**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Средства измерений** –  **ОФС**

**время, температура, влажность Вводится впервые**

В настоящей общей фармакопейной статье приведена характеристика средств измерений, используемых для контроля температуры и относительной влажности в процессе хранения и транспортирования лекарственных средств.

Надлежащая организация контроля температуры и влажности в процессе хранения и транспортирования лекарственных средств является одним из необходимых аспектов обеспечения и сохранения качества лекарственных средств в течение установленного срока годности. Для некоторых лекарственных средств контролирование указанных параметров проводят в определенные промежутки времени, для других, особо чувствительных к температуре и влажности, контроль осуществляют непрерывно, на протяжении всего процесса обращения таких лекарственных средств. Сохранение качества иммунобиологических лекарственных средств, безопасность и эффективность их применения, обеспечивают системой «холодовой цепи», которая должна выполняться на всех четырех её уровнях. В настоящее время понятие «холодовой цепи», как системы логистических мер по обеспечению постоянной температуры и других параметров, необходимых для сохранения надлежащего их качества на всей цепи их движения от производства до потребителя, применимо и к другим группам лекарственных средств.

Для наблюдения за соответствием условий хранения и транспортирования лекарственных средств применяют системы контроля, в которых в качестве контрольного оборудования для регистрации параметров температуры и влажности используют различные приборы, устройства различной сложности, в том числе, с датчиками времени, с программным обеспечением и др. Как правило, такие приборы и устройства относят к средствам измерений, к которым предъявляют законодательные, технические, метрологические и другие требования. Приборы и устройства, описанные в настоящей общей фармакопейной статье, находят применение при контроле (мониторинге) температуры и влажности для обеспечения надлежащей дистрибьюторской практики (GDP) лекарственных средств.

Порядок применения, размещения контрольного оборудования и его количества для мониторинга температуры и влажности различен, зависит от многих факторов, в том числе, от вида оборудования, контролируемого процесса обращения, свойств лекарственного средства и других факторов. При транспортировании лекарственных средств контрольные точки размещения средств измерений, их активацию, порядок применения следует устанавливать в соответствии с инструкцией по применению средств измерений. В некоторых случаях устройства, например, термоиндикаторы, могут быть прикреплены непосредственно к упаковке. Порядок размещения средств измерений температуры и влажности при хранении лекарственных указан в ОФС «Хранение лекарственных средств».

Оптимальные параметры температуры и относительной влажности при хранении и транспортировании конкретного лекарственного средства устанавливает производитель при изучении стабильности лекарственного средства в соответствии с ОФС «Стабильность и сроки годности лекарственных средств». Особые условия хранения и транспортирования конкретного лекарственного средства, которые необходимо соблюдать на всех этапах обращения лекарственного средства в течение его срока годности, указывают в фармакопейной статье и/или нормативной документации, в инструкции по применению, декларируют в маркировке этого лекарственного средства.

При контроле параметров температуры и влажности условий необходимо обратить внимание на то, что параметры температуры могут быстро меняться, поэтому мониторинг температуры рекомендуется осуществлять на основе риск-ориентированного подхода с учетом стабильности лекарственного средства, маршрута распределения, способа транспортирования и потенциальных рисков, которые могут поставить под угрозу качество лекарственного средства. Температура хранения и транспортирования может отличаться, если это обосновано соответствующими исследованиями стабильности и декларировано в маркировке лекарственных средств. В настоящей общей фармакопейной статье не рассматривается измерение температуры при экстремальных ее значениях, превышающих допустимые. Воздействие влаги происходит в течение гораздо более длительного периода времени, чем период воздействия температуры, из-за наличия барьера для проникновения влаги, обусловленного первичной и вторичной упаковкой лекарственного средства. Вместе с тем, лекарственное средство может быть достаточно защищено от влаги первичной упаковкой, что доказано при изучении стабильности.

**Средства измерений температуры**

Для определения температуры используют приборы, устройства, представляющие собой различные термометры, преобразователи температуры, пирометры, термопары и другие средства измерений, которые классифицируются по принципам и способам действия, используемым материалам и другим параметрам. Все виды средств измерений температуры подразделяют на контактные, когда средство измерений непосредственно соприкасается с контролируемым объектом, и бесконтактные.

Средство измерений температуры может быть самостоятельным прибором или быть включенным, в том числе вместе со средствами измерений других параметров, в состав устройств, предназначенных, например, для мониторинга атмосферных показателей воздуха (температуры, влажности), регистрируемых постоянно или с установленной периодичностью во времени.

Значение температуры определяют по температурному изменению какого-либо удобного для измерения термометрического параметра термометрического вещества (тела) средства измерений, например, объем или линейный размер, электрическое сопротивление, термоэлектродвижущая сила, спектр излучения и др.

По способу выдачи показаний средства измерений температуры могут быть показывающие, самопишущие или комбинированные, при этом обозначение показаний температуры может быть в цифровой, аналоговой и аналого-цифровой форме. Показания температуры в средствах измерений могут быть фиксированными и нефиксированными. По виду фиксации предельного значения показаний различают максимальные и минимальные средства измерений температуры.

Выделяют также средства измерений, используемые для поддержания постоянной температуры в различных системах, которые могут сигнализировать о заданной температуре, а при достижении заданной температуры включать или выключать соответствующее оборудование и т.д.

По принципу действия и по используемым материалам термометры классифицируются на жидкостные, газовые, механические, электрические, термоэлектрические, манометрические, волоконно-оптические, инфракрасные, химические и др.

*Жидкостные термометры*. Термометрическим веществом в таких термометрах является жидкость, принцип действия термометров основан на изменении объема жидкости, находящейся в стеклянном резервуаре термометра, при изменении температуры окружающей среды. По конструктивному исполнению жидкостные термометры могут быть палочные, с вложенной или прикладной шкальной пластиной. Жидкостные термометры могут быть наполнены несмачивающей или смачивающей жидкостью. В качестве смачивающей жидкости используют спирты – этиловый, метиловый, пропиловый (спиртовые термометры), а также пентан, толуол, сероуглерод, ацетон и др. В качестве несмачивающей жидкости применяют ртуть или ртутно-таллиевую амальгаму (ртутные термометры). Термометры, наполненные несмачивающей жидкостью, как правило, используют для измерения температуры от –60 до +650° С, а наполненные смачивающей жидкостью от –200 до +200° С. Спиртовые термометры позволяют измерять температуру с точностью до 0,01°, но они должны быть достаточно большими, чтобы их можно было использовать для измерения температуры в большом диапазоне градусов. Ртутные термометры обычно используют в диапазоне от 0° до 50° с точностью около 0,1°. Оба типа термометров могут быть максимальными или минимальными.

*Газовые термометры,* в которых термометрическим веществом (телом) является, как правило, инертный газ, действуют по принципу зависимости между температурой и давлением газа, находящегося в замкнутом пространстве, поэтому имеющего постоянный объем. При изменении температуры в условиях постоянного объема пропорционально изменяется давление газа, которое может быть измерено *манометрическим термометром.* Манометрические термометры способны измерять температуру в диапазоне от –60°С до +600° С. В зависимости от термометрического вещества манометрические термометры делятся на газовые, жидкостные, парожидкостные; их можно использовать в помещениях для хранения взрывоопасных веществ.

*Механические или термомеханические термометры.* Принцип действия термометровоснован на свойстве твердых тел, как правило, металлов, изменять свои линейные параметры при изменении температуры. В качестве термометрического вещества в термометрах используют металлические элементы различной конфигурации (стержни, трубки – в *дилатометрических*; ленты, пластины – в *биметаллических*), состоящие, как правило, из двух видов металла с наибольшим и наименьшим коэффициентом линейного расширения при нагревании. Под действием температуры элемент может менять свою форму, например, биметаллическая пластинка изгибается или закручивается, пружина расширяется или сжимается и т.д., эти изменения регистрируются и отображаются.

Для непрерывной регистрации температуры окружающей среды используют *термограф,* термометрическим веществом которого может быть биметаллическая пластинка, также это может быть термометр жидкостной или термометр сопротивления.

*Термометр сопротивления, термопреобразователь сопротивления, термометр электрический* – средство измерений температуры, состоящее из одного или нескольких термочувствительных элементов сопротивления, подключенных к измерительному электронному оборудованию. Принцип работы устройства основан на изменении электрического сопротивления термометрического вещества в зависимости от температуры окружающей среды. В качестве термометрического вещества (чувствительных элементов) используют проводники из металлов, сплавов или полупроводники. Проводники из металлов принято называть терморезисторами, а из полупроводников – термисторами, но существуют и другие подходы к терминологии проводников термометров сопротивления.

*Металлические термометры сопротивления,* имеющие проволочный или пленочный терморезистор (чаще из платины, реже из меди или никеля), помещенный в электроизоляционный корпус, можно использовать для измерения температуры от –200° до +850° С в соответствии с диапазоном чувствительности прибора в зависимости от используемого металла терморезистора. При увеличении температуры сопротивление в таких термометрах возрастает практически линейно. точность и воспроизводимость определения температуры зависят от качества электронного оборудования, используемого для измерения сопротивления.

*Полупроводниковые термометры сопротивления,* имеющие в качестве термисторов смеси различных полупроводниковых веществ с разнообразными электрическими параметрами (например, медно-марганцевые, кобальто-марганцевые и др.), различных форм и видов (цилиндрические, в виде шайб, бусин), можно использовать для измерения температуры от –100° до +300° С в соответствии с диапазоном чувствительности прибора в зависимости от полупроводника термистора. Эти устройства основаны на влиянии температуры либо на интегрированную цепь, либо на микромеханическую или микроэлектронную систему. При увеличении температуры сопротивление в полупроводниковых термометрах, как правило, уменьшается экспоненциально в отличии от металлических термометров сопротивления. Устройства способны обнаруживать очень малые изменения температуры, достигая при этом высокой точности измерения, а также имея преимущество в создании цифрового выхода показания результата измерения.

*Термоэлектрические термометры, термопары, преобразователи термоэлектрические.* Принцип действия термометровоснован на изменении контактной разности потенциалов двух разнородных металлов в зависимости от температуры и использования термоэлектрического эффекта (эффект Зеебека) для измерения температуры. Термопара представляет собой два проводника (термоэлектрода) из разнородных материалов или сплавов, соединенных, спаянных на одном конце. Между соединенными проводниками имеется контактная разность потенциалов, сумма которых равна нулю, если проводники находятся при одинаковой температуре. При нагревании места соединения проводников, то есть, места спая, возникает термоэлектрический эффект, заключающийся в генерировании термоэлектродвижущей силы за счет разности температур проводников, обусловленной различными свойствами металлов (сплавов) проводников. Используя разные пары металлов или сплавов (например, платинородий-платиновые, железо-медьникелевые, никельхромникель-никелькремниевые и др.) получают устройства, имеющее необходимый диапазон измерения температуры, а также необходимую точность и воспроизводимость. Термопары можно использовать для измерения температуры от –270° до +2500° С, точность термоэлектрических устройств составляет около 0,01°С. Точность и воспроизводимость термоэлектрических термометров также зависят от качества электронного оборудования, используемого для измерения напряжения на обоих проводниках.

*Волоконно-оптические термометры* представляют собой оптоэлектронные приборы, устройства, в которых в качестве термометрического вещества (линейного датчика) используют стеклянные оптические волокна. Оптические волокна изготовлены из легированного кварцевого стекла, которое представляет собой разновидность двуокиси кремния с аморфной твердотельной структурой. Под влиянием температуры инициируются вибрации в молекулярной решетке волокон, что приводит к изменению характеристик пропускания света через оптическое волокно. Принцип действия термометров основан на сравнении спектров и интенсивностей исходного лазерного излучения и излучения, рассеянного в обратном направлении (рамановское рассеяние), после прохождения по оптоволокну, подвергшемуся действию температуры.

*Инфракрасные термометры.* Принцип действиятермометров основан на измерении инфракрасного излучения, испускаемого поверхностью испытуемого образца, температуру которого определяют. В зависимости от температуры образца изменяются значения показаний инфракрасного устройства, отображаемые на экране термометра. При таком измерении непосредственный контакт испытуемого образца и устройства инфракрасного излучения не обязателен, образец может находиться на некотором расстоянии от прибора. Инфракрасные устройства относят к бесконтактным термометрам, называемые также *пирометрами,* которые могут быть использованы для измерений различных диапазонов температуры, включая температуру открытого пламени. Вместе с тем, инфракрасные устройства, используемые для измерения температуры хранения лекарственных средств, могут давать неточные показания более высокой или более низкой температуры из-за характеристик поверхности упаковок, имеющих, например, черно-белые поверхности, или из-за возможной ошибки при неправильном использовании инфракрасного считывателя, например, неправильный угол наклона.

**Средства измерений относительной влажности**

Для измерения относительной влажности воздуха используют приборы, устройства, представляющие собой гигрометры, психрометры, датчики влажности, влагомеры, преобразователи влажности, другие средства измерений влажности, а также устройства для одновременного измерения влажности и температуры воздуха.

Определение влажности с использованием средств измерений можно осуществлять прямыми или косвенными методами. Прямые методы основаны на непосредственном разделении влаги и «сухого воздуха» и последующего определения полученного количества влаги (воды). Такой метод использован в принципе работы весового (абсолютного) гигрометра для определения абсолютной влажности В косвенных методах измеряют какую-либо физическую величину (температуру, адсорбцию, абсорбцию, электрическое сопротивление, спектр поглощения и др.), функционально связанную с содержанием влаги в воздухе окружающей среды, затем измеренную величину преобразуют в значение относительной влажности, используя соответствующие таблицы или устройства для преобразования.

Основываясь на принципе действия, гигрометры классифицируют на: волосяные, пленочные, электролитические, электронные, конденсационные, инфракрасные и др.

*Гигрометр психрометрический, психрометр.* Самый простой тип гигрометра, предназначен для прямого измерения температуры и косвенного измерения относительной влажности воздуха. Принцип действия прибора основан на измерении температуры воздуха двумя термометрами, резервуар одного из которых имеет тканевый фитиль, смачиваемый водой. За счет капиллярного эффекта ткань фитиля непрерывно увлажняет резервуар термометра; а вследствие испарения влаги увлажненный термометр охлаждается. Испарение влаги и охлаждение термометра тем больше, чем меньше относительная влажность воздуха, контактирующего с водой в резервуаре. После установления динамического равновесия между влагой на фитиле и влагой окружающего воздуха в увлажненном термометре снимают показания обоих термометров. По разности показаний температур между сухим и увлажненным термометром, используя психрометрическую таблицу, прилагаемую к данному прибору, определяют относительную влажность воздуха, соответствующую этой разности.

Принцип измерения влажности по разности температур сухого и влажного воздуха лежит в основе работы *термисторных* гигрометров. Термистор является нелинейным электронным компонентом гигрометра с сопротивлением, сильно зависящем от температуры.

*Гигрометр волосяной.* Принцип действия прибора основан на свойстве синтетического или обезжиренного человеческого волоса изменять свою длину (деформироваться) при изменении влажности воздуха. В приборе волос слегка натянут на упругую металлическую рамку. При уменьшении или увеличении относительной влажности воздуха длина волоса меняется и это изменение приводит к передвижению стрелки прибора, перемещающейся по шкале, проградуированной в единицах относительной влажности. Диапазон измерений относительной влажности составляет от 30 до 100 %, точность измерения может достигать ±3 %, но прибор не способен реагировать на быстрые изменения влажности. Измерение относительной влажности с помощью волосяного гигрометра можно проводить при температуре от –30 до +45°С.

*Гигрометр пленочный.* Принцип действия прибора аналогичен гигрометру волосяному, имеет чувствительный элемент в виде мембраны из органической пленки, размер которой увеличивается при повышении влажности воздуха и уменьшается при понижении, при этом изменяется площадь поверхности пленки. Через систему устройств прибора деформация пленки передается стрелке, показывающей по шкале измеряемую относительную влажность.

Для непрерывной регистрации относительной влажности воздуха может быть использован *гигрограф,* чувствительным элементом которого служит пучок обезжиренных человеческих волос или специальная органическая пленка.

*Гигрометр конденсационный, гигрометр точки росы*. Точка росы – это температура, при которой водяной пар воздуха начинает конденсироваться, то есть такое значение температуры (при неизменном давлении), при которой относительная влажность воздуха составляет 100%. Принцип работы прибора основан на определении точки росы по температуре охлаждаемого металлического зеркала в момент появления или исчезновения на нем следов капель воды (или льда), конденсирующихся из окружающего воздуха. С помощью оптических или электрических устройств точка росы фиксируется. Для расчета относительной влажности по точке росы необходимы также данные о температуре окружающей среды. Конструкции средств измерений влажности по определению точки росы включают устройства автоматического фиксирования точки росы, измерения температуры окружающей среды, расчета и сообщения данных о параметрах влажности. Гигрометр точки росы является стандартным средством измерений влажности, относительно которого калибруются другие гигрометры.

*Гигрометр электролитический.* Принцип работы гигрометра основан на измерении электрического сопротивления гигроскопического электролита при изменении его концентрации под действием поглощаемой влаги из окружающей среды. В электролитическом гигрометре пластинку из стекла, полистирола или любого электроизоляционного материала покрывают слоем гигроскопического электролита, например лития хлорида, в смеси со связующим материалом. При изменении влажности воздуха изменяется концентрация электролита, что приводит к изменению его электрического сопротивления, фиксируемого устройством гигрометра. Полученные показания таких гигрометров зависят от температуры, поэтому их оснащают термометрами.

На измерении электрического сопротивления специальной твердой или пористой керамической массы, способной изменять свое электрическое сопротивление в зависимости от влажности окружающего воздуха, основан принцип действия *керамического гигрометра.* Керамическая масса состоит из окислов некоторых металлов, в качестве основы используется глина, кремний и каолин.

*Гигрометр кулонометрический.* Принцип действия основан на измерении тока электролиза, затраченного на электролитическое разложение под действием постоянного напряжения на водород и кислород влаги, поглощенной из воздуха окружающей среды или анализируемого газа, высокоэффективным сорбентом, например, фосфора пентаоксидом. В установившемся режиме ток электролиза, фиксируемый измерительными устройствами прибора, является мерой абсолютного содержания влаги в окружающем воздухе или анализируемом газе.

*Гигрометры электронные.* В электронных гигрометрах полученные результаты измерений, зависящие от принципа работы используемого устройства, прибора, фиксируются и преобразуются в показания прибора с помощью электронных устройств. Приведены типы электронных гигрометров с указанием измерений, на которых основаны принцип их работы:

- *оптоэлектронные* –измерение точки росы с использованием охлажденного зеркала: зеркало охлаждают до температуры заведомо ниже температуры точки росы (замораживают), затем постепенно нагревают до температуры точки росы;

- е*мкостные* –измерение изменения емкостного сопротивления полимерного или металоксидного конденсатора, вызванное абсорбцией влаги: изменение сопротивления прямо пропорционально относительной влажности. К средствам измерений этого принципа действия относят также *емкостные тонкопленочные гигрометры (датчики).* Точность определения емкостных гигрометров составляет ±3% относительной влажности в диапазоне измерения от 5 до 95%;

- *резистивные, кондуктометрические* –измерение изменения электрического сопротивления материалов с низким сопротивлением, например, солей, проводящих полимеров, специально обработанной подложки прибора, под действием влаги В качестве материала с низким сопротивлением часто используют алюминия оксид, хорошо поглощающий влагу из окружающей среды, что приводит к существенному изменению сопротивления, измеряемого электронными устройствами. К средствам измерений этого вида относят также *резистивные тонкопленочные гигрометры,* измеряющие изменение электрического сопротивления органического полимера резистивного тонкопленочного гигрометра от относительной влажности воздуха, это изменение носит логарифмический характер; точность определения таких гигрометров ±5%;

- *пьезоэлектрические, пьезосорбционные* –измерение изменений частоты механических колебаний пластины из пьезоэлектрика (кварцевого резонатора) от массы влаги, поглощенной сорбентом, нанесенным на поверхность пластины: при поглощении влаги масса сорбента увеличивается, что снижает частоту колебаний электромеханической системы, колебания в которой поддерживаются электронным автогенератором. Диапазон измерения пьезосорбционных гигрометров зависят от материала сорбента и способа его нанесения на кварцевую пластину;

- *гигрометры*, *измеряющие проводимость воздуха* –определяют абсолютную влажность, для вычисления относительной влажности необходимы данные параметров температуры.

*Инфракрасный гигрометр.* Определение относительной влажности гигрометром основано на сравнении поглощения инфракрасного излучения, проходящего через воздух при двух различных длинах волн: при одной длине волны водяной пар воздуха поглощает излучение, а при другой – нет. Гигрометром этого типа возможно точное измерение относительной влажности в больших или малых объемах воздуха, приборы чувствительны к быстрым изменениям влажности и могут иметь электронную систему обработки данных.

**Индикаторы и регистраторы времени, температуры, влажности**

Контрольное оборудование, применяемое для мониторинга температуры и влажности при дистрибьюции лекарственных средств, представляет собой как самостоятельные средства измерений температуры и/или влажности, так и устройства, приборы, системы с измерительными функциями, предназначенными, например, для удаленного слежения за параметрами мониторинга, для передачи данных в режиме реального времени и др. Для выполнения измерений времени приборы, устройства, системы оснащают *средствами измерений времени (датчиками времени),* которые могут быть предназначены, например, для регистрации времени совершения определенного события, для измерения интервалов времени между происходящими событиями, для оповещения, сигнализации о времени нарушения установленных требований и т.д.

По уровню сложности устройства для контроля температуры и влажности при хранении и транспортировании лекарственных средств можно подразделить на индикаторы, регистраторы (логгеры) и комплексные устройства контроля, передающие данные в режиме реального времени.

***Индикаторы.*** Индикаторы используют в основном для контроля температурного режима, их называют термоиндикаторами. Все термоиндикаторы имеют термочувствительные элементы. Использование термоиндикаторов для контроля необходимо осуществлять в соответствии с инструкцией по применению конкретного вида термоиндикатора.

В соответствии с процессами, происходящими в термоиндикаторах при использовании, приводящими к изменению их показаний, термоиндикаторы могут отображать: изменяющуюся температуру, пересечение определенного порога температуры или одновременно и температуру и время ее воздействия после активации. Устройства, основанные на этом принципе, в первых двух случаях принято называть термоиндикаторами или индикаторами температуры (ТI), в последнем случае – температурно-временными индикаторами или индикаторами времени (ТТI). Температурно-временные индикаторы позволяют определить нарушения температурного режима и длительность воздействия недопустимых температур.

В зависимости от конструкции термоиндикаторы могут быть устройствами однократного и многократного использования. Повторное использование термоиндикатора возможно, если это указано в инструкции по применению индикатора и предусмотрено конструкцией прибора. Практически все термоиндикаторы перед началом использования должны быть активированы способом, указанным в инструкции по его применению.

По принципу действия термоиндикаторы подразделяют на капиллярные, химические и электронные.

***Капиллярные термоиндикаторы*** представляют собой запаянные стеклянные ампулы (капилляры), наполненные специальной жидкостью, способной под воздействием определенной температуры расширяться, замерзать и разрушать ампулу (капилляр). Сохранение целостности капилляра (ампулы) в течение всего времени транспортирования или хранения означает, что температура среды, окружающая термоиндикатор, не понижалась ниже заданной. Разрушение ампулы (капилляра) и вытекание жидкости означает, что термоиндикатор находился при температуре, ниже заданной, в течение времени, определенного инструкцией по применению конкретного термоиндикатора.

***Химические термоиндикаторы.*** Термочувствительный элемент химических термоиндикаторов представляет собой нанесенное на впитывающую основу (бумажную или другую) химическое вещество (или смеси веществ), называемое красителем, который сверху закрыт защитным прозрачным слоем, как правило, удаляемым при перед началом использования индикатора для активации. Под воздействием температуры происходит изменение цвета красителя. Изменение первоначального цвета красителя термоиндикатора оценивают в соответствии с указаниями инструкции по применению этого индикатора. Сохранение химическим индикатором первоначального цвета красителя, совпадающего с цветом эталона для этого конкретного индикатора, означает, что термоиндикатор находился при температуре, соответствующей надлежащему температурному режиму хранения и транспортирования лекарственных средств. Различают два основных типа химических термоиндикаторов: пороговые и температурно-временные.

Принцип действия *химических пороговых термоиндикаторов,* которые иногда называют индикаторами критической температуры, основан на том, что под действием измененной в процессе хранения или транспортирования температуры (температуре срабатывания) происходят процессы, приводящие к визуально видимым изменениям окраски красителя, например, переход красителя из одного состояния в другое, протекание химической реакции и др. Химические пороговые термоиндикаторы обычно представляют собой одноразовое, как правило, необратимое устройство, которое не предполагает никакой заданной задержки во времени для отображения отклика и подают сигнал только при воздействии температур выше или ниже заданной пороговой температуры.

*Химические пороговые индикаторы максимальной (восходящей) температуры* обычно представлены веществами, которые плавятся при пороговой температуре. Эти индикаторы имеют различные модификации по температуре срабатывания, которая может варьировать от 0 до выше +200°С, при этом одно устройство химического индикатора может включать до 10 различных значений заданной температуры срабатывания. *Химические пороговые индикаторы минимальной (нисходящей) температуры* обычно состоят из жидкости, которая затвердевает при пороговой температуре или, как в случае капиллярных термоиндикаторов, жидкость расширяется и разрушает оболочку емкости с красителем. Эти индикаторы не предполагают измерение времени, но задержка во времени срабатывания индикатора может быть вызвана временем, необходимым для затвердевания жидкости-красителя.

*Химические температурно-временные индикаторы,* которые иногда называют температурно-временными интеграторами, представляют собой устройства, в которых температуру, при которой происходит изменение цвета или изменение состояния красителя, регистрируют в течение определенного промежутка времени. Таким образом, индикаторы этого типа обеспечивают измерение и контроль накопленного тепла, а не мгновенной температуры, как в случае пороговых индикаторов. Химические температурно-временные индикаторы, как правило, действуют необратимо. Если под действием высокой температуры начинается процесс изменения цвета или протекания реакции, то воздействие низких температур не возвращает индикатор в его первоначальное состояние. Вместе с тем, более низкие температуры, то есть процесс охлаждения, могут приостановить изменение цвета индикатора, что дает возможность определить продолжительность времени, в течение которого термочувствительные лекарственные средства подвергались риску воздействия предпороговых температур.

Основанием для выбора подходящего, по температуре срабатывания, химического индикатора для контроля параметров хранения и транспортирования конкретного лекарственного средства, являются требования, включенные в фармакопейную статью и/или нормативную документацию, инструкцию по применению лекарственного препарата, декларированные указания в маркировке лекарственного средства. Требования температурного режима хранения устанавливают при изучении стабильности лекарственного средства, используя в определенных случаях стрессовые, ускоренные испытания, позволяющие определить температуру деградации испытуемого лекарственного средства. Чем ближе температура изменения цвета индикатора, то есть, температура срабатывания индикатора, к установленной температуре деградации лекарственного средства, тем более точно можно контролировать состояние лекарственного средства. При выборе химических температурно-временных индикаторов руководствуются тем, чтобы обеспечить раннее предупреждение о чрезмерной тепловой нагрузке лекарственного средства, поэтому не требуется, чтобы температура срабатывания индикатора точно соответствовала температуре деградации конкретного лекарственного средства, которая, к тому же, может быть и неизвестна.

Точность и воспроизводимость химических температурно-временных индикаторов в определенной степени зависят от интерпретации результатов контроля человеком. Достаточно трудно количественно оценить такое показание, как постепенное изменение цвета. В настоящее время разработаны химические температурно-временные индикаторы, позволяющие интерпретировать результат контроля, используя электронные устройства визуализации, считывания штрих-кода и др.

Различают два типа химических температурно-временных индикаторов: индикаторы частичной истории и индикаторы полной истории. *Химические температурно-временные индикаторы с частичной историей* обеспечивают зависящий от времени и температуры отклик, когда температура превышает заданное значение. Как правило, краситель индикатора частичной истории является твердым веществом, которое начинает плавится и переходит в жидкое, когда температура окружающей среды начинает превышать установленную для этого индикатора температуру срабатывания, то есть температуру плавления красителя. Температура срабатывания индикаторов устанавливается, как правило, по рекомендованным фармакопеей температурным режимам хранения лекарственных средств, например, –18°С, +5°С +8°С, +25°С и т.д. Краситель в жидком состоянии начинает диффундировать по контрольному элементу индикатора, имеющему, в зависимости от конструкции, несколько окон (секций), в которые последовательно начинает проникать краситель, окрашивая их. Окрашивание каждого последующего окна индикатора происходит при превышении температуры срабатывания на определенную величину (часто, на 2°С) в течение определенного времени, указанного в инструкции по применению конкретного индикатора. В зависимости от модификации продолжительность работы контрольного элемента может быть от нескольких часов до нескольких суток. Если окружающая температура нормализуется и происходит понижение температуры ниже температуры срабатывания, то краситель индикатора переходит в твердое состояние и окрашивание контрольного элемента приостанавливается. В зависимости от количества окрашенных окон (секций), используя данные инструкции по применению индикатора о продолжительности воздействия температур, превышающих температуру срабатывания для каждого окна, оценивают частичную историю нарушения температурного режима. Если цвет контрольных окон активированного индикатора не изменился, то условия хранения или транспортирования лекарственных средств соответствовали заданным. Индикаторы данного типа относят к одноразовым необратимым. Некоторые химические индикаторы этого вида активируются путем удаления защитной барьерной пленки, отделяющей краситель. Другие индикаторы активации не требуют, но должны храниться ниже температуры плавления красителя.

*Химические температурно-временные индикаторы с полной историей* обеспечивают непрерывный контроль температуры окружающей среды. Такие индикаторы изменяют цвет или внешний вид в результате воздействия температуры выше температуры срабатывания, это изменение происходит не сразу, а в течение определенного времени, установленного для конкретного индикатора, при этом с повышением температуры скорость изменения увеличивается. Таким образом, химические температурно-временные индикаторы с полной историей чувствительны к накопленному тепловому воздействию; они реагируют на среднекинетическую температуру и обычно являются одноразовыми, необратимыми, так как после изменения цвета или внешнего вида они не возвращаются к исходному состоянию.

*Химические температурно-временные индикаторы, основанные на физико-химическом принципе*. Принцип работы таких индикаторов основан на температурно-зависимом процессе диффузионной или химической реакции. Индикатор состоит из чувствительного к давлению ленточного устройства, включающего индикаторную и активирующую ленты. Индикаторная лента содержит краситель, диспергированный в полимерном носителе. В адгезивный слой активирующей ленты встроен активатор. Наслаивание активирующей ленты на индикаторную вызывает активацию индикатора. Изменение цвета или считываемых показаний происходит в зависимости от температуры и времени по мере проникновения в краситель. Другие подходы к разработке изменений цвета включают использование в качестве красителя рН-индикаторов или травление алюминия активирующей лентой. Индикаторы такого вида используют для контроля лекарственных средств, хранение которых должно осуществляться при комнатной температуре.

*Химические температурно-временные индикаторы, основанные на химической полимеризации*. Принцип действия таких индикаторов основан на процессе полимеризации – превращении бесцветного мономера в сильно окрашенный полимер под воздействием температуры, превышающей температуру срабатывания индикатора, в течение определенного периода времени. Эти индикаторы могут быть выполнены печатным способом, который позволяет наносить их непосредственно на этикетку лекарственного средства или использовать в виде отдельного элемента маркировки. Используют для контроля лекарственных средств, требующих температурного режима хранения и транспортирования «в морозильной камере», как правило, до –44°С. Индикаторы такого типа не требуют активации, поэтому необходимо обеспечить их хранение и транспортирование в условиях низких температур до непосредственного использования, в соответствии с требованиями инструкции по применению индикатора. Химические температурно-временные индикаторы, основанные на химической полимеризации, имеют ограничения в диапазоне температурно-временных конфигураций.

*Ферментативные (энзиматические) температурно-временные индикаторы.* Принцип действия основан на использовании ферментативной (энзиматической) реакции, которая сопровождается изменением цвета в зависимости от времени и температуры. Изменение цвета происходит за счет взаимодействия фермента с субстратом, как правило, жиром, сопровождающегося изменением рН среды. В индикаторе фермент и субстрат в виде отдельных растворов помещены в рядом находящиеся отсеки (сегменты). Нарушение целостности барьера между отсеками с ферментом и субстратом и перемешивание двух растворов приводит к активации устройства. Так как ферментативные реакции позволяют проводить измерения при различных значениях и конфигурациях времени и температуры, такие индикаторы используют для контроля различных температурных режимов и времени, например, комнатной температуры, температуры холодильника и др.

*Химические температурно-временные индикаторы на основе пигментов.* Принцип действия таких индикаторов основан на использовании окрашенного органического пигмента, который активируют при воздействии на него ультрафиолетового света. В зависимости от температуры и времени окрашенный пигмент постепенно выцветает.

***Электронные термоиндикаторы*** представляют собой температурно-временные индикаторы (TTIs), использующие одну из электронных технологий измерения температуры, описанных выше, создающие запись истории измеренной температуры. Электронные термоиндикаторы применяют для контроля различных температурных режимов хранения и транспортирования лекарственных средств, используя для учета показаний световое устройство или жидкокристаллический дисплей. Принцип работы электронного термоиндикатора основан на измерении температуры окружающей среды, в которой он находится и времени нахождения при этой температуре; на сравнении измеренной температуры окружающей среды и времени ее воздействия с параметрами заданной температуры, запрограммированной при начальной калибровке термоиндикатора, а также на сигнализации результатов полученного сравнения как при условии соблюдения температурного режима, так и при его нарушениях. Учет показаний электронного термоиндикатора осуществляют в соответствии с указаниями инструкции к данному прибору по оценке наблюдаемой визуально световой индикации.

Электронные термоиндикаторы имеют собственный персонифицированный номер для исключения возможности фальсификации, они подразделяются на устройства однократного использования и многократного применения. Устройства многократного применения должны иметь график калибровки, для устройств одноразового использования применимы данные о калибровке производителя устройства.

***Электронные регистраторы температуры, электронные регистраторы температуры и влажности*** – это приборы, которые часто называют *логгерами температуры* или *логгерами температуры и влажности*, представляют собой электронные устройства*,* использующие одну из вышеуказанных электронных технологий измерения температуры и влажности, предназначенные для постоянного контроля, регистрации, сохранения и передачи данных о параметрах температуры и влажности при хранении и транспортировании лекарственных средств. Электронные регистраторы температуры и влажности могут накапливать данные, записывая их с программируемыми интервалами времени, а затем, после подключения к базовому блоку или персональному компьютеру, генерируют данные (историю) в виде отчета по форме, установленной для используемого программного обеспечения. О нарушении пороговых значений температуры и влажности электронные регистраторы сигнализируют в соответствии с установленными для этого устройства правилами. Электронные регистраторы отслеживают и сохраняют значения температуры, репрезентативные для накопления архива данных температуры в течение определенного периода времени, поэтому на основе полученных измерений при необходимости можно вычислить среднюю кинетическую температуру, используемую для последующего картирования параметров. Электронные регистраторы могут быть одноразовыми и многоразовыми.

Электронные регистраторы температуры и влажности также могут быть включены в устройства, которые не только накапливают данные о параметрах температуры и влажности для последующего считывания отчета передающими устройствами (проводные регистраторы), но могут в режиме реального времени передавать данные из любых удаленных точек, что особенно важно для контроля температуры и влажности во время транспортирования лекарственных средств (беспроводные регистраторы). Сигнальное оповещение о нарушении установленных параметров температуры и влажности также поступает в режиме реального времени.

Для беспроводной передачи данных в электронных регистраторах чаще всего используют радиоволны, такие устройства называют *радиоэлектронными регистраторами температуры и влажности*. Устройства используют систему автоматической радиочастотной идентификации данных (RFID), в которой посредством радиосигналов записываются и считываются данные мониторинга измеряемых параметров. Основными составляющими системы радиочастотной идентификации (RFID) являются устройства опроса/считывания и радиочастотные метки, называемые этикетками, которые могут быть активными или пассивными. Отличие пассивных радиочастотных меток от активных заключается в том, что они не излучают радиосигнал, а получают необходимую энергию от считывателя. Усовершенствованные регистраторы имеют более широкий диапазон связи и более широкие возможности памяти по сравнению с пассивными. Независимо от того, является ли схема связи радиочастотных регистраторов температуры и влажности активной или пассивной, эти устройства используют внешнее питание от батарей или других источников.

Электронные регистраторы параметров температуры и влажности с проводными или беспроводными передающими устройствами в режиме реального времени позволяют создать полноценную систему контроля (мониторинга) и регулирования параметров температуры и влажности лекарственных средств в течение установленного времени, что обеспечивает выполнение требований надлежащей практики дистрибуции лекарственных средств (GDP).

**Некоторые требования к средствам измерений**

Средства измерений температуры, влажности, времени, а также устройства и приборы с аналогичными измерительными функциями, должны соответствовать установленным требованиям: техническим, законодательным (административным), метрологическим и др. Устройства должны быть пригодны для предполагаемого использования и должны гарантировать точность данных, предоставляемых при их использовании.

Определение и подтверждение соответствия средств измерений заявленным метрологическим требованиям, обеспечение достоверности предоставляемых ими данных, своевременное выявление их неисправности осуществляют при поверке и калибровке средств измерений. Поверка и калибровка средств измерений должны проводиться с установленной периодичностью для возможности постоянного их использования. Регламентируемые виды поверок средств измерений (первичная. периодическая и др.) выполняют, как правило, уполномоченные государственные органы. Калибровка средств измерений относится к добровольной процедуре и проводится, как правило, уполномоченной службой производителя или пользователя средствами измерений. Результатом калибровки является определение действительных значений метрологических характеристик, выявление погрешности устройства в применяемом диапазоне измерений и при определенных условиях. Калибровка позволяет увеличить точность измерений на определенном диапазоне допустимых значений.

Точность измерений, применительно к средствам измерений температуры и влажности, определяется как близость значения, полученного при использовании конкретного устройства, и истинного значения измеряемого параметра. Методы поверки и калибровки средств измерений различны, практически точность измерений определяют путем сравнения полученных данных с эталонными данными, полученными на соответствующим образом аттестованном, откалиброванном устройстве, приборе.

Мониторы и другое оборудование, которое не относят к средствам измерений, но используют в устройствах для отображения значений, показаний результатов измерения температуры, влажности, времени при обращении лекарственных средств, должно быть надлежащим образом квалифицировано в соответствии с требованиями ОФС «Квалификация аналитического оборудования» для подтверждения рабочего состояния оборудования.

Любому прибору, устройству для измерения необходимо время, чтобы отреагировать на изменение температуры и/или влажности. Способность прибора реагировать на изменение входного сигнала характеризует его чувствительность **–** свойство средства измерений, определяемое отношением изменения выходного сигнала этого средства к вызывающему его изменению измеряемой величины. Чувствительность измерения обычно определяется рабочим диапазоном измерений устройства. В зависимости от назначения, особенностей, условий мониторинга, для измерения параметров температуры и влажности могут быть использованы устройства, имеющие различные интервалы времени регистрации данных. При мониторинге температуры и влажности в процессе транспортирования лекарственных средств интервал времени регистрации данных, как правило, устанавливают в зависимости от длины цепи поставок лекарственных средств. Например, транспортирование через океан может потребовать 30-мин. интервалов; для воздушного транспорта могут быть пригодны 15-мин. интервалы. Чаще всего точность измерения времени выражается в процентах от общей продолжительности периода регистрации показаний прибора. Для целей мониторинга лекарственных средств и материалов для фармацевтического применения приемлемым значением является точность времени ±0,5%.

Электронные индикаторы должны быть правильно откалиброваны. Проводить калибровку химических температурно-временных индикаторов невозможно, так как эти устройства функционируют необратимо и метод определения является разрушающим. Поэтому производство и контроль качества одноразовых электронных и химических индикаторов необходимо осуществлять в соответствии с требованиями надлежащей производственной практики (GMP). Надлежащее качество, работоспособность одноразовых индикаторов также могут быть оценены пользователем при выборочном контроле отобранных в соответствии с правилами отбора проб образцов в процессе хранения и транспортирования. Для температурно-временных индикаторов, рассчитывающих среднекинетическую температуру, их качество, работоспособность можно оценить статистически, подвергнув образец соответствующего размера воздействию повышенных температур в течение заданного периода времени и наблюдая за результатами. Во всех указанных случаях контроля индикаторов производитель должен принять соответствующие критерии приемлемости.