miejscach pomiarów, należy pominąć ten przedział czasowy w trakcie obróbki danych. Najbardziej wskazanym sposobem postępowania będzie ukończenie transportu i przygotowanie do rejestracji przed zaprogramowanym terminem rozpoczęcia rejestracji.

Po zakończeniu przedziału rejestracji danych czujniki wyłączą się automatycznie lub proces akwizycji danych będzie trwał do momentu zatrzymania zapisu danych za pośrednictwem oprogramowania. W takiej sytuacji należy zminimalizować czas od zebrania czujników z palet do rozpoczęcia przeniesienia danych do komputera w celu do dalszej obróbki.

Po zakończeniu pomiarów pozostaje transport palet do miejsca zebrania czujników, zdjęcie czujników, zapisanie i analiza uzyskanych z pomiarów danych.

### Opracowywanie danych

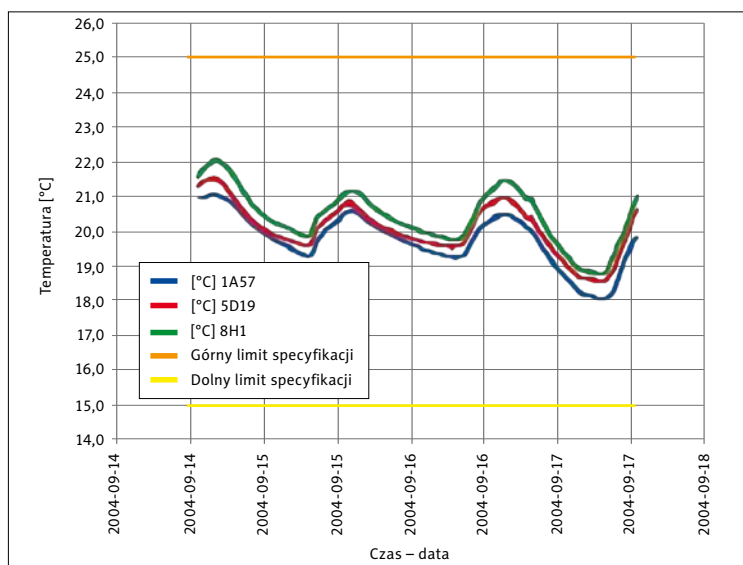
Odczyt danych z procesu mapowania rozkładu wartości temperatury wiąże się najczęściej z podłączeniem pojedynczego czujnika lub zestawu czujników do komputera przez odpowiedni interfejs. W obróbce

**Tabela 1.** Przykładowe dane z pomiarów mapowania temperatury i wilgotności przeniesione do arkusza kalkulacyjnego i poddane analizie statystycznej

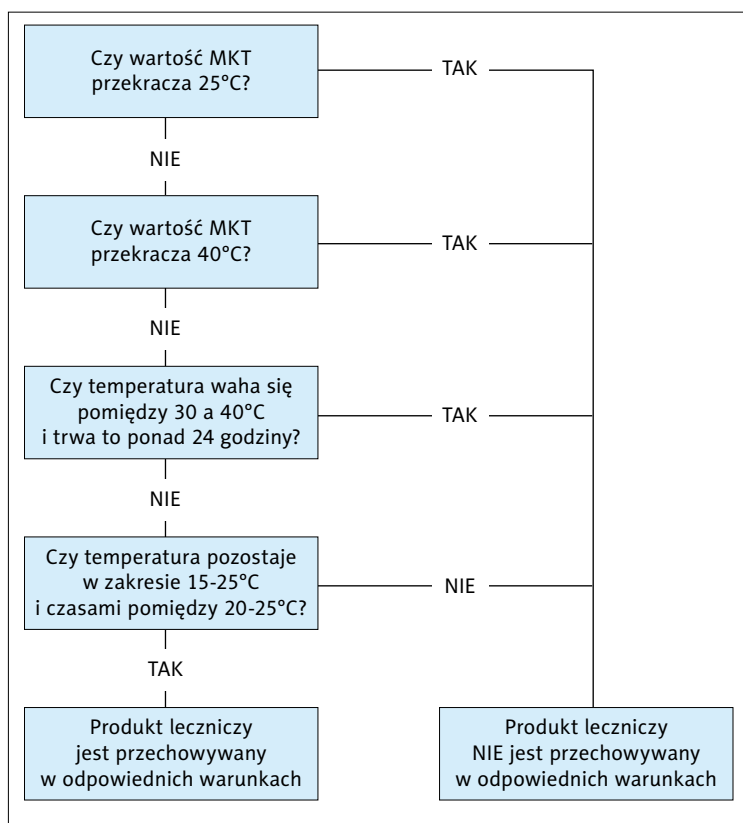
Lp	Data	Czas	Temperatura [°C]	wilgotność [%rH]
1	2006-05-09	13:27	25,3	23,1
2	2006-05-09	13:28	25,1	23,1
3	2006-05-09	13:28	25	23,2
4	2006-05-09	13:29	24,9	23,4
5	2006-05-09	13:29	24,7	23,2
6	2006-05-09	13:30	24,6	23,4
7	2006-05-09	13:30	24,4	23,2
8	2006-05-09	13:31	24,3	23,2
9	2006-05-09	13:31	24,1	23,2
10	2006-05-09	13:32	24	23,3
11	2006-05-09	13:32	23,9	23,5
12	2006-05-09	13:33	23,7	23,7
13	2006-05-09	13:33	23,6	23,7
14	2006-05-09	13:34	23,5	23,6
15	2006-05-09	13:34	23,4	23,9
16	2006-05-09	13:35	23,3	24
17	2006-05-09	13:35	23,2	24
18	2006-05-09	13:36	23,1	24
19	2006-05-09	13:36	23	24,3
20	2006-05-09	13:37	22,9	24
21	2006-05-09	13:37	22,9	24,1
22	2006-05-09	13:38	22,8	24,2
23	2006-05-09	13:38	22,7	24,3
24	2006-05-09	13:39	22,7	24,3
25	2006-05-09	13:39	22,6	24,2
26	2006-05-09	13:40	22,6	24,3
27	2006-05-09	13:40	22,5	24,4
28	2006-05-09	13:41	22,5	24,5
29	2006-05-09	13:41	22,4	24,5
30	2006-05-09	13:42	22,4	24,6
wartość średnia			23,5	23,8
odchylenie standardowe			0,9	0,5
niepewność wartości średniej Umj			1,0	4,0
xśr+Umj			24,6	27,8
xśr-Umj			22,5	19,8
niepewność wartości indywidualnych Uj			2,1	4,1
xśr+Uj			25,6	27,9
xśr-Umj			21,5	19,7
<b>wartość maksymalna</b>			<b>25,3</b>	<b>24,6</b>
<b>wartość minimalna</b>			<b>22,4</b>	<b>23,1</b>
<b>stabilność</b>			<b>2,9</b>	<b>1,5</b>

danych pomocny będzie arkusz kalkulacyjny, do którego importowane są uzyskane wyniki (**tabela 1**).

Niektórzy dostawcy czujników i rejestratorów dostarczają również wygodne oprogramowanie, które pozwoli na obróbkę statystyczną uzyskanych



Rycina 2. Przykładowe dane z pomiarów mapowania temperatury w postaci wykresu



Rycina 3. Schemat blokowy obrazujący sposób interpretacji uzyskanych wartości MKT

wyników, wydruk i zabezpieczenie przetworzonych danych do raportu.

Arkusz kalkulacyjny pozwala dokonać niezbędnych obliczeń statystycznych oraz zobrazować, przy pomocy wykresu, rozkład wartości temperatury w czasie (rycina 2).

Interpretację wyników należy rozpocząć od zidentyfikowania średnich temperatur w poszczególnych lokalizacjach.

W celu zobrazowania zmian temperatury składowania produktów leczniczych należy obliczyć średnią temperaturę kinetyczną, czyli MKT (*Mean Kinetic Temperature*). MKT jest odzwierciedleniem skumulowanego termicznego oddziaływania na produkt składowany w przestrzeni magazynowej. Wyznaczenie MKT pozwoli na uzyskanie obliczonej, stałej temperatury, która pozwala zaobserwować efekty fluktuacji temperatury w czasie.

USP-NF podaje, że dla produktów leczniczych, które powinny być składowane w warunkach temperaturowych 20–25°C obliczona wartość MKT nie powinna przekraczać 25°C, co oznacza fluktuację wartości temperatury w przedziale nie szerszym niż 15–30°C. W przypadku gdy obliczona wartość MKT mieści się w dozwolonym zakresie i chwilowo wzrasta do 40°C, jest akceptowalna pod warunkiem, że okres fluktuacji nie przekracza 24 godzin [8]. Sposób interpretacji opisanych powyżej warunków temperaturowych przedstawia rycina 3.

MKT może być wyznaczona ze wzoru:

$$TK[K] = \frac{-\Delta H/R}{\ln \left( \frac{\sum_{i=1}^n \exp \left( \frac{-\Delta H}{R \cdot T_n} \right)}{n} \right)}$$

Wzór 1. Średnia temperatura kinetyczna (MKT)

gdzie  $TK[K]$  to MKT,  $H$  jest energią aktywacji, która jest stała i wynosi 9982,68 kJ/mol,  $R$  to uniwersalna stała gazowa (0,0083144 kJ/molK),  $T$  to temperatura wyrażona w stopniach K, natomiast  $n$  oznacza liczbę równych okresów czasowych, w których były zbierane dane [9].

### Oszacowanie niepewności pomiaru

Następnym krokiem jest analiza parametrów pomiaru [10]:

- jednorodności,
- stabilności,
- błędów wartości zadanej.

### Jednorodność

W pierwszej kolejności należy wyznaczyć *średnią temperaturę na czujnik* poprzez obliczenie średniej arytmetycznej z  $n$  zapisów w trakcie gromadzenia danych:

$$X_{mj} = \frac{1}{\sum_{i=1}^n X_{ij}}$$

Wzór 2. Średnia temperatura na czujnik

gdzie  $n$  oznacza liczbę zapisów,  $X_{ij}$  wyraża temperaturę czujnika zmierzoną w trakcie  $i$  tego zapisu,  $j$  stanowi identyfikację danego czujnika.

Następnie należy obliczyć *temperaturę powietrza* mierzonego korzystając ze wzoru:

$$X_{pow} = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N X_{mj}$$

**Wzór 3.** Temperatura powietrza

gdzie  $N$  oznacza liczbę czujników oraz wyznaczyć *jednorodność otoczenia*  $GXE$  oraz *jednorodność maksymalną*  $GXM$ .

$$GX_E = \text{wart. max}(X_{mj} + U_{mj}) - \text{wart. min}(X_{mj} - U_{mj})$$

**Wzór 4.** Jednorodność otoczenia

Jednorodność otoczenia  $GXE$  stanowi różnicę między skrajnymi średnimi arytmetycznymi  $X_{mj}$  zwiększone o wartość maksymalną i pomniejszone o wartość minimalną niepewności  $U_{mj}$ , związaną z wartością średnią pomiarów czujników i wyznaczaną ze wzoru:

$$U_{mj} = k \sqrt{\frac{S_j^2}{n} + u_{cj}^2}$$

**Wzór 5.** Wartość minimalna niepewności

gdzie  $u_{cj}$  jest niepewnością złożoną zestawu pomiarowego związaną z czujnikiem  $j$ ,  $S_j$  jest to odchylenie standardowe  $n$  zapisów, obliczane z poniższego wzoru, a  $k$  to czynnik rozszerzenia równy 2.

$$S_j = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (X_{ij} - X_{mj})^2}$$

**Wzór 6.** Odchylenie standardowe

Jednorodność maksymalna  $GXM$  jest to różnica między skrajnymi średnimi arytmetycznymi  $X_{mj}$  zwiększona o wartość maksymalną i pomniejszona o wartość minimalną niepewności rozszerzonej  $U_j$ , wyznaczaną ze wzoru:

$$U_j = k \sqrt{S_j^2 + u_{cj}^2}$$

**Wzór 7.** Wartość minimalna niepewności rozszerzonej

$$GX_M = \text{wart. max}(X_{mj} + U_j) - \text{wart. min}(X_{mj} - U_j)$$

**Wzór 8.** Jednorodność maksymalna

Jednorodność parametru mierzonego jest zachowana w sytuacji, gdy jednorodność otoczenia  $GXE$  jest mniejsza od jednorodności maksymalnej  $GXM$ , a przedział wartości  $(X_{mj} - U_{mj}; X_{mj} + U_{mj})$  jest usytuowany wewnątrz przedziału wartości  $(X_{mj} - U_j; X_{mj} + U_j)$ .

**Stabilność**

Stabilność stanowi maksymalną zmianę temperatury w punkcie pomiarowym przestrzeni roboczej w trakcie czasu trwania pomiarów. Wyznaczana jest w następujący sposób:

- wyznaczenie stabilności punktu  $SX_j$ , jako różnicy między wartością maksymalną i minimalną zapisów w danym punkcie w trakcie czasu trwania pomiaru (stabilność reprezentatywna cyklu regulacji),
- wyznaczenie stabilności maksymalnej  $SX_M$ , jako wartości maksymalnej wartości stabilności w trakcie czasu trwania pomiaru (zarejestrowana największa amplituda).

**Błąd wartości zadanej**

Błąd wartości zadanej  $\Delta X_{CO}$  jest to odchylenie między wartością zadaną  $X_{CO}$  i temperaturą powietrza  $X_{pow}$ , wyznaczany z poniższego wzoru:

$$\Delta X_{CO} = X_{CO} - X_{pow}$$

**Wzór 9.** Błąd wartości zadanej

**Korzyści**

Stałe monitorowanie wartości temperatury i wilgotności najczęściej realizuje się poprzez rozmieszczenie czujników w odpowiednich miejscach (punktach krytycznych) rejestrujących dane, które następnie mogą zostać przeniesione do komputera i analizowane przez oprogramowanie. Istnieją dwa kluczowe kryteria dotyczące zaprojektowania systemu monitorującego dla konkretnej przestrzeni magazynowej:

- 1) określenie liczby czujników,
- 2) określenie lokalizacji czujników do monitorowania temperatury i wilgotności.

Najprostszą drogą do potwierdzenia założeń technicznych jest przeprowadzenie wstępnego mapowania rozkładu wartości temperatury i wilgotności względnej w pomieszczeniu magazynowym, w celu potwierdzenia równomierności rozkładu temperatury i wilgotności oraz w celu zdefiniowania najmniejszej liczby czujników do późniejszego monitoringu.

Poza wymaganiami prawnymi istnieją również korzyści ekonomiczne płynące z przechowywania produktów w odpowiednich dla nich warunkach, ponieważ składowanie produktów leczniczych w niewłaściwie kontrolowanych środowiskach może prowadzić do utraty parametrów jakościowych tychże produktów. Ponadto w przypadku reklamacji produktów leczniczych składowanych w kontrolowanych przestrzeniach magazynowych istnieje udokumentowany dowód, że przyczyna nie wynika z warunków przechowywania.

Mapowanie rozkładu wartości temperatury i wilgotności względnej nie jest czynnością jednorazową, ale trwającym procesem, który powinien uwzględniać zmiany pór roku (uwzględnienie warunków najgorszego przypadku), wszelkie zmiany instalacyjne w systemie wentylacji i klimatyzacji oraz inne zmiany mogące mieć wpływ na warunki przechowywania produktów leczniczych.

## Wnioski

W efekcie mapowania temperatury użytkownik poznaje punkty o skrajnej charakterystyce temperaturowej (o temperaturze minimalnej i maksymalnej) i ma szansę porównania ich z wymaganymi parametrami dla konkretnych preparatów (kryteria akceptacji). W przypadku rozbieżności, jeśli zmierzona temperatura minimalna jest niższa niż dopuszczalna lub jeśli zmierzona temperatura maksymalna jest wyższa niż dopuszczalna, można podjąć niezbędne działania, np.:

- nie umieszczać produktu wrażliwego na zmiany temperatury w problematycznym miejscu,
- wdrożyć odpowiednie procedury postępowania (troska o zamknięcie drzwi),
- zmienić konfigurację regałów lub półek,
- zmienić położenia regałów lub półek, w celu zwiększenia efektywności cyrkulacji powietrza,
- zmienić lokalizację urządzeń grzewczych/nawiewników,
- dodać funkcję klimatyzacji (chłodzenia),
- zwiększyć wydajność instalacji wentylacyjnej.

Kolejnym wnioskiem praktycznym z pomiarów rozkładu temperatury jest wyznaczenie ilości i lokalizacji punktów pomiarowych do stałego monitoringu temperatury. Ilość czujników nie musi być zgodna z ilością zastosowaną do mapowania. Zwykle wystarcza umieszczenie czujników w kilku reprezentatywnych miejscach oraz punktach podatnych na wpływ czynników zewnętrznych.

Po zakończeniu procesu mapowania przestrzeni magazynowych, włącznie z opracowaniem statystycznym danych, powstaje historyczny obraz rozkładu wartości krytycznych parametrów przechowywania produktów leczniczych w czasie. W tej sytuacji rozmieszczenie czujników do stałego monitoringu wartości temperatury i wilgotności nie powinno już stanowić problemu, należy jeszcze pamiętać, iż sprawny system monitorowania nie oznacza dużej ilości czujników. Czujniki powinny się znajdować

w miejscach najbardziej krytycznych, gdzie temperatura istotnie odbiega od wartości zadanej.

Przeprowadzenie mapowania temperatury i wilgotności nie stanowi jedynie podstawy do stworzenia dokumentu uzasadniającego rozmieszczenie czujników stałego monitoringu, dostarcza również cennych informacji na temat danej przestrzeni magazynowej i może stanowić podstawę do podjęcia niezbędnych zmian instalacyjnych, prowadzących do uzyskania optymalnych warunków do przechowywania produktów leczniczych.

Otrzymano: 2009.07.27 · Zaakceptowano: 2009.08.14

## Piśmiennictwo

1. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 26 lipca 2002 r. w sprawie procedur Dobrej Praktyki Dystrybucyjnej. Dziennik Ustaw 2002, nr 144, poz. 1216.
2. Guidelines on Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use (94/C 63/03), <http://pharmacos.eudra.org/F2/pharmacos/docs/Doc2001/may/GDPGuidelines1.pdf>
3. Dyrektywa 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi. Dziennik Urzędowy Wspólnot Europejskich, L 311/67, 28.11.2001.
4. General Charter <1079> Good Storage and Shipping Practices United States Pharmacopeia 32 – National Formulary 27, The United States Pharmacopeial Convention, 2009;
5. Good Distribution Practices (GDP) For Pharmaceutical Products, WHO- 2004, # QAS/04.068, [http://www.who.int/entity/medicines/services/expertcommittees/pharmprep/QAS\\_068Rev2\\_GDP-draft.pdf](http://www.who.int/entity/medicines/services/expertcommittees/pharmprep/QAS_068Rev2_GDP-draft.pdf)
6. Weddle G.B., Benton, R.L.: Temperature Mapping and Monitoring: Quality-Control Tools for Pharmaceutical and Medical Device Warehousing. PUBL-3806, Johnson Controls Inc. 2004, 2–3.
7. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 1 października 2008 r. w sprawie Dobrej Praktyki Wytwarzania. Dziennik Ustaw 2008, nr 184, poz. 1143, 17.10.2008.
8. Brown L. H., Krumperman K., Fullagar, C. J.: Out of hospital Medication Storage Temperatures: A Review of the Literature and Directions for the Future. Prehospital Emergency Care. April/June 2004, 8(2), 200–202.
9. Haynes J.D., Worldwide virtual temperatures for product stability testing, J. Pharm. Sci. 1971, 60, 927–929.
10. Besnier C., Bout R., Bonenfant J.-C., Blanchin M.-D., Chevaleyre C., Imbernon C., Lebranchu C., Mimiouni L.: .Raport komisji ASFILAB/SFSTP Procedura weryfikacji przestrzeni klimatyzowanych i termostatyzowanych, Pharmaceutica. SFSTP, 5 rue Basse-des-Carnes, 75005 Paris, Francja, 43–44.