

GxP受控环境的关键参数测量、 验证和连续监测系统

VAISALA

维萨拉 生命科学事业部

内容

- 维萨拉公司及生命科学事业部简介
- **GxP**受控环境的验证和连续监测系统

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
 - 2012年净销售额**2.93**亿欧元
 - 主要市场：欧洲及中东（**37%**），美洲（**37%**），亚太（**26%**）
 - 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



维萨拉公司全球分布



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

应用于制药行业的**GxP**受控环境
测量 – 监测 – 验证 – 系统

湿度 – 温度 – 二氧化碳 – 其它参数...

符合**FDA**等监管要求，超过**15**年的专业经验

VAISALA

降低风险



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
- 辽宁成大
- 东北制药
- 华北制药
- 哈药集团
- 上海罗氏制药
- 上海复旦张江生物
- 上海达华制药
- 无锡华瑞制药
- 苏州礼来
- 苏州GSK
- 徐州万邦生化
- 重庆药友
- 东莞东阳光
- 香港澳美制药

存储环境的温湿度分布研究和验证

VAISALA

法规与温湿度分布研究



- 法规并没有告诉我们如何进行温湿度分布研究，甚至都没有提到分布研究。

- 监管要求概述：
 1. 确定环境参数是否会影响产品质量
 2. 通过稳定性测试以确定合适的存储条件
 3. 确保存储空间处于受控状态以满足存储条件

- 分布研究和监测是用于满足第**3**个要求的标准行业解决方案

- 法规对于传感器的布置问题没有帮助

验证的技术规范基准

- IQ → Manufacturer Specification
制造商的技术规范
- OQ → Manufacturer Specification
制造商的技术规范
- PQ → Customer Specification
客户或产品的技术规范
- 温度分布研究 → 产品的技术规范
 - 空载 → OQ
 - 满载 → PQ




9 步骤

步骤 2:

- 中国2010版GMP
第七章 确认与验证

第一百三十八条

企业应当确定需要进行的确认或验证工作，以证明有关操作的关键要素能够得到有效控制。确认或验证的范围和程度应当经过风险评估来确定。

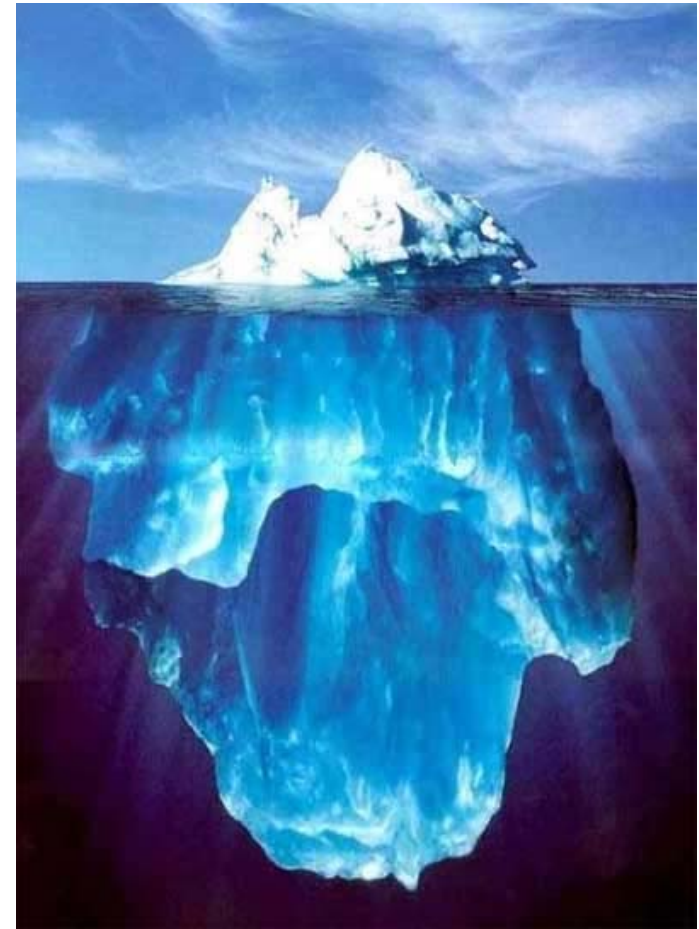
- 
1. 验证计划
 2. 风险鉴定
 3. 传感器技术
 4. 传感器分布
 5. 协议方案
 6. 配置
 7. 测试
 8. 审阅/修改/再测试
 9. 报告

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

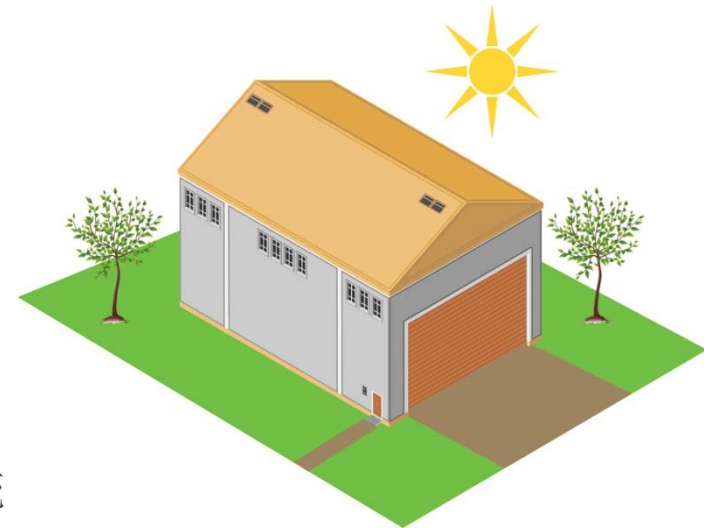


室内/室外 温度差

- 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

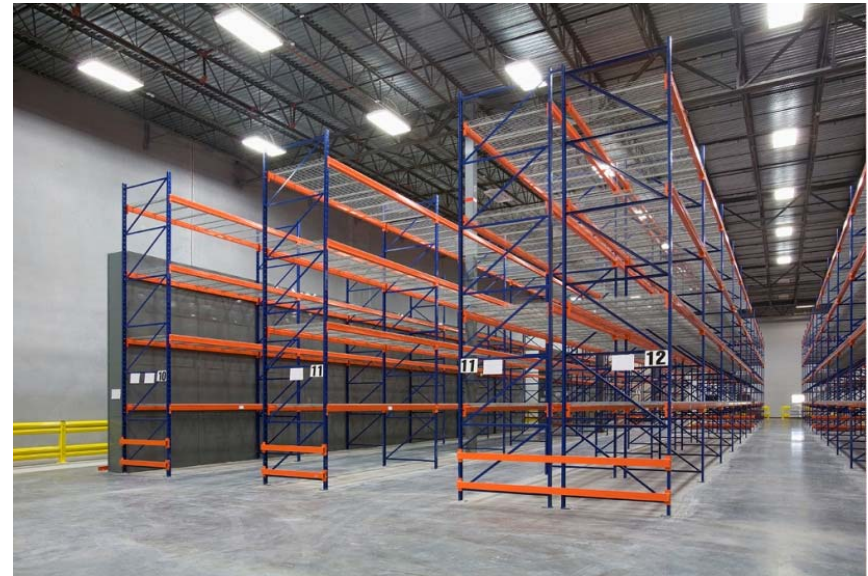
■ 梯度

■ 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

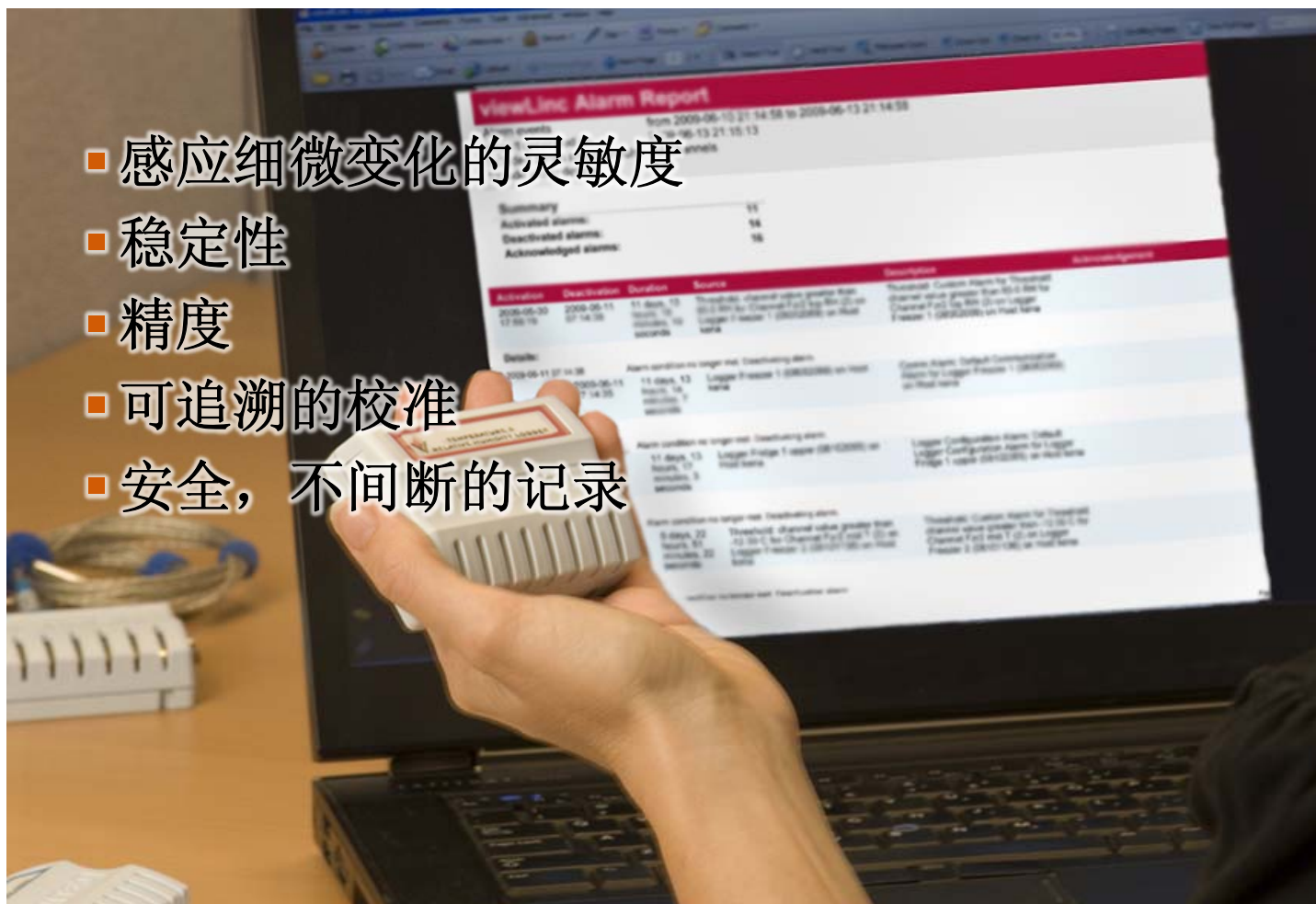


步骤 3:

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

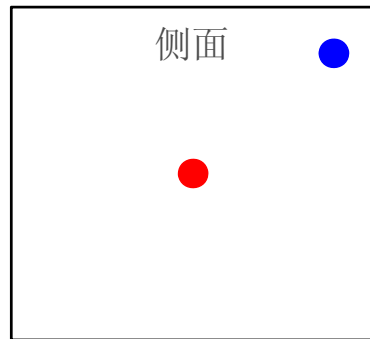
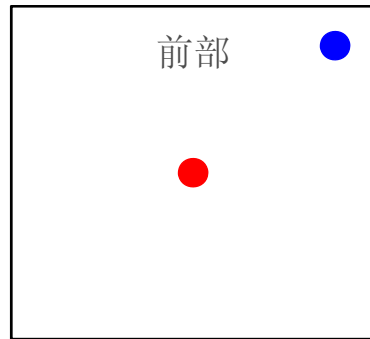
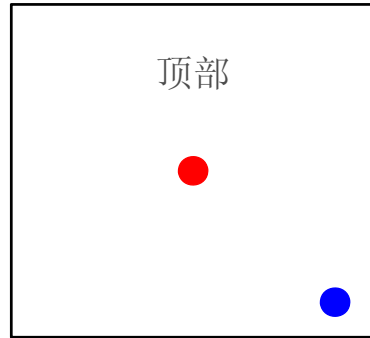
- 从传感器获取数据
- 人性化易读的表格
 - 数据统计
 - 曲线图
- 要求可验证
- 电子记录必须符合 Part 11 的要求



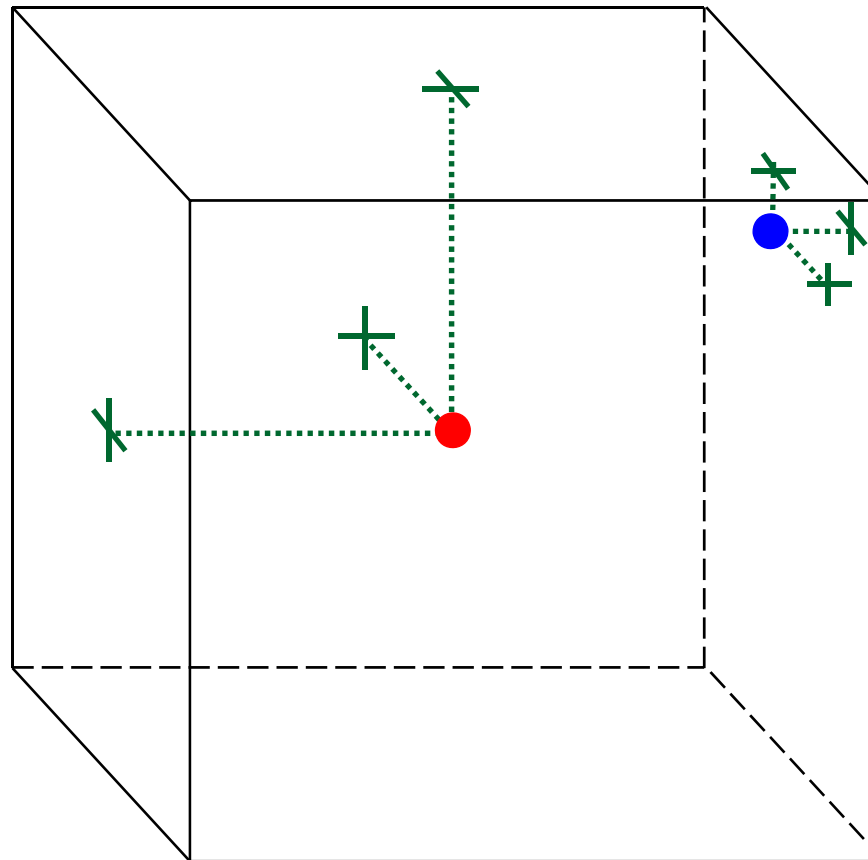
步骤 4:

- 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

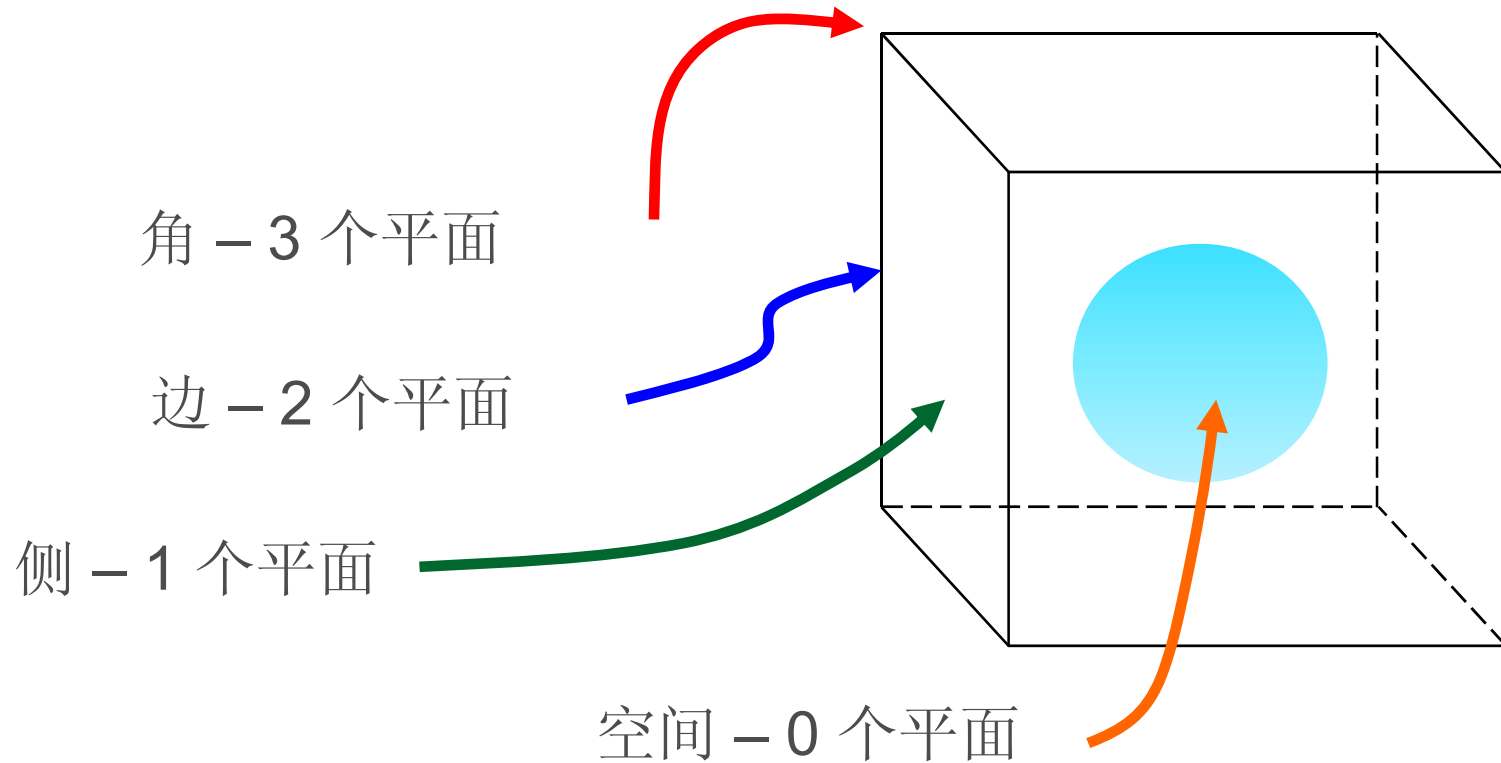


原则 1: 对最不利的条件进行分布研究

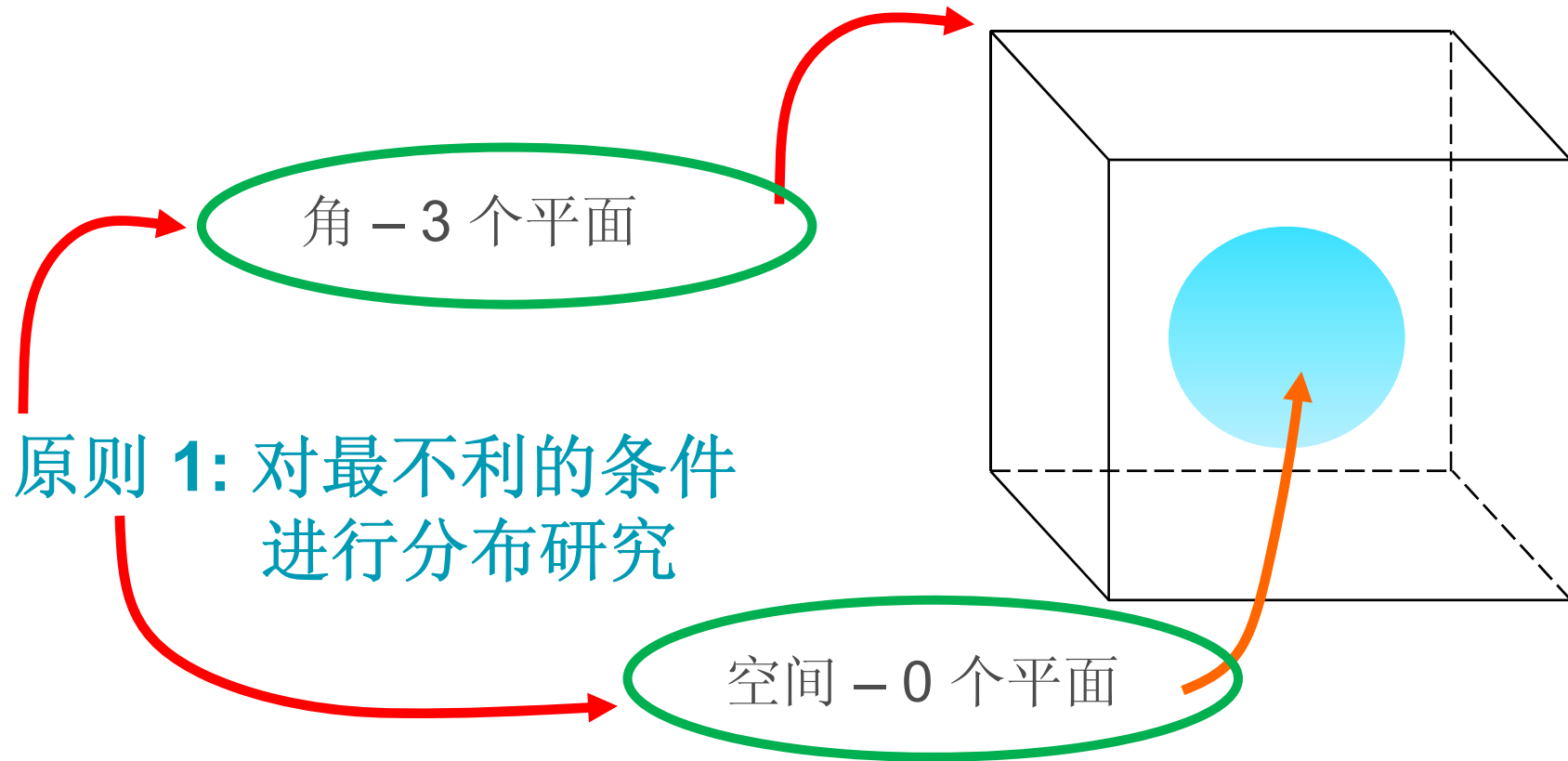
- 把传感器置于存储区域的每个末端
- 应用对最差情况进行验证的原则



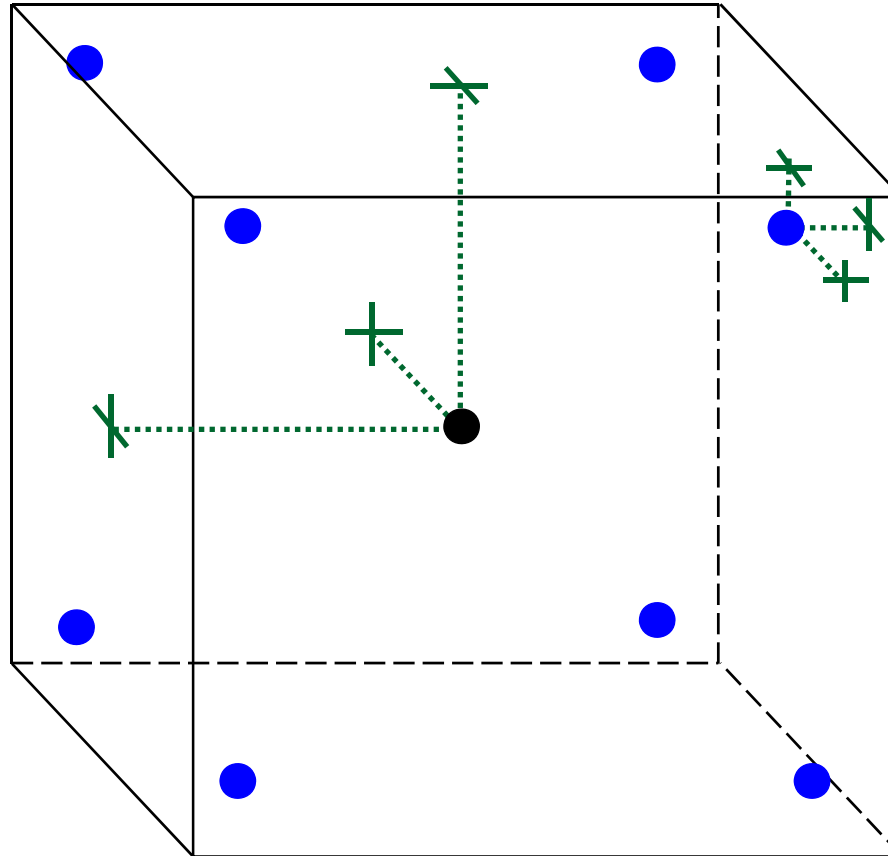
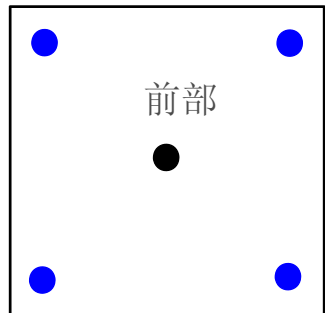
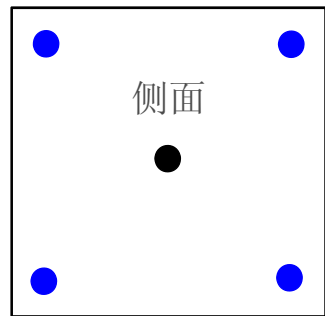
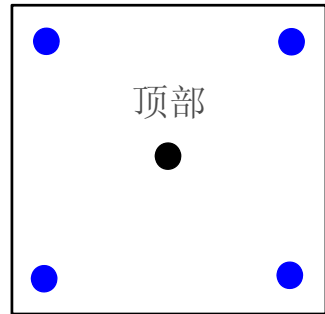
一个立方体的构成



一个立方体的构成

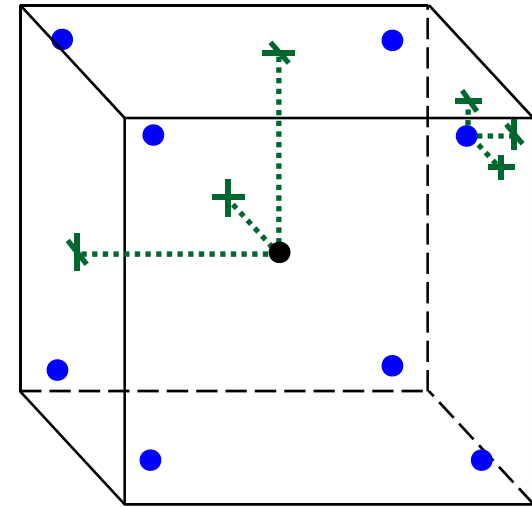


推论 1A: 如果 $\leq 2m^3$, 布置 9 + 1.

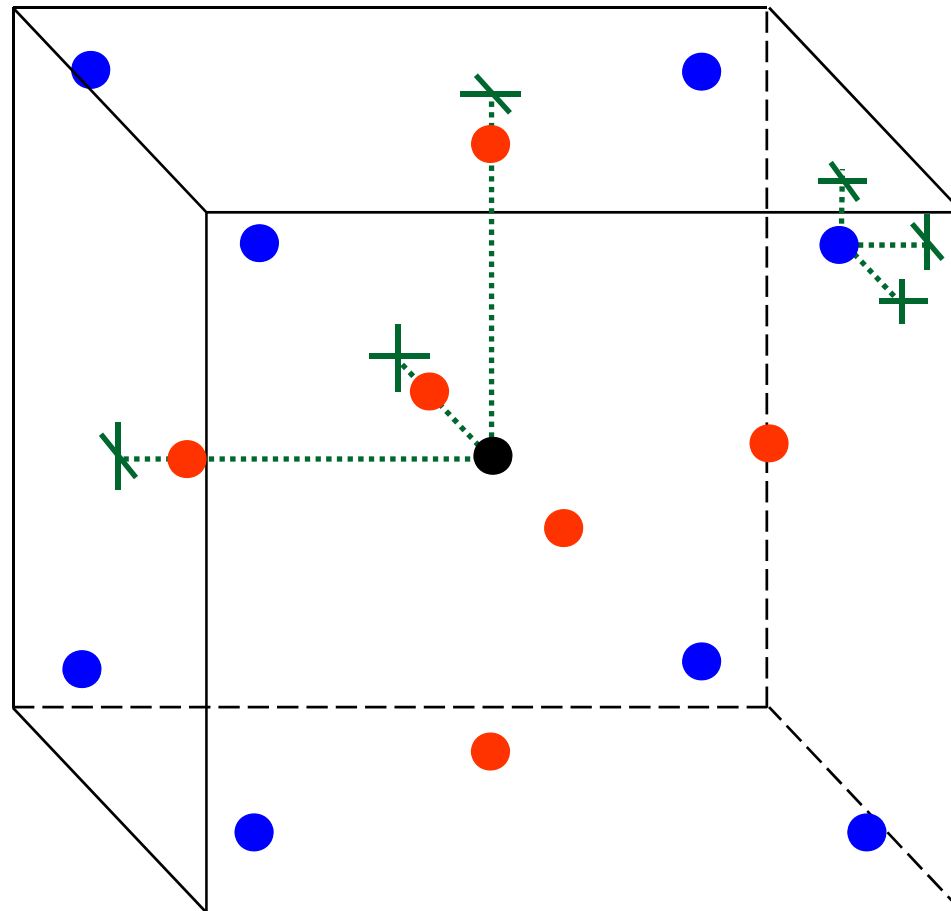
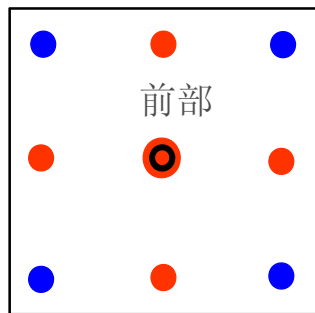
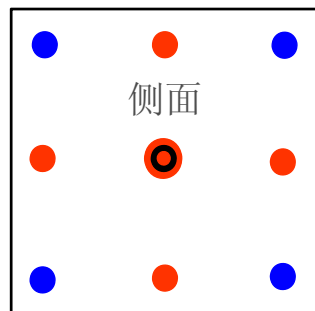
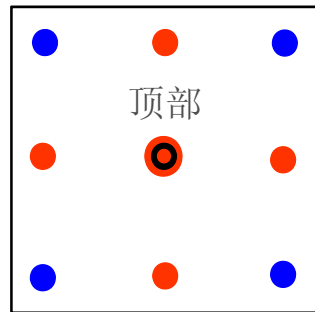


9 个点 = 最差的情况?

- 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 $\leq 20\text{m}^3$, 布置 15 + 1.



指南中描述了 9 +1 和 15 +1

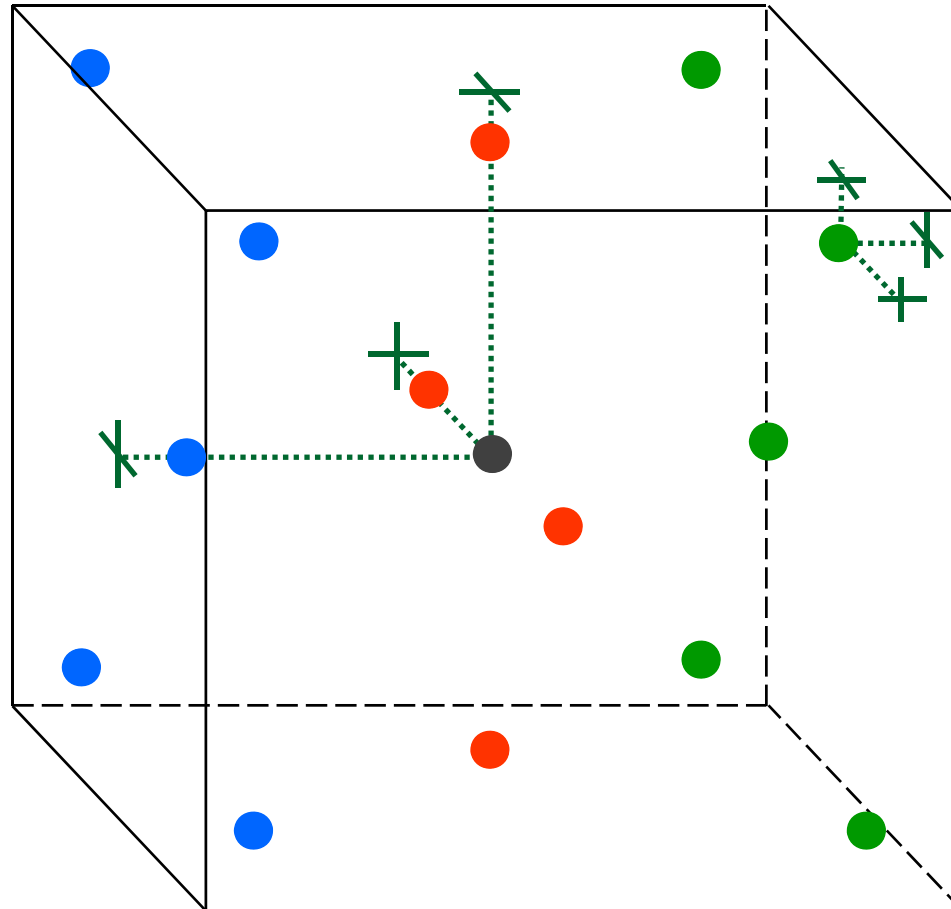
- ISPE Good Practice Guide: Cold Chain Management (2011)
ISPE 良好实践指南：冷链管理（2011）



原则 2: 三维分布研究

3 个平面

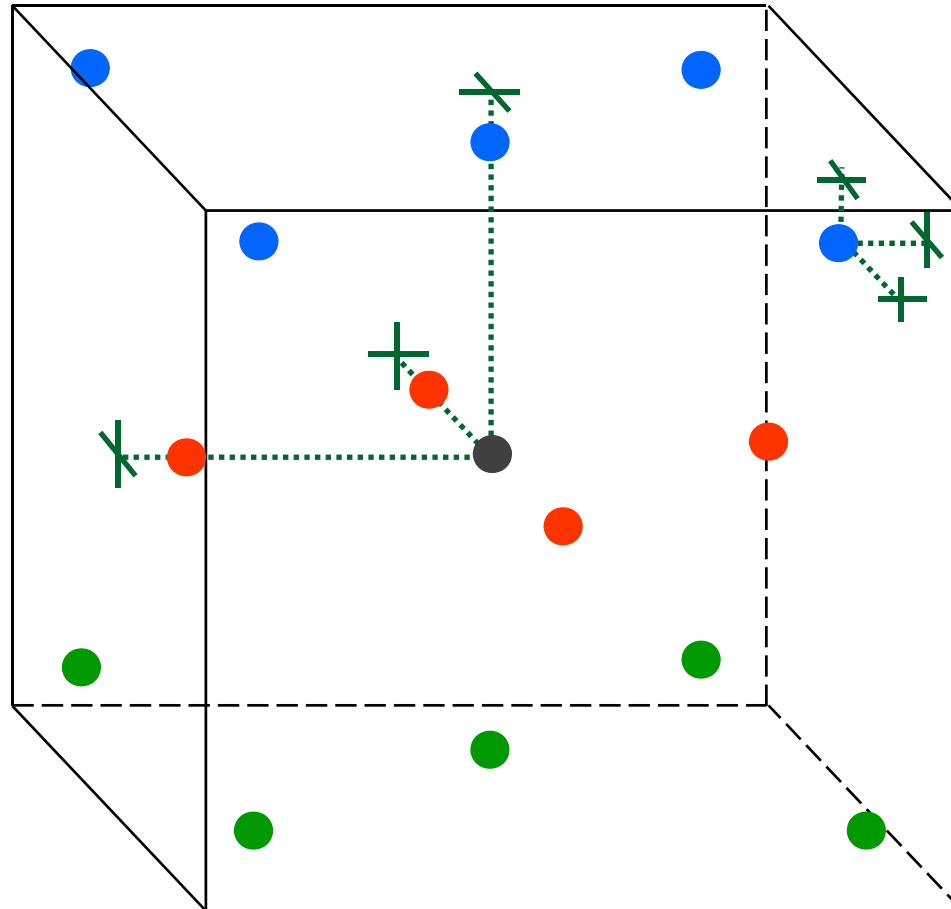
从左到右



原则 2: 三维分布研究

3 个平面

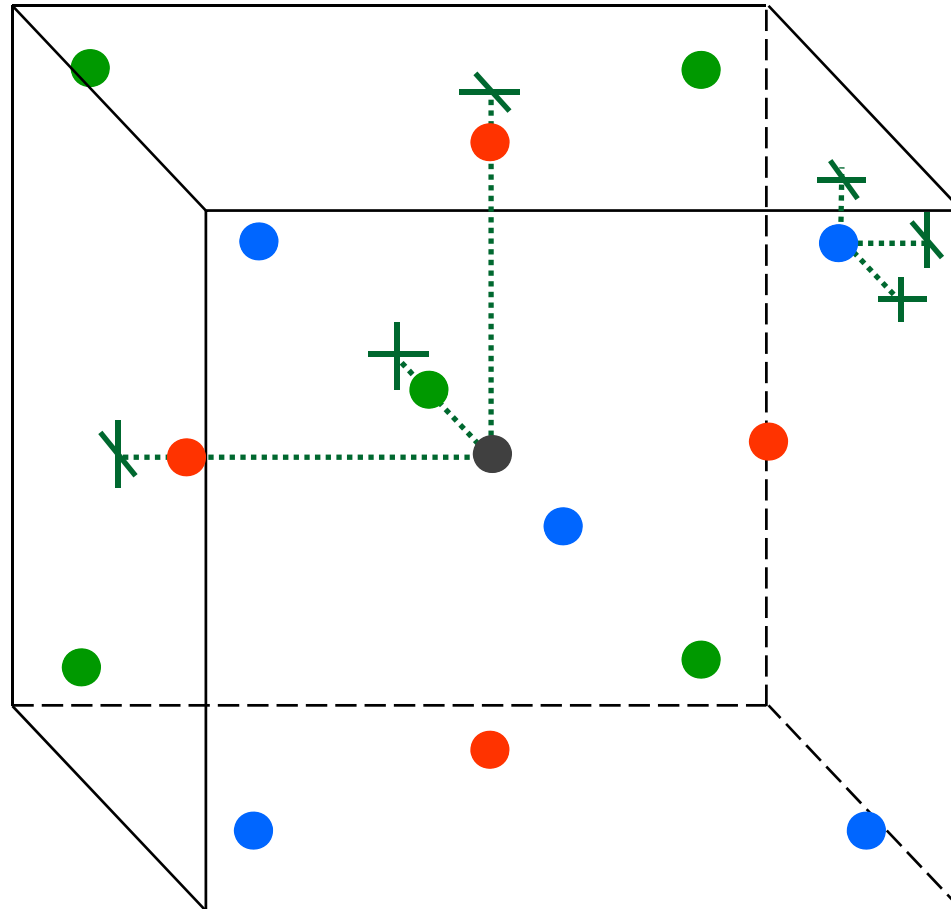
从上到下



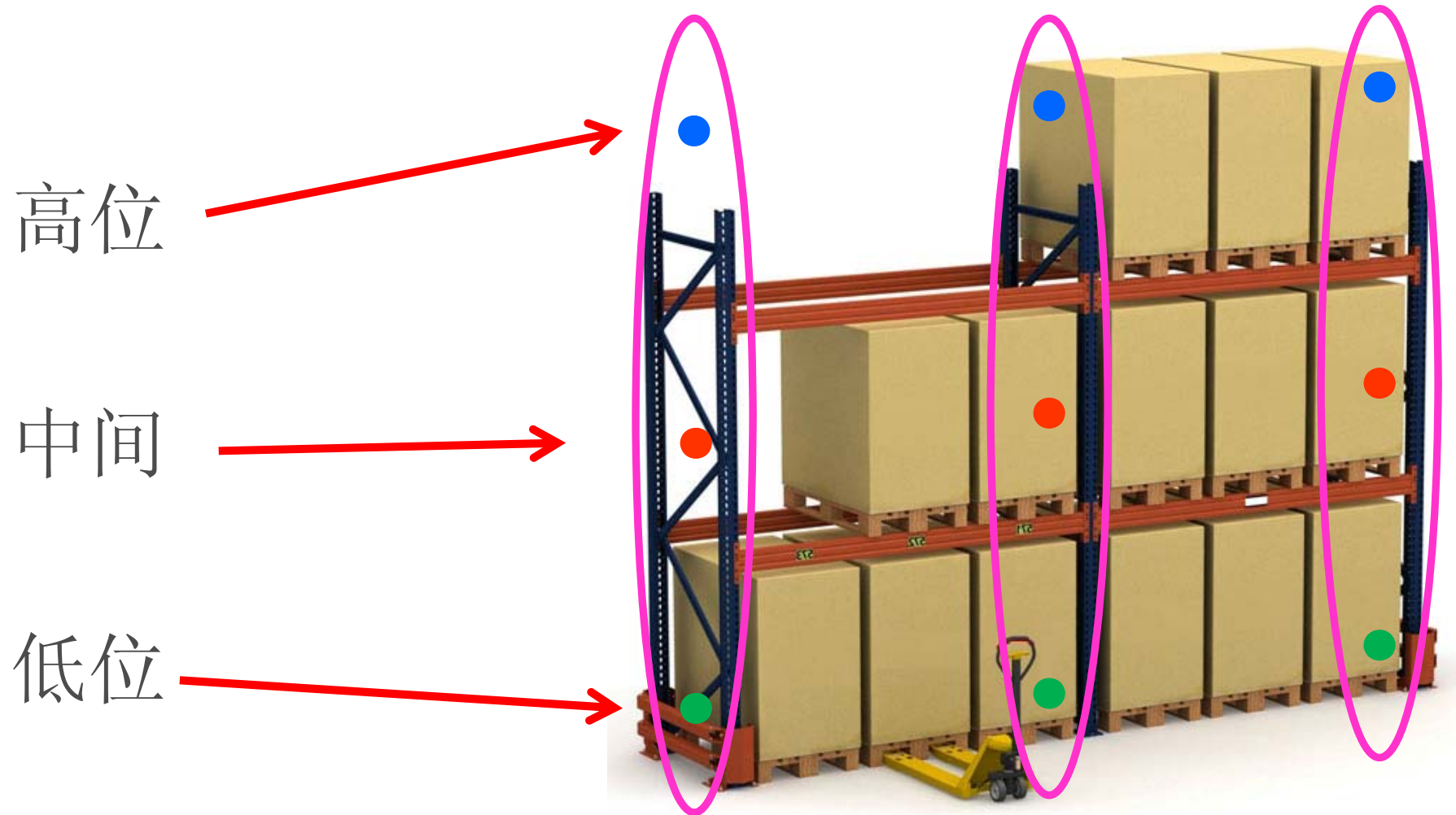
原则 2: 三维分布研究

3 个平面

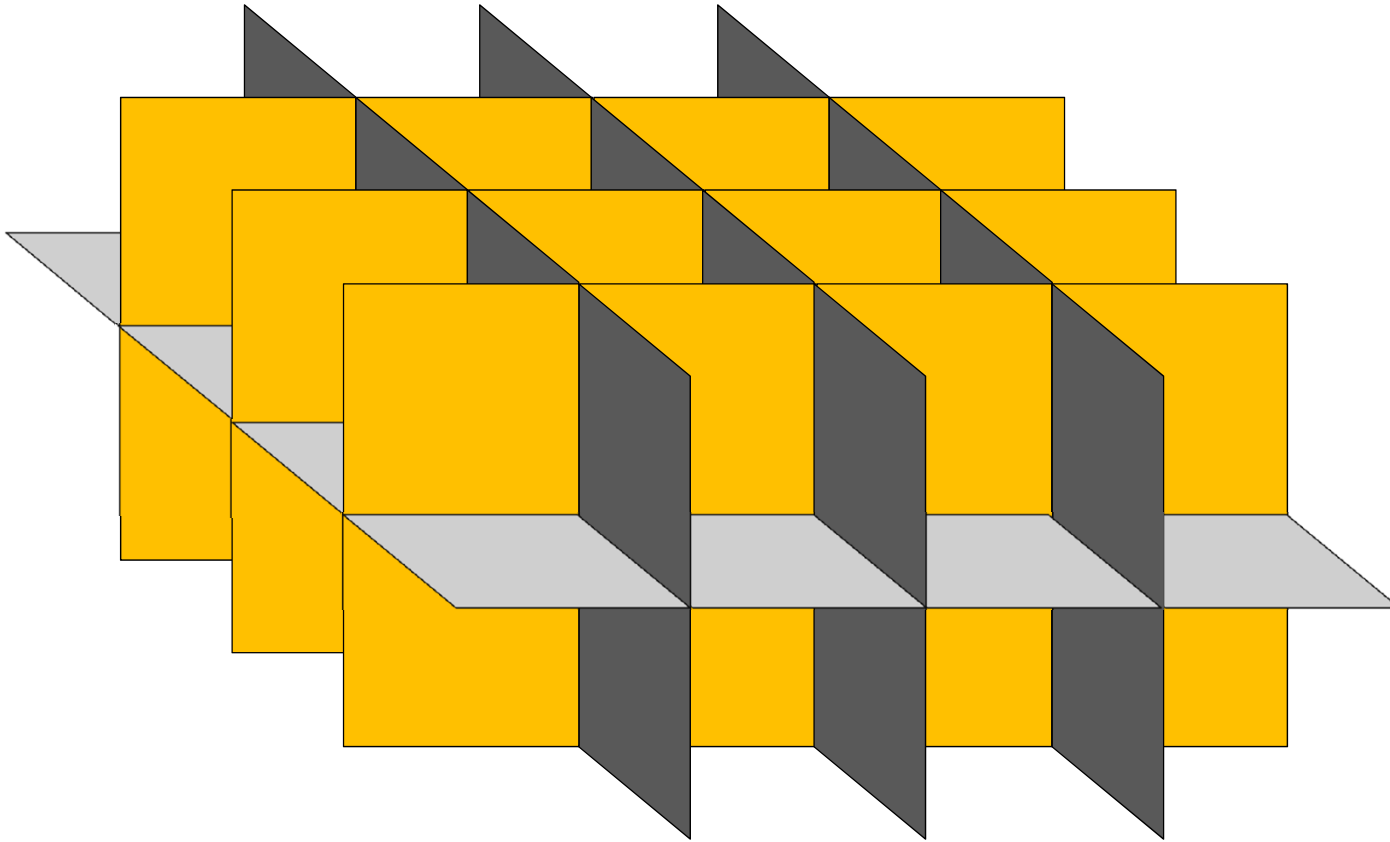
从前到后



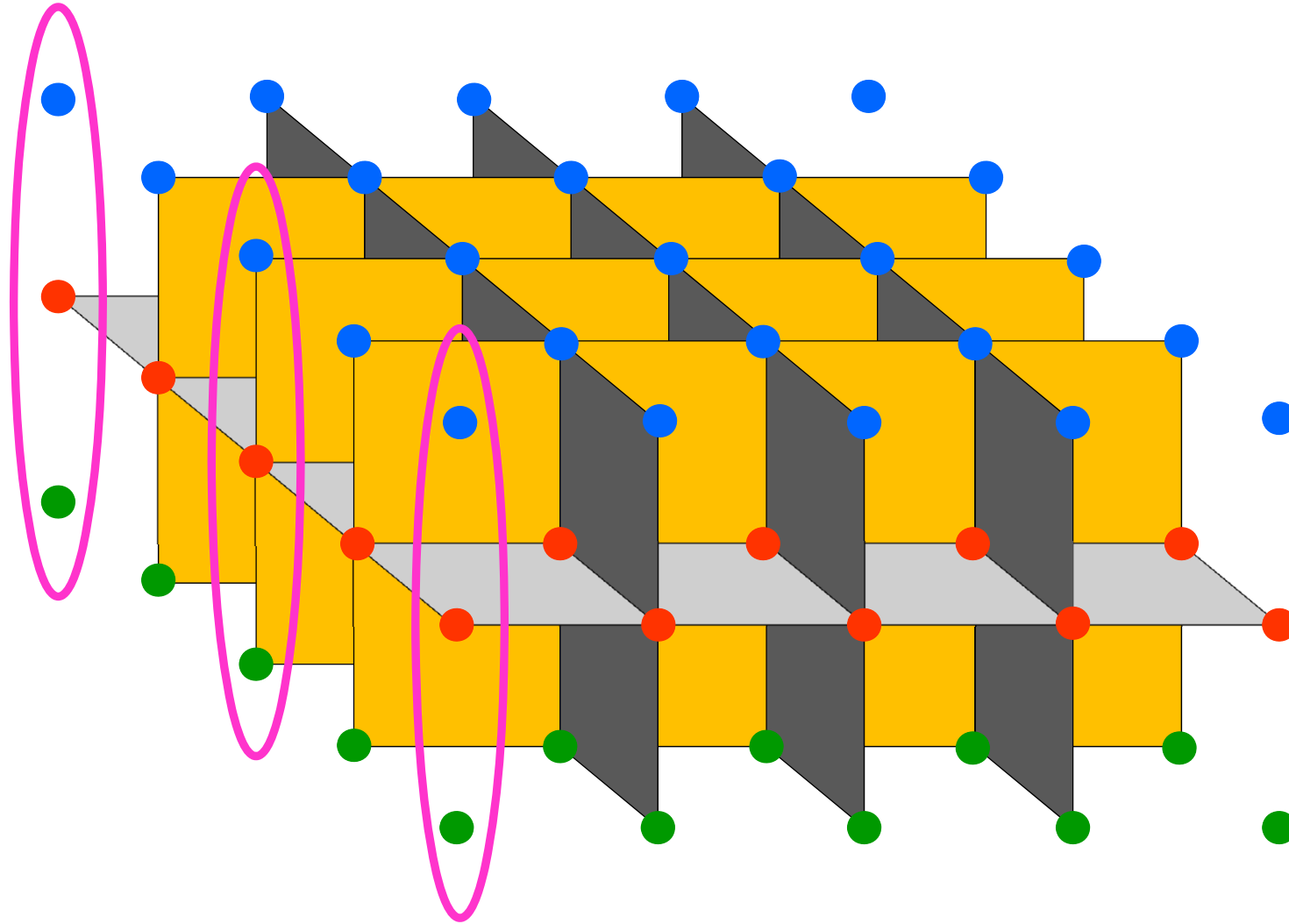
推论 2A: 如果 $\geq 20m^3$, 布置3组



3 组, 3 维

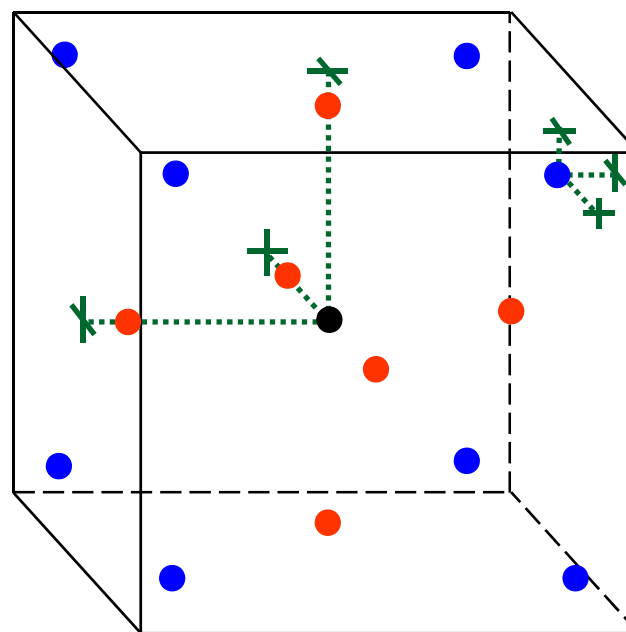


3 组, 3 维

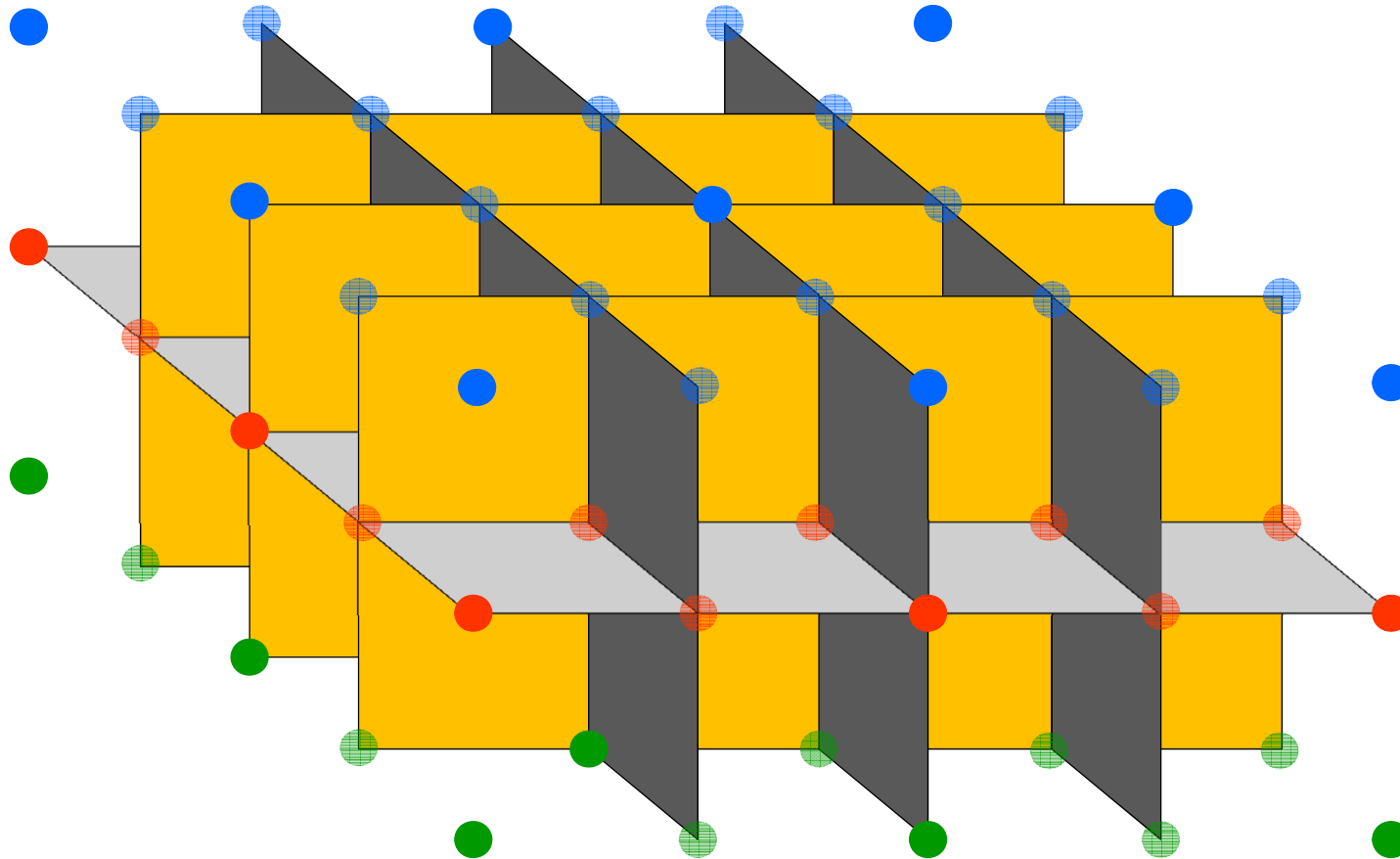


推论 2B: 如果可能, 移去一些传感器

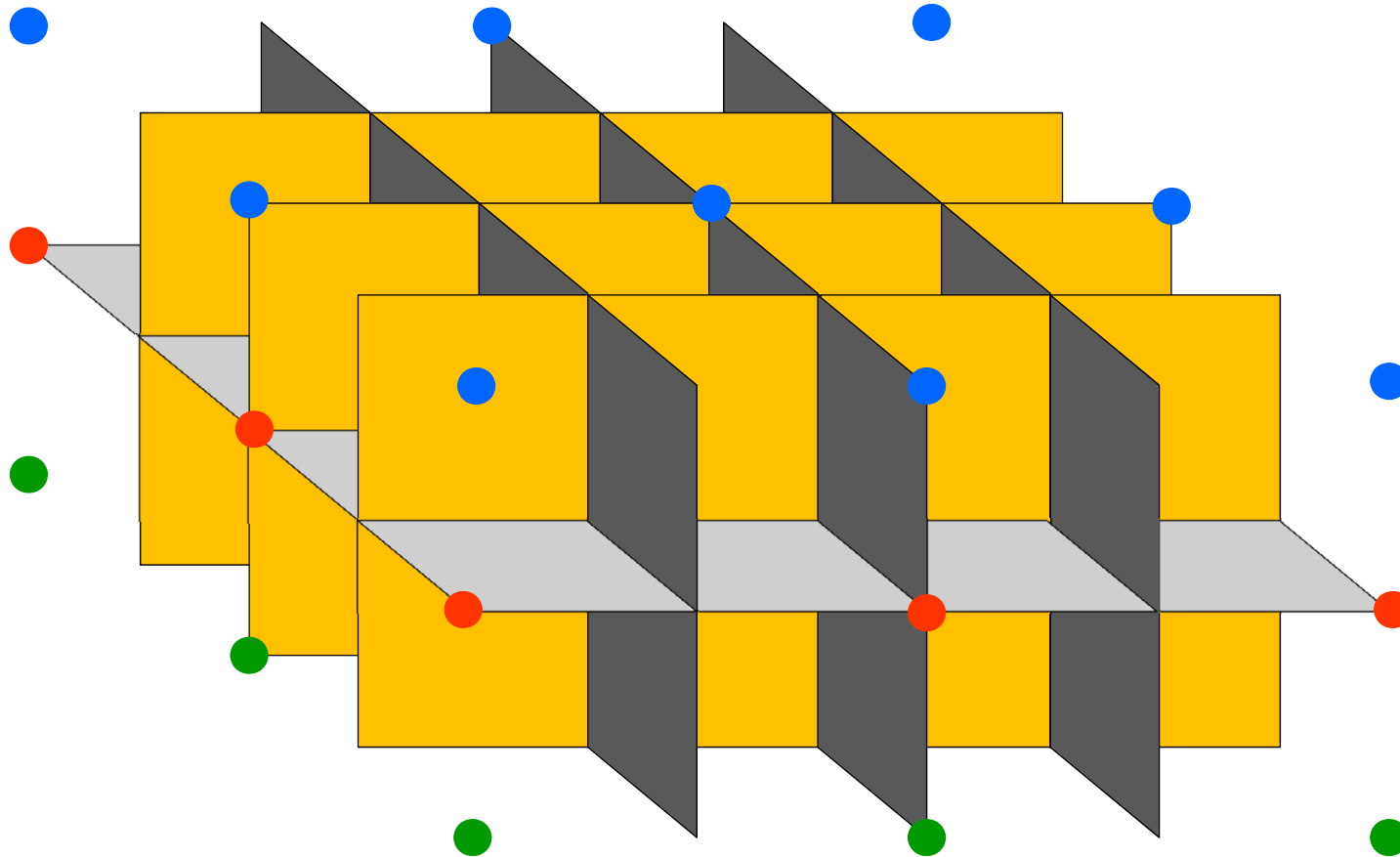
- 移去“多余的”传感器
 - 15 +1 的布置图
 - 采用“3组, 3维”原则, 将会是布置 27 个传感器。



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立方米的空间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数, 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。”

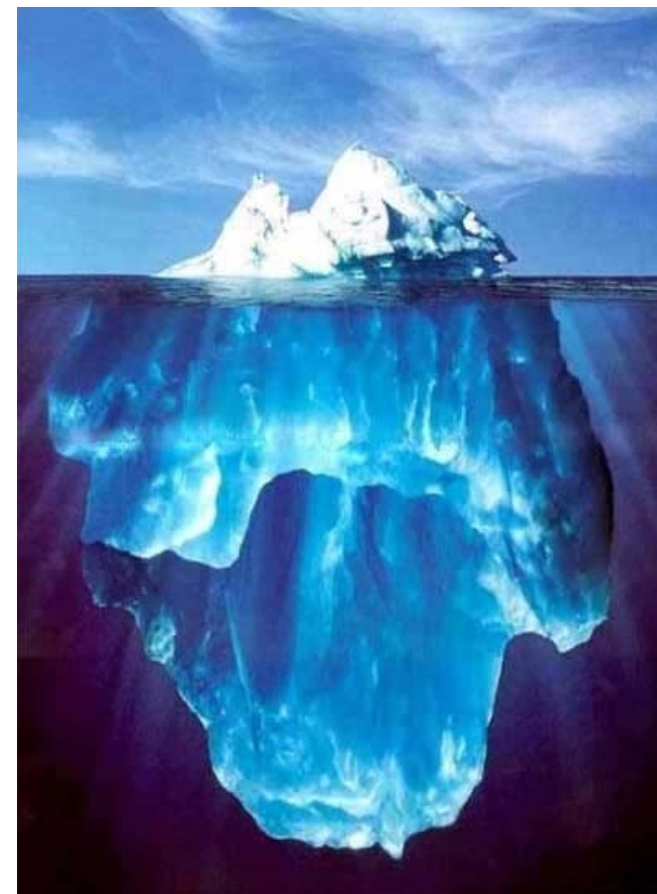
-ISPE Good Practice Guide:
Cold Chain Management (2011)



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



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



The composite image illustrates the monitoring system's capabilities. On the left, a smartphone displays the 'viewLinC Live Trend' app with a line graph showing data over time. Three yellow arrows point from the graph to the labels 'Monitoring', 'Alarming', and 'Reporting'. In the center, a network diagram shows various server racks and a laptop connected to a central hub, with a globe in the background. On the right, a 'VAISALA viewLinC Alarm Report' is shown, featuring a table with columns for 'Alarm ID', 'Alarm Name', 'Alarm Description', and 'Alarm Status'. The report includes details such as 'Alarm generated on: 2013-01-24 15:08:00 (UTC-05:00)', 'Report generated on: 2013-01-24 15:08:00 (UTC-05:00)', and 'Report generated by: [Name]'. The report also lists several alarm entries with their respective IDs, names, descriptions, and statuses.

原则概要

- 原则 1 – 分布研究最不利的条件
 - 推论 1A – 如果 $\leq 20\text{m}^3$, 布置 9+1.
 - 推论 1B – 如果 $\leq 20\text{m}^3$, 布置 15+1
- 原则 2 – 三维分布研究
 - 推论 2A – 如果 $\leq 20\text{m}^3$, 布置 3 层
 - 推论 2B – 如果可能, 移去多余的传感器
- 原则 3 – 如果 $\geq 20\text{m}^3$, 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



验证后要考虑的事？

- 放行使用
- 维护系统的被验证状态
 - 例如...
 - 校准
 - 变更控制
 - 再验证
 - 培训
 - 系统管理



何时再做分布试验？

- 中国2010版GMP 第七章 确认与验证

第一百四十四条 确认和验证不是一次性的行为。首次确认或验证后，应当根据产品质量回顾分析情况进行再确认或再验证。关键的生产工艺和操作规程应当定期进行再验证，确保其能够达到预期结果。

- 定期的重复分布试验
- 仓库改变
- 季节变化



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



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应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(ADT)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%。

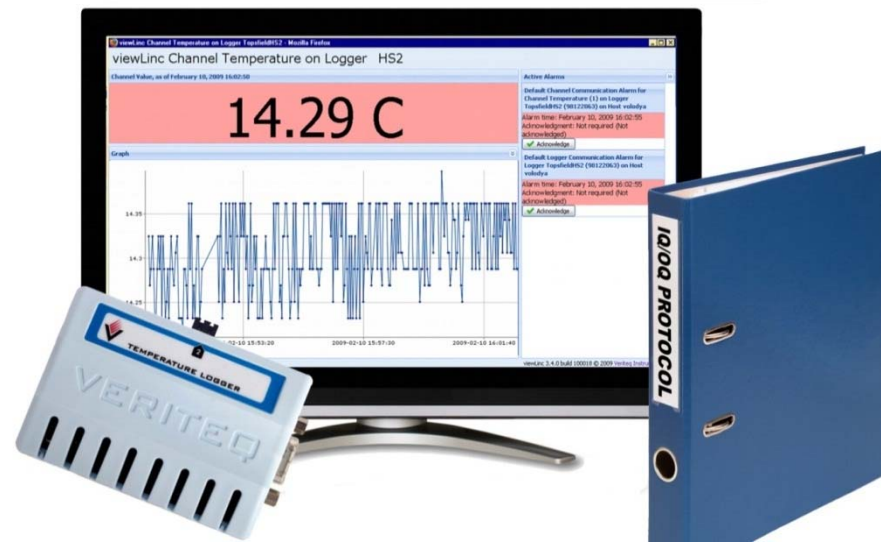
合规性：
21 CFR Part 11, EU Annex 11 21

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

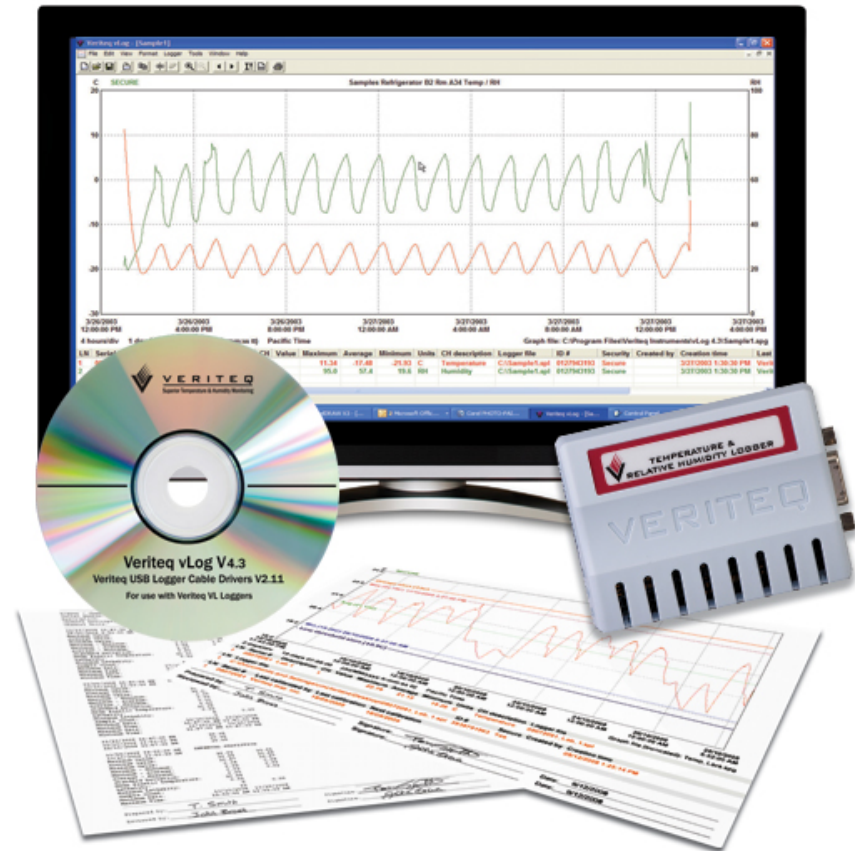
JVT 应用文章:

www.veriteq.com/jvt-validation



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）



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:

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

- 相对湿度精度:

<u>范围</u>	<u>初始</u>	<u>1 年</u>
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



连续监测系统和质量管理体系

VAISALA

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

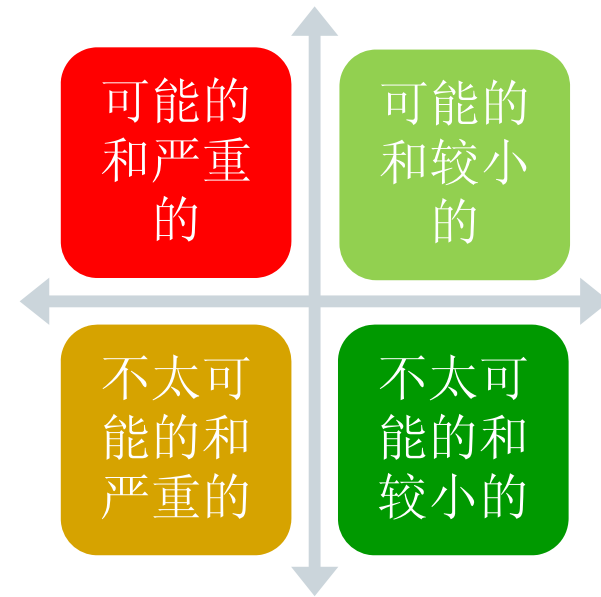


The composite image illustrates the Vaisala monitoring system's capabilities. On the left, a smartphone displays the 'viewLinC Live Trend' app with a line graph showing data fluctuations. Three yellow arrows point from the graph to the labels 'Monitoring', 'Alarming', and 'Reporting'. In the center, a network diagram shows various server racks and a laptop connected to a central hub, with a globe in the background. On the right, a list of features is presented in yellow arrow-shaped boxes: 'Easy to use', 'Real-time trends', 'Alerts to the right people', 'Automated reports', and 'Instantaneous data retrieval'. To the far right, a sample 'viewLinC Alarm Report' is shown, featuring a table with columns for 'Alarm ID', 'Alarm Name', 'Alarm Status', and 'Alarm Location', along with a 'Details' column.

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。



监管审查失败

案例 1: API 原料药厂, 中国, 陕西

- FDA Warning on missing data and proper controls
FDA 警告: 缺少数据和合适的控制
- *“Failure to have adequate controls to prevent manipulation of raw data during routine analytical testing.” ... “You are responsible not only for having controls to prevent omissions in data, but also for recording any changes made to existing data, which should include the date of change, identity of person who made the change, and an explanation or reason for the change.” “在日常的分析测试过程中, 没有足够的控制来预防原始数据的伪造。” ... “你不但要有对数据遗漏的预防控制, 而且要记录现场数据的任何改变, 这包括日期的改变, 操作人员的身份确认, 和改变的原因和解释。”*

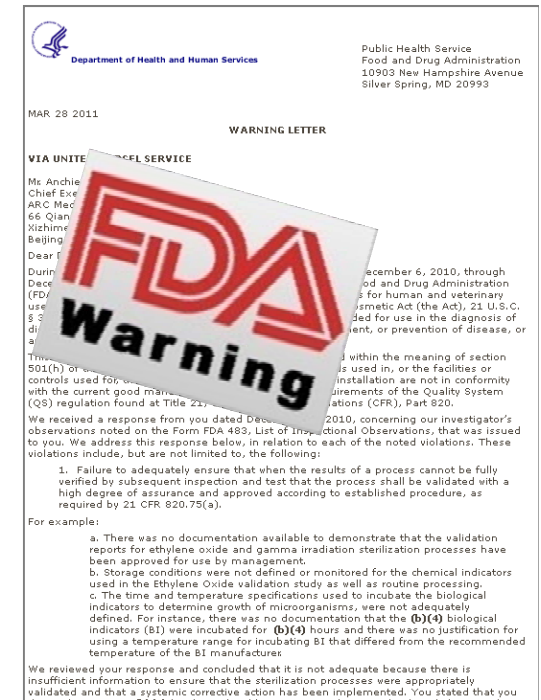


监管审查失败

案例 2: 医疗设备制造商, 北京

- FDA Warning on storage conditions
FDA 警告: 存储条件

- *“Storage conditions were not defined or monitored ...”*
Additionally, “temperature storage controls have not been established... [resulting from unobtainable] storage temperature range recommendations”... from your supplier of chemical indicators. “存储条件没有规定或被监测...”
此外, “没有建立存储环境的温度控制...[难以获得结果] 建议的存储温度范围” ...从你的化学指示器供应商。



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



关键 = “用户需求”

- 关键的 GAMP（良好自动化生产实践）文件
- 反映连续监测系统与质量管理体系衔接配合的各个方面
- 文档的质量会在监测系统与质量管理体系相互配合的好坏中被反映出来



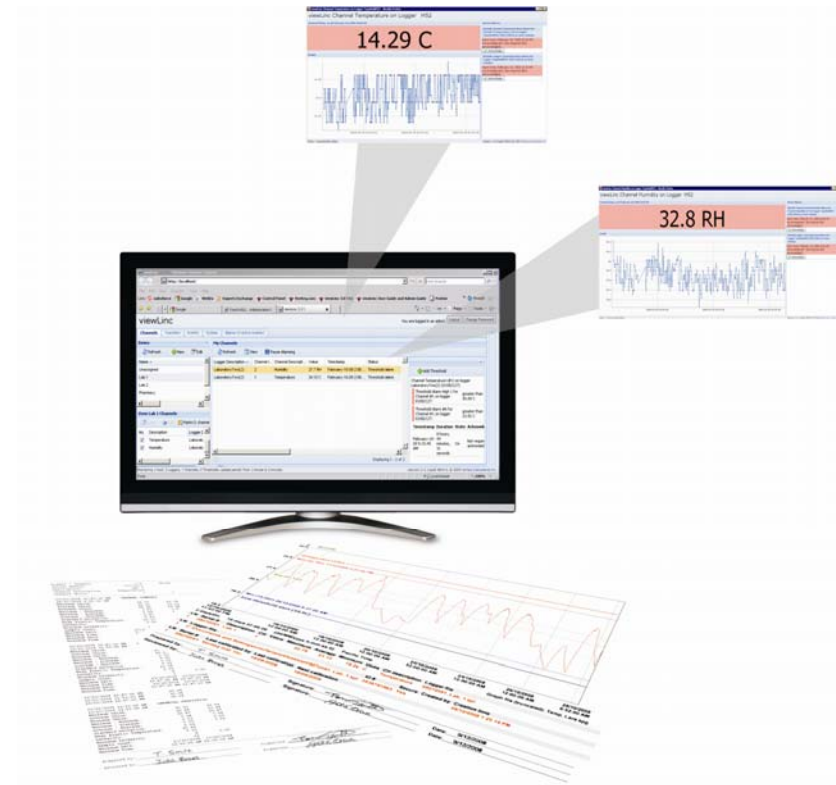
如何评估在线监测系统

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

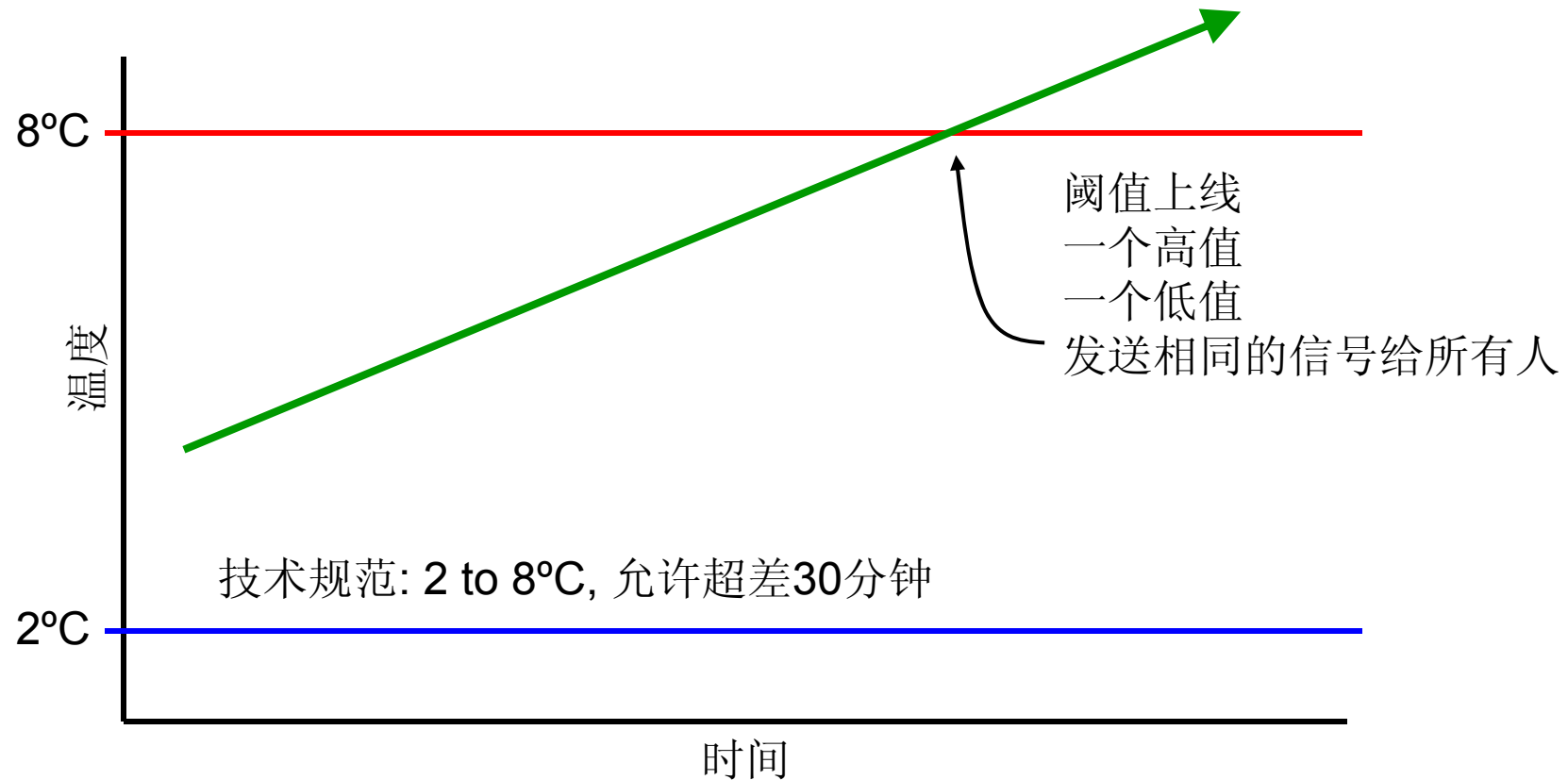


需要考虑的问题... 报警

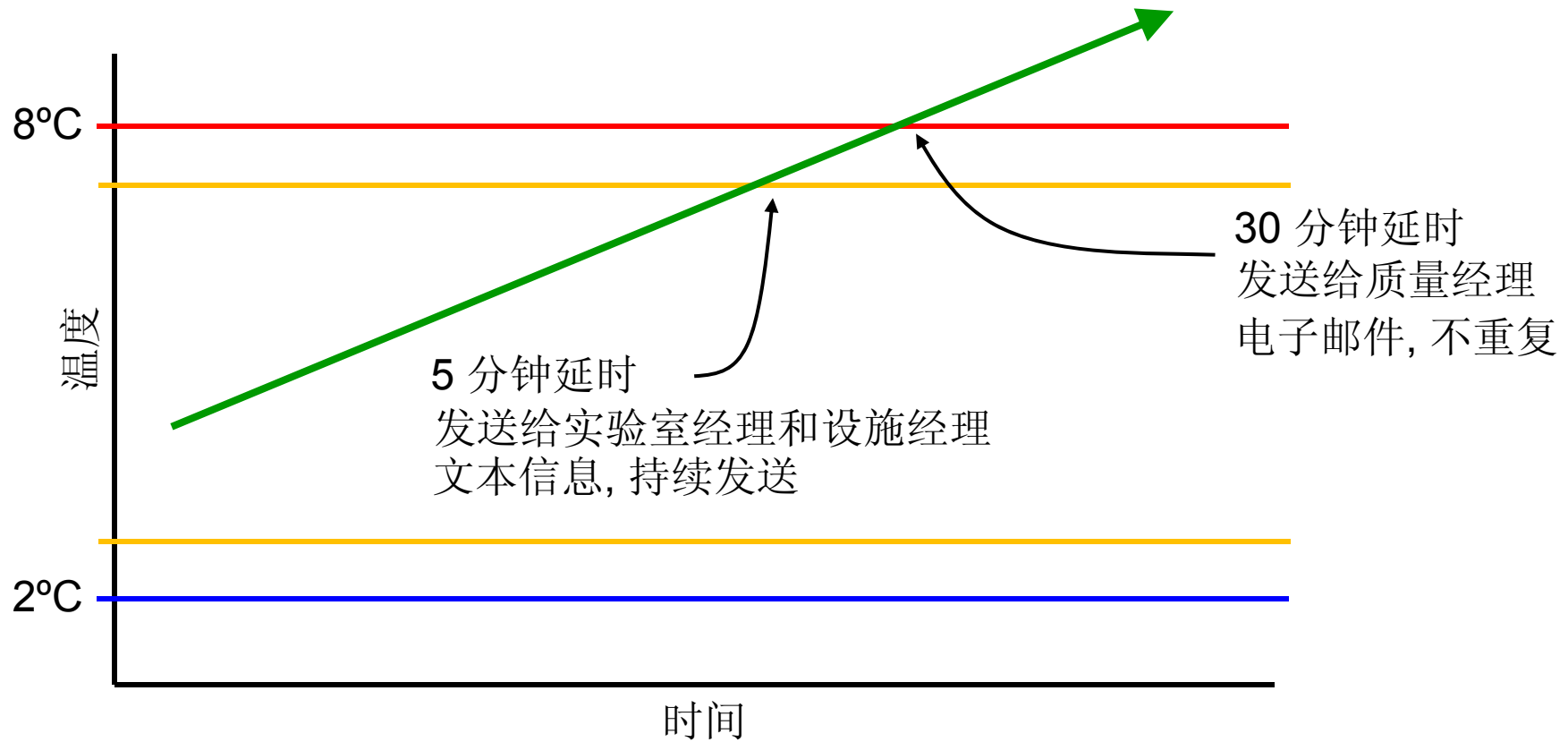
- 延时
 - 报警
 - 通知
- 通知类型
 - 可视（声光）
 - 电子邮件
 - 短讯
 - 电话
 - 报警服务
- 可以设置多少个阈值？
 - 可能要把不同的温度阈值报警通知给不同的部门
- 存储条件能符合技术指标的要求吗？



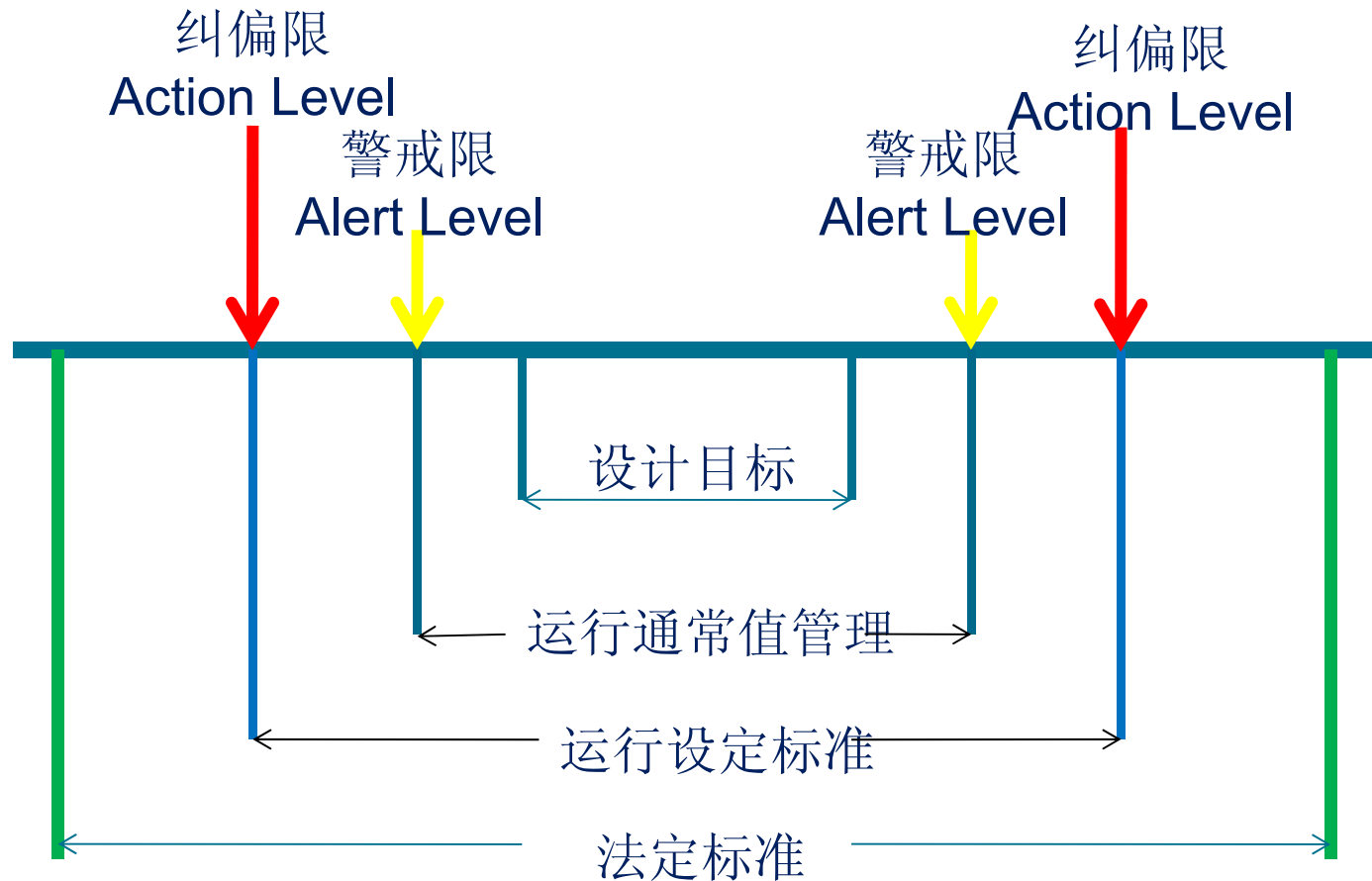
报警：不只是能看到的



报警：不只是能看到的



警戒限和纠偏限的设置



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

质量回顾

- **GMP要求，第十章<质量控制和质量保证> 第八节产品质量回顾分析**

第二百六十六条 应当按照操作规程，每年对所有生产的药品按品种进行产品质量回顾分析，以确认工艺稳定可靠，以及原辅料、成品现行质量标准的适用性，及时发现不良趋势，确定产品及工艺改进的方向。应当考虑以往回顾分析的历史数据，还应当对产品质量回顾分析的有效性进行自检。.....

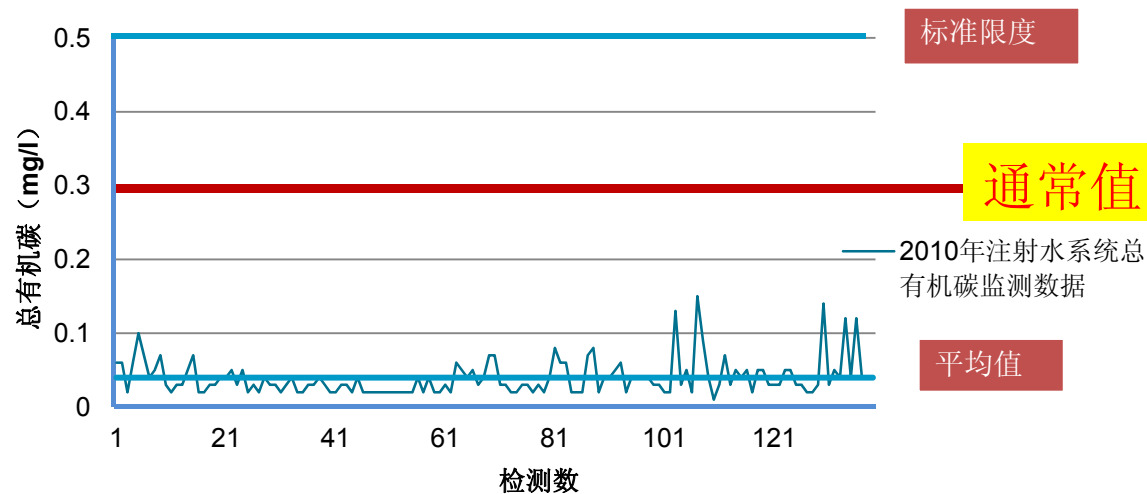
企业至少应当对下列情形进行回顾分析：

（十一）相关设备和设施，如**空调净化系统、水系统、压缩空气**等的确认状态；

质量回顾示例

注射用水---总有机碳， WFI系统年度质量回顾报告

2010年注射用水系统总有机碳监测数据



WFI总有机碳的质量标准为 $\leq 0.50\text{mg/l}$ ，日常监控结果均小于 0.20mg/l ，在通常值管理范围内，平均值为 0.04mg/l ，远低于标准限度，并且趋势平稳。

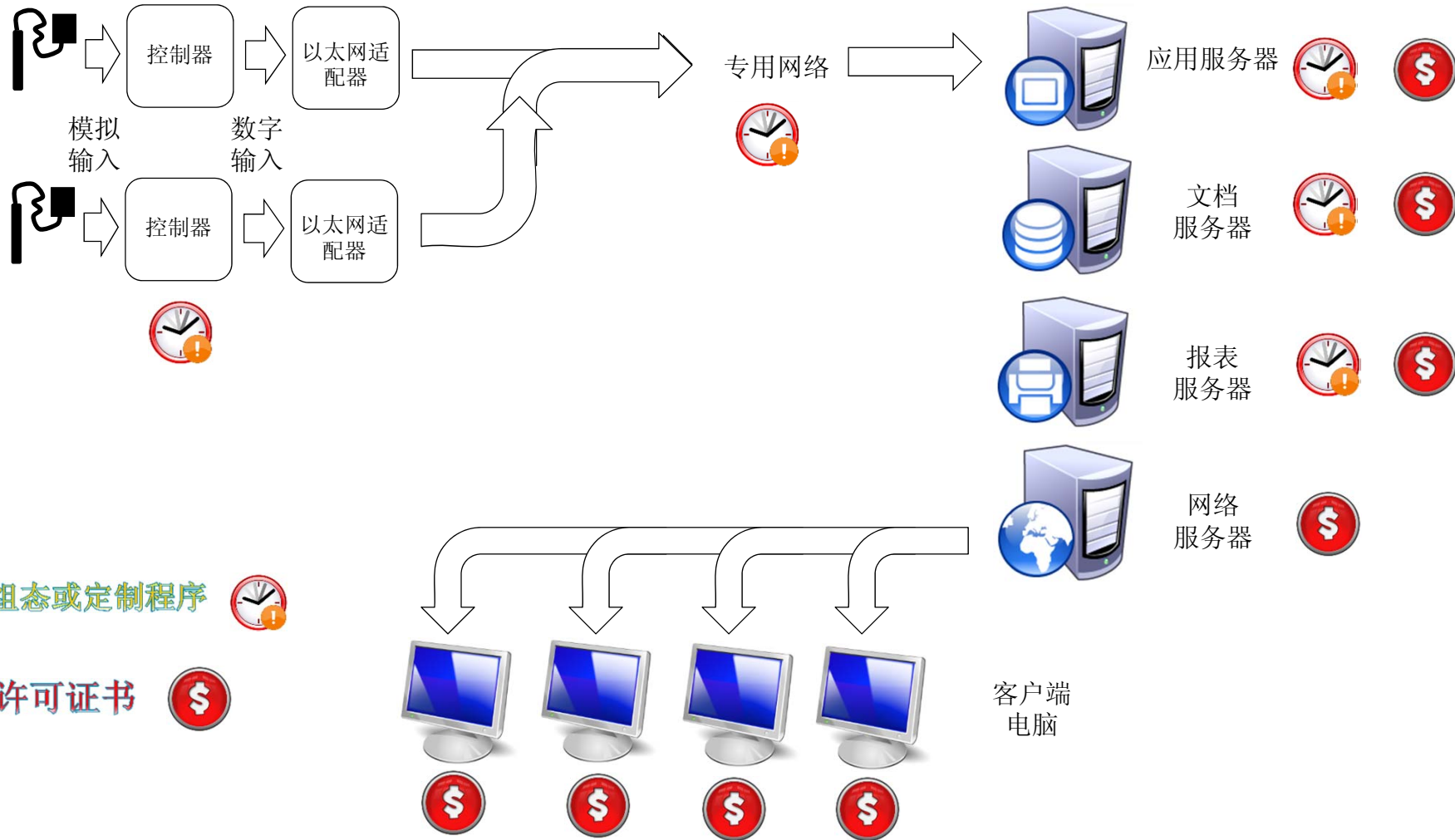
结论：通过对WFI系统的多项质量指标回顾分析，系统运行稳定，设定的管理标准合理。

需要考虑的问题... 网络

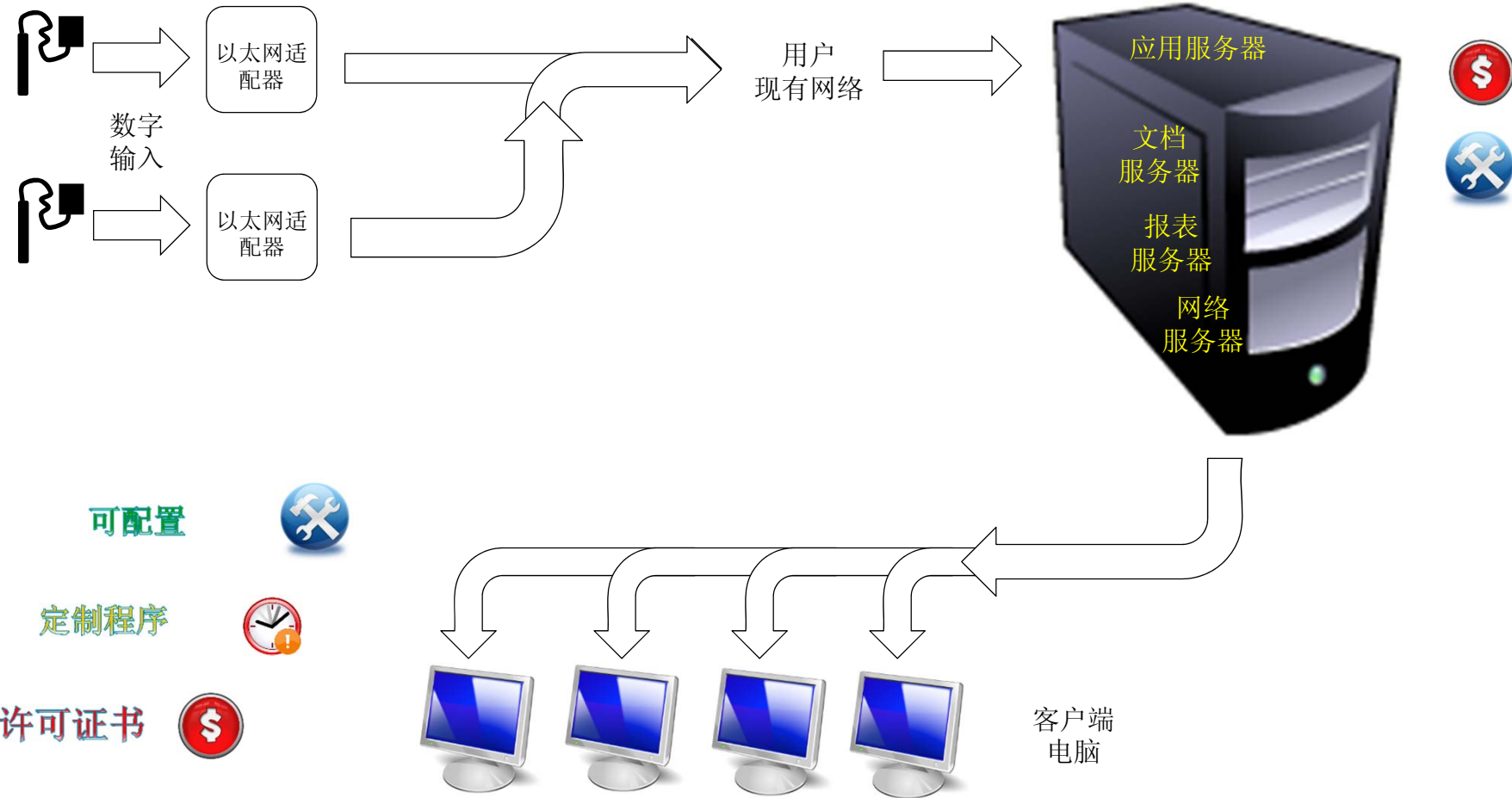
- 网络架构
 - 服务器
 - 许可证
 - 专用网络
 - 现场控制器
 - 客户端/工作站
 - 有线... 或无线?
- 网络管理
 - 数据备份
 - 灾难恢复
 - 用户管理



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

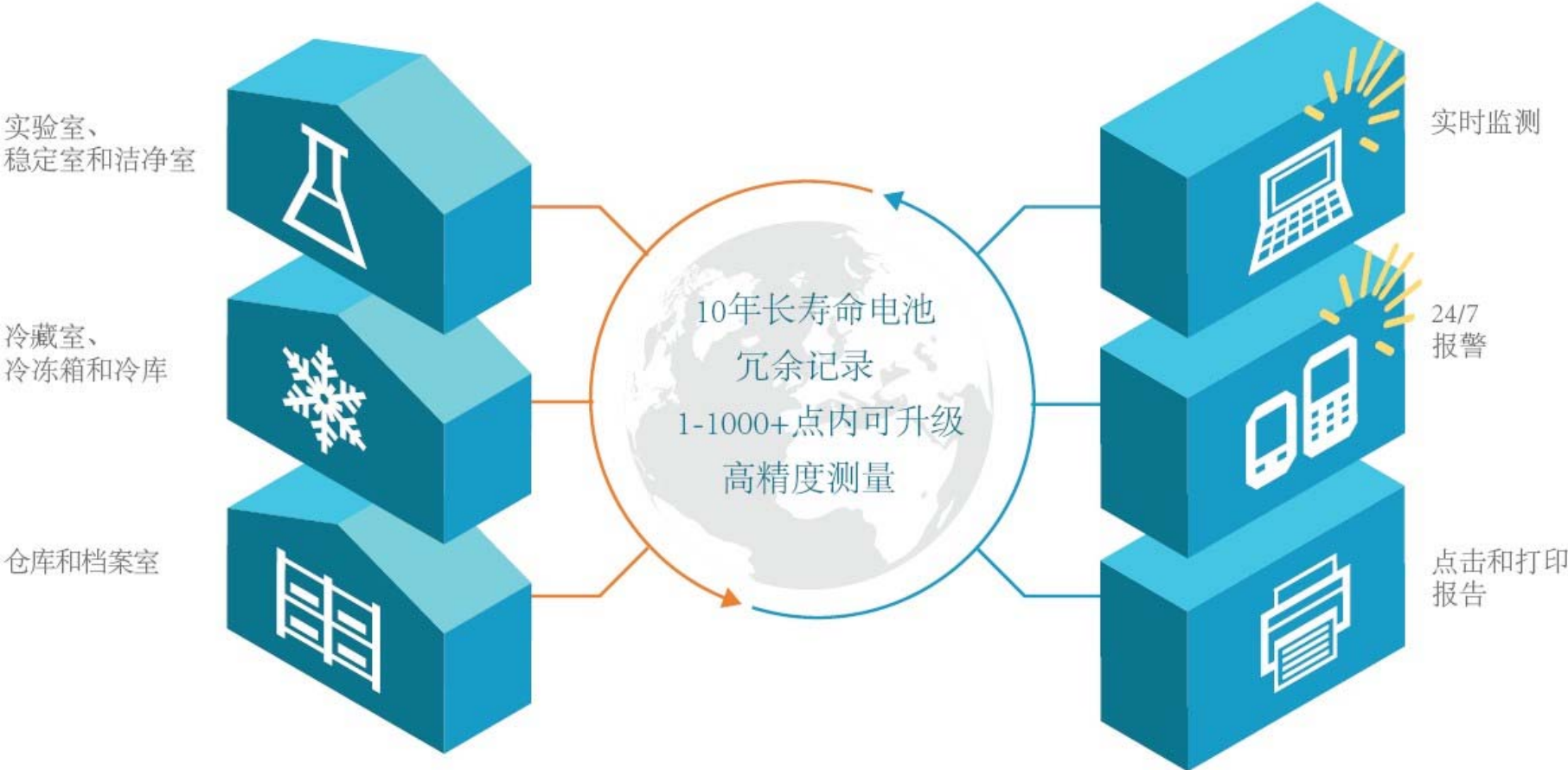


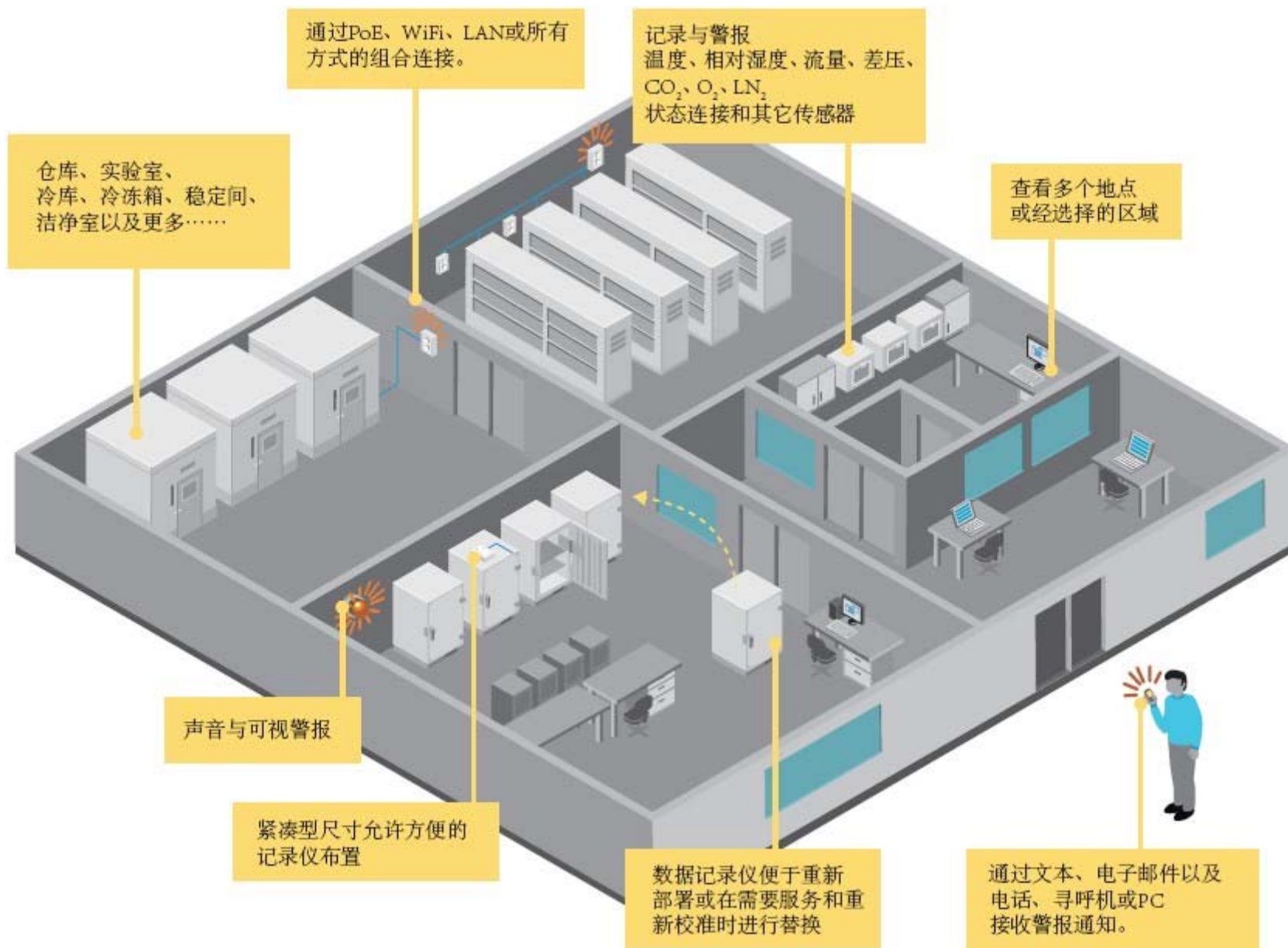
需要考虑的问题... 校准

- 自身的校准能力
- 供应商的校准服务
- 服务的延续性



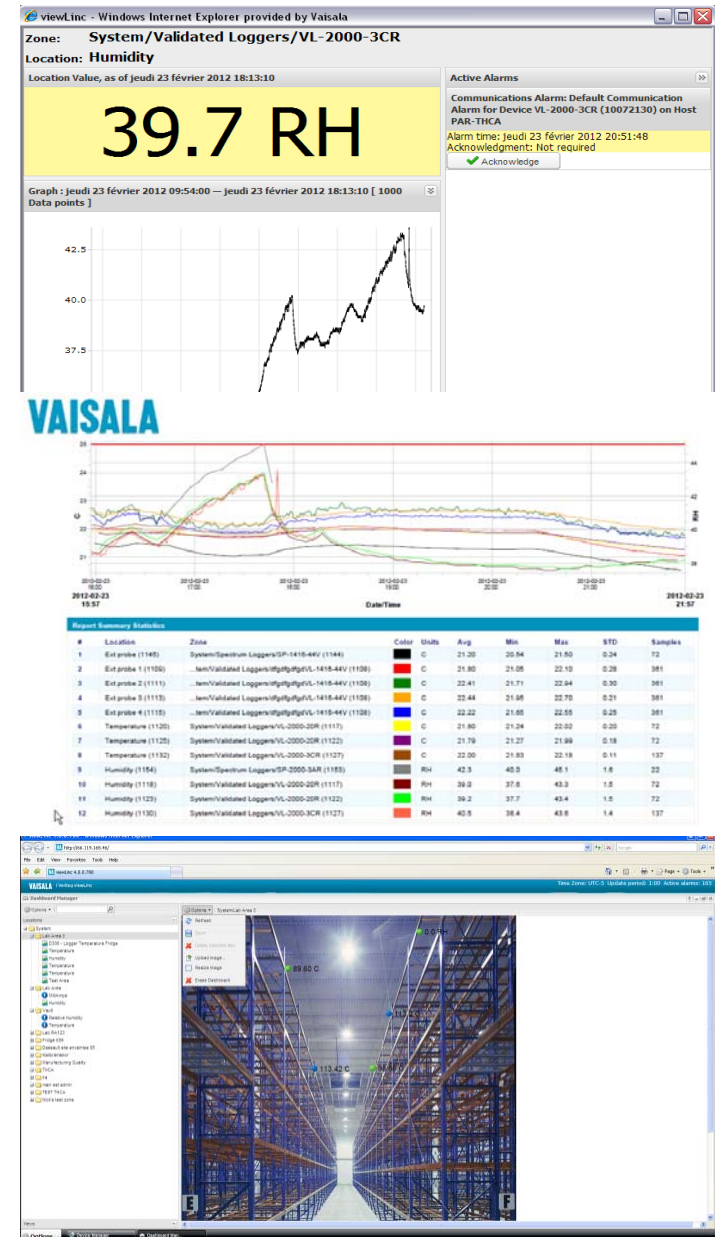
viewLinc 连续监测系统





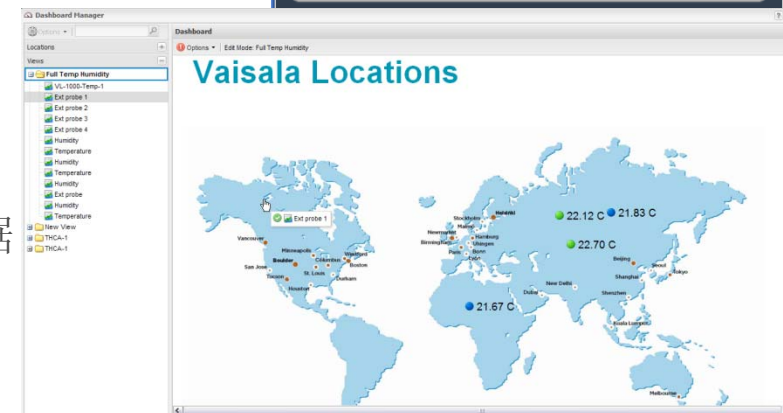
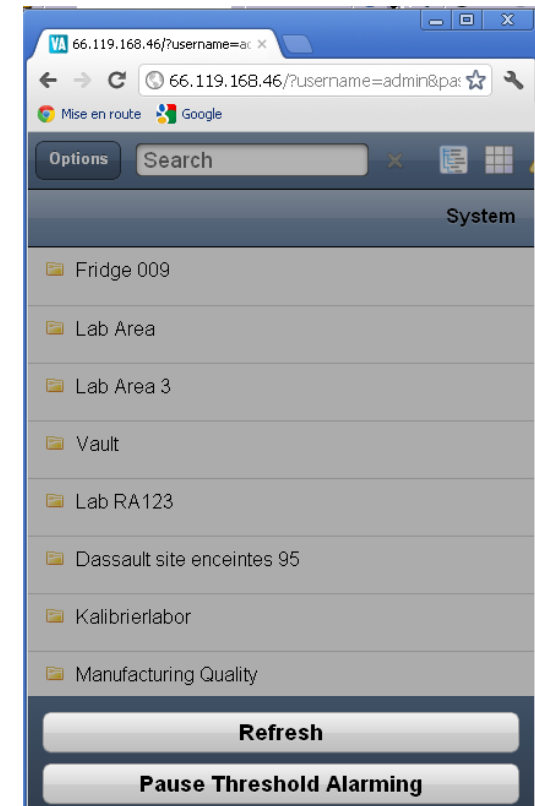
viewLinc 连续监测系统

- viewLinc™ 软件符合21 CFR Part 11的要求
- 只需一套软件，就能实现企业整体解决方案，集中监测和管理GMP受控环境的关键参数：
 - QC实验室，培养箱，稳定性试验箱，冰箱
 - 冷库/仓库
 - 洁净室
 - HVAC系统
 - 水系统压缩空气系统
- 增强型功能：
 - 拖放式文件管理和下拉界面功能。
 - 专为增强型报表提供的实时多通道曲线显示。
 - 快速、远程和预配置的报告可根据设定的时间表自动发送。
 - 基于时区的报告功能，可让报告功能与数据采集和报警的本地时间相关联。
 - 通过示意图上传和数据钻取实现界面定制。



viewLinc 连续监测系统

- 系统验证比传统组态软件更加简化和高效，可提供 IQ/OQ 文件及现场验证执行。
- 基于 UPS 和 PoE 以太网供电的有线 LAN 或无线 Wifi WLAN 网络，更加可靠。
- 进入成本低至 1 点，可升级扩展至 1000 个通道。
- 自动防故障的不间断数据记录，保证数据安全。
- 三级冗余数据保护
- 全面的报警功能
 - E-mail 警报
 - 电话（文字讯息）
 - 声光报警
 - 可选电话拨号器
- 使用 IE，Firefox 火狐或谷歌 Chrome 浏览器查看数据，轻松实现远程访问，还可通过手机登陆。

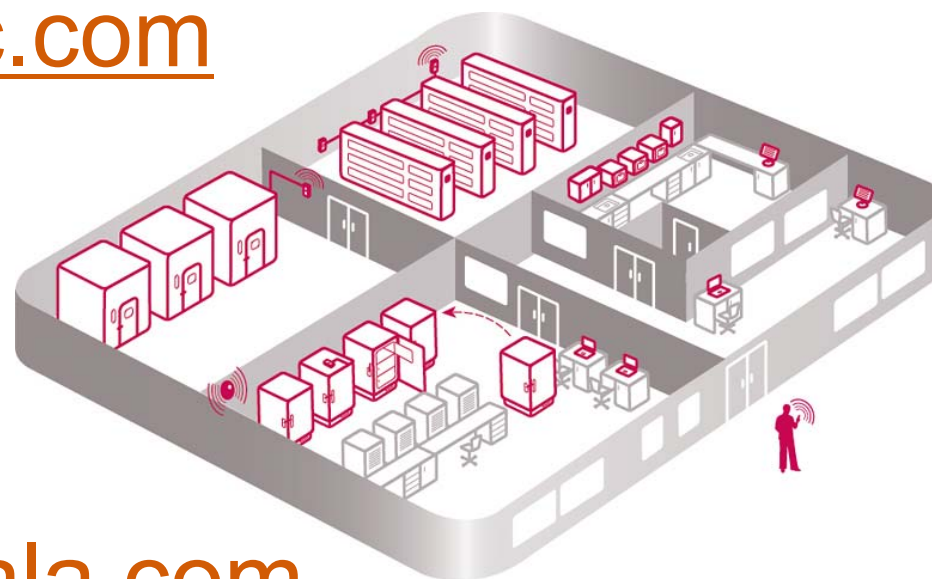


viewLinc 系统视频

<http://www.viewlinc.com>

用户名: vaisala

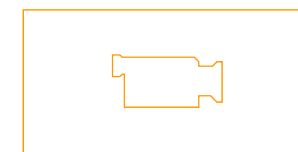
密码: 12345



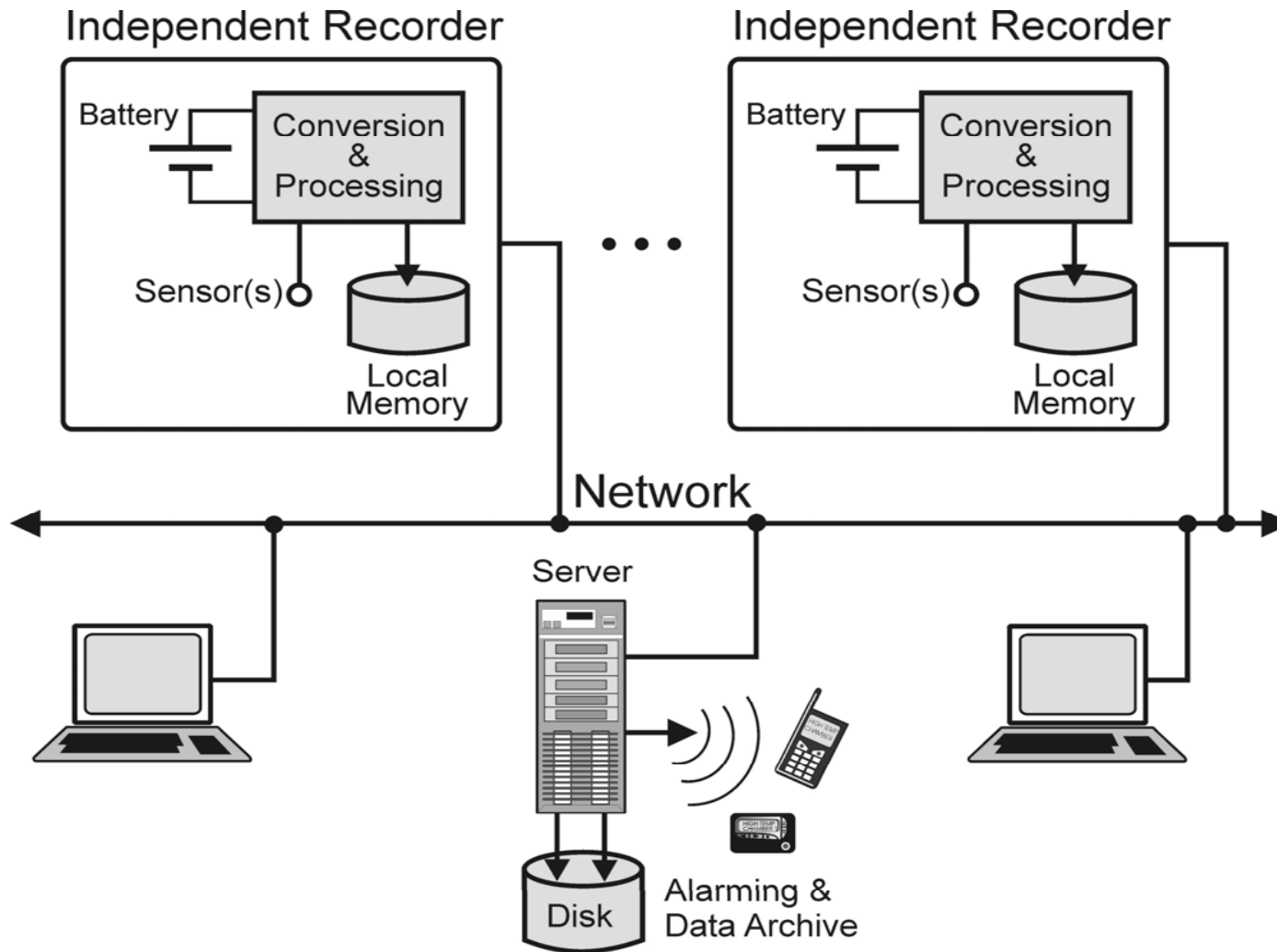
<http://cmschn.vaisala.com>

用户名: cenchn

密码: cenchn

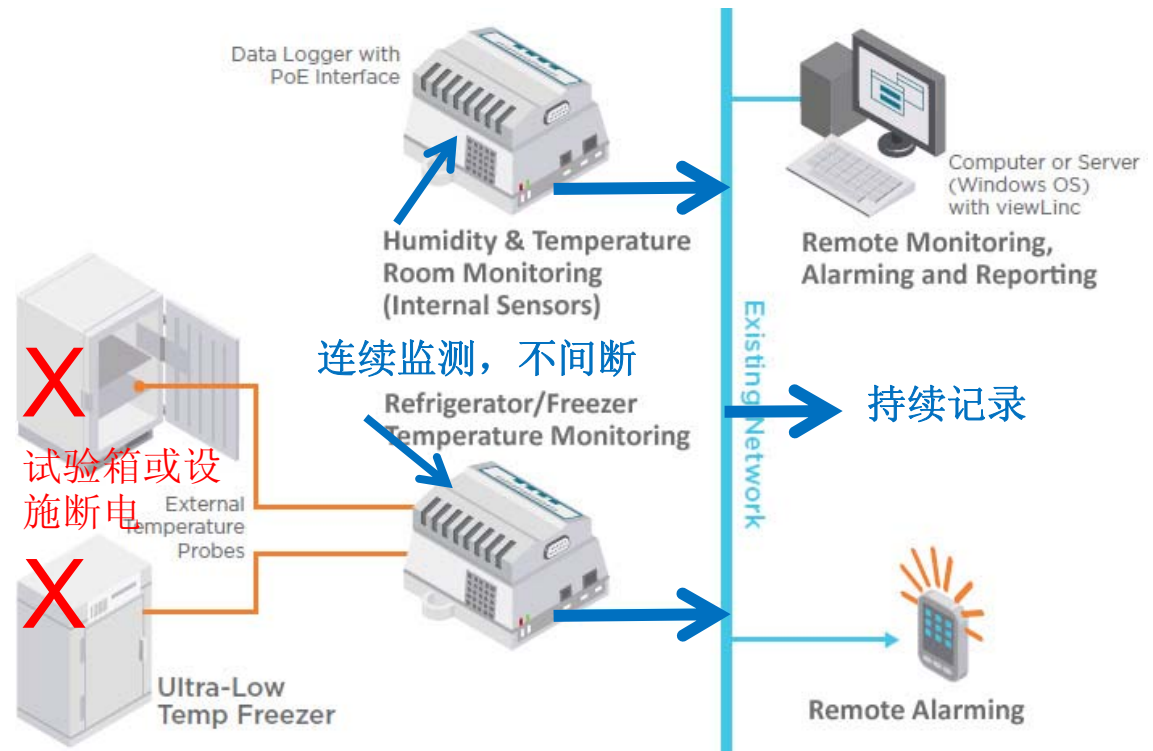


viewLinc 连续监测系统



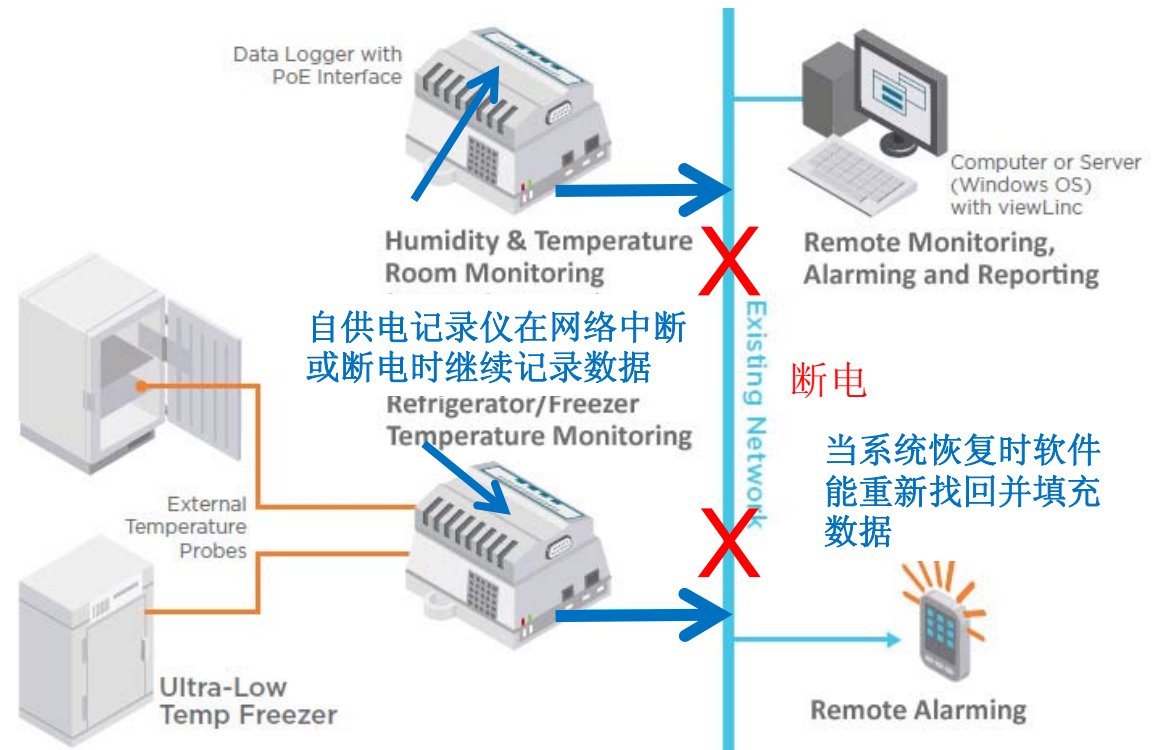
最安全的自动化方案

- 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



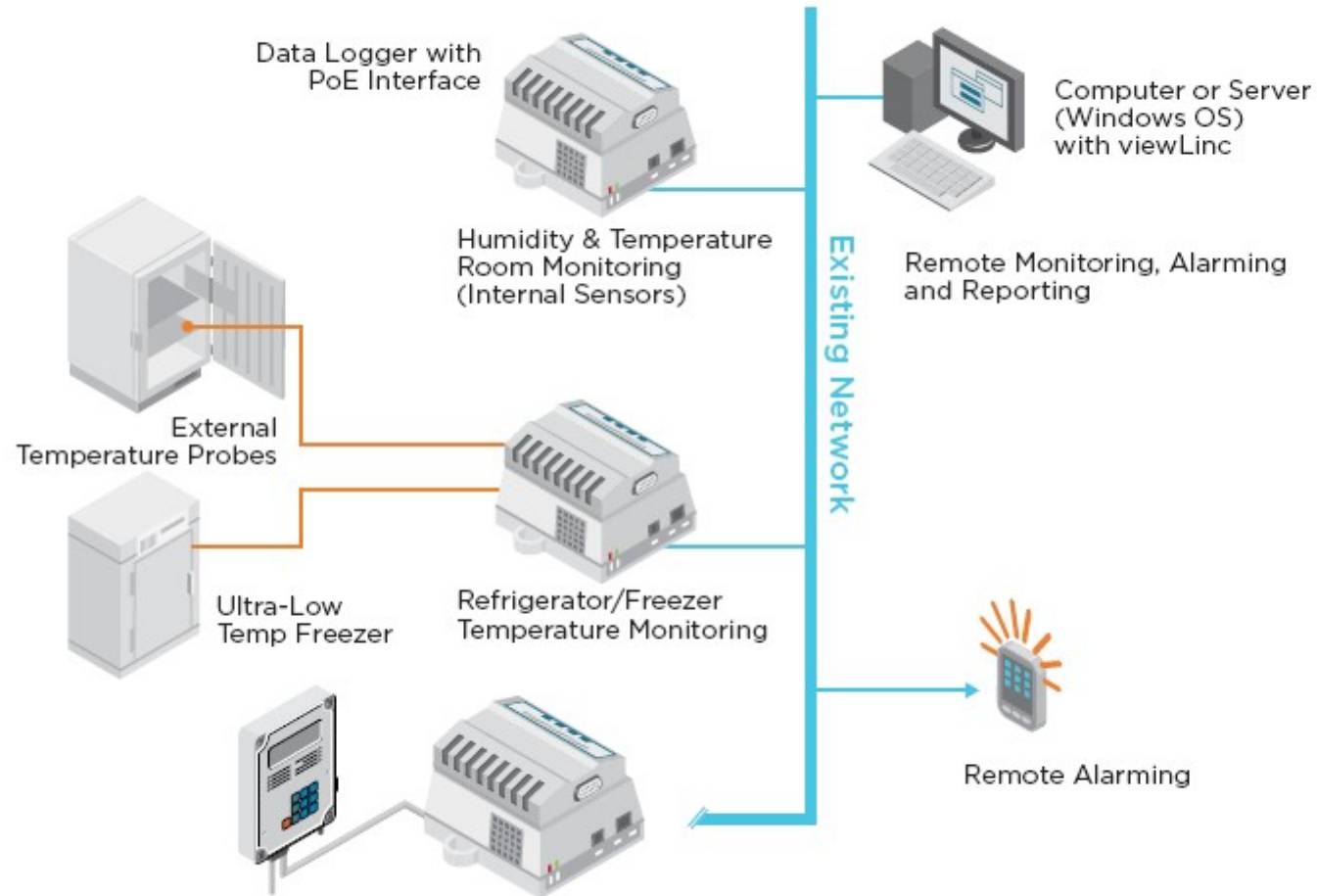
最安全的自动化方案

- 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

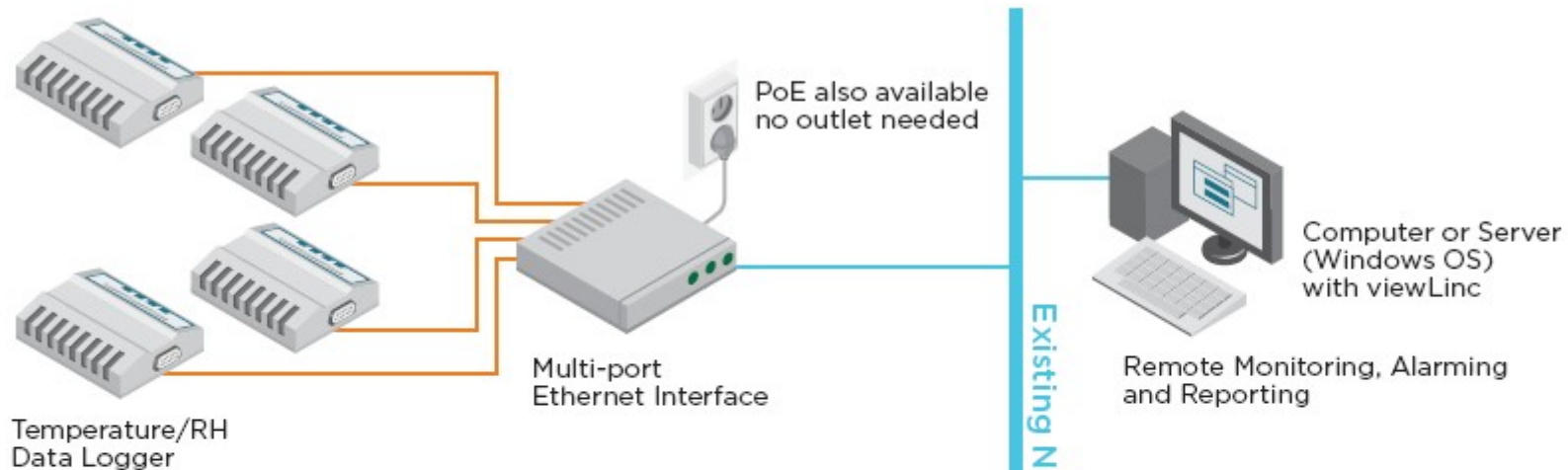
Power over Ethernet vNet PoE



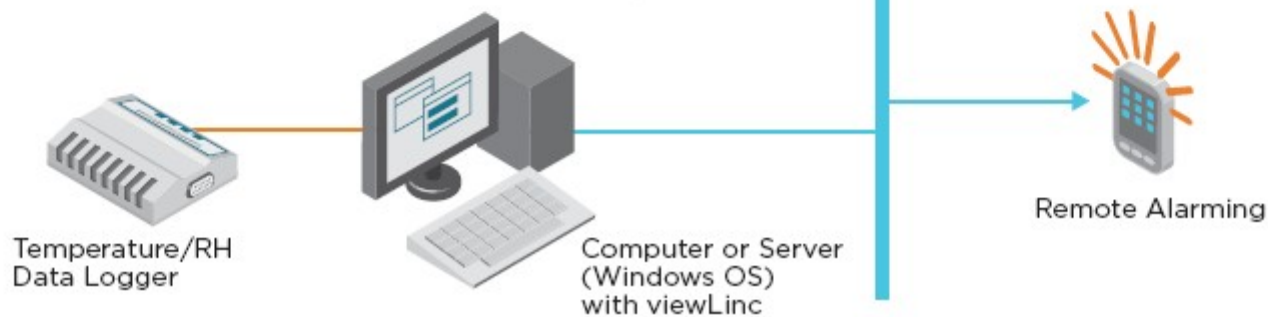
Analog Device, such as: CO₂ & O₂; Differential Pressure; Particle Monitoring, etc.
(May be provided by customer)

多端口以太网连接

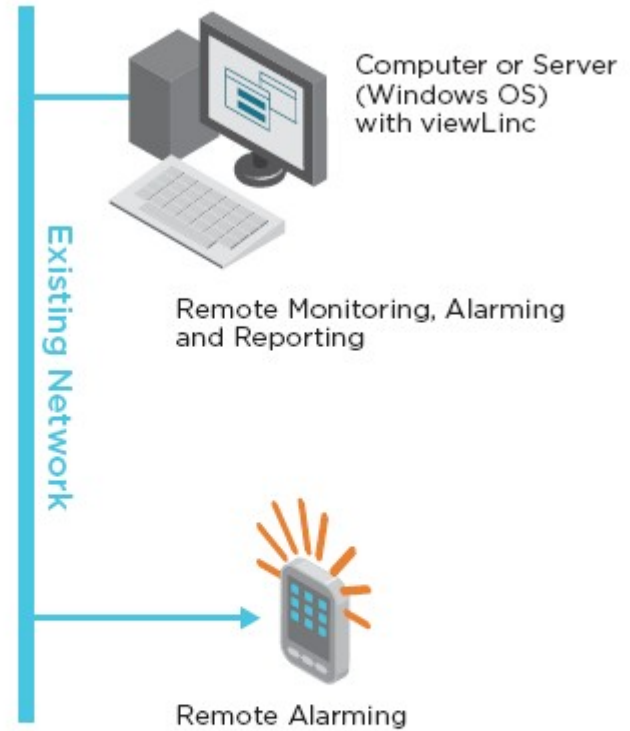
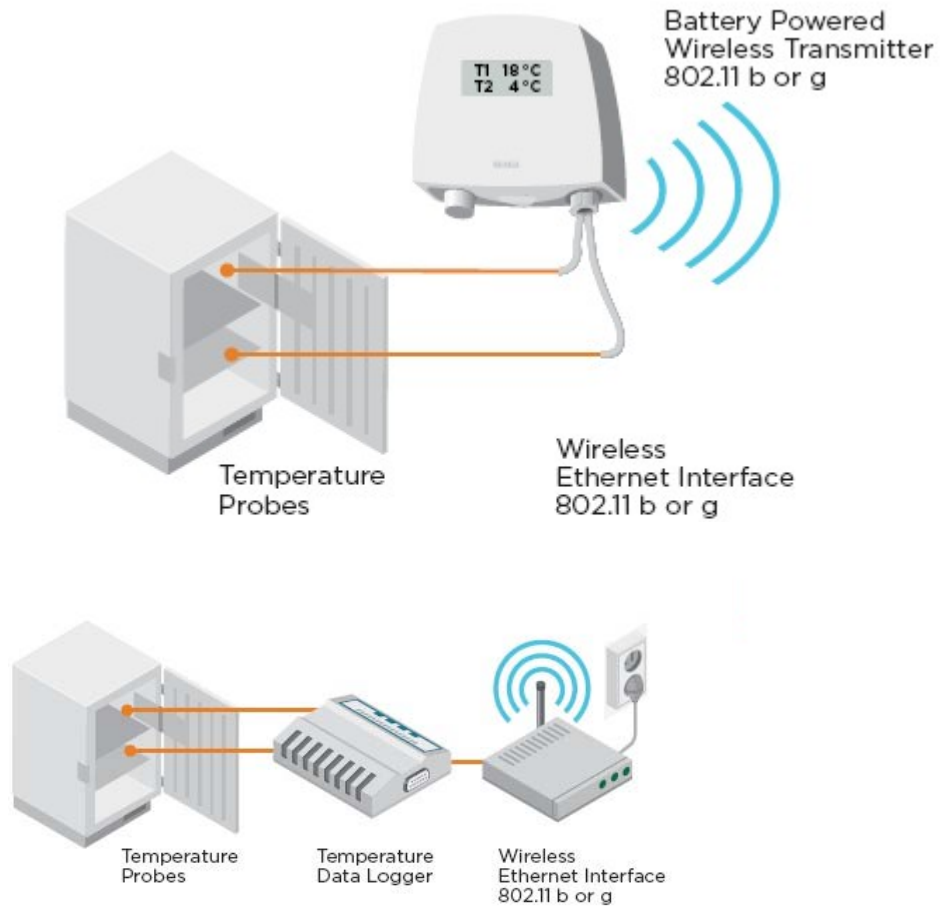
Multi-port Ethernet



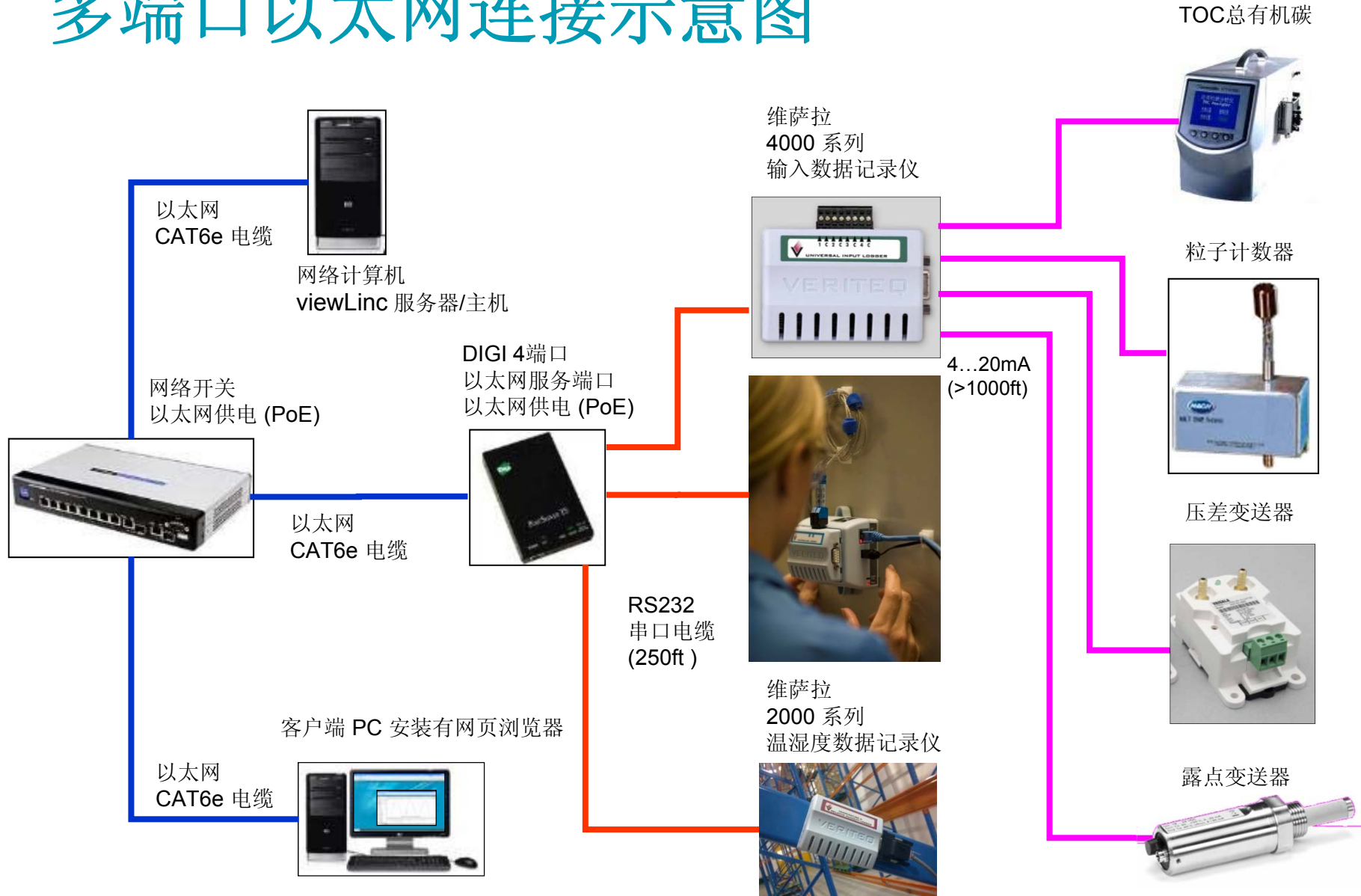
Direct to PC via USB



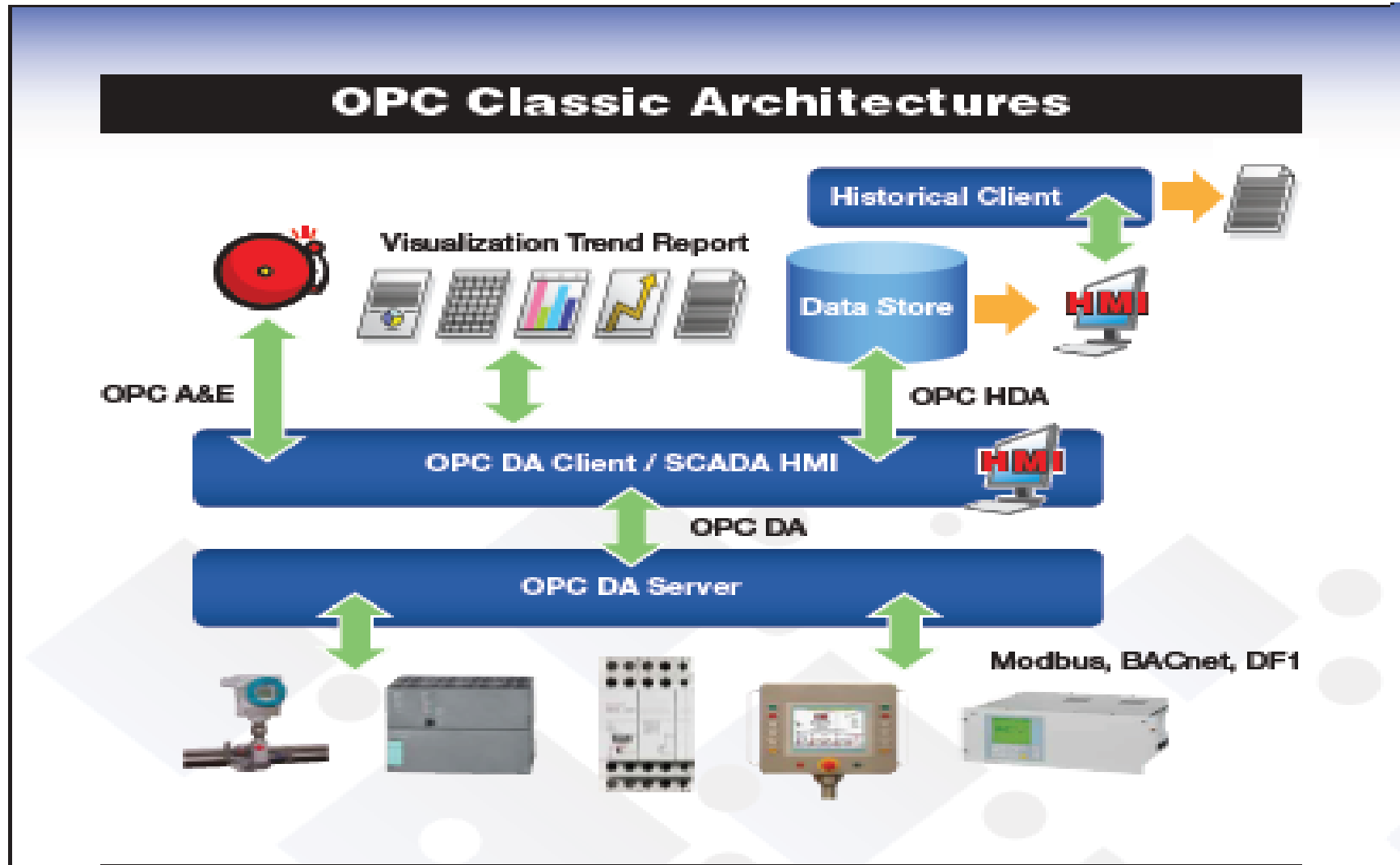
Wifi 无线连接



多端口以太网连接示意图



OPC 驱动程序



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



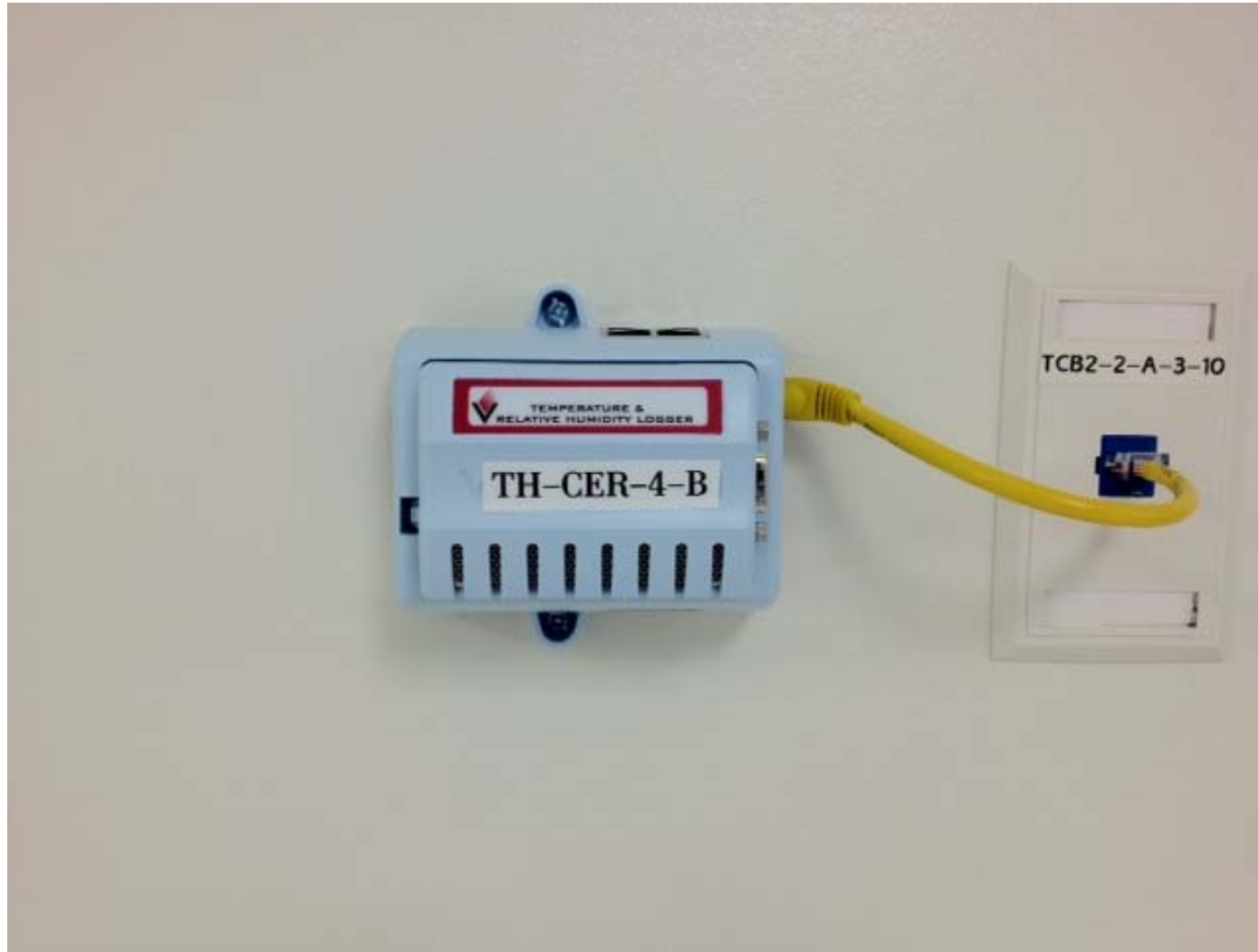
现场图片-仓库



现场图片-仓库



现场图片- 洁净室/房间



现场图片- 洁净室



维萨拉工业级数据记录仪

- 温度，湿度，模拟信号输入记录功能
- 内置温湿度传感器和E²ROM 存储器
- 数据存储容量从35,100至101,375个点
- 内置锂电池供电，寿命长达10年
- 测量温度低至-90° C，精度可达+/-0.1° C
- 湿度量程0~100%，精度高达+/-1%RH



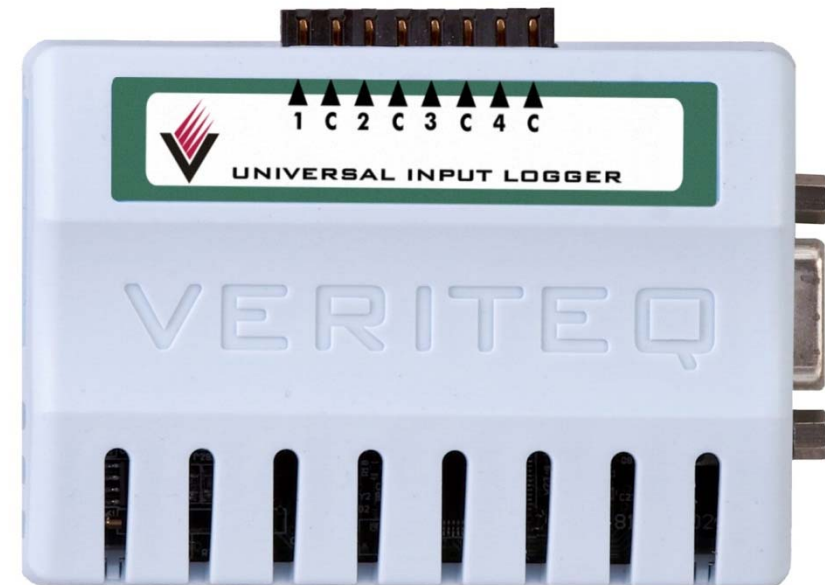
HMT140 – 数字/模拟 WiFi 数据记录仪

- 技术规范
 - 电池供电 – 3.6VDC (x3)
 - 可选外部电源
 - WiFi 连接 (802.11 b/g)
- 特性/功能
 - 两个型号
 - 数字量输入
 - HMP110 (固定/远程) RH/T探头
 - 模拟量输入
 - RTD's 铂电阻 *
 - 电压
 - 电流
 - 开关量 *
 - 可选LCD显示
 - 墙装式, 可配不同电缆长度的远程探头
 - 外壳设计符合 洁净室要求



模拟输入记录仪VL-4000

- 模拟输入
- 1, 2 和 4 路输入
 - 0 ~ 5V
 - 0 ~ 10V
 - 4 ~ 20mA
- 单公共端（非隔离）
- 简单的EGU线性缩放比例
- 4 (0) ~ 20 mA 输入
 - 5.5 μ A 分辨率
- 电压输入
 - 1V: 0.25mV 分辨率
 - 5V: 1.25mV 分辨率
 - 10V: 2.5mV 分辨率



CCL100 冷链温度记录仪

- ✓ 扁平和防水设计
- ✓ 自动生成 PDF 报告文件
- ✓ 在原位置/运送中的监测
- ✓ 预置报警范围
- ✓ 即时 LED 报警通知
- ✓ 纤薄的外形实现更精确的表面测量读数
- ✓ 符合21 CFR Part 11/EU Annex 11 的要求
- ✓ FAA, FCC 认证, CE 标志
- ✓ 符合EN 12830
- ✓ 符合RoHs 和 WEEE



- 工作范围: -30°C 至 60°C
- 温度精度: $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$
- 使用寿命 – 55 天
- 保存限期 – 9 个月
- 采样频率 = 1 分钟
- 塑料包装袋: IP68, NEMA 6
- 尺寸: 66mm x 45mm x 4mm