

GxP受控环境的关键参数测量、 验证和连续监测系统

维萨拉 生命科学事业部

熊骁然

议程

- 第一节
 - 维萨拉公司及生命科学事业部简介
- 第二节
 - 法规、风险
 - 存储区域的温湿度分布研究和验证
- 第三节
 - 连续监测系统和质量体系

维萨拉公司及生命科学事业部简介



维萨拉公司简介

- 维萨拉公司成立于**1936**年，是环境与工业测量领域的全球领导者
- 我们服务于气象以及环境控制市场的客户
- 维萨拉集团
 - 全球约**1400**名员工
 - 全世界设有**30**个分公司或办事处
 - 2011年净销售额**273.6**百万欧元
 - 主要市场：欧洲及中东（**33%**），美洲（**40%**），亚太（**27%**）
 - 产品销往超过**150**个国家和地区
 - **NASDAQ OMX 赫尔辛基**证券交易所A股上市



维萨拉全球分布



HUMICAP®

/ 1973年，维萨拉研制出世界上第一只高分子薄膜湿敏传感器



湿度传感器40年里程碑

第二代传感器
主要改进了稳定性和耐温范围

Humicap H
1986

第三代湿度传感器
主要改进了化学物质耐受性

Humicap K
1995

第二代液体中水分
测量传感器

Humicap L2
2001

1973

Humicap A

世界上第一个商业用电容式高分子薄膜湿度传感器，用于高空探测仪

1991

Intercap

可互换式湿度传感器

1998

Humicap L

湿度传感器
用于测量液体中水分(水活度)

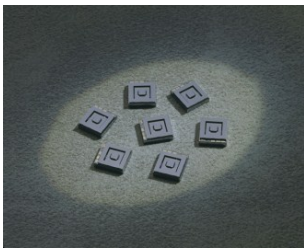
2006

Humicap R

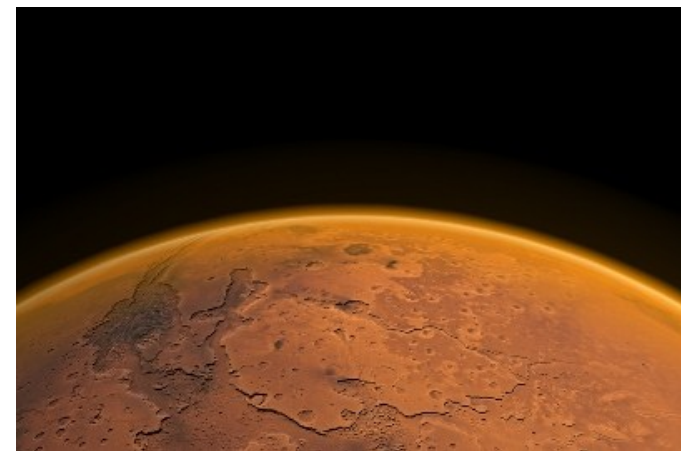
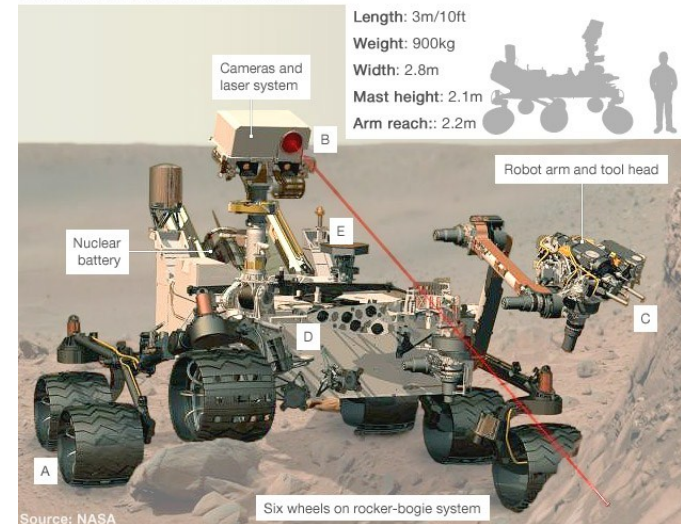
第四代湿度传感器
采用保护性镀膜技术，提高稳定性和化学物质耐受性

NASA - 火星探测器

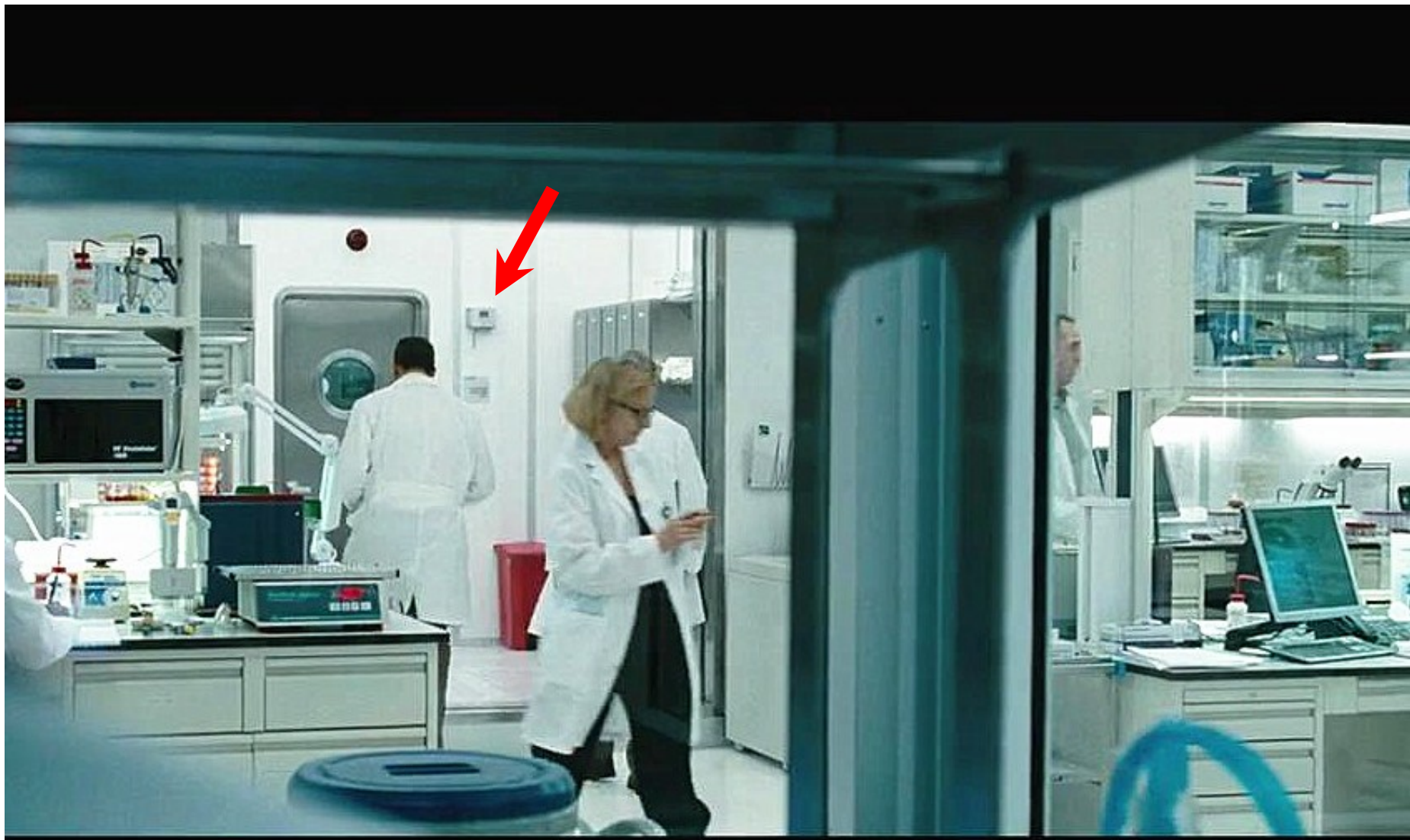
- 2012年8月6日，美国“好奇号”探测器成功登陆火星
- 搭载由芬兰气象研究所提供的压力和湿度测量仪器，其中的传感器是维萨拉的
 - HUMICAP® 湿度传感器
 - BAROCAP® 大气压力传感器



Curiosity Rover (Mars Science Lab)



HMT330温湿度变送器在北美药厂的应用 - 《谍影重重4》



HMT120温湿度变送器在北美药厂的应用 - 《谍影重重4》



超过**15年**的专业经验，满足美国**FDA**要求
应用于制药行业的**GxP**受控环境
湿度 – 温度 – 二氧化碳 – 更多

测量 – 监测 – 验证
降低风险

VAISALA



维萨拉生命科学事业部



关注的客户:

- 受 GMP、GSP、GLP&GDP，等法规监管的行业
 - 制药、生物科技和医疗设备制造商，也包括药品批发商
 - 必须经过验证
- 还服务于：医院、科研机构、血库和细胞组织库、营养品和化妆品公司

应用领域:

- 仓库，冷冻/冷藏箱，培养箱，稳定性试验箱，QC实验室，洁净室，以及校准实验室，等等。

我们提供的产品，系统方案和服务:

- 维萨拉viewLinc连续监测系统和vLog分布试验/验证系统
- 温湿度，露点，二氧化碳，差压测量仪表
 - 例如：HMT330, HMT360, HMT120, HM70, GMT220, GM70, PDT100
- 校准和验证服务

维萨拉的客户

制药, 生物科技, 医疗设备制造商 (部分) :

- Abbott 雅培
- Amgen 安进医药
- Baxter Healthcare 百特医疗
- Bayer 拜耳
- Biomet 巴奥米特
- Boston Scientific 波士顿科学
- B.Braun Medical 贝朗医疗
- Capsugel 苏州胶囊
- Cardinal Health 卡迪诺
- Charles River Laboratories
- Eli Lilly 礼来
- FDA 美国食品药品监督管理局
- GlaxoSmithKline 葛兰素史克
- GE Healthcare GE医疗
- Herbalife 康宝莱
- Johnson & Johnson 强生
- McKesson 麦克森医药
- Merck 默克
- Medtronic 美敦力
- National Institutes of Health
美国国立卫生研究院
- Novartis 诺华
- NIST (National Institute of Standards and Technology)
美国国家标准技术研究所
- Pfizer 辉瑞
- Roche Molecular 罗氏
- Schering-Plough 先灵葆雅
- Seattle Genetics
西雅图遗传学
- Sanofi-Aventis 赛诺菲
- UPS Parma. Storage
- 北京科兴生物
- 天津施维雅
- 天津诺和诺德
- 天津GSK
- 天津百特
- 广州百特
- 苏州百特
- 国家蛋白质重组中心
- 成大生物
- 上海罗氏制药
- 上海复旦张江生物
- 无锡华瑞制药
- 苏州礼来
- 徐州万邦生化
- 重庆药友
- 东莞东阳光

存储环境的法规及风险



规范

■ 药品经营质量管理规范GSP

- 第二条 药品经营管理和质量控制的基本准则，企业应当在药品采购、储存、销售、运输等环节采取有效的质量控制措施，**确保药品质量**。
- 第三条 ... 药品生产企业销售药品、药品流通过程中其他涉及储存与运输药品的，也应当符合本规范相关要求

新版GSP – 《药品经营质量管理规范》卫生部90号令

- 第四十七条 库房应当配备以下设施设备
(四) 自动监测、记录库房温湿度的设备。
- 第四十九条 经营冷藏、冷冻药品的，应当配备以下设施设备：
(二) 用于冷库温度自动监测、显示、记录、调控、报警的设备；
- 第五十一条 运输冷藏、冷冻药品的冷藏车及车载冷藏箱、保温箱应当符合药品运输过程中对温度控制的要求。冷藏车具有自动调控温度、显示温度、存储和读取温度监测数据的功能；冷藏箱及保温箱具有外部显示和采集箱体内温度数据的功能。
- 第五十三条 企业应当按照国家有关规定，对计量器具、温湿度监测设备等定期进行校准或者检定。

企业应当对冷库、储运温湿度监测系统以及冷藏运输等设施设备进行使用前验证、定期验证及停用时间超过规定时限的验证。

新版GSP

- 第一百八十三条 本规范为药品经营质量管理的基本要求。对企业信息化管理、药品储运温湿度自动监测、药品验收管理、药品冷链物流管理、零售连锁管理等具体要求，由国家食品药品监督管理局以附录方式另行制定。

新版GSP – 5 个附录

- **附录1：** 冷藏、冷冻药品的储存与运输管理
 - **附录2：** 药品经营企业计算机系统
 - **附录3：** 温湿度自动监测
 - **附录4：** 药品收货与验收
 - **附录5：** 验证管理
-
- 医药工程协会起草的技术标准
 - 涉药运输企业的质量审计有关要求
 - 冷藏冷冻药品储运设备设施确认与验证指南

存储环境的温湿度分布研究和验证






9 步骤



步骤 2:

- 中国2010版GMP
- 新GSP

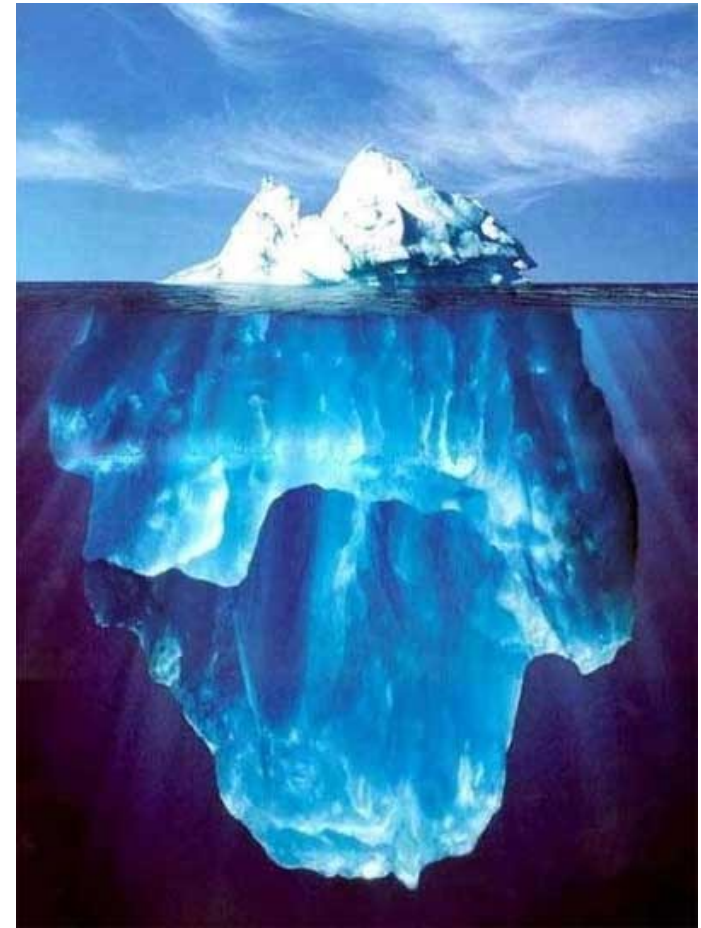
- 
1. 验证计划
 2. 风险鉴定
 3. 传感器技术
 4. 传感器分布
 5. 协议方案
 6. 配置
 7. 测试
 8. 审阅/修改/再测试
 9. 报告

风险和温湿度分布研究

- 问题 #1 (关于空间):
 - 温湿度的波动有可能超出规定的范围吗?
- 问题 #2 (关于产品):
 - 温度或湿度极限会影响产品质量吗?
- 如果对于产品和空间的回答都是**YES...**
 - 那么你就必须进行分布研究

影响温度的风险因数

- 哪些风险因数会影响温度？
 - 室内/室外 温差
 - 空间大小 试验箱/暂存区/仓库
 - 制热/制冷的方式
 - 温度梯度/气流
 - 空间内的物品
 - 控制传感器
 - 人为因数
 - 冷热源



室内/室外 温度差

- 环境温度：20C

- 举例 1:

- 超低温冰箱 @ NMT -70C

- 90 C 的温差!

- 开门影响很大

- 通常对于小空间，配备强效HVAC系统

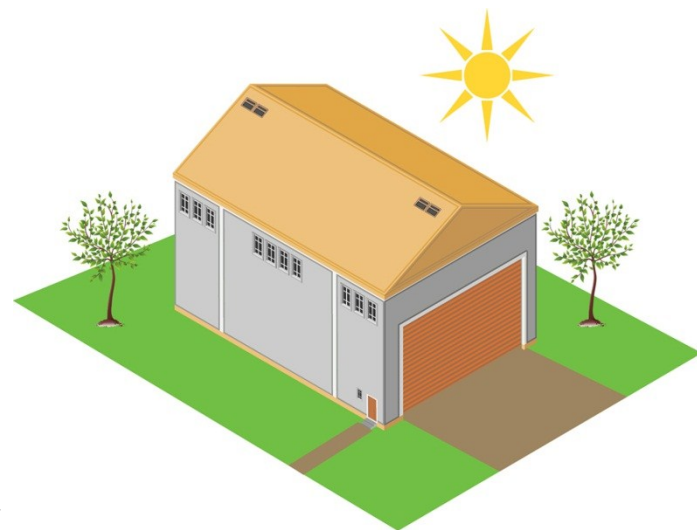
- 举例 2:

- 室温稳定在 @ 15C

- 5 C 的温差!

- 开门影响不大

- 通常对于大空间，配备相对低效的HVAC系统



HVAC的方式

■ 制热/制冷的方式

■ 举例 1: 空气对流 (吹送 冷/热空气)

- 来自于风管/通风装置制热/制冷源很明显
- 对流可产生良好的空气循环流通
- 会破坏梯度和造成冷/热点
- 在大空间常见

■ 举例 2: 被动式盘管

- 常见于小空间
- 会造成梯度
- 制热/制冷源不明显



温度梯度/气流

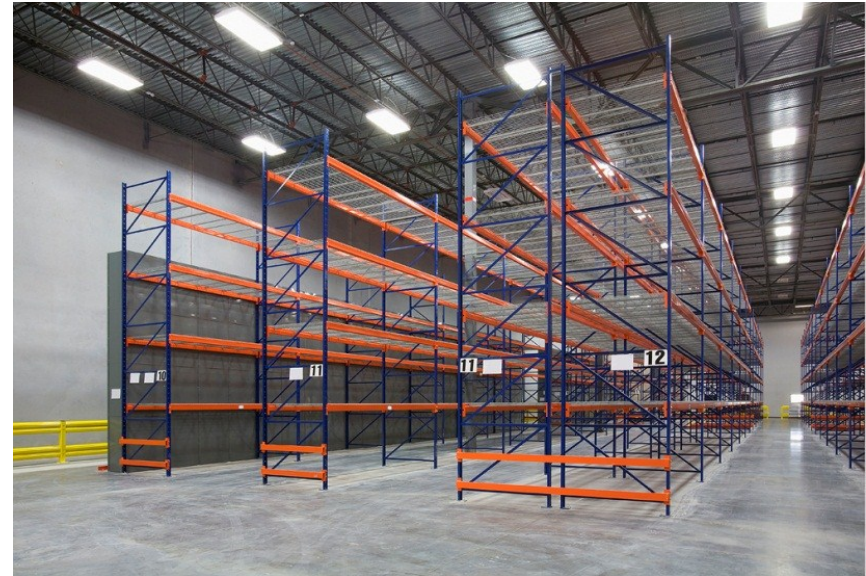
■ 梯度

■ 举例: 热空气上升

- 空仓库的水泥地面和金属屋顶
- 在夏季, 这会造成温度梯度
 - 冷空气在地面, 热空气在上部!
- 空气循环流通可以破坏梯度

■ 不是所有的梯度都是不利的!

- 如果能够理解空间的梯度, 我们的分布研究可以更加有效。
- 如果可以找到空间内的热和冷来源, 我们可以设想他们之间存在温度梯度。



控制传感器

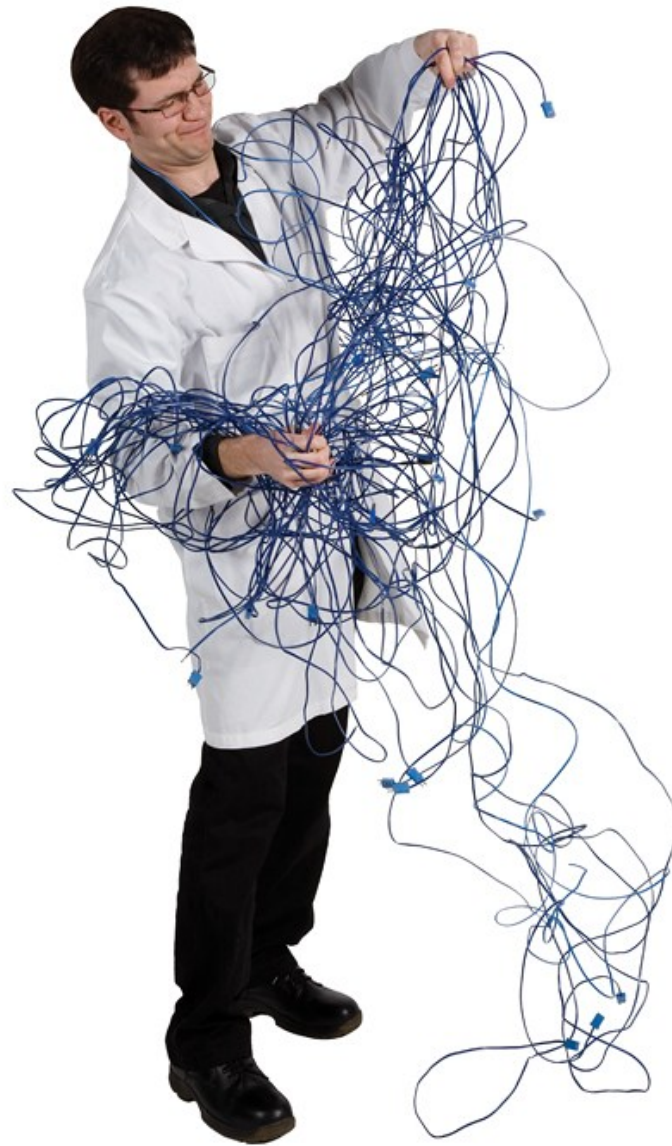
- 控制传感器的位置会影响HVAC如何响应
- 举例 1: 靠近门或HVAC风管的位置
 - 系统响应太过迅速
- 举例 2: 控制传感器在液体里
 - 系统响应会非常慢



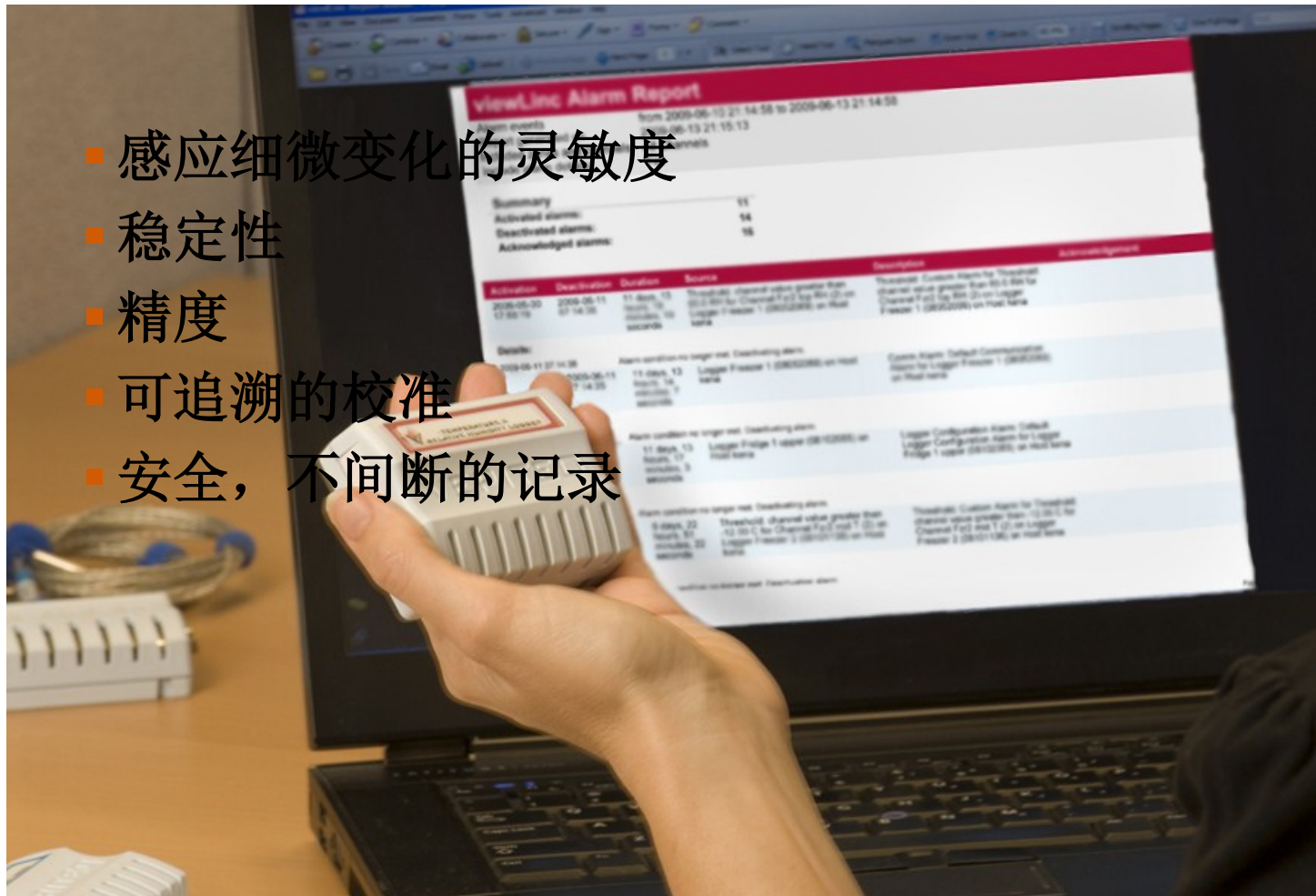
步骤 3:

选择恰当的技术





- 感应细微变化的灵敏度
- 稳定性
- 精度
- 可追溯的校准
- 安全，不间断的记录



热电偶 vs 热电阻

	Thermocouple 热电偶	Thermistor 热电阻
温度范围	-270 to 1800° C (-454 to 3272° F)	-86 to 150° C (-123 to 302° F)
灵敏度	Low 低	High 高
稳定性	Low 低	High 高
*效率	配置时间长	配置快速
*误差源	Many 多	Few 少
*准确度	Low 低	High 高
理想的应用	高温烤箱, 烘箱, 超低温冷冻	仓库监测, 稳定性测试, 试验箱确认, 冷藏和冷冻监测, 实验室监测, 冷链监测

对验证设备的精度要求

FDA - GMP

- Total System Accuracy better than $\pm 0.5^{\circ}$ C per proposed cGMP (1976)
整个系统的精度优于 $\pm 0.5^{\circ}$ C
- Validation System Accuracy shall be adequate for its specified intended use (Current cGMP)
验证系统应保证所要求的足够精度
- Total System Accuracy includes recorder, sensors, and calibration references and standards
整个系统的精度应包括记录仪，传感器，校准参考和标准

对验证设备的精度要求

HTM 2010

- The repeatability of the test equipment should be $\pm 0.25^{\circ}\text{C}$ or better, and the limit of error of the complete measurement system (including sensors) should be no more than 0.5°C .

测试设备的重复性应为 $\pm 0.25^{\circ}\text{C}$ 或更好，而且整个测试系统（包括传感器）的误差限值不应超过 0.5°C 。

对验证设备的精度要求

EN 554

- 4.6.2 The accuracy of test equipment shall be not less than the accuracy of the instruments fitted to the sterilizer, and shall exceed by at least a factor of three the accuracy of measurements required to judge the performance of the sterilizer.

测试设备的精度不应低于安装于设备上的仪表精度，而且应该至少超过3倍于测试需要，以判断设备性能。

EN 554 Annex A (informative)

- A.2.6 The factor of three was chosen because it provides approximately a 1 : 10 guarantee that any error noted in readings is not caused by the inaccuracy of the test instrument. 选择高出3倍的精度，因为这提供了1 : 10 的保证：任何读数的误差不会是因为测试设备的精度而导致的。

整个系统的精度

- 所有误差的总和将会影响测量
- 当验证一个 1°C 的性能时，那么整个系统的精度应当优于 0.33°C ，当验证一个 0.5°C 的性能时，整个系统的精度应当优于 0.16°C 。(EN 554)

传感器技术和软件:

■ 软件

- 从传感器获取数据
- 人性化易读的表格
 - 数据统计
 - 曲线图
- 要求可验证
- 电子记录必须符合 Part 11 的要求



温湿度记录仪VL-2000

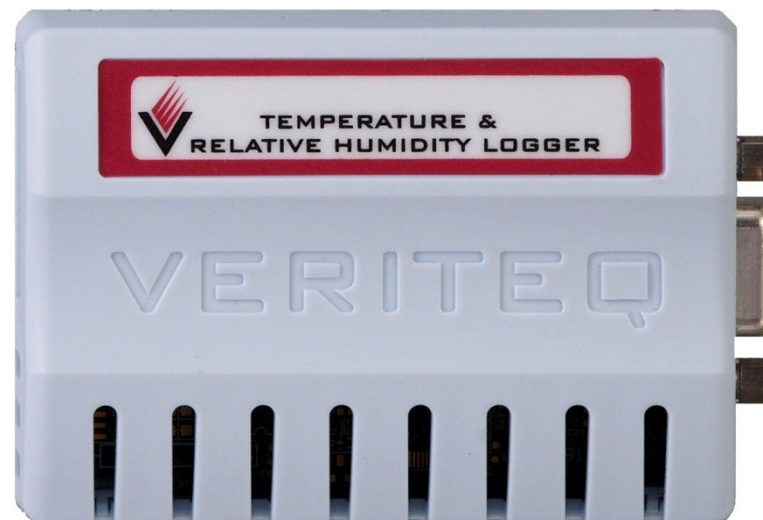
- 2 路内部通道
 - 温度工作范围： $-35^{\circ}\text{C} \sim +85^{\circ}\text{C}$
 - 相对湿度： $0 \sim 100\% \text{RH}$

- 温度精度：

范围	初始	1 年
$-25^{\circ}\text{C} \sim +70^{\circ}\text{C}$:	$\pm 0.15^{\circ}\text{C}$	$\pm 0.25^{\circ}\text{C}$
$+20^{\circ}\text{C} \sim +30^{\circ}\text{C}$:	$\pm 0.10^{\circ}\text{C}$	$\pm 0.15^{\circ}\text{C}$
+25 $^{\circ}\text{C}$ 时的分辨率： 0.02°C		

- 相对湿度精度：

范围	初始	1 年
10% ~ 90% RH		
$+20^{\circ}\text{C} \sim +30^{\circ}\text{C}$:	$\pm 1\% \text{RH}$	$\pm 2\% \text{RH}$
10% ~ 90% RH		
$-20^{\circ}\text{C} \sim +70^{\circ}\text{C}$:	$\pm 2\% \text{RH}$	$\pm 3\% \text{RH}$
分辨率： $0.05\% \text{RH}$		



温度记录仪VL-1416

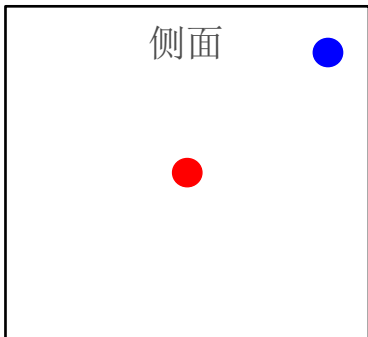
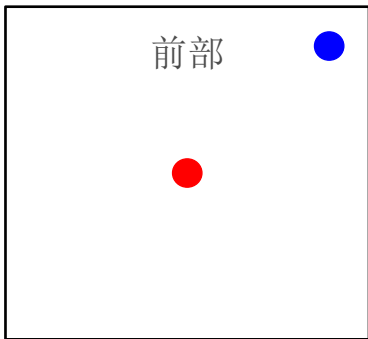
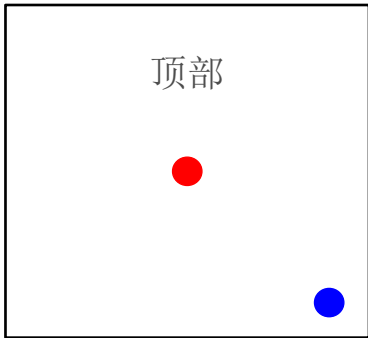
- 16 位（多种应用）
 - 一个外部探头（V型）用于宽温度范围：
 - 工作范围：-95° C ~ +70° C
 - 校准范围：-90° C ~ +50° C
 - 初始精度：+/-0.25° C
 - 一年精度：+/-0.35° C
 - 高分辨率, +25° C时的分辨率：0.01° C
- SP / VL-1016-22V
 - VL 系列 - 2 路温度通道
 - 2 个外部探头
 - 如果只用一路外部探头，选此型号
- SP / VL-1416-44V
 - VL 系列 4 路温度通道
 - 4 个外部探头
 - 未使用通道可以不激活



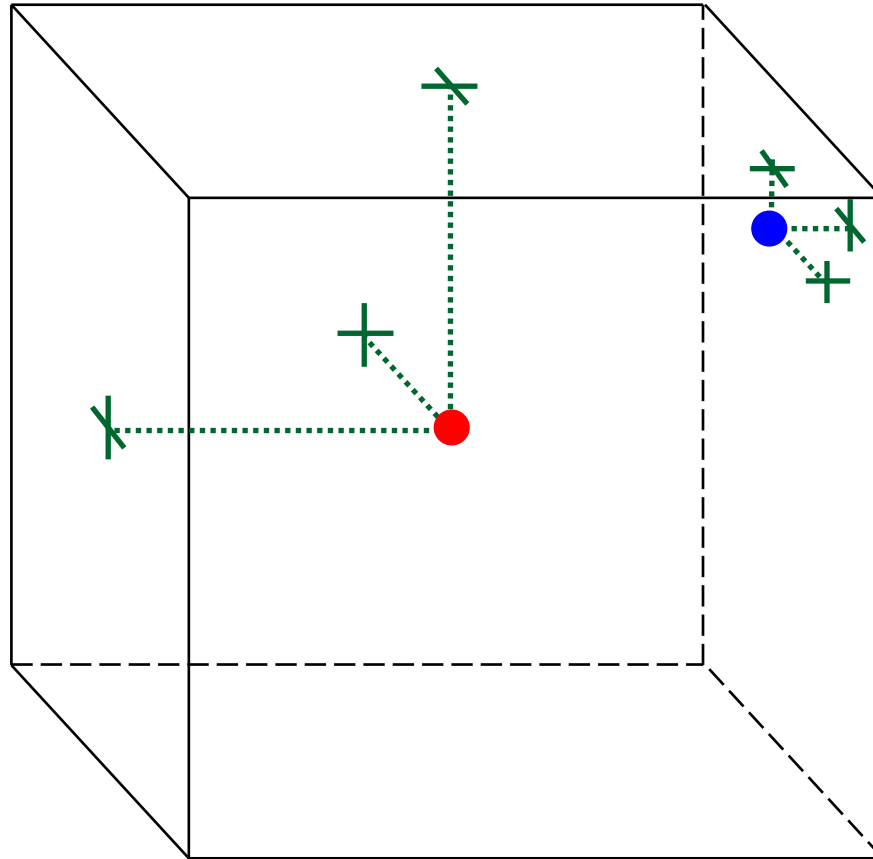
步骤 4:

- 布置传感器的5个原则





No.	Datalogger Location Description
●	50cm from back wall, 50cm from left wall, 50cm from top
●	5cm from front wall, 5cm from right wall, 5cm from top



5 个原则



对最不利的条件进行分布研究



三维空间分布研究



对于大空间，只对存储区域进行分布研究



确定和记录变化的因数



如果必须做分布研究，那么监测也是必须的

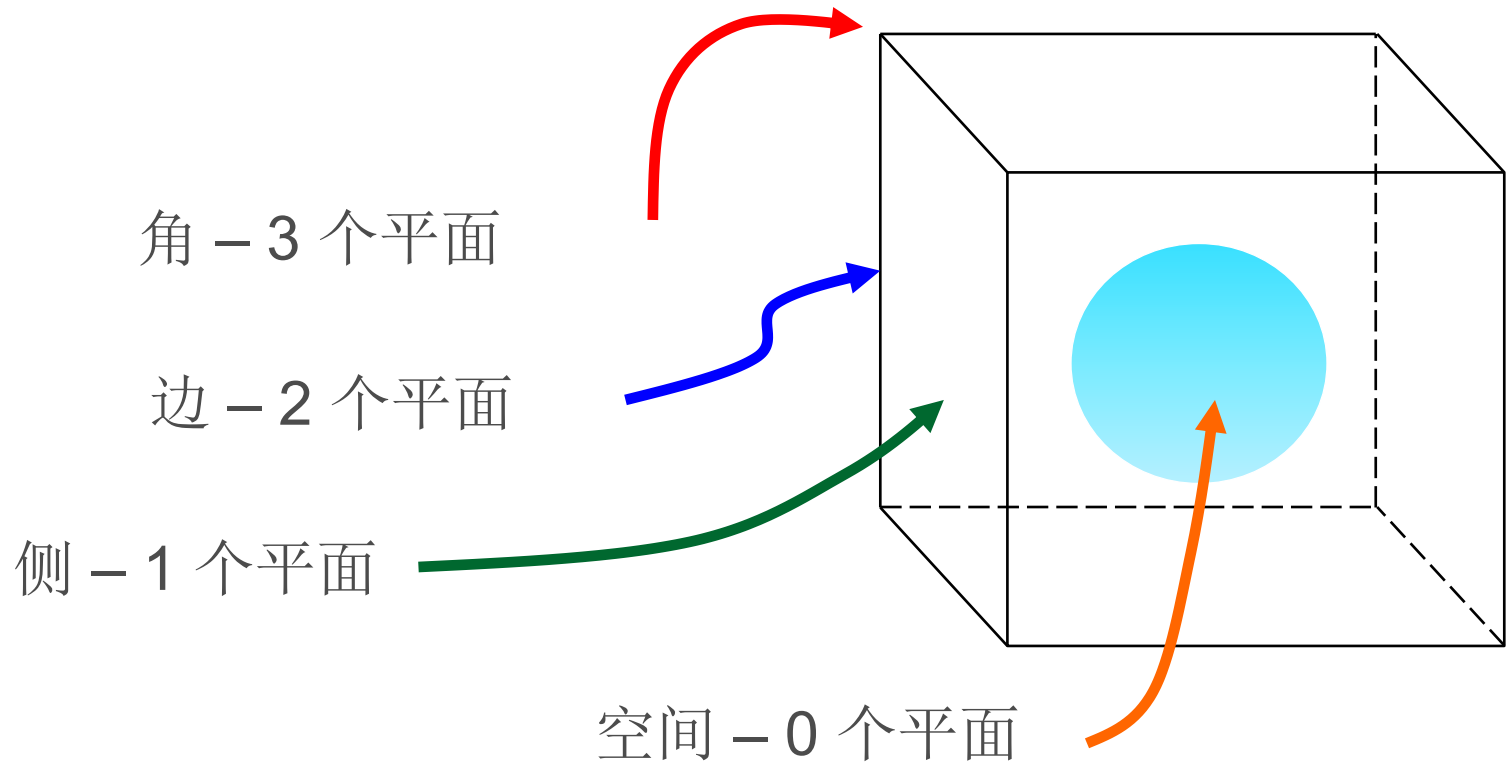


原则 1: 对最不利的条件进行分布研究

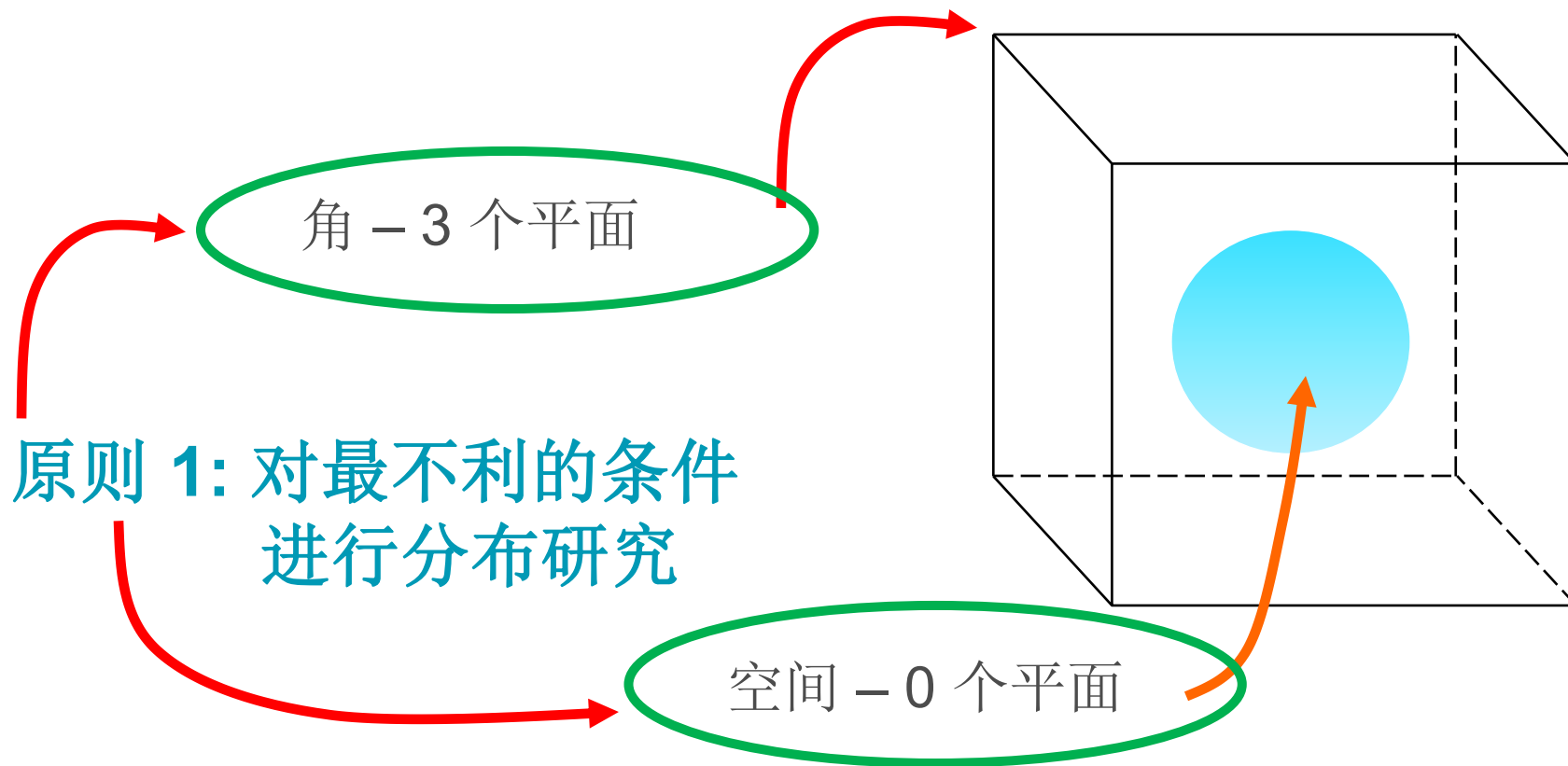
- 把传感器置于存储区域的每个末端
- 应用对最差情况进行验证的原则



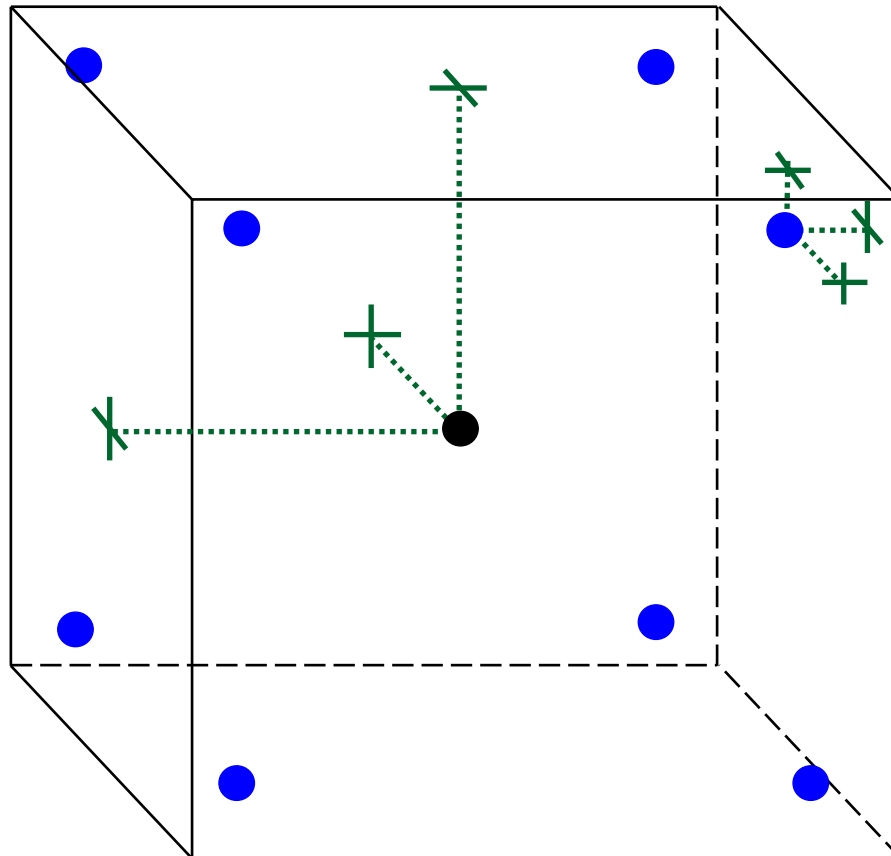
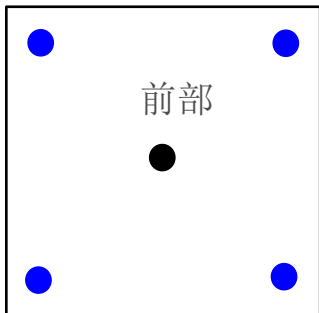
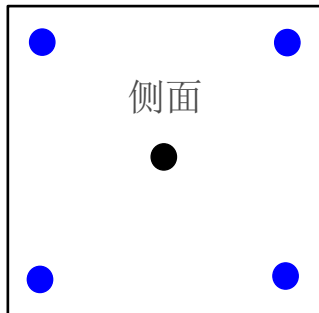
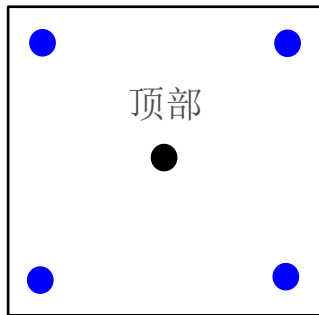
一个立方体的构成



一个立方体的构成

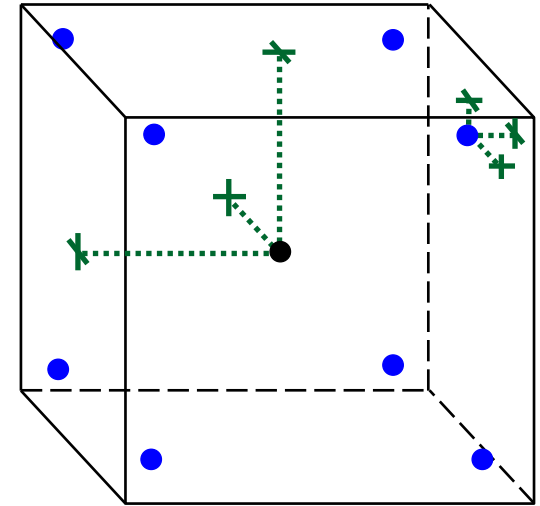


推论 1A: 如果 $\leq 2m^3$, 布置 9 + 1.

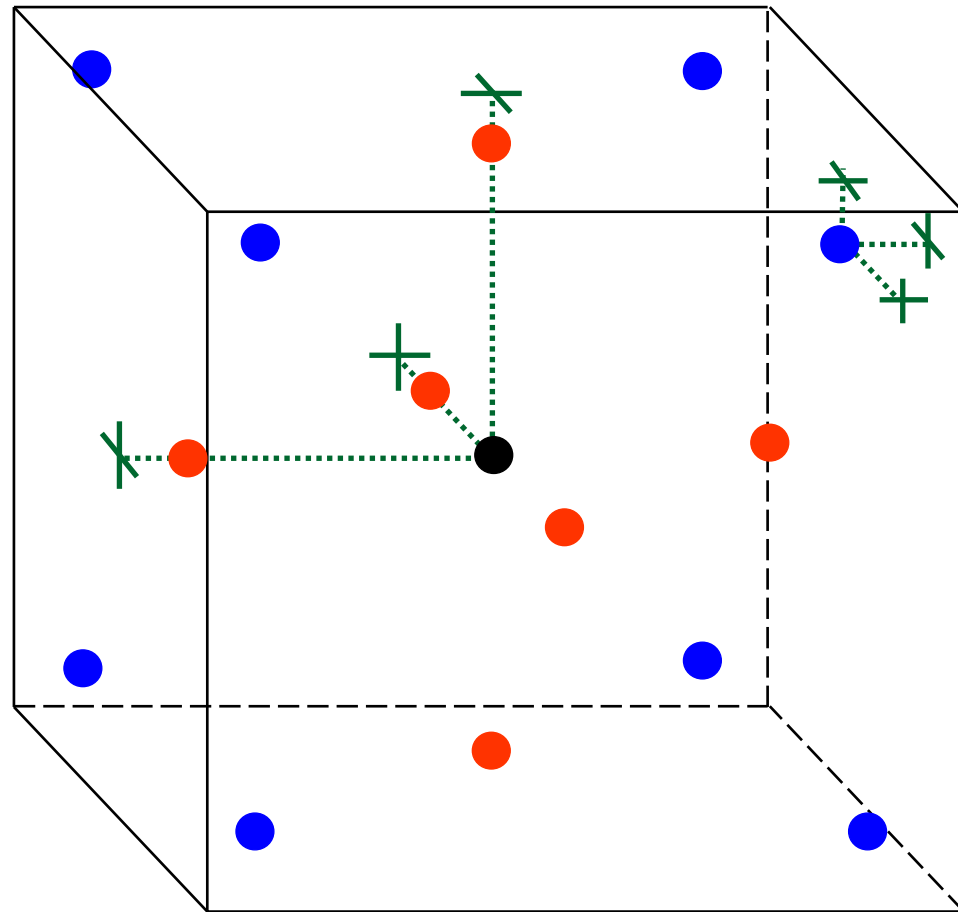
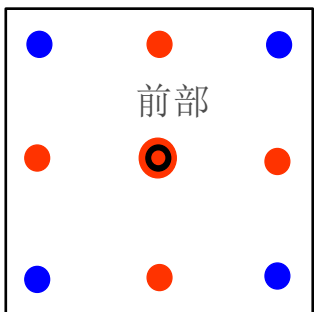
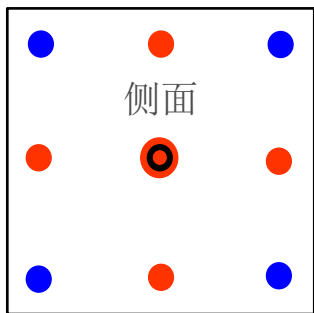
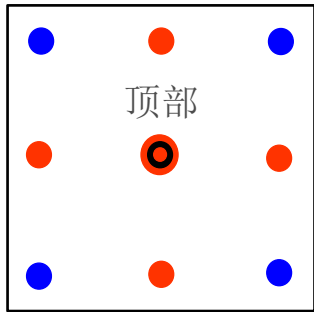


9 个点 = 最差的情况？

- 气流：
 - 角落位置的空气流通最少
 - 中心位置的空气流通最多
- 热交换：
 - 角落位置的热交换最多 (3 个平面)
 - 中心位置的热交换最少 (0 个平面)



推论 1B: 如果 $\leq 20m^3$, 布置 15 +1.



指南中描述了 9 +1 和 15 +1

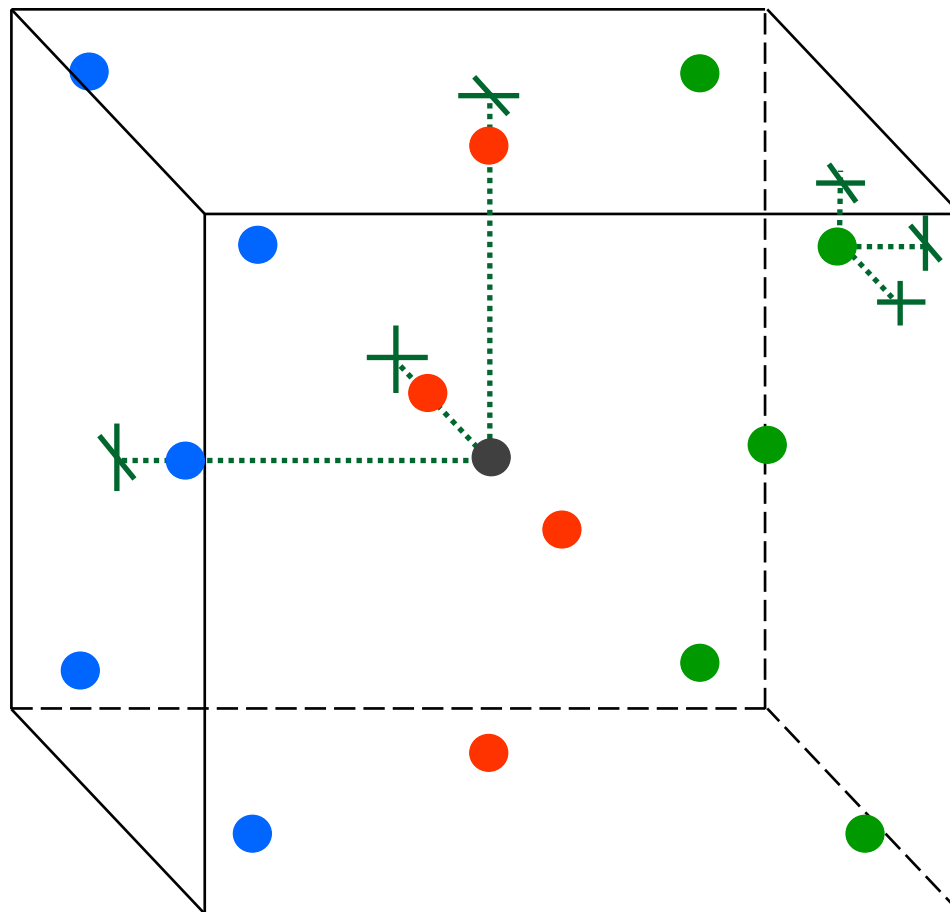
- ISPE Good Practice Guide: Cold Chain Management (2011)
ISPE 良好实践指南：冷链管理（2011）



原则 2: 三维分布研究

3 个平面

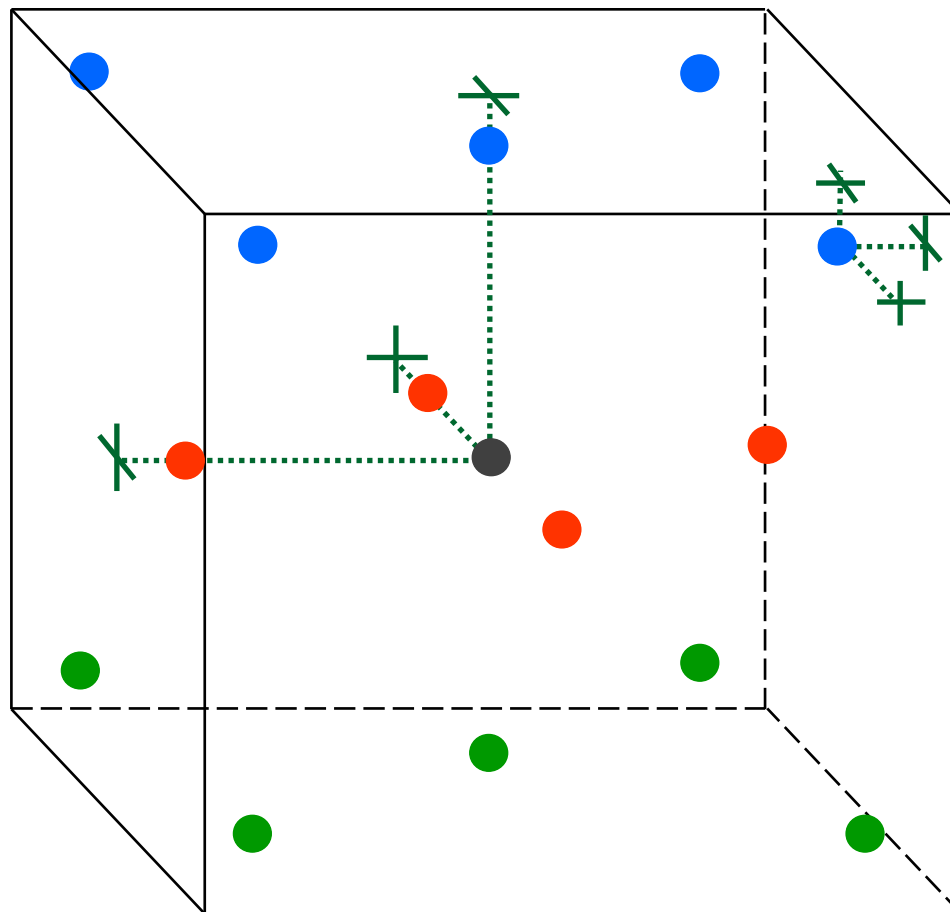
从左到右



原则 2: 三维分布研究

3 个平面

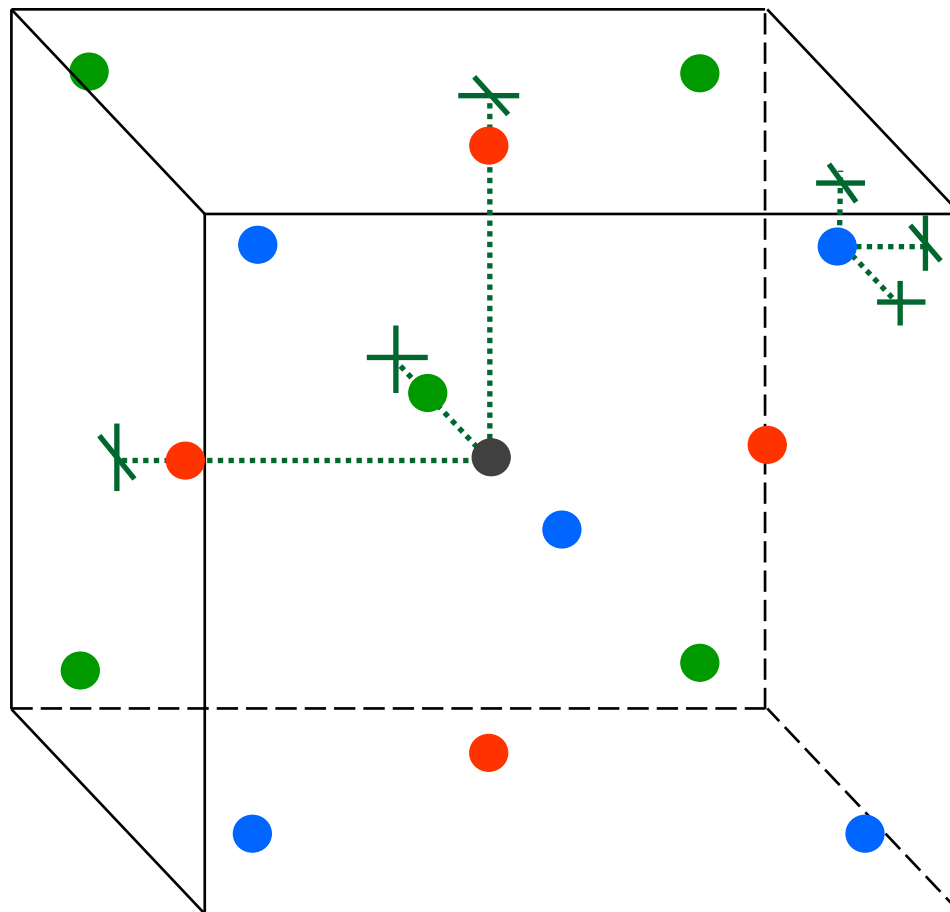
从上到下



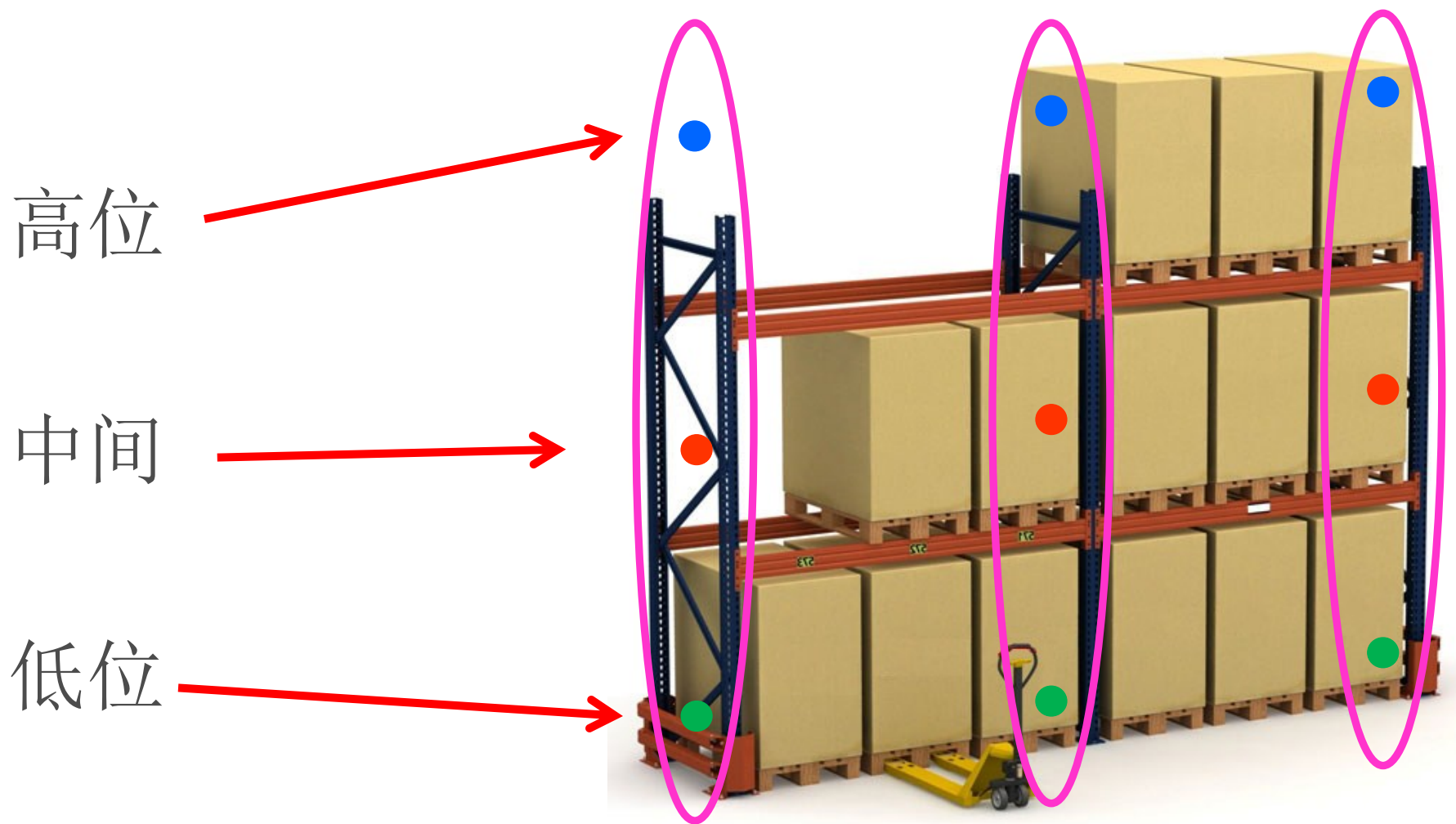
原则 2: 三维分布研究

3 个平面

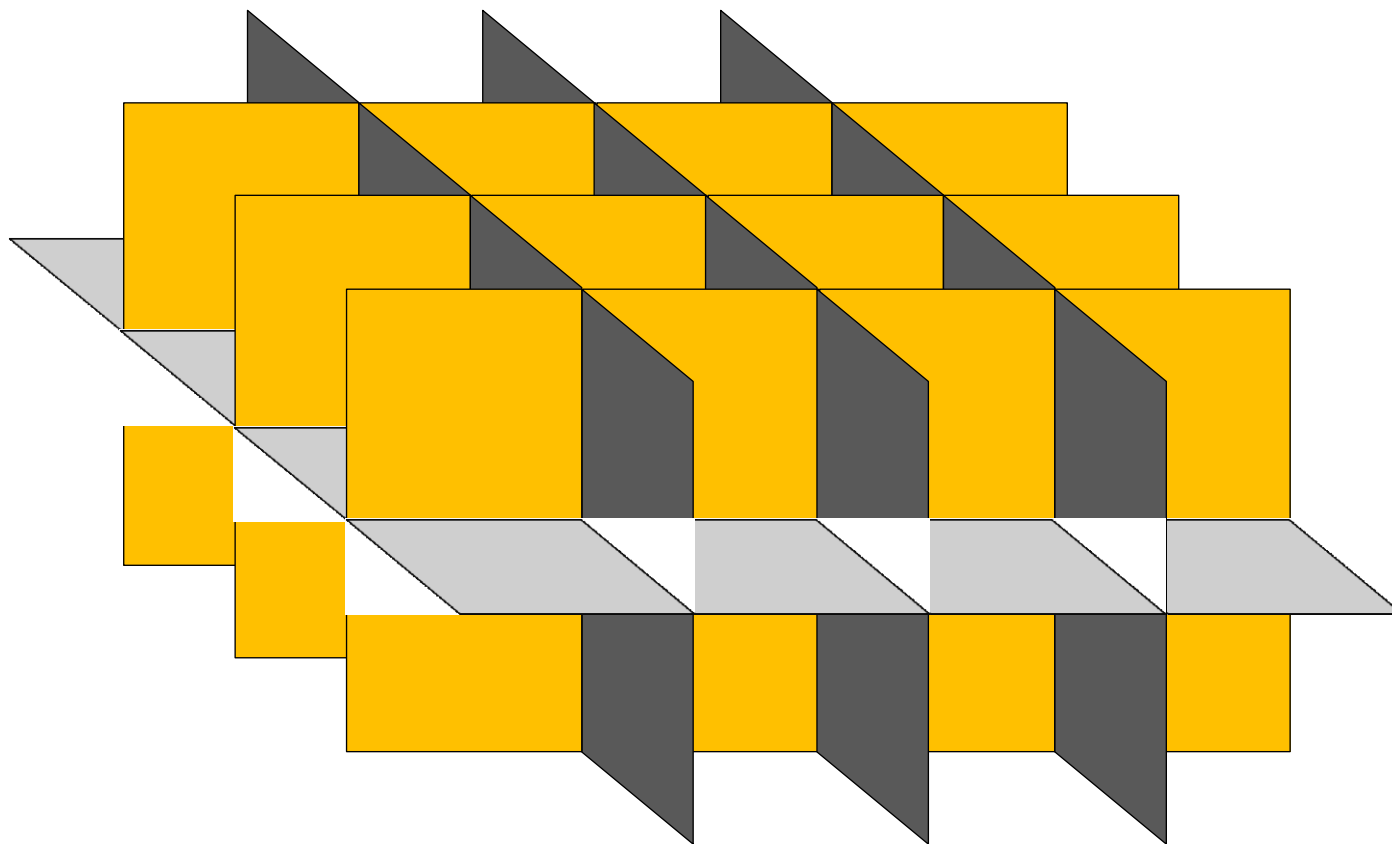
从前到后



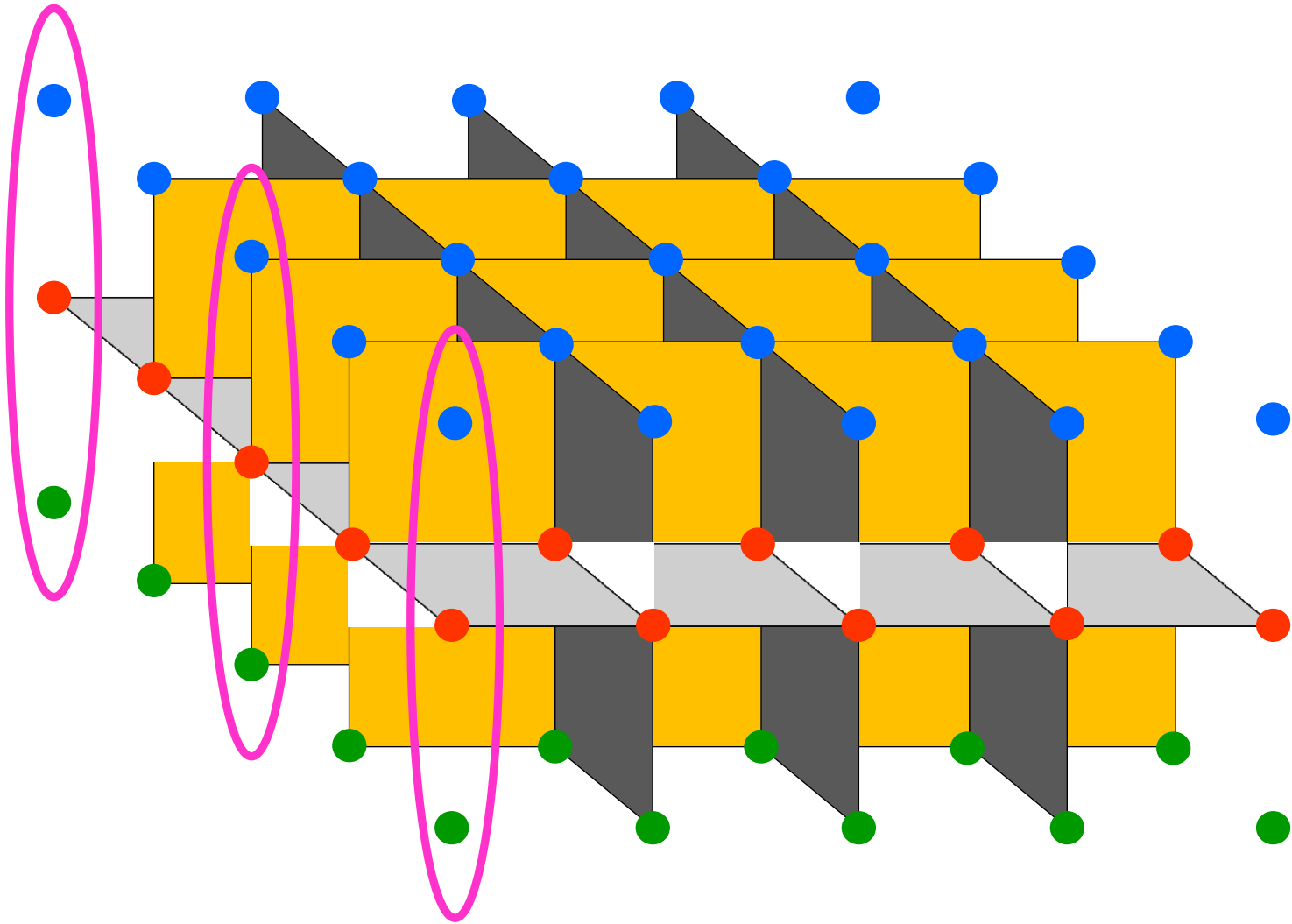
推论 2A: 如果 $\geq 20m^3$, 布置3组



3 组, 3 维

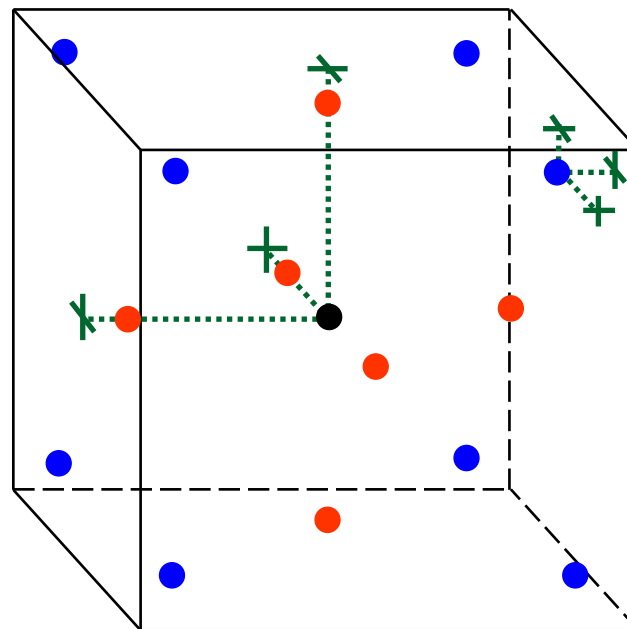


3 组, 3 维

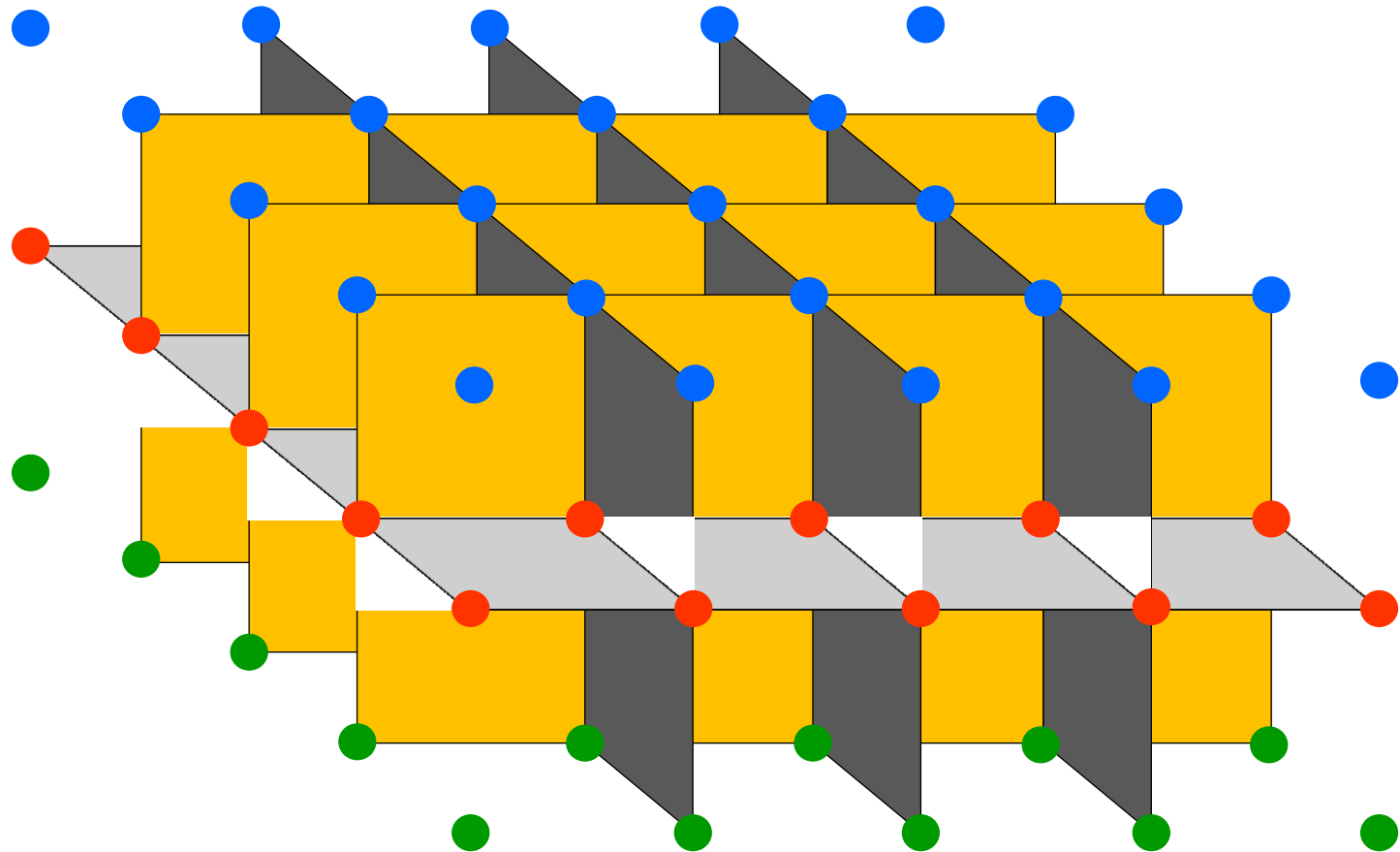


推论 2B: 如果可能, 移去一些传感器

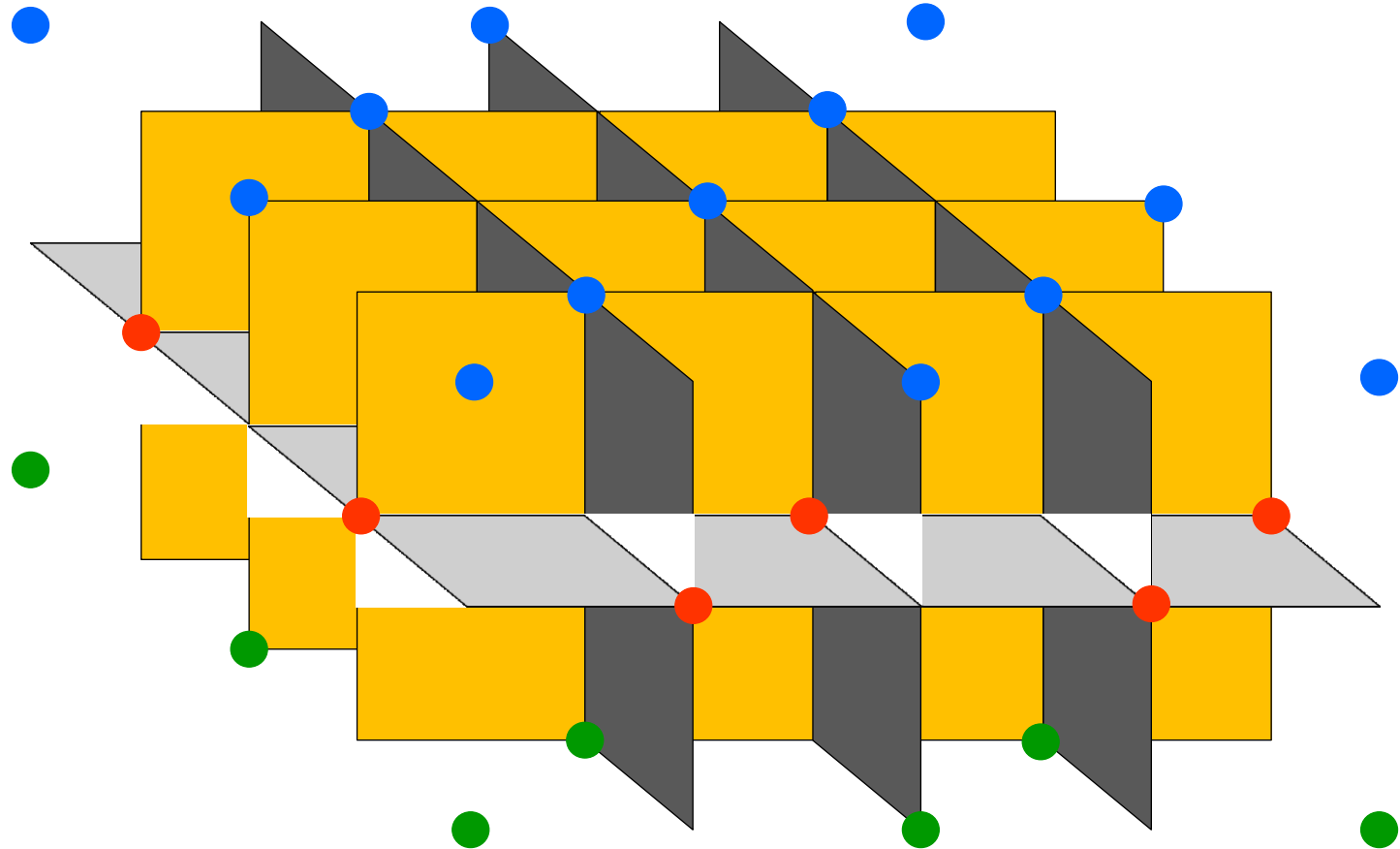
- 移去“多余的”传感器
 - 15 + 1 的布置图
 - 采用“3 组, 3 维”原则, 将会是布置 27 个传感器。



3 组, 3 维



3 组, 3 维



原则 3: 如果 $\geq 20\text{m}^3$, 只分布研究存储区域

- 当空间变大时, 走廊和通道区域无需分布研究。
- 只需对存储产品的货架和区域进行分布研究。
- 需要控制以防止在错误的区域存储产品
 - SOPs
 - 培训
 - 警示



更多的指南...

“...additional points may be needed depending on airflow sources/characteristics, shelving (storage locations), external temperature sources, and previous experience with similar units and their thermal behavior.”

“...根据气流源/特性，货架（存储位置），外部温度源，和其它类似的热力表现，可能需要增加额外的布点。”

– ISPE Good Practice Guide: Cold Chain Management (2011)



更多的指南...

- GMP'S - Adequate number but a minimum of 10
足够数量的传感器，但不应少于10个
- HTM2010 - 12 although more may be needed based on size
12个，但根据空间大小可能需要更多
- EN550 - 12 for up to 2 m³, and 2 more per additional m³
2立方米的空間12个，但每增加一个立方米增加2个

产品温度的要求是怎样的？

- 最佳方法是测量空气温度
 - 最差的情况能提供最佳的挑战

“It is normal practice to use air temperature as the reference source for the stored [product]...” and is “the worst case representation of the stored product temperatures.”

“通用实践是使用空气温度作为存储【产品】的温度参考源...”而且是“最差的条件代表了存储产品的温度。”

-ISPE Good Practice Guide:
Cold Chain Management (2011)



湿度分布研究是怎样的？

- 应用同样的概念, 但关注是湿度的影响
- 使用和温度相同数量的湿度传感器, 除非您有了解湿度理论的专家

“Where relative humidity is a critical factor, then humidity sensors could be located in the same locations – or fewer locations used with the impact of the temperature considered for other locations – as absolute humidity will be very similar throughout the space.”

“如果相对湿度是一个关键的因素, 那么湿度传感器应被布置于同一位置 – 或考虑其它位置的温度影响以减少布点位置 – 因为绝对湿度在整个空间内将会是非常相似的。”

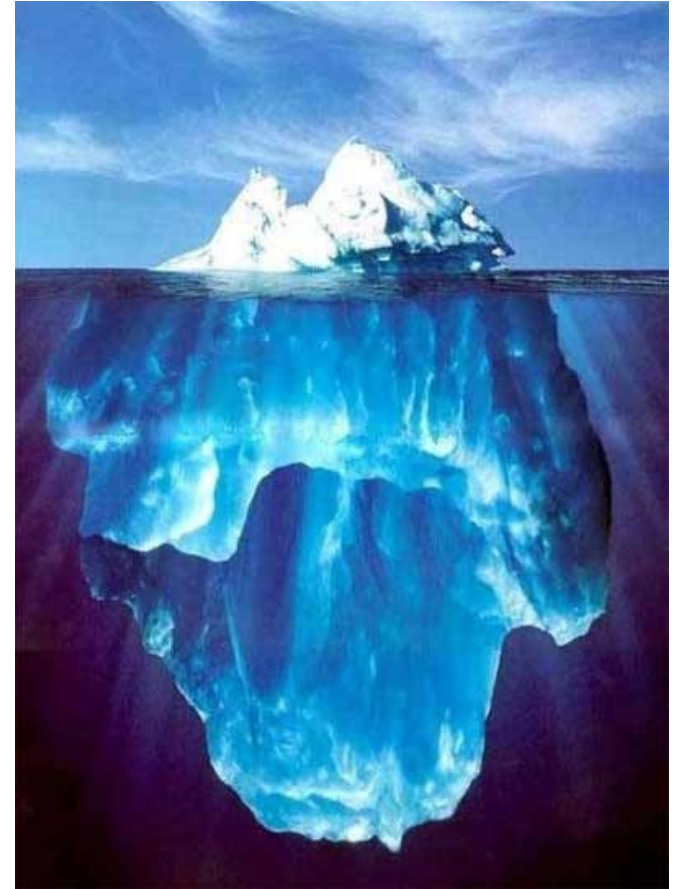
-ISPE Good Practice Guide:
Cold Chain Management (2011)

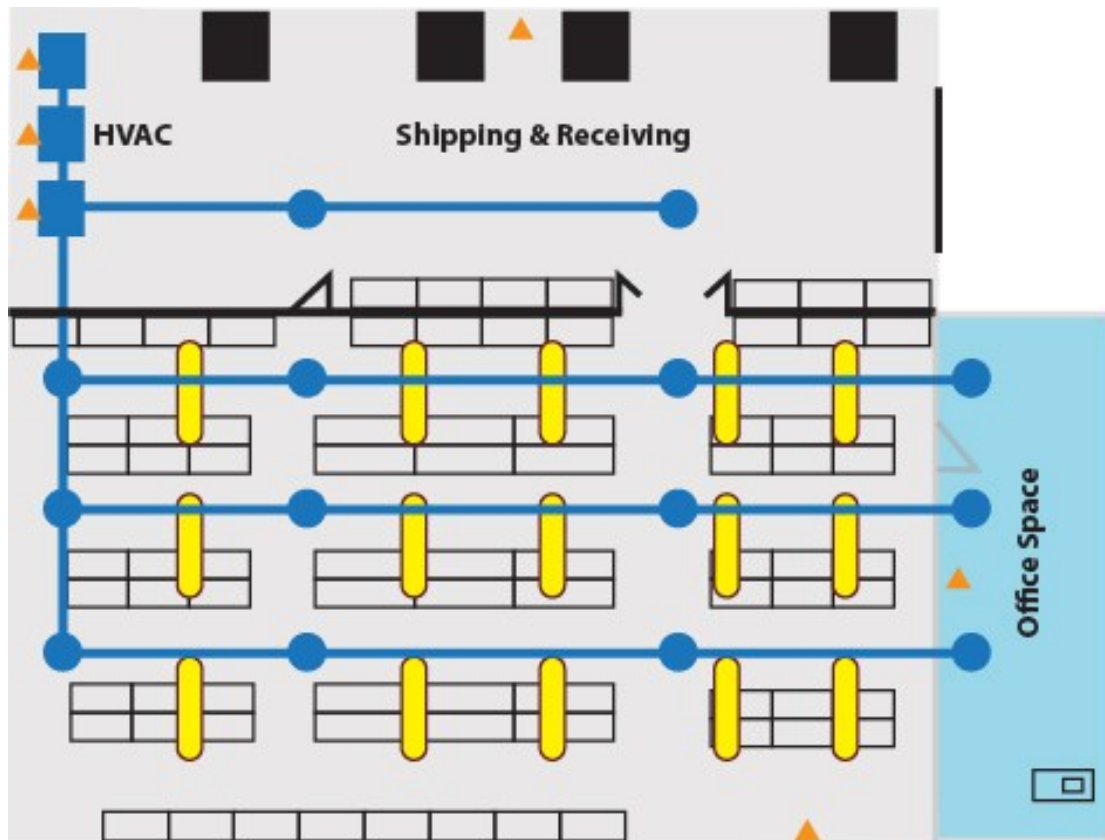


原则 4: 确定变化的因数

- 暂存区域
- 门和窗户
- 外墙
- HVAC通风口
- HVAC温控器
- 明显的冷热源，如：充电站

- 在有代表性的可变因素附近布置传感器

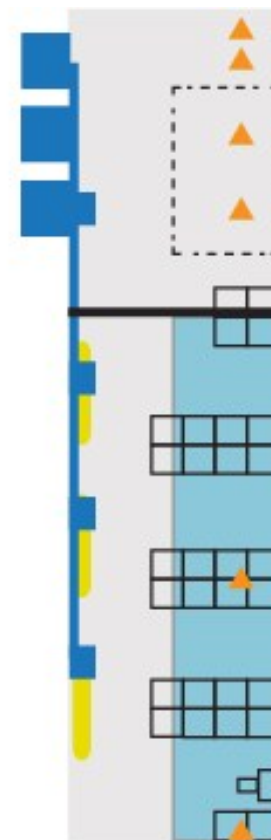









顶部

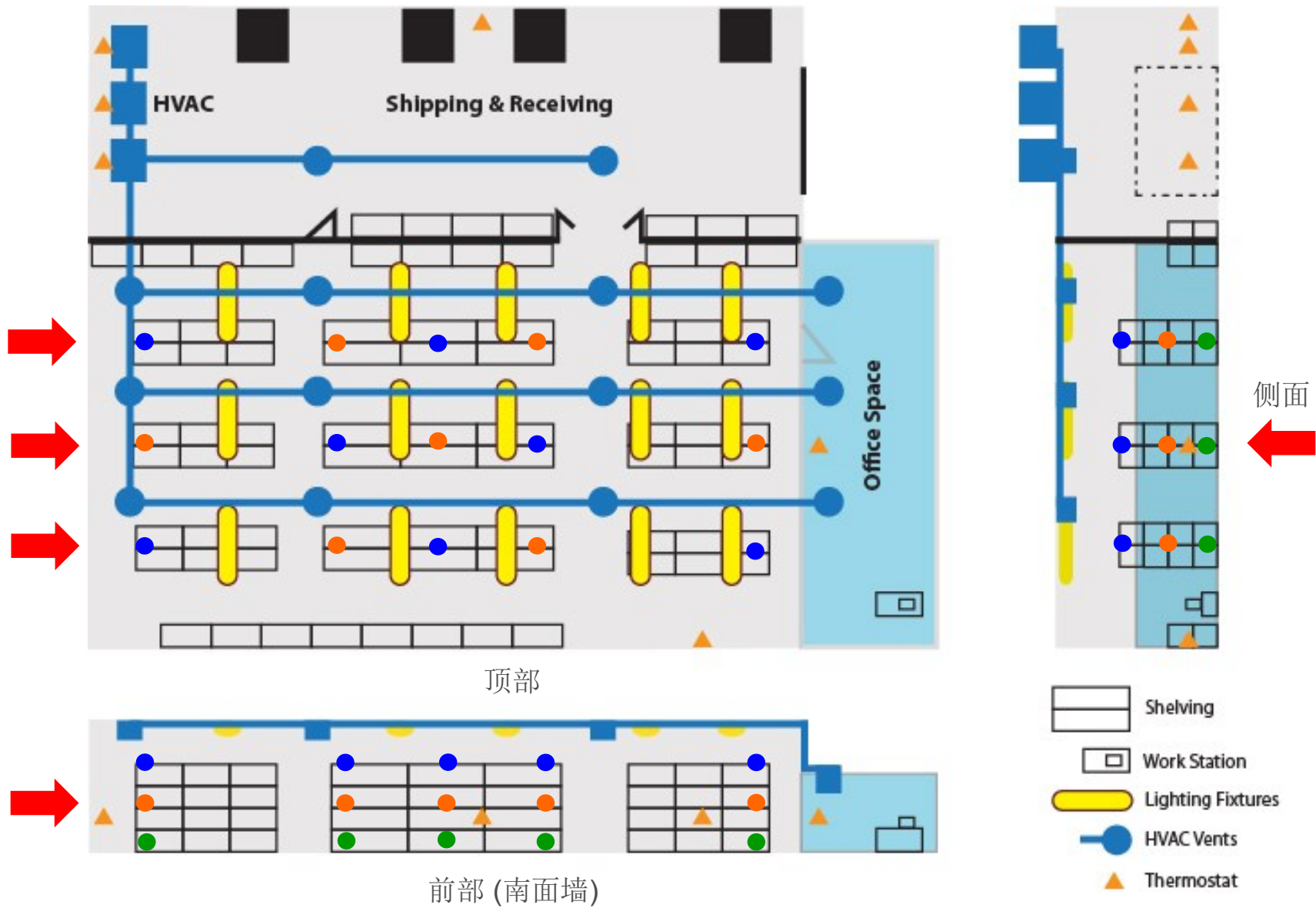


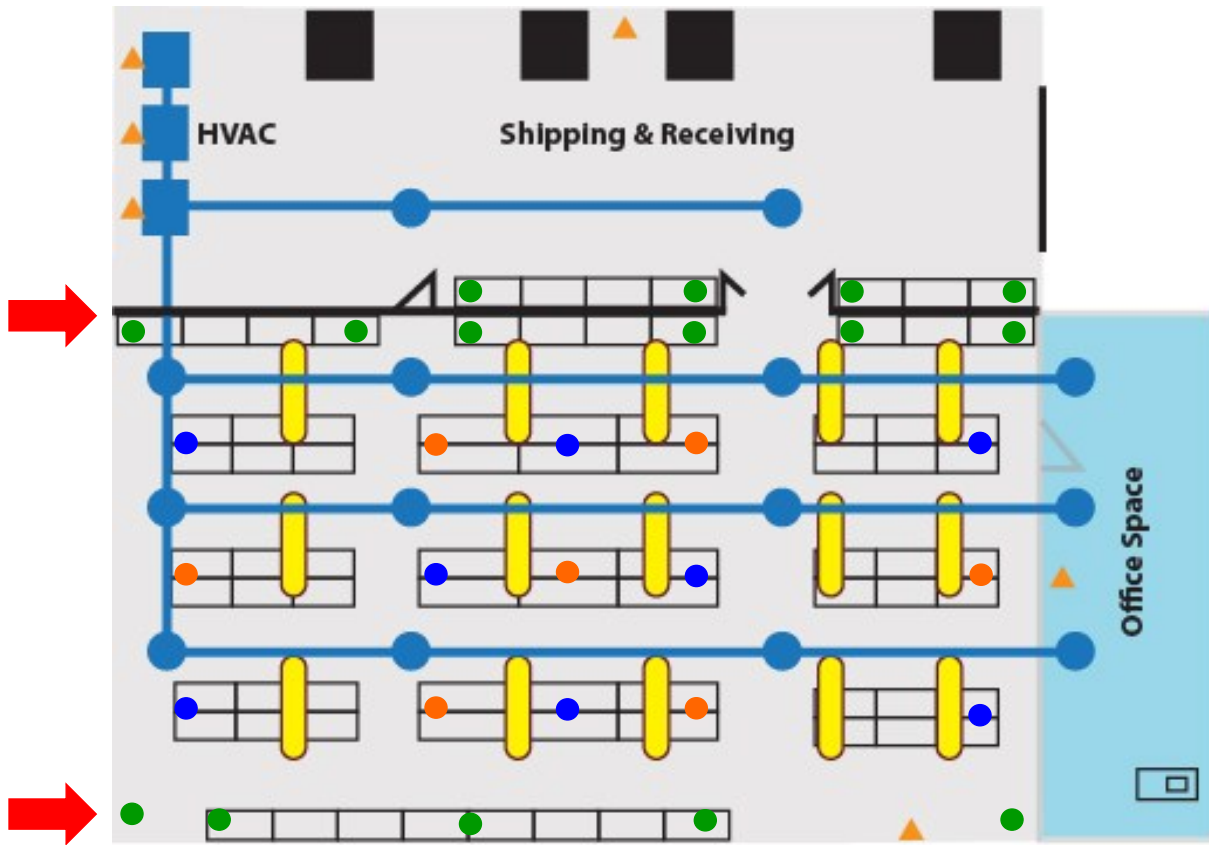
前部 (南面墙)



侧面

-  Shelving
-  Work Station
-  Lighting Fixtures
-  HVAC Vents
-  Thermostat

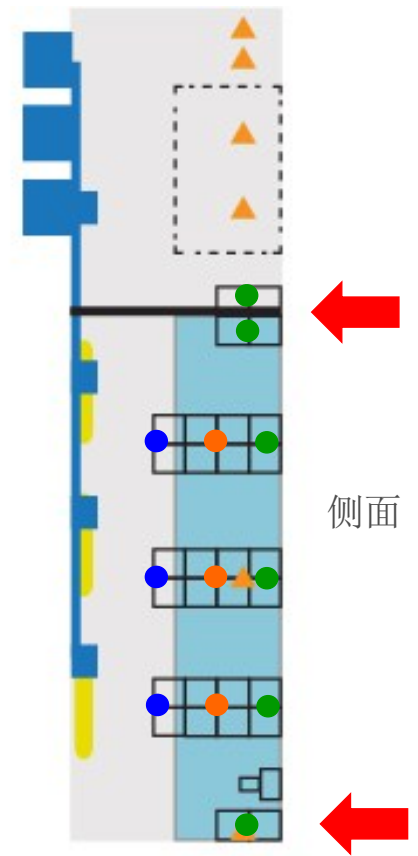









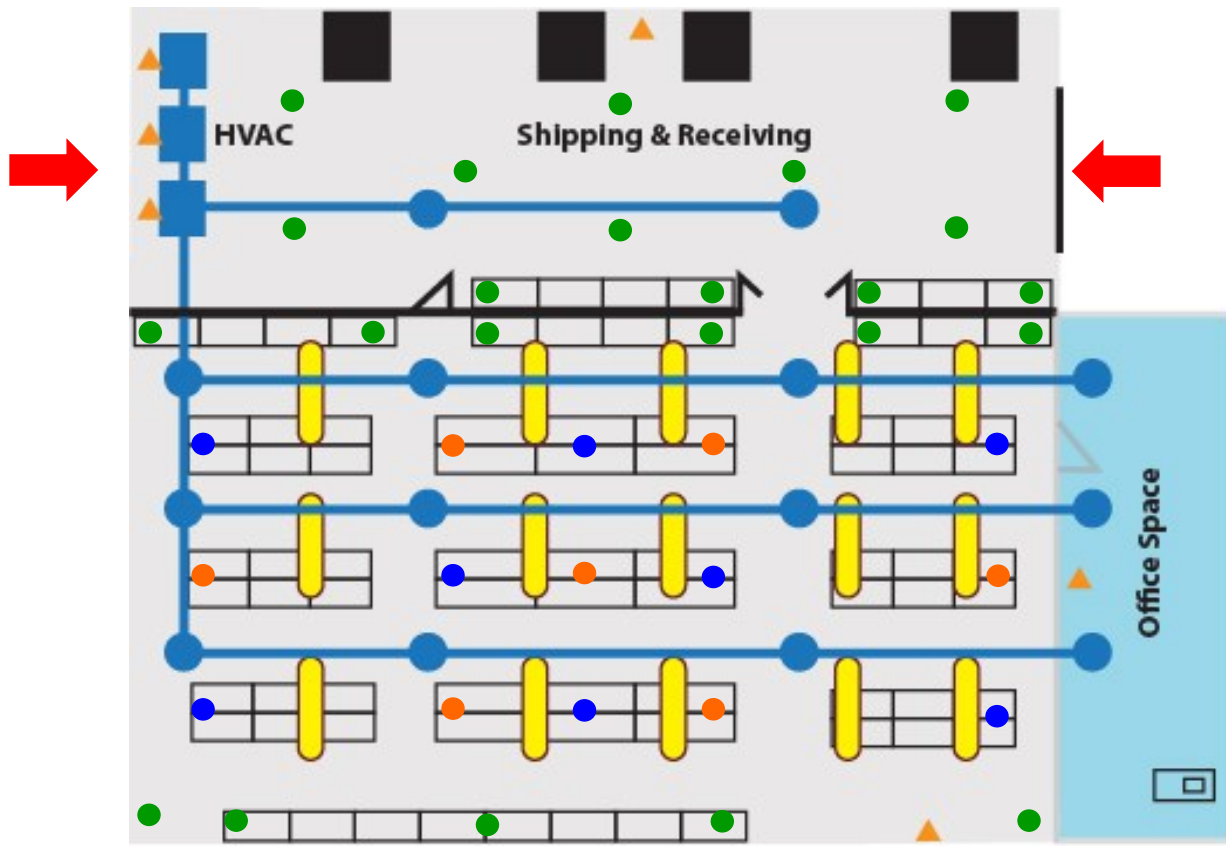
顶部



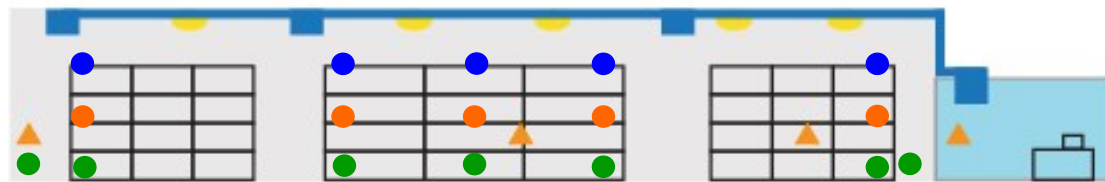
前部 (南面墙)



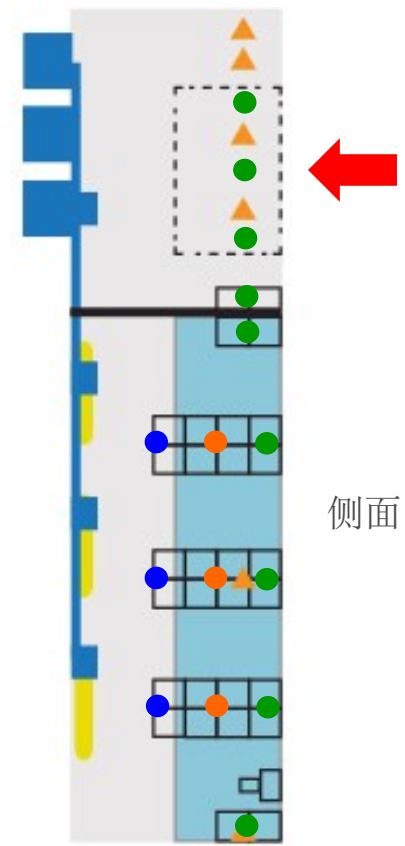
-  Shelving
-  Work Station
-  Lighting Fixtures
-  HVAC Vents
-  Thermostat








顶部

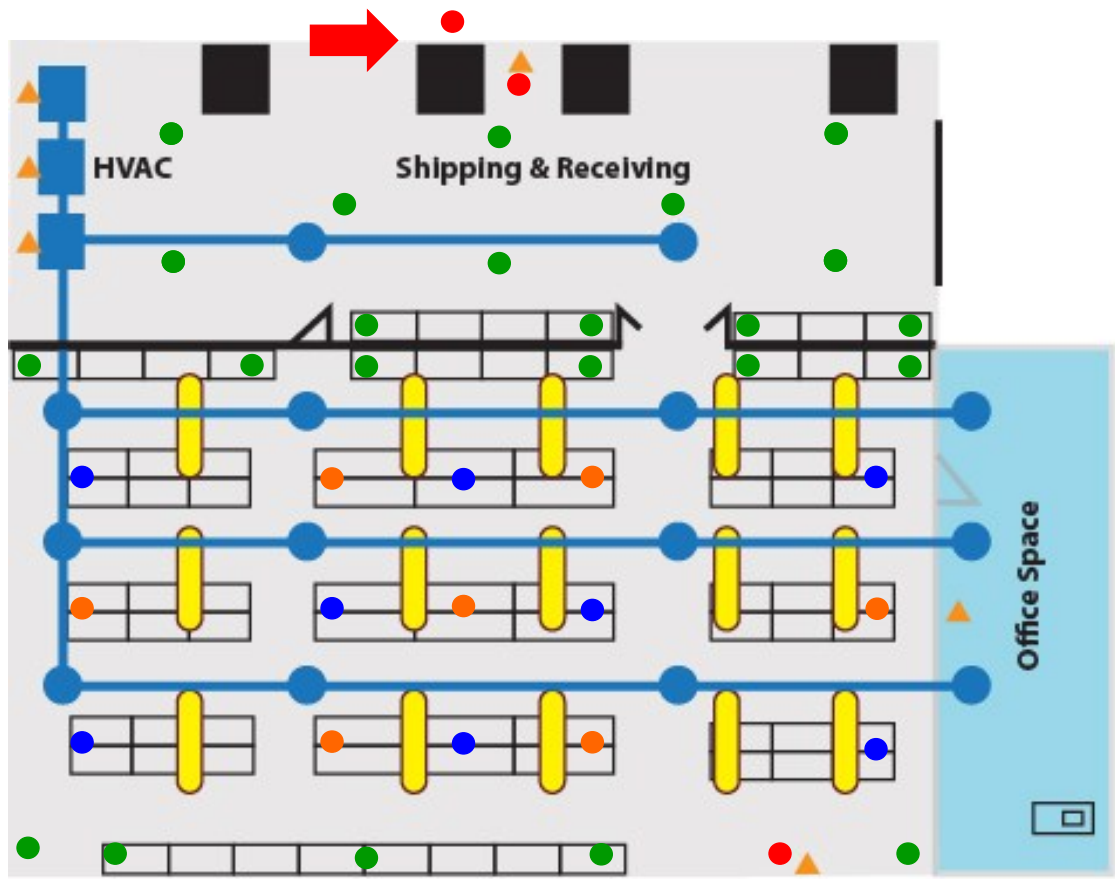


前部 (南面墙)



侧面

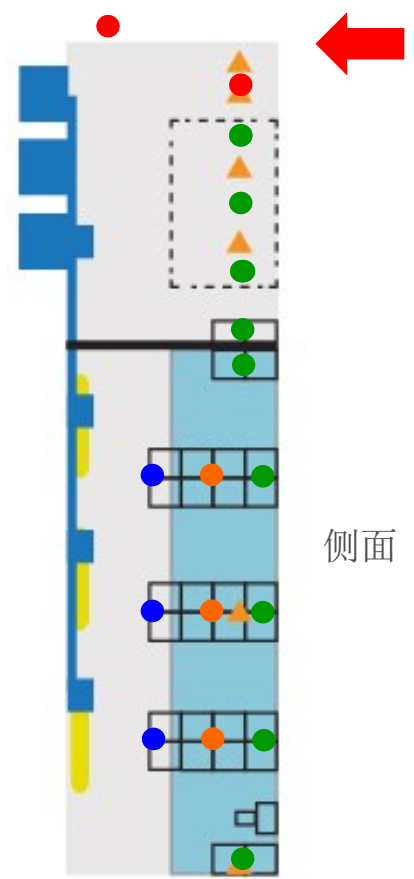
-  Shelving
-  Work Station
-  Lighting Fixtures
-  HVAC Vents
-  Thermostat








顶部



前部 (南面墙)



侧面

-  Shelving
-  Work Station
-  Lighting Fixtures
-  HVAC Vents
-  Thermostat

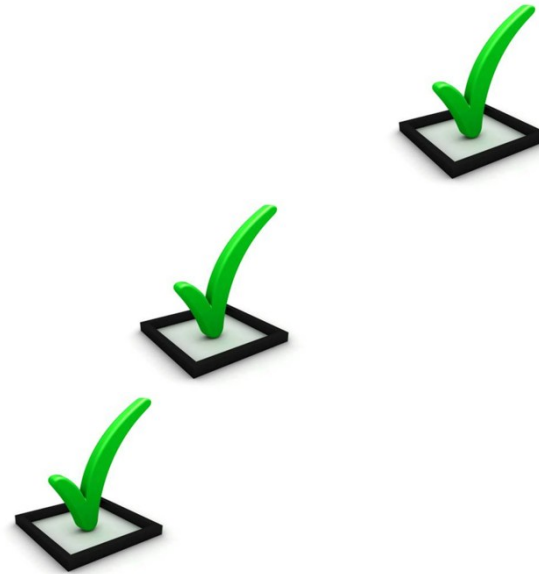
原则概要

- 原则 1 – 分布研究最不利的条件
 - 推论 1A – 如果 $\leq 2m^3$, 布置 9+1.
 - 推论 1B – 如果 $\leq 20m^3$, 布置 15+1
- 原则 2 – 三维分布研究
 - 推论 2A – 如果 $\leq 20m^3$, 布置 3 层
 - 推论 2B – 如果可能, 移去多余的传感器
- 原则 3 – 如果 $\geq 20m^3$, 只分布研究存储区域
- 原则 4 – 确定变化的因数
- 原则 5 – 如果必须做分布研究, 那么监测也是必须的



原则 5: 如果必须做分布研究... 那么监测也是必须的

- 找出冷热点，并对它们进行监测
- 选择正确的监测方案
- 验证监测系统



Monitoring

Alarming

Reporting

- Easy to use
- Real-time trends
- Alerts to the right people
- Automated reports
- Instantaneous data retrieval

VAISALA

ViewLinc Alarm Report

Alert Name	Alert Type	Alert Status	Alert Time	Alert Location
Temperature High	Warning	Active	2013-07-24 10:15:00	Room 101
Humidity Low	Warning	Active	2013-07-24 10:15:00	Room 101
Power Off	Critical	Active	2013-07-24 10:15:00	Room 101

维萨拉提供的温湿度验证服务

- Warehouses 仓库
- Cold Rooms 冷库
- Stability Chambers 稳定性试验箱
- Incubators 培养箱
- Refrigerators 冰箱

VAISALA

www.valsala.com

维萨拉验证服务

/ 高效、合规的温湿度分布试验

随着全球范围的监管机构对制药、生物技术和医疗器械制造商和经销商的审查日趋严格，许多企业开始为其受控环境寻求验证解决方案。维萨拉以娴熟的热学和湿度验证研究经验使您全面了解您的受控环境的温度动态变化，减少产品损失或检查失败的风险。这些知识将帮助您更加有效地管理关键环境，实现温度和湿度验证的长期优化。



卓越的质量管理体系

为确保满足GMP《药品生产质量管理规范》的要求，各机构必须证明其仓储和运输区域的环境条件都处于适当的控制下。因此，质量计划的首要步骤是通过分布研究深入了解这些区域的温度属性。然而，分布研究需要的不仅仅是设备，还需要验证和校准方面的专业知识与技能。

维萨拉为您提供由娴熟的技术人员完成的世界级验证服务，服务包含用以进行分布研究、内容翔实的验证计划及分布试验协议。深入透彻的验证后报告将会提升您对受控环境的了解。这些文档和专业技能将有助于体现您的企业正在遵循受控环境验证与文档记录的当前最佳实践。我们提供验证所需的专业技能和设备服务，所以您的质量和设施经理能专注于他们的日常工作。

降低生命科学环境的风险

在过去20年间，我们已为生命科学行业的受控环境专门设计了创新型设备和软件。这些行业包括：

- 制药
- 生物技术
- 医疗器械
- 营养和保健品

应用领域：

- 冰箱/冷冻柜/冷藏室
- 培养箱
- 稳定性试验箱
- 仓库/存储区/批发中心

“维萨拉验证服务实属经济之选，为我们节约了大量时间。在向维萨拉技术人员求教和咨询的过程中我们获益良多...”

某美国临床生物技术企业高级生产总监

翔实、精确的存档

为进行分布研究，验证服务技术人员将会收集并分析您所在区域、房间或试验箱的数据，辨识工艺过程中的热点或冷点。技术人员可对空载/满载试验箱，或仓储区的静态/动态过程进行挑战性实验。测试可能会根据应用需要部署热电偶或配有传感器的数据记录仪。使用维萨拉验证软件下载分析测试数据。所有分布研究文档均为安全、演示级品质。报告包含最小值、最大值以及平均值统计和平均动力学温度(MEIT)数据，可轻松导出为供深入分析使用的通用.csv文件。

温度传感器工作范围：
-90°C至70°C，精度高达±0.1°C，分辨率0.02°C。

相对湿度传感器工作范围：
10%至90%，精度高达±1%，分辨率0.05%。

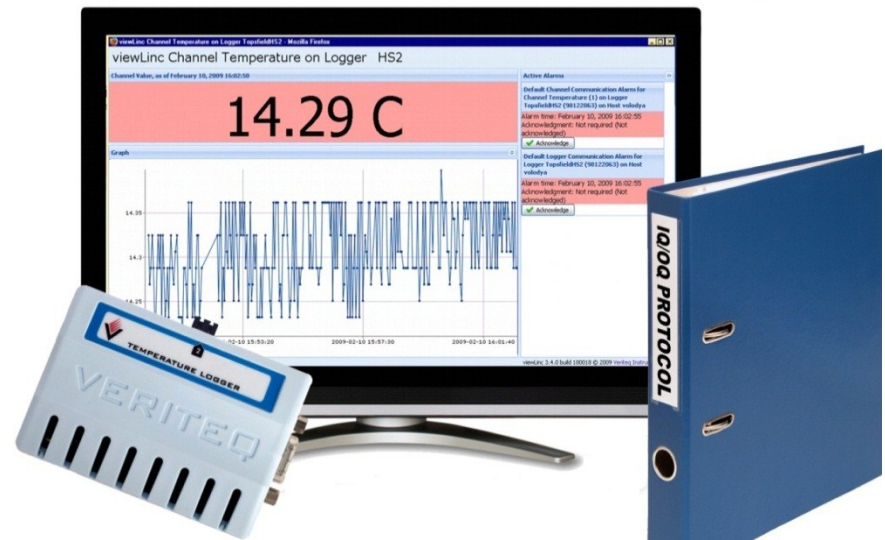
合规性：
21 CFR Part 11, EU Annex 11 21

维萨拉提供的温湿度验证系统

- 无热电偶所需的复杂穿线
- 无需预校准和后校准
- 高效 – 一个模块同时采集湿度和温度参数
- 一个工具用于多种场合
(试验箱, 仓库, 冷藏室, 冷冻箱)
- 使用方便 (vLog软件, IQ/C
- 软件符合 21CFR Part 11
- 可根据用户需求设置安全
- 完整的报告功能

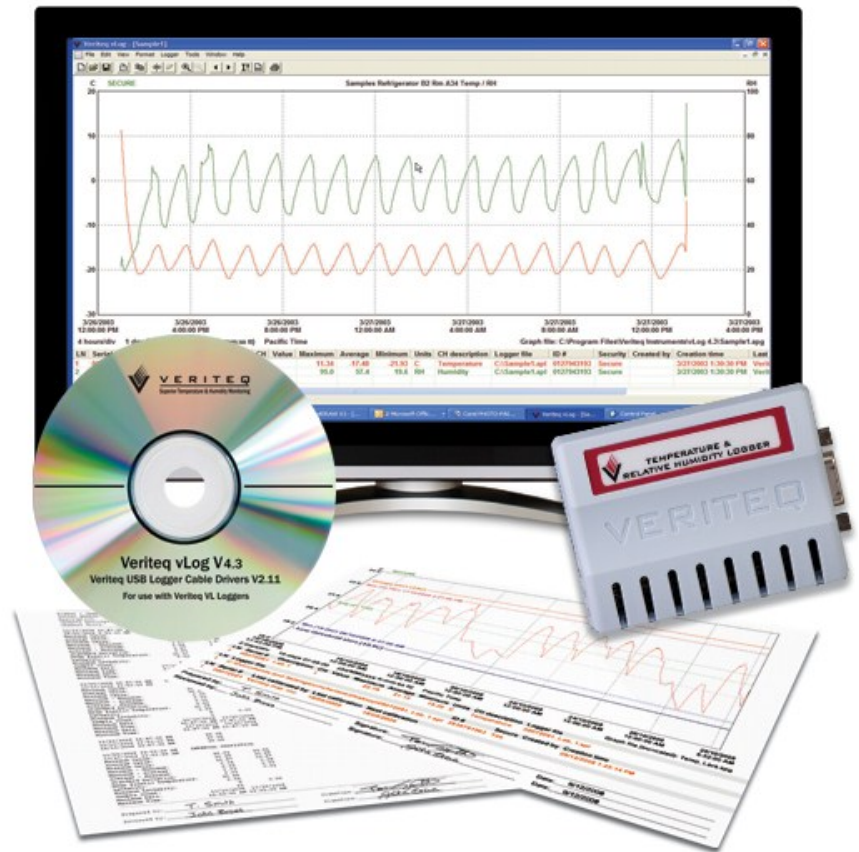
JVT 应用文章:

www.veriteq.com/jvt-validator



vLog 验证软件

- 当使用“可验证”的VL系列记录仪时需此软件
- 综合报告
- 混合 – 无电子签名
- 包括安全和审计追踪
- 文件安全 – 电子记录（加密技术）



连续监测系统和质量管理体系



如果必须做分布研究... 那么监测也是必须的

- 找出冷热点，并对它们进行监测
- 选择正确的监测方案
- 验证监测系统



Monitoring

Alarming

Reporting

- Easy to use
- Real-time trends
- Alerts to the right people
- Automated reports
- Instantaneous data retrieval

VAISALA

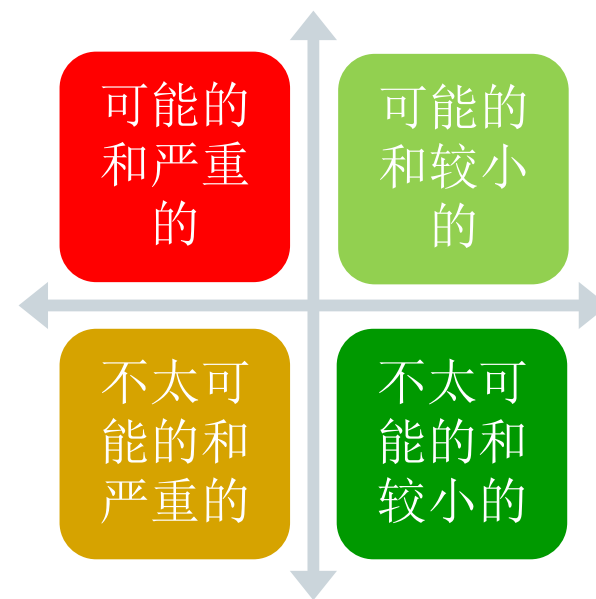
ViewLinc Alarm Report

Alert Name	Alert Type	Alert Status	Alert Time	Alert Location
Temperature High	Warning	Active	2013-07-24 10:15:00	Room 101
Humidity Low	Warning	Active	2013-07-24 10:15:00	Room 101
Power Off	Critical	Active	2013-07-24 10:15:00	Room 101

质量风险管理的基本概念

■ 风险

- 风险通常是指损害发生的可能性和严重性的组合
- ICH Q9将“可监测性”加入到因素组合之中
- 根据评估对象设计其他必要的评价要素
- 应权衡各个评价要素在风险评估中权重
- 优化有限的资源



文档记录！ 如果没有记录, 可以认为没有发生！

- 工艺过程必须通过完整的记录来验证
- 监测必须备有证明文档
- 记录必须是不间断的, 并且能够提供审计追踪。



监测的历史



监测的历史 – CMS连续监测系统

■ 优点

- 连续监测
- 软件自动生成报告
- 无机械部件
- 没有人为操作影响
- 主动报警（非被动）

■ 缺点

- 软件验证
- 网络确认
- 系统管理



连续监测系统和质量管理体系



如何评估在线监测系统

确保监测方案满足法规和商业需求的指导方针：

- 如何保持记录的完整性 - 即使在电源和网络中断的情况下也无数据丢失？
- 用什么来保证数据的精度 - 测量的不确定性和校准程序？
- 如何保护记录不被更改和未经授权的访问 - 安全测量？
- 所有的审计跟踪如何能不停用？
- 记录如何用于现场审计和检查？
- 什么样的通知可以满足报警响应协议？
- 系统是否能和现有网络结构兼容？
- 如何进行系统验证和IQ/OQ？
- 系统如何能升级和变更？
- 成本 - 增加，变更，运行和维护？
- 服务支持，对于问题的专业意见和响应？

不是所有的连续监测系统都一样...

- 报警
- 报告
- 网络
 - 架构
 - 管理
- 验证
 - 验证的费用/简易
 - 文档
 - 验证服务
- 传感器
- 校准

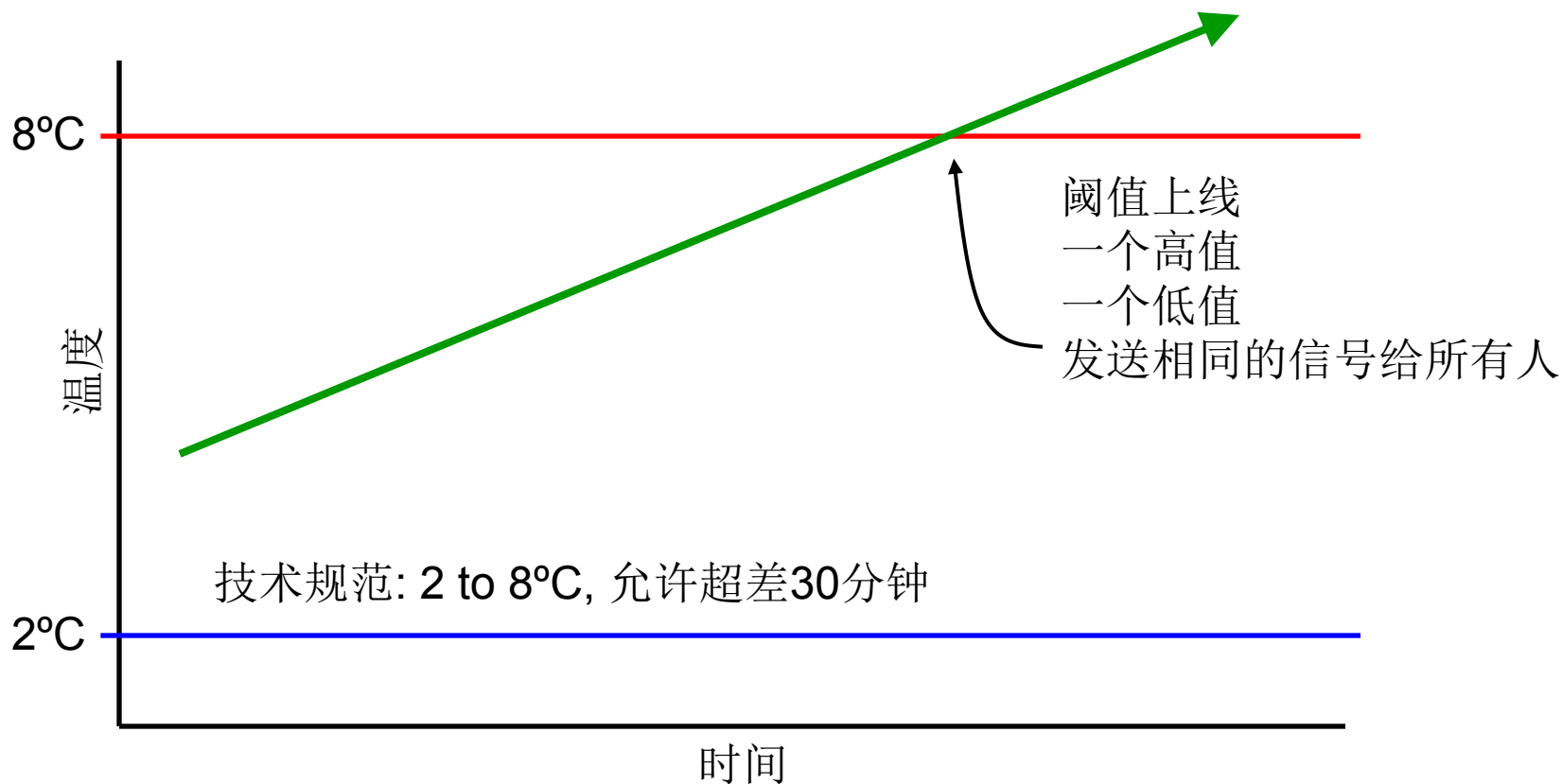


需要考虑的问题... 报警

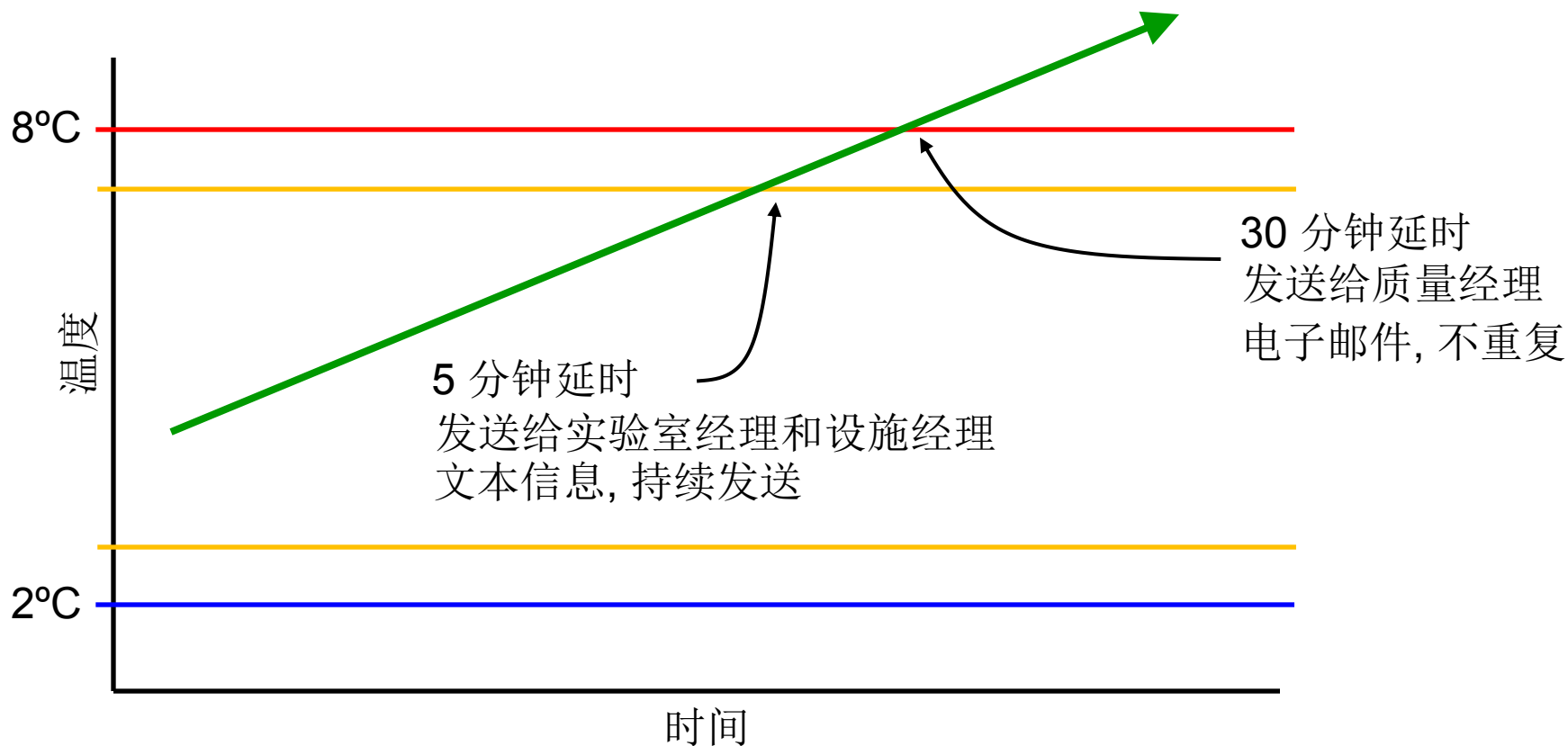
- 延时
 - 报警
 - 通知
- 通知类型
 - 可视（声光）
 - 电子邮件
 - 短讯
 - 电话
 - 报警服务
- 可以设置多少个阈值？
 - 可能要把不同的温度阈值报警通知给不同的部门
- 存储条件能符合技术指标的要求吗？



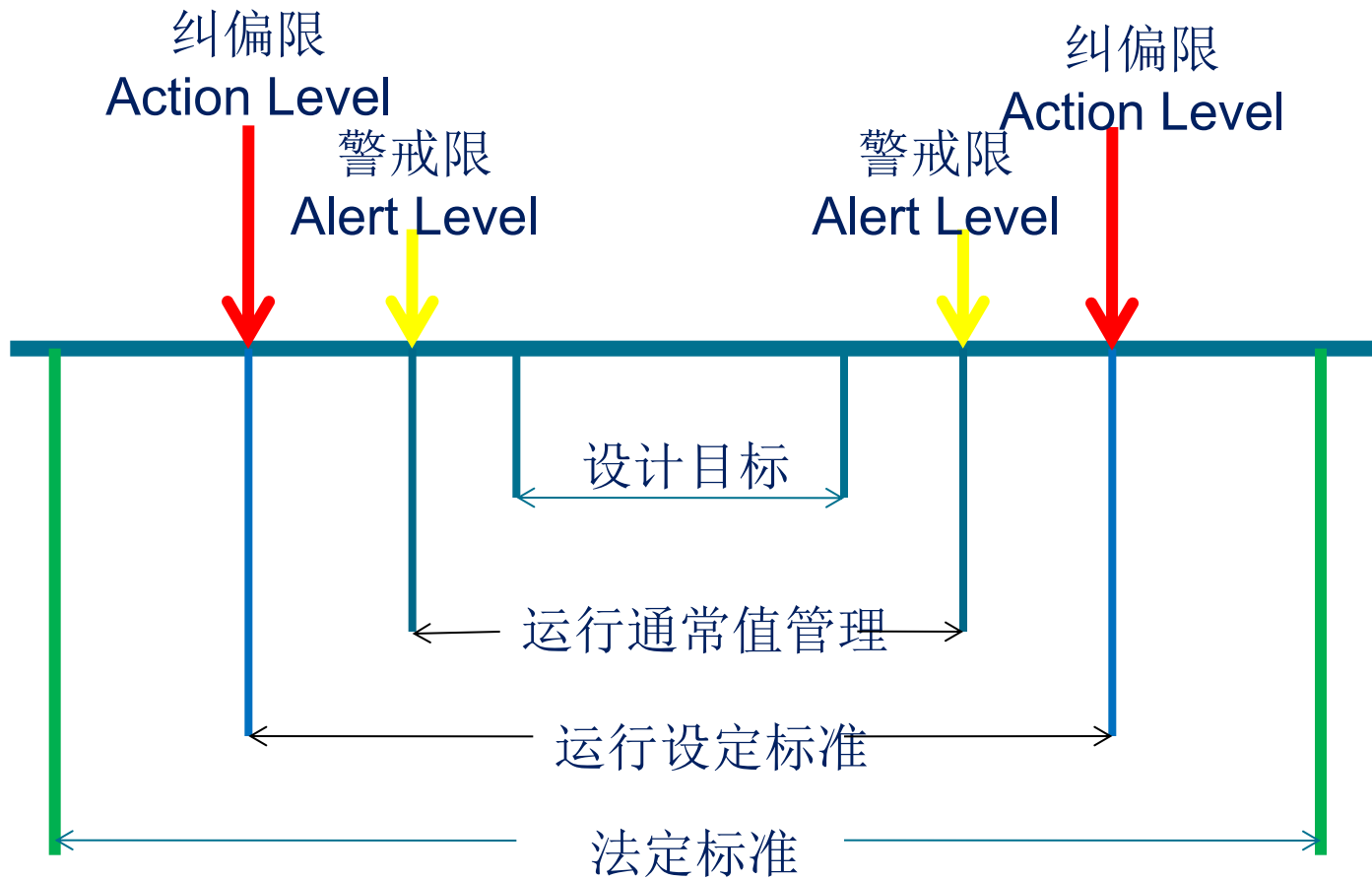
报警：不只是能看到的



报警: 不只是能看到的



警戒限和纠偏限的设定



需要考虑的问题... 报告

- 自动生成报告
 - 自动发送至邮箱
 - 安全存储
- 文档格式 (.xls, .pdf, etc.)
 - Part 11 合规性
- 报告内容
 - 曲线图
 - 阈值
 - 原始数据
 - 统计值
 - 可配置?



趋势分析

- GMP要求

第二百二十一条 质量控制实验室的文件应当符合第八章的原则，并符合下列要求： ... （三）宜采用便于趋势分析的方法保存某些数据（如检验数据、环境监测数据、制药用水的微生物监测数据）； ...

- ICH-Q10、EU GMP、PIC/S也有类似要求

- 数据处理----趋势分析

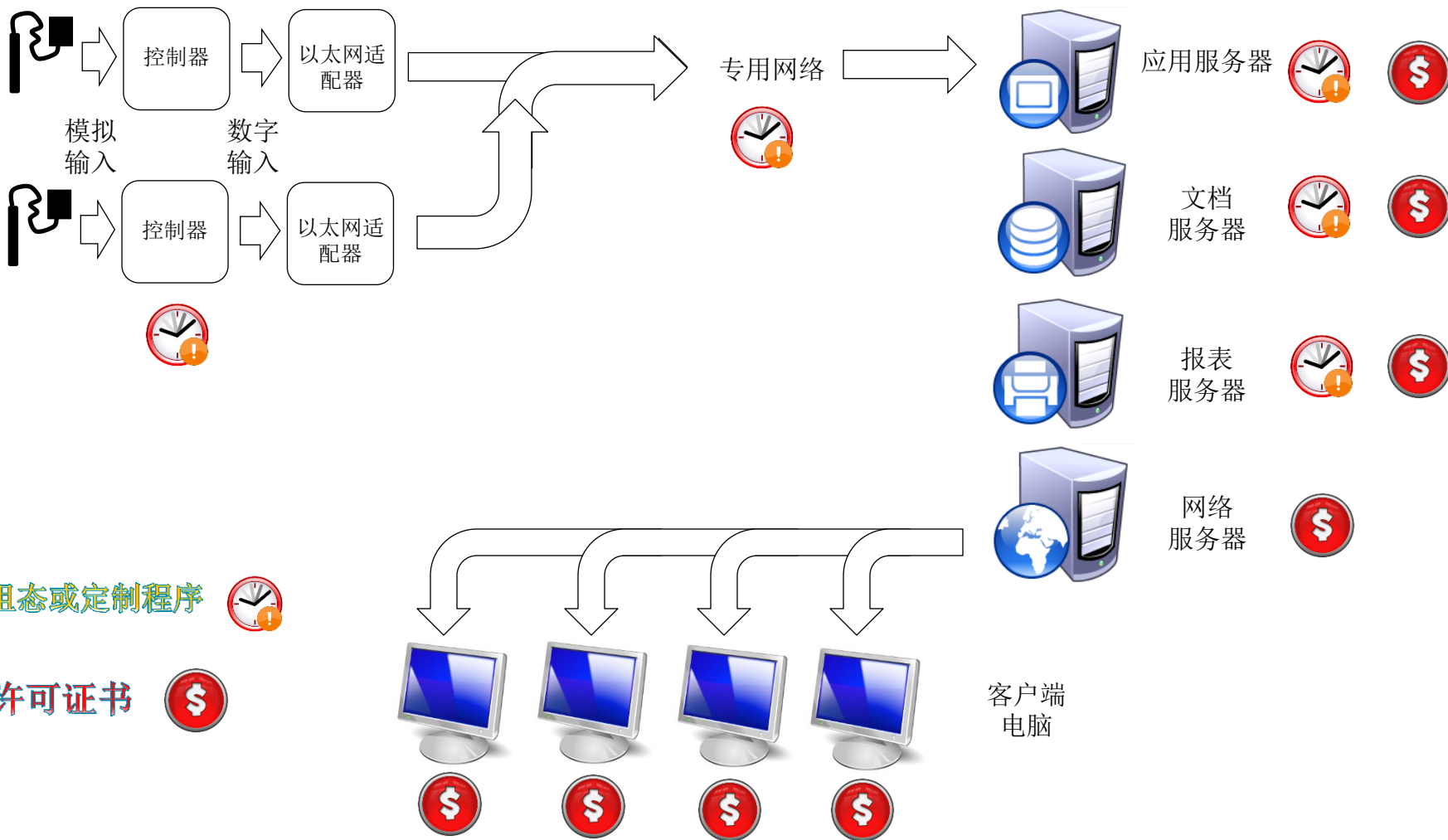
- 确定分析目标
- 用警戒/纠偏值来确定监测数据
- 确认现行的警戒/纠偏限度及标准是否恰当
- 采取的“纠偏措施”
- 定期报告来更新管理。
- 年度报告中包括数据的总结和对纠偏限度的回顾

需要考虑的问题... 网络

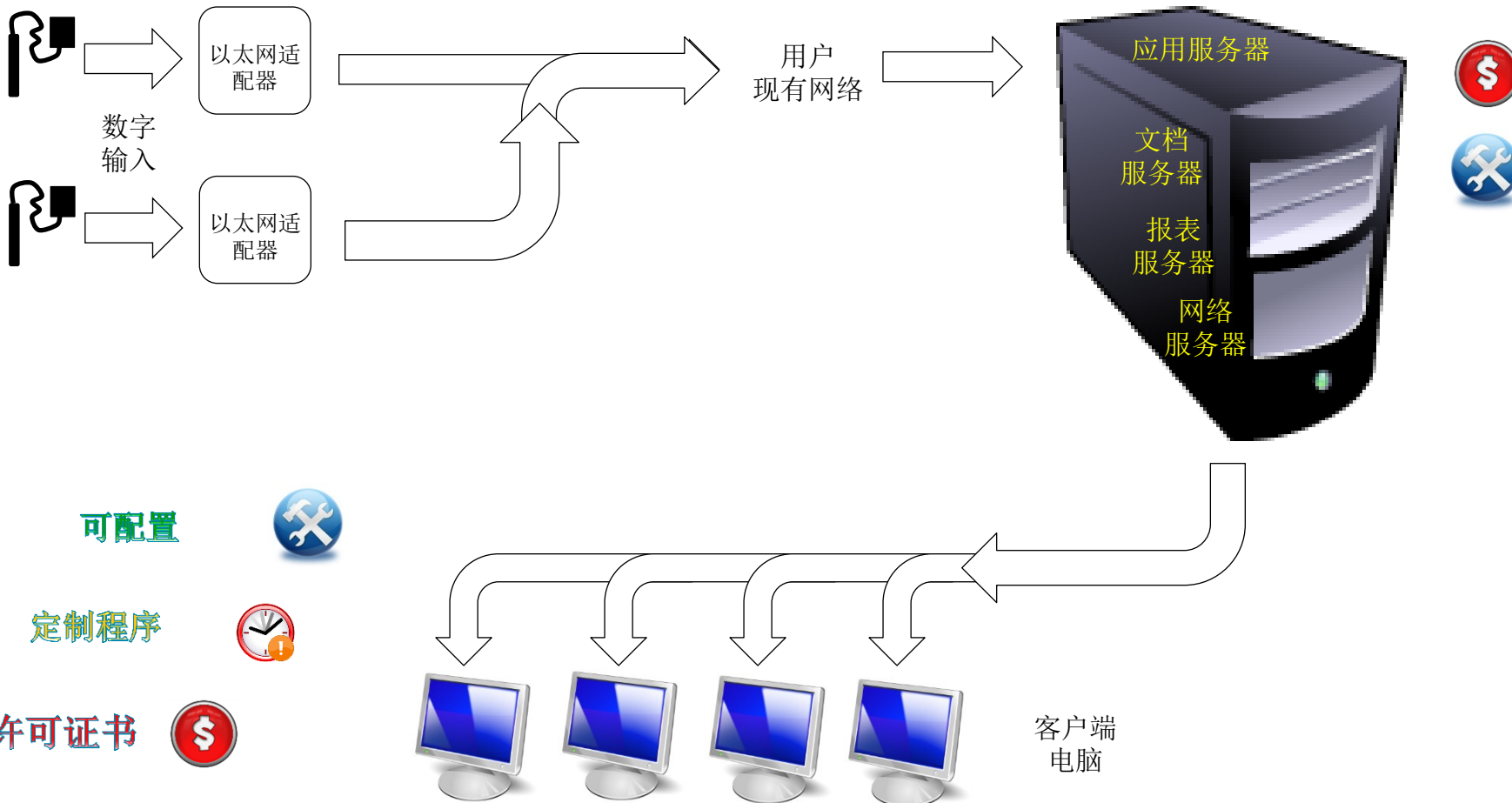
- 网络架构
 - 服务器
 - 许可证
 - 专用网络
 - 现场控制器
 - 客户端/工作站
 - 有线... 或无线?
- 网络管理
 - 数据备份
 - 灾难恢复
 - 用户管理



需要考虑的问题... 网络



需要考虑的问题... 网络



需要考虑的问题... 验证

- 简易的验证
 - GAMP 5
 - 客户定制
 - 系统规模
 - 扩展性
 - Part 11 合规性
- 验证文件
 - 供应商协议
- 验证服务



需要考虑的问题... 传感器

- 数据类型
 - 温度
 - 相对湿度
 - 差压
 - 二氧化碳 CO2
 - 模拟量/布尔值输入
- 传感器
 - 精度
 - 范围
- 电池
- 防篡改

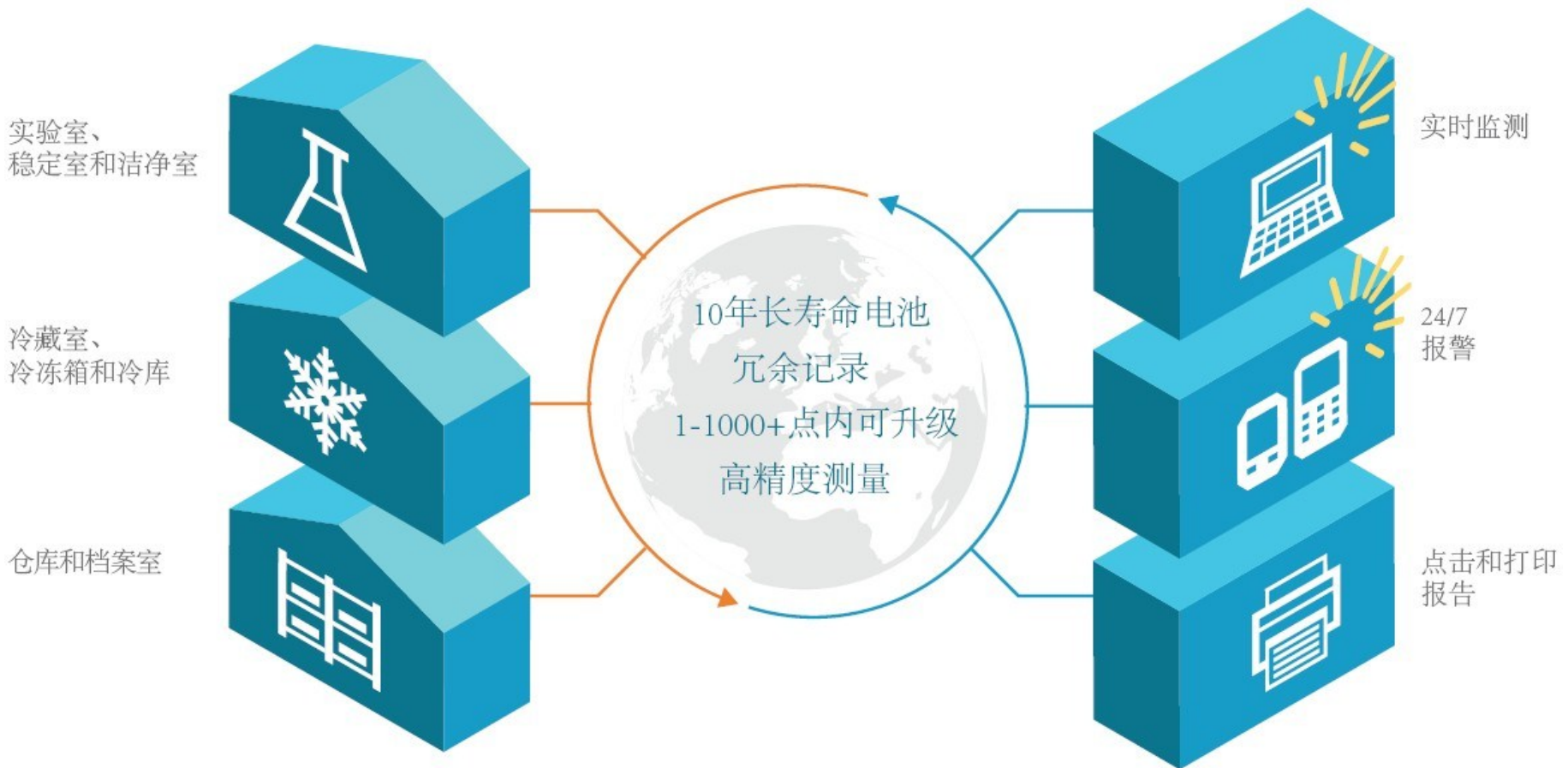


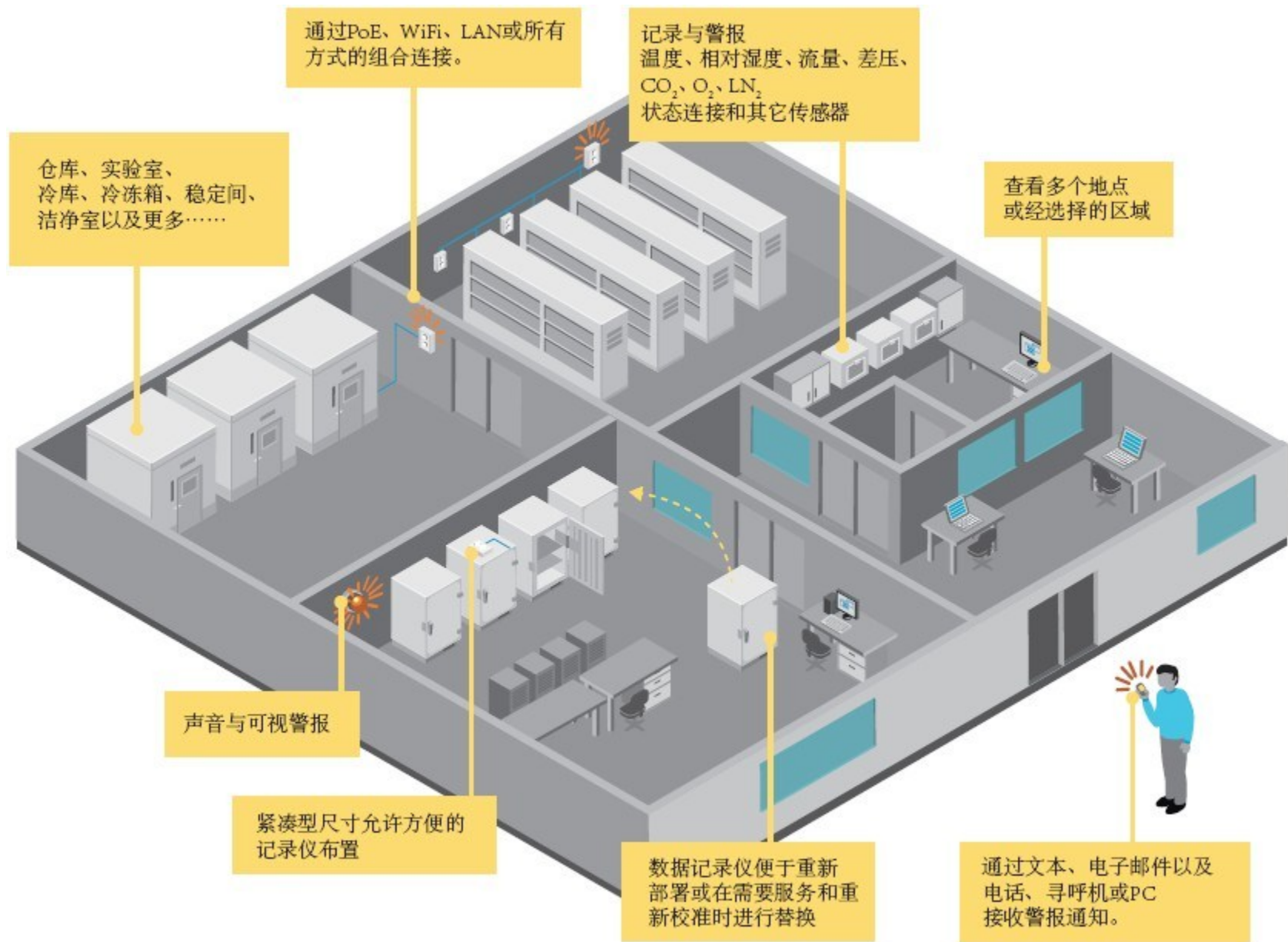
需要考虑的问题... 校准

- 自身的校准能力
- 供应商的校准服务
- 服务的延续性

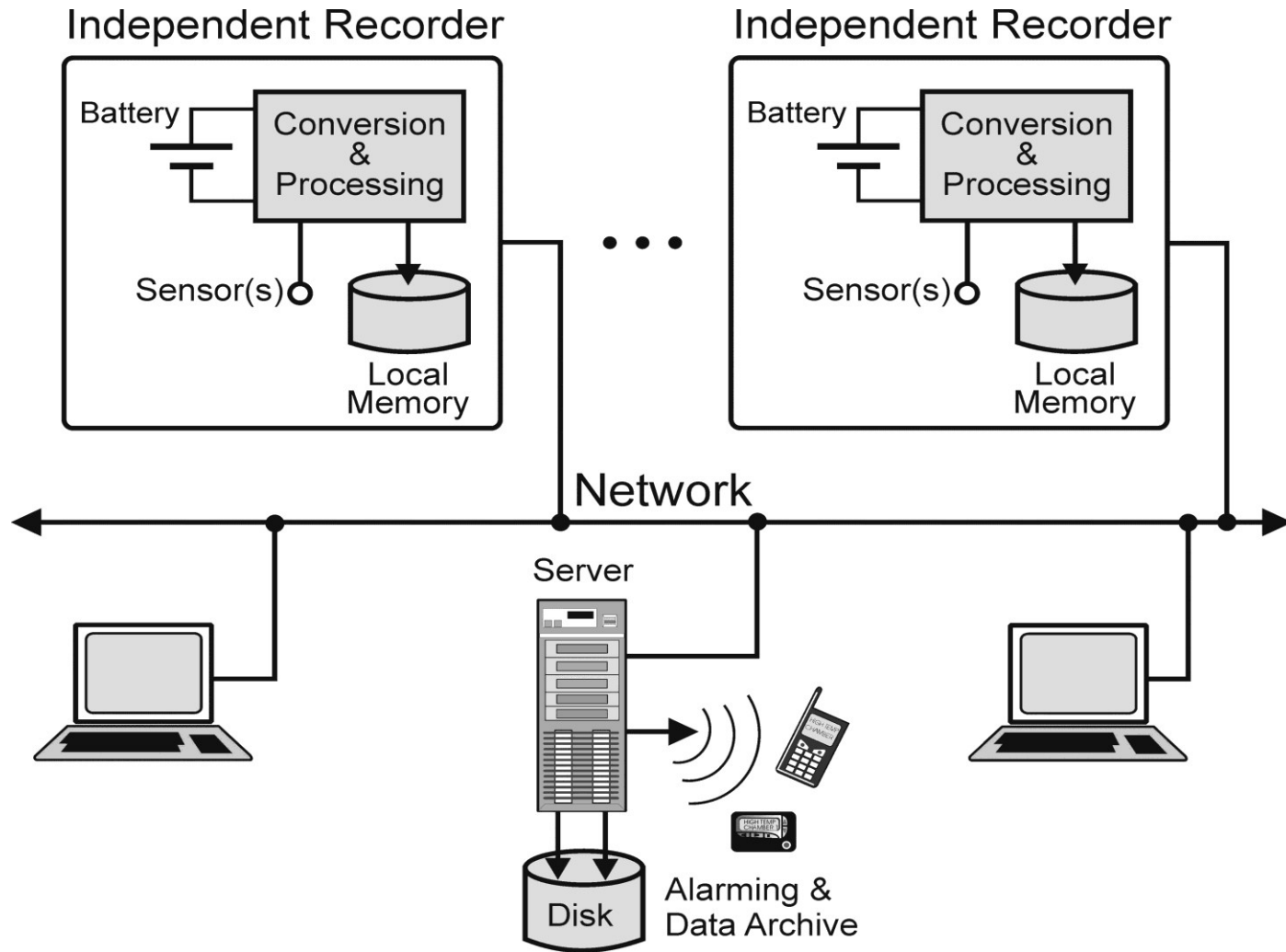


viewLinc 连续监测系统



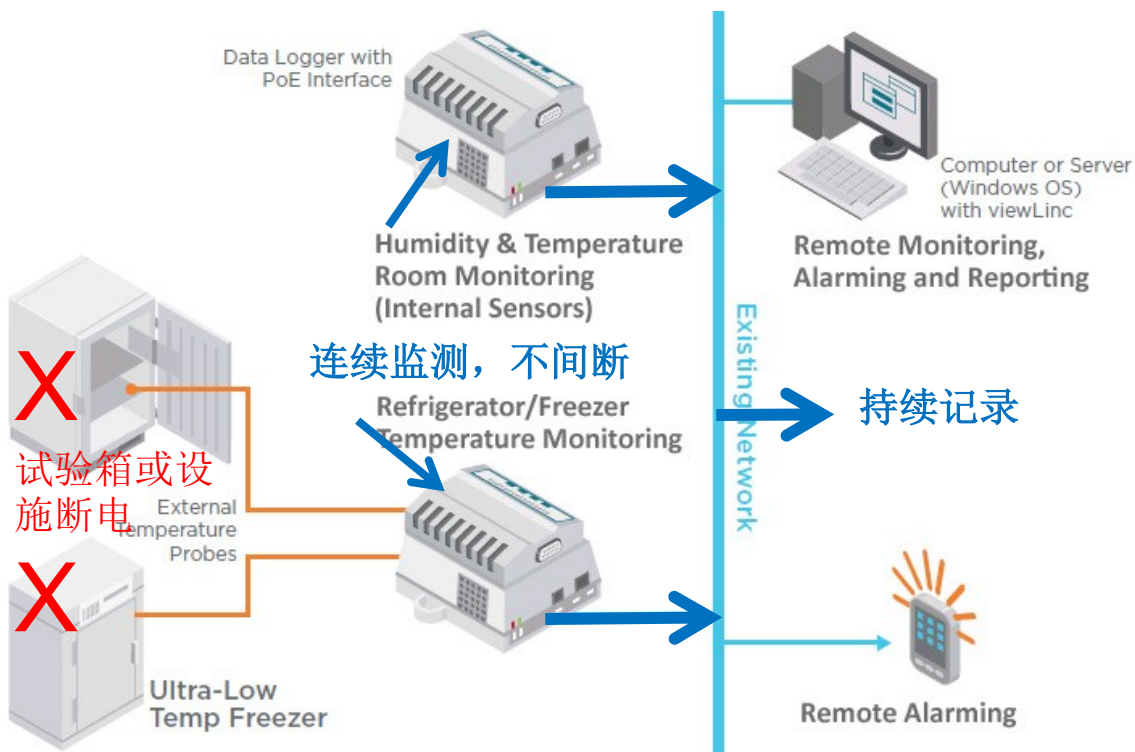


viewLinc 连续监测系统



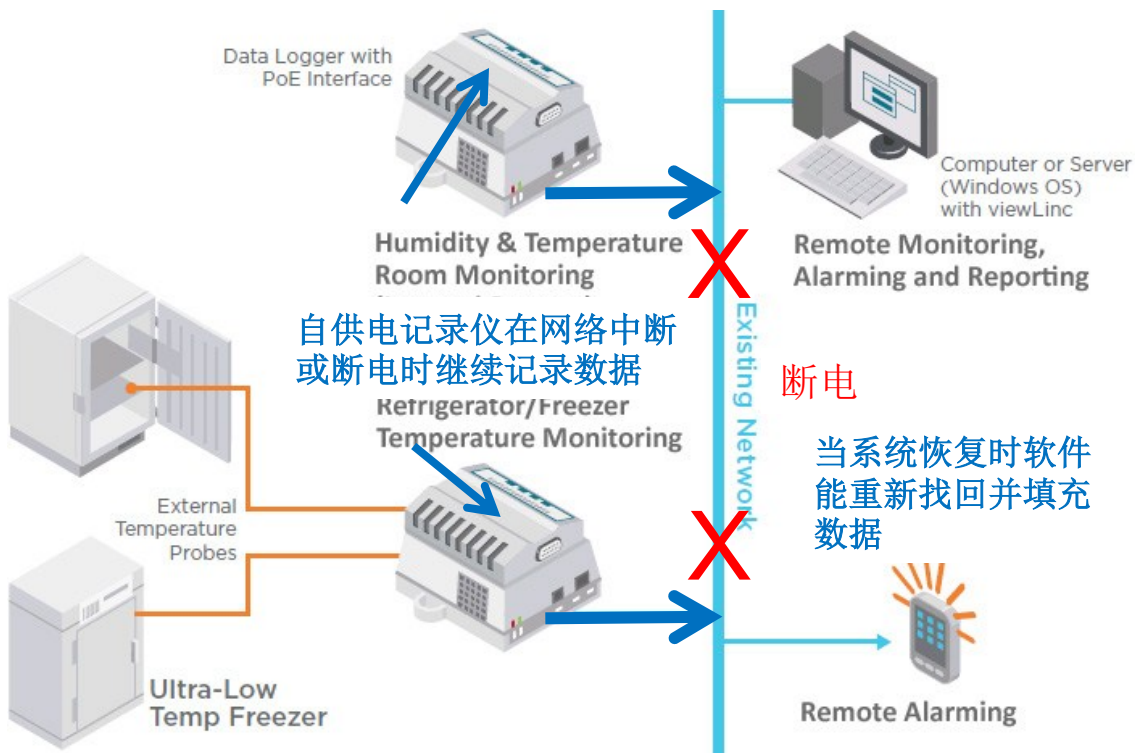
最安全的自动化方案

- 基于UPS和PoE的有线网络
(uninterruptible power supply & Power over Ethernet)
- 最高效的网络和传感器
- 因人为错误而丢失数据的风险最低
- 最安全的数据
- 符合国际标准 IEEE 802.af
- 最低的维护成本



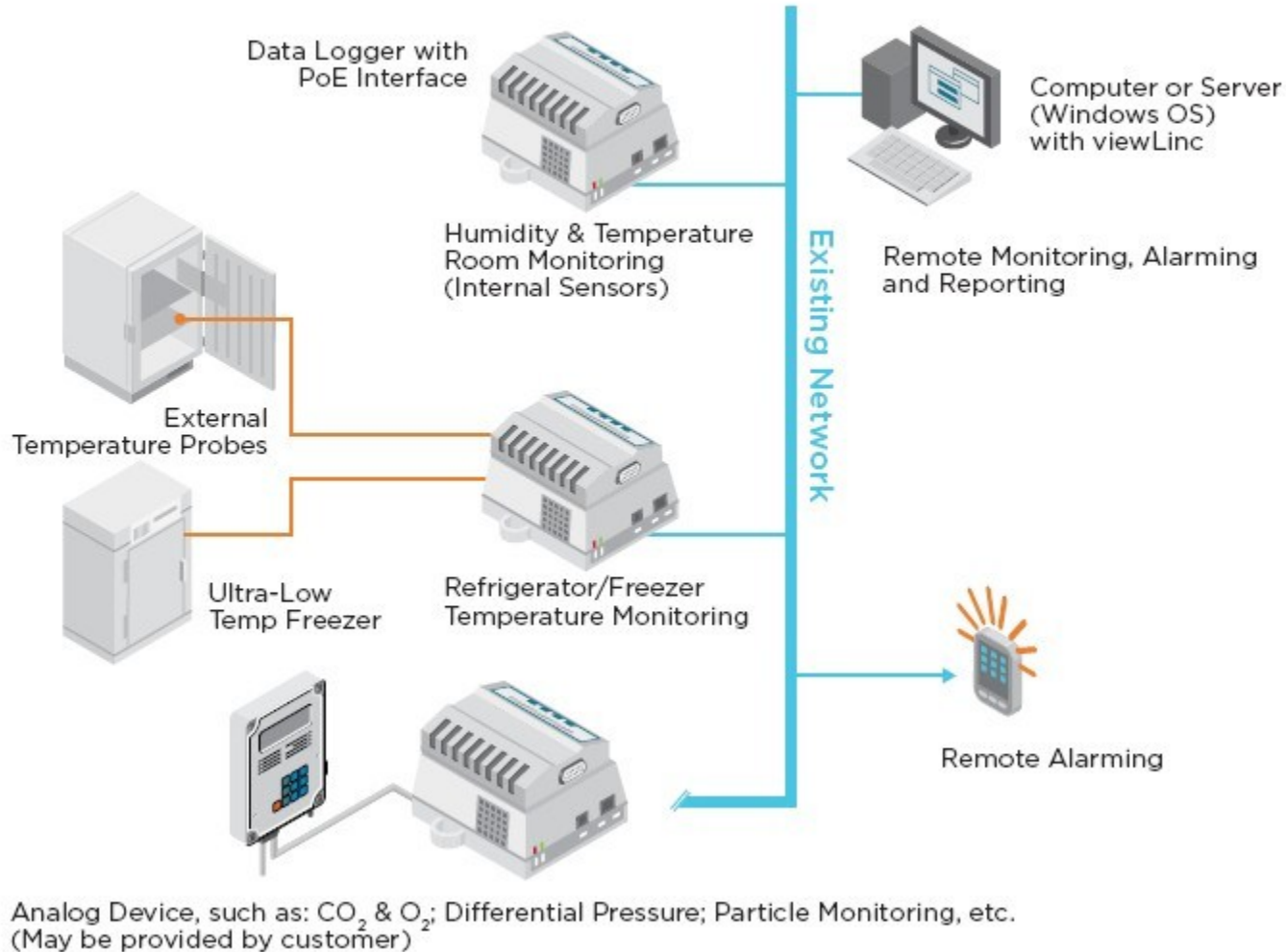
最安全的自动化方案

- 测量点的冗余加上 PoE 是保持合规记录和保存被监测环境信息的最安全的方法



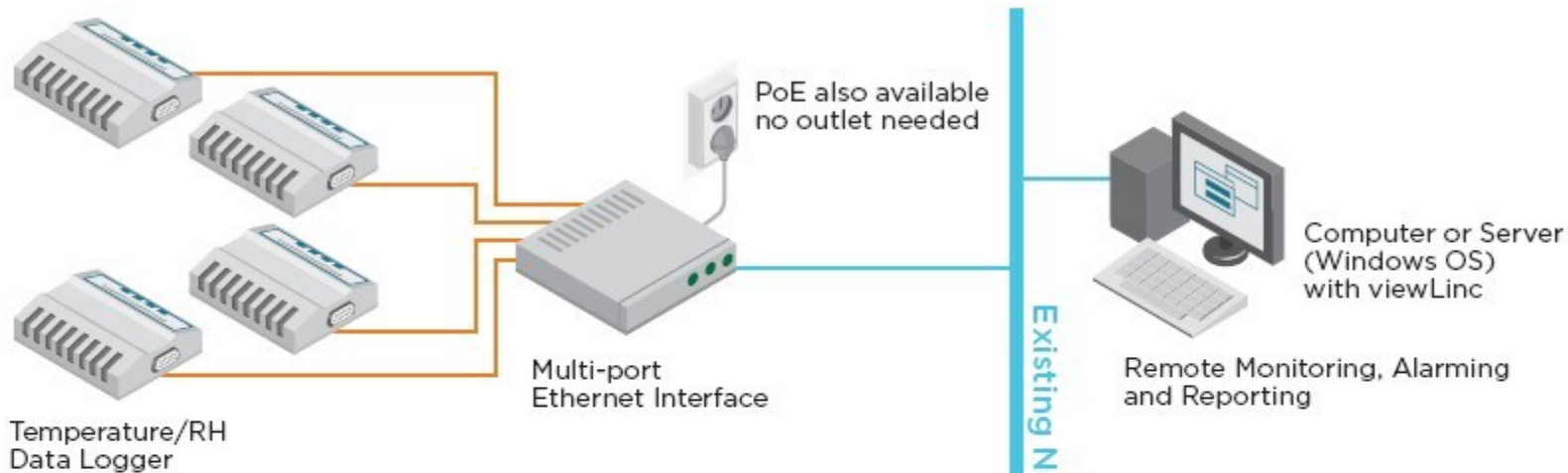
vNet PoE 以太网连接

Power over Ethernet vNet PoE

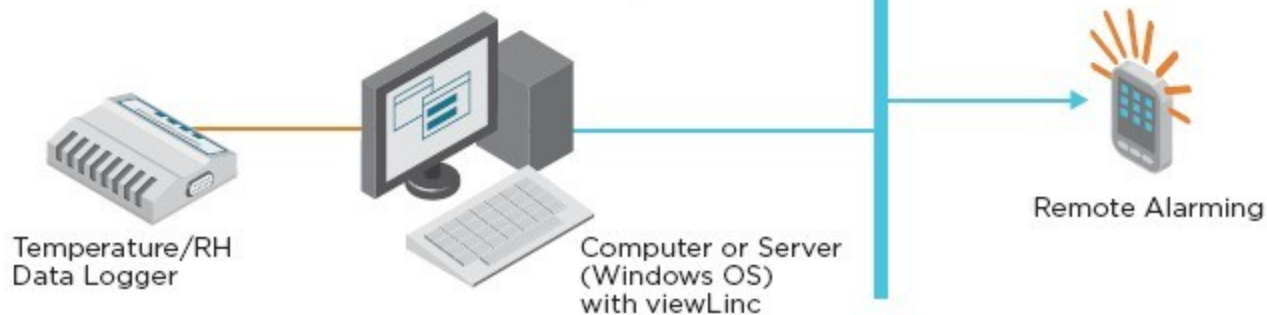


多端口以太网连接

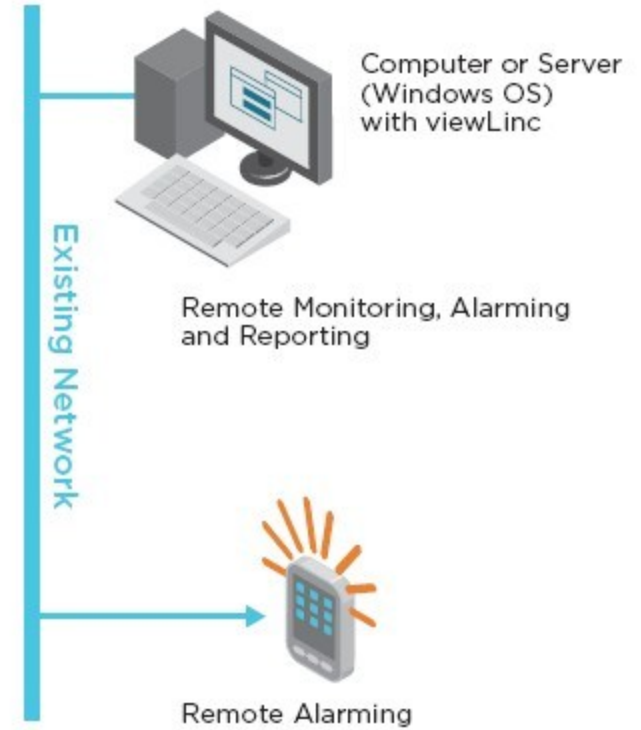
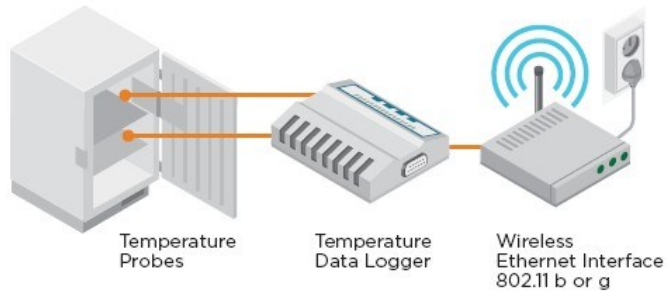
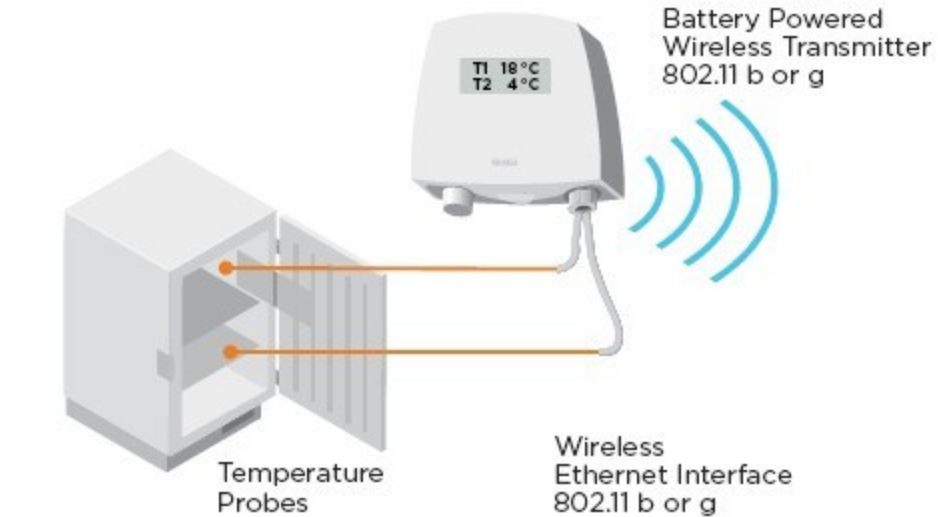
Multi-port Ethernet



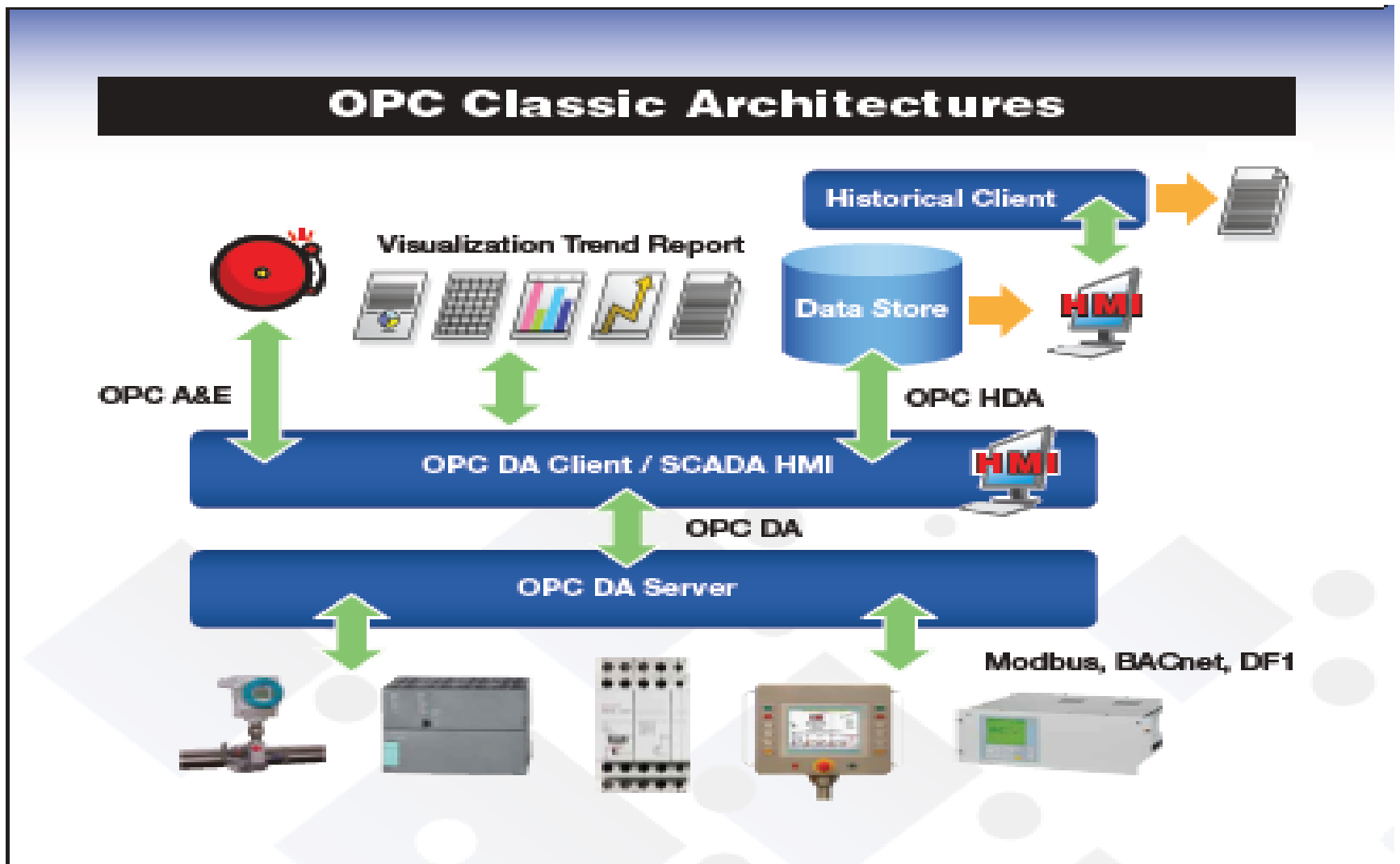
Direct to PC via USB



Wifi 无线连接



OPC 驱动程序



案例分析

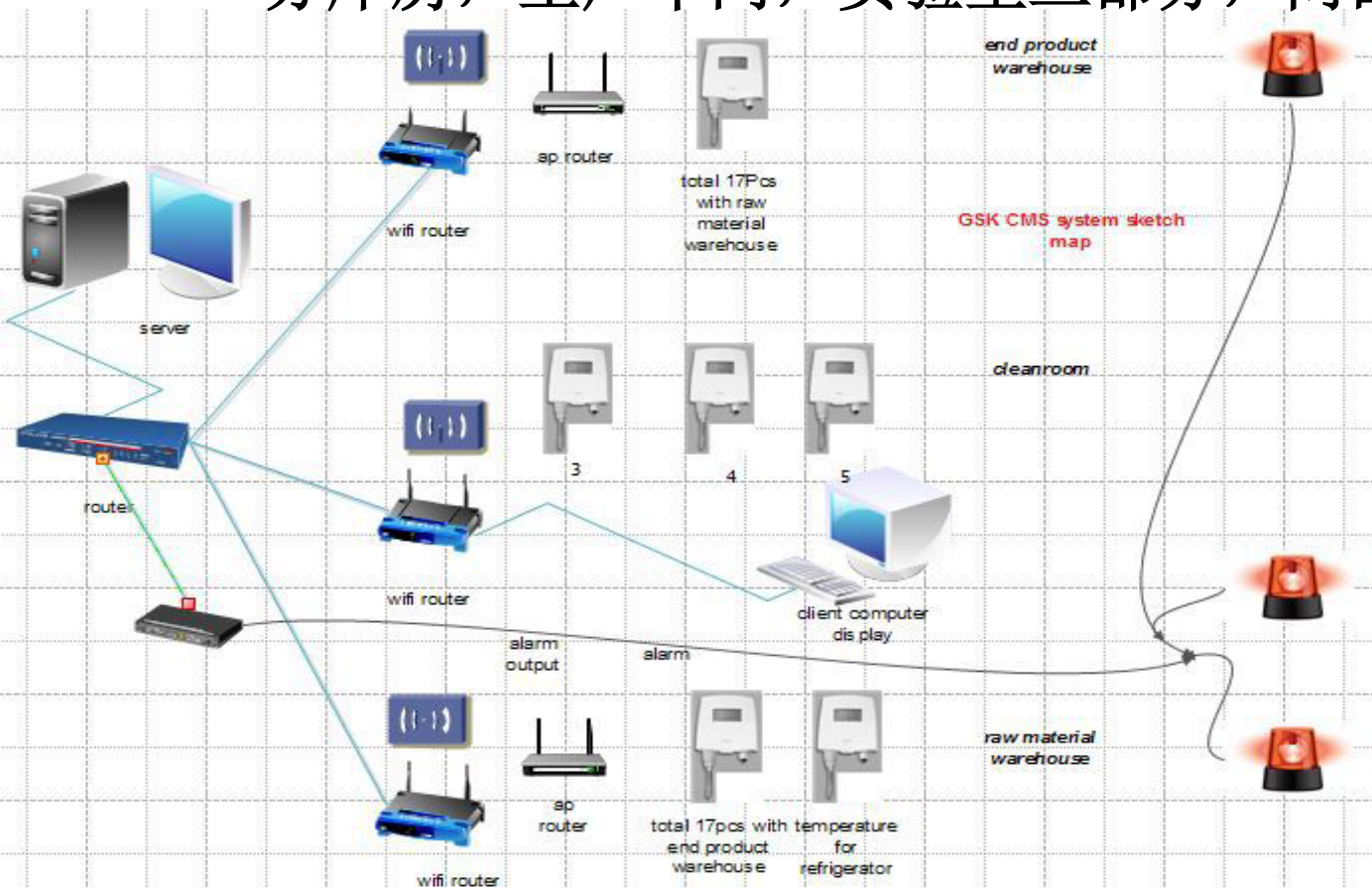
背景介绍

- 全球TOP 5 制药企业；
- 要求仓库，生产区域（洁净区），实验室组成混合连续监测系统；
- 监测参数主要为微差压，温湿度，温度；
- 被监测设备主要包括超低温冰箱，培养箱，恒温恒湿箱，封装区，仓库；
- 仓库区域要求实现动态验证；
- 传感器最大不确定度要求达到系统最大不确定度1/3-1/4；
- 生产区传感器需考虑防腐蚀及高湿耐受性；
- 对于数据安全性和系统可验证性有极严格的要求,数据要求回溯7年；

案例分析

连接示意图

分库房，生产车间，实验室三部分，两部门共用

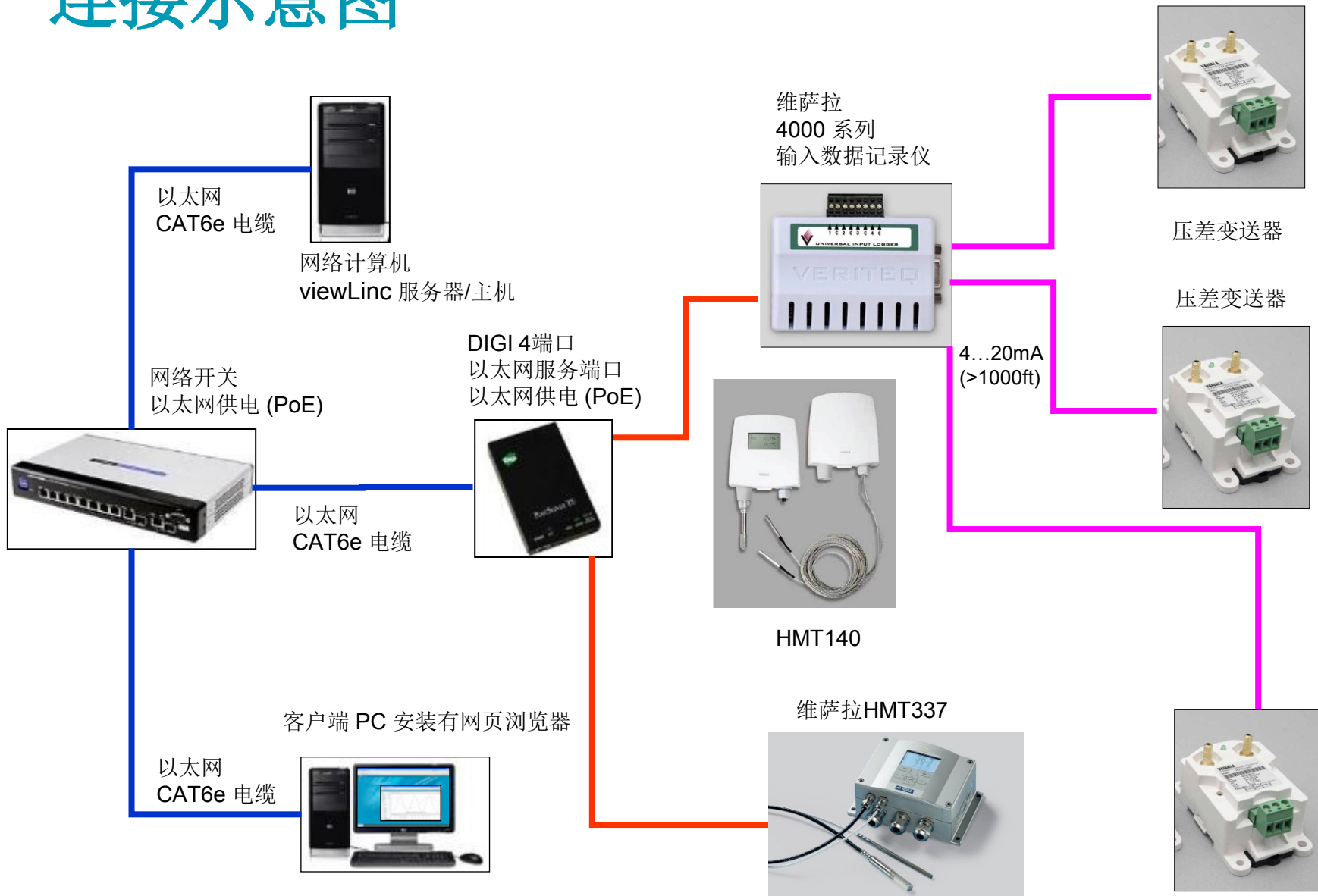


该层为洁净生产区
(封装区)，使用13
台

HMT337+DL4000+C
差压，带现场报警

该层为仓库区，使用
18台HMT140，带现
场报警

连接示意图



案例分析

使用仪表分析



分库房HMT140, IP65, WIFI ,
 $\pm 1.7\%RH$ & $\pm 0.25^{\circ}C$, 红外显示, 湿度探头可根据
需要加电缆延长, 数字接口, 快速效准;



生产区通用记录仪, 用于微差压传感器接入, 每
台带超100000组数据, 最快采集频率为2S

案例分析

使用仪表分析



生产区**HMT337**记录仪，传感器带加热，用于高湿高腐蚀环境，每台带超**1000000**组数据，最快采集频率为**10S**，自带显示屏和内置记录仪，金属外壳，**IP65**防护

案例分析

URS部分要求解析

- **1.**系统应当至少每隔1分钟更新次测点温湿度数据储存过程中至少每隔15分钟自动记录一次实时数据；
- **2.**系统最少可以支持同时采集100个监测探头数据，支持分区管理；
- **3.**系统需具备WI-FI数据采集传输的功能，WI-FI采集传输的真实性，准确性，稳定性，安全性应符合法规，无限传输需验证；
- **4.**前端数据记录仪至少能储存60天数据；
- **5.**必须采用物理或者电子方法保证数据的安全，以防止故意或意外的损害。应检查所贮存数据的可访问性、耐久性和准确性。如需更换计算机设备或其程序，应当在相同的存储介质及相应的频率复核检查数据的可访问性、耐久性和准确性；
- **6.**系统应设置复核功能（复核结果可进行注释），确保数据输入的准确性和数据处理过程的正确性；

案例分析

URS部分要求解析

- **7.数据另存:**
 - 可以将测试及监测的数据进行备份，可实现数据实时备份；
 - 应定期对数据备份，以保护贮存的数据供将来调用；
 - 备份数据应储存在另一个单独的、安全的地点，记录及凭证应当至少保存7年；
- **8.权限管理:**
 - 系统可以通过使用密码限制对计算机终端的访问来管理使用权限；
 - 操作权限及管理级别通过计算机系统记录数据时，有关人员应当按照操作规程通过授权及密码登录后方可进行数据的录入或者复核；
 - 系统可定期自动提醒更换密码；
 - 系统登入一定时间后未操作可以自动登出；
- **9. 生产区传感器要求可加热，能够在高湿消毒环境下长期使用；**

案例分析

URS部分要求解析

- 10. 其它，如：
 - 1.软件分区跨区管理；
 - 2.校准要求；
 - 3.白箱测试；
 - 4.报告模版及内容自定义；
 - 5.数据不能修改及反向导入；
 - 6.时间校核；
 - 7.审计追踪要求；
 - 8.服务支持等

现场图片 – 控制柜



现场图片 – 控制柜



现场图片- 冰箱



现场图片- 培养箱



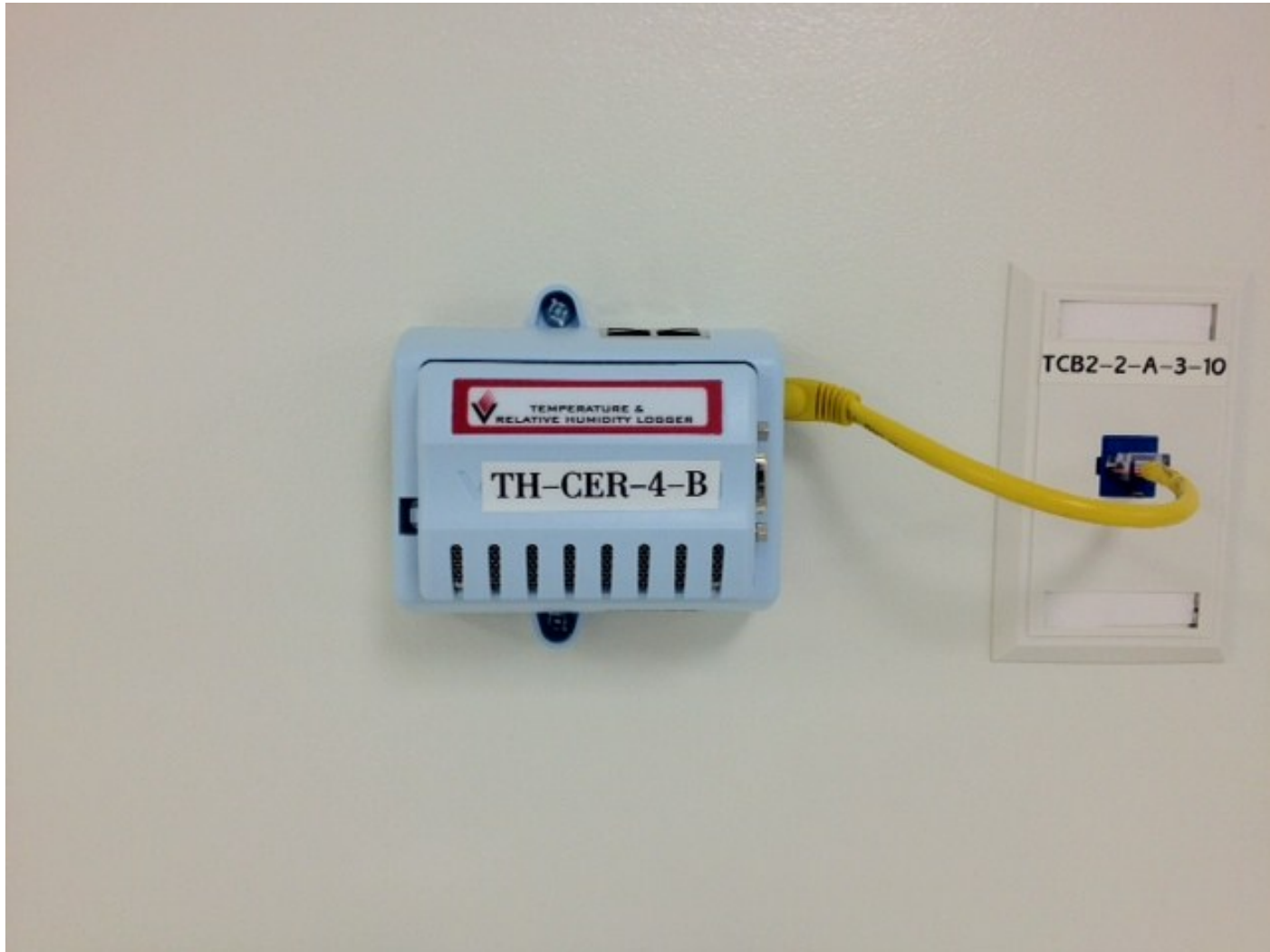
现场图片-仓库



现场图片-仓库



现场图片- 洁净室/房间



现场图片- 洁净室



Question?

熊骁然: 13901211309
marc.xiong@vaisala.com

