GxP受控环境的关键参数测量、验证和连续监测系统

VAISALA

内容

- 维萨拉公司简介

- GxP受控环境的验证和连续监测系统

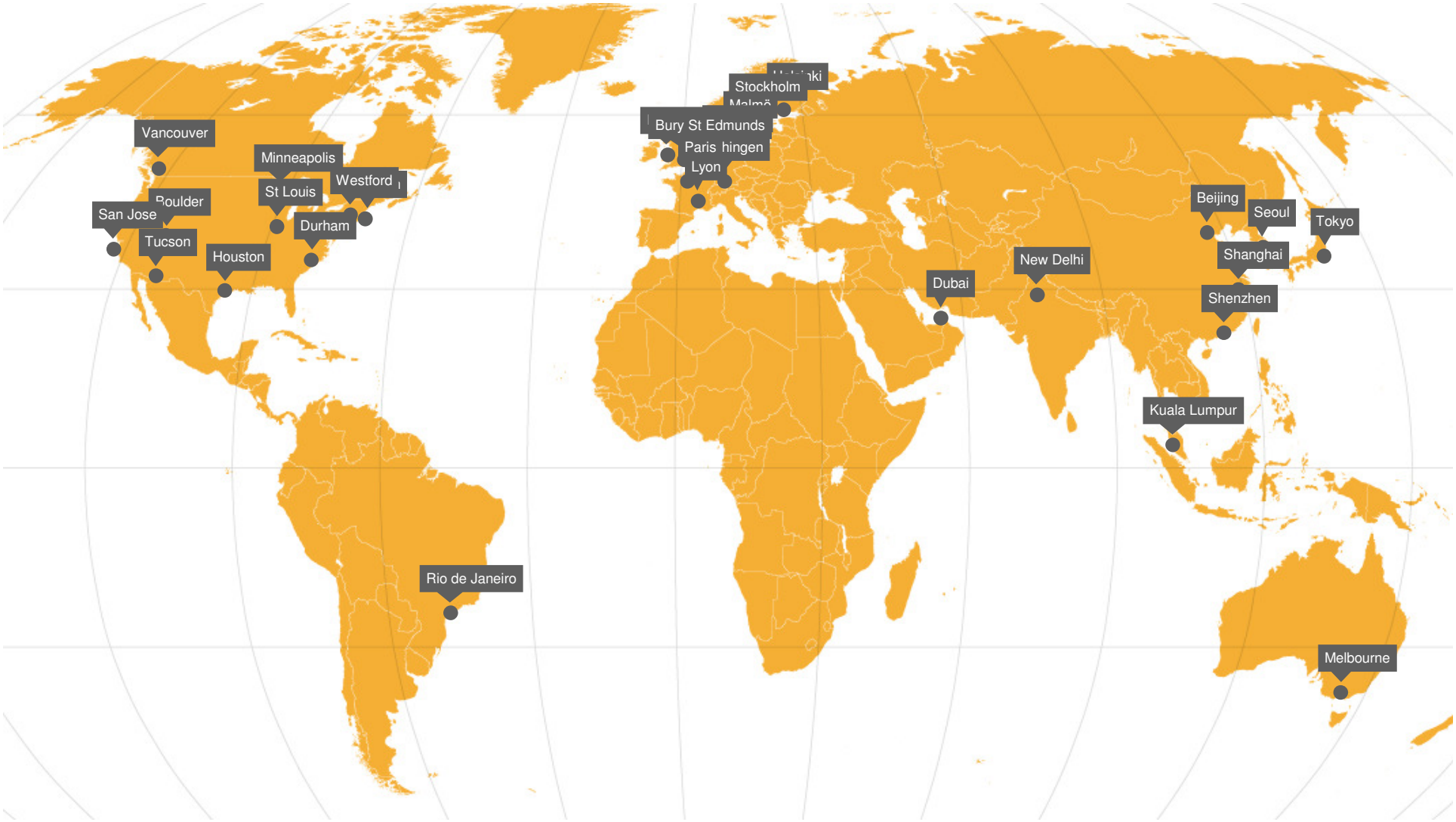
VAISALA

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

VAISALA

维萨拉公司全球分布



VAISALA

维萨拉提供的测量仪器仪表

- 温湿度仪表 (包括油中微水仪)
- 露点仪
- 大气压力计
- 二氧化碳仪表
- 连续监测系统
- ....

VAISALA

湿度传感器40年里程碑

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

第二代传感器
主要改进了稳定
性和耐温范围
Humicap H
1986

1991
Intercap
可互换式
湿度传感器

第三代湿度传感器
主要改进了化学物
质耐受性
Humicap K
1995

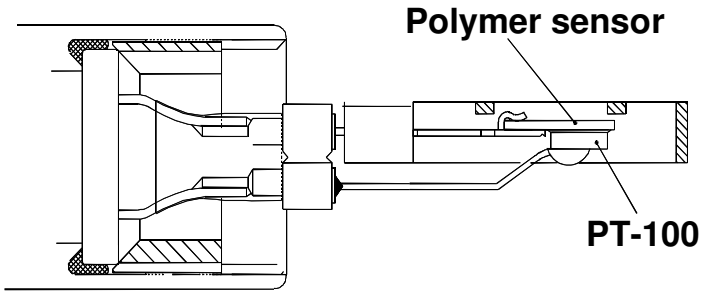
1998
Humicap L
湿度传感器
用于测量液体中
水分(水活度)

第二代液体中水分
测量传感器
Humicap L2
2001

2006
Humicap R
第四代湿度传感器
采用保护性涂层技
术，提高稳定性和
化学物质耐受性

特殊场合应用

- 用于高湿和冷凝环境 探头被持续加热，探头温度始终高于环境温度2…3度
  - 防止冷凝发生在传感器表面
  - 输出露点温度
  - 附加温度探头，用于计算相对湿度
- 复合传感器“化学清除”功能。
  - 每隔12小时自动启动（上电后）
  - 传感器被短时间加热到180 ° C，清除表面污染物
- 复合传感器“预热“功能。
  - 可设定启动值，例如：95%
  - 传感器被迅速加热到100 ° C，约30秒，防止传感器表面冷凝



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

VAISALA

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Viewlinc连续监测系统客户（全球超过800套）

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
- 天津百特
- 天津GSK
- 国家蛋白质重组中心
- 辽宁成大生物
- 上海罗氏制药
- 上海复旦张江生物
- 无锡华瑞制药
- 苏州礼来
- 苏州百特
- 徐州万邦生化
- 重庆药友
- 东莞东阳光
- 香港澳美制药

VAISALA

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

VAISALA

步骤 2:

- 中国2010版GMP
  第七章 确认与验证

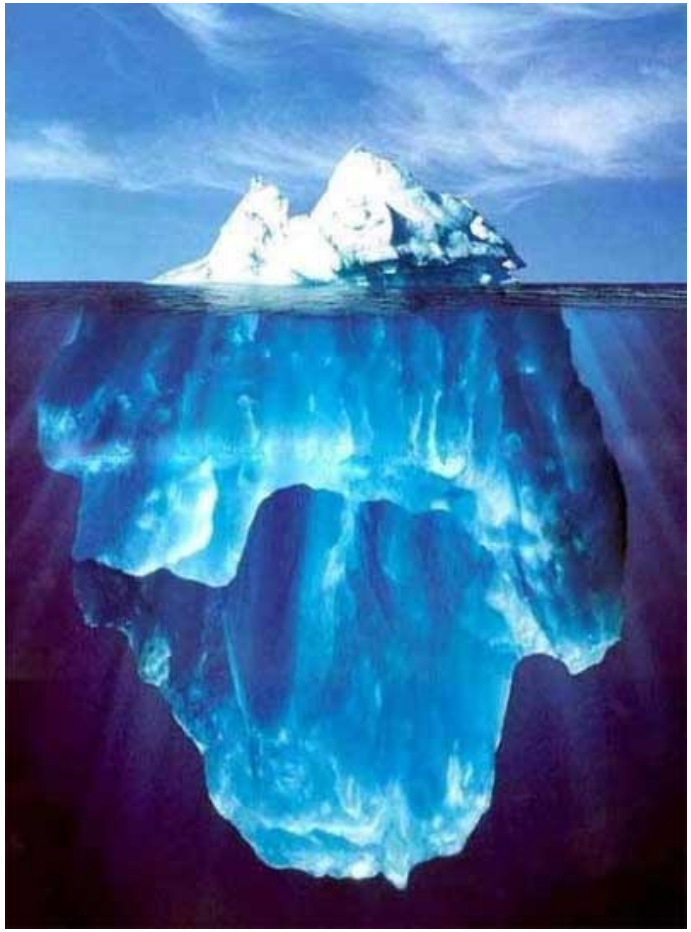
  第一百三十八条

  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。

VAISALA

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



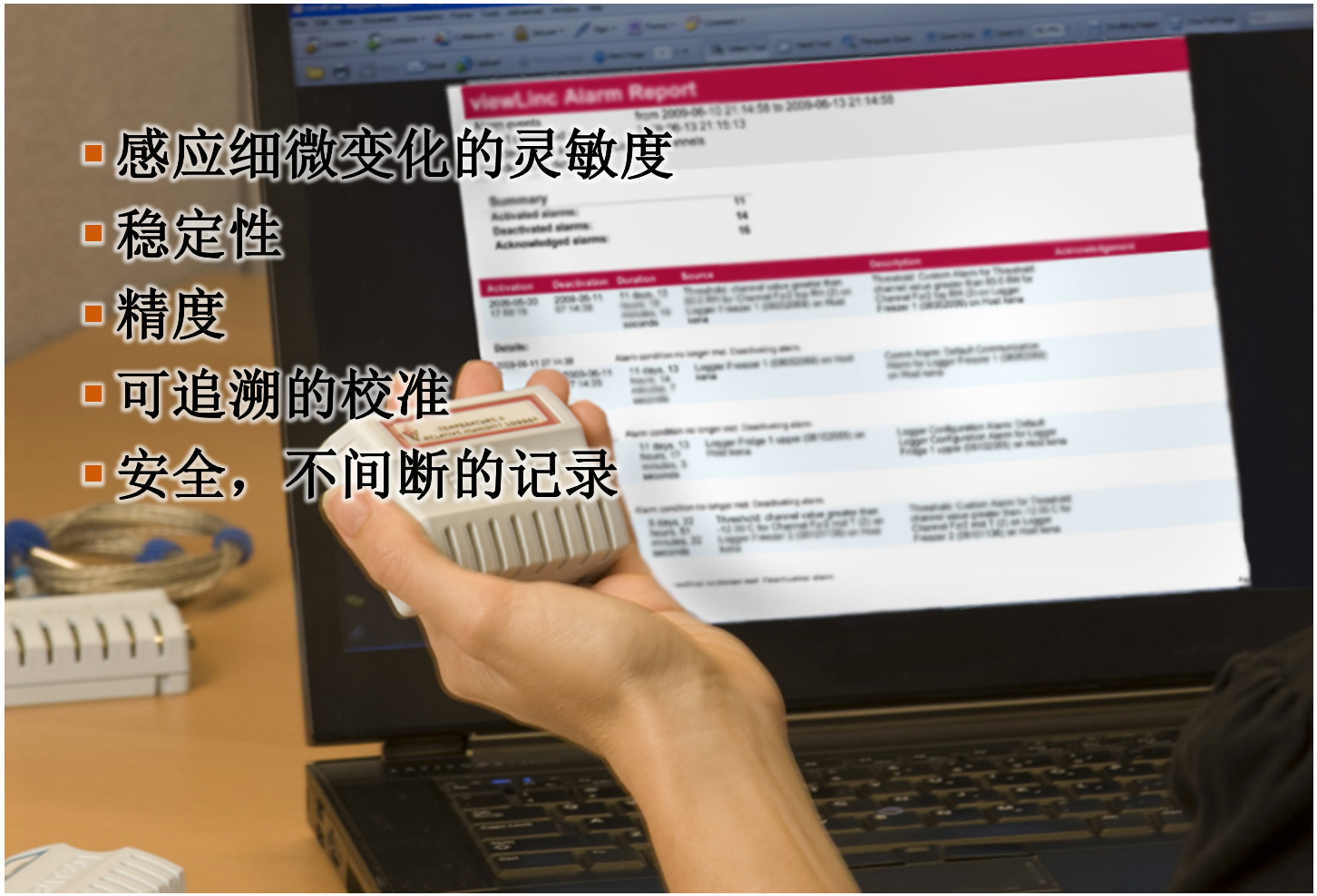
VAISALA

步骤 3:

选择恰当的技术

VAISALA

VAISALA



- 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

VAISALA

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

VAISALA

对验证设备的精度要求

FDA - GMP

- Total System Accuracy better than ± 0.5° C per proposed cGMP (1976)
  整个系统的精度优于± 0.5° 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

VAISALA

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)

VAISALA

传感器技术和软件:

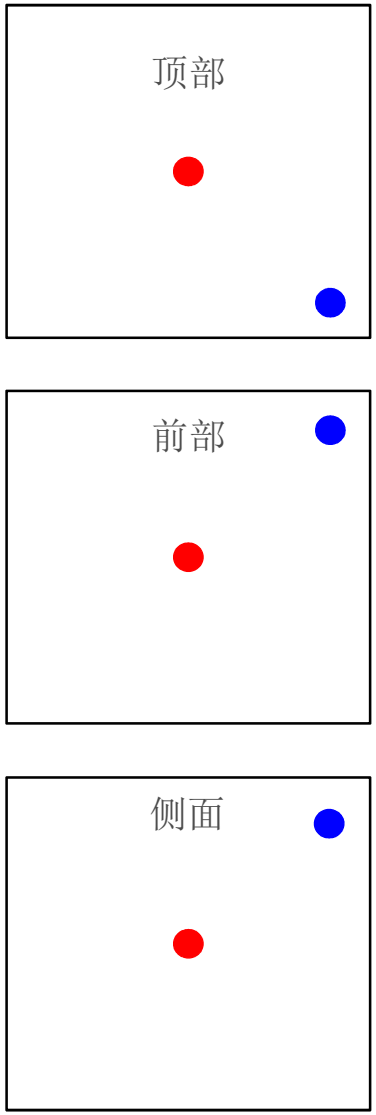
- 软件
  - 从传感器获取数据
  - 人性化易读的表格
    - 数据统计
    - 曲线图
  - 要求可验证
  - 电子记录必须符合 Part 11 的要求

VAISALA

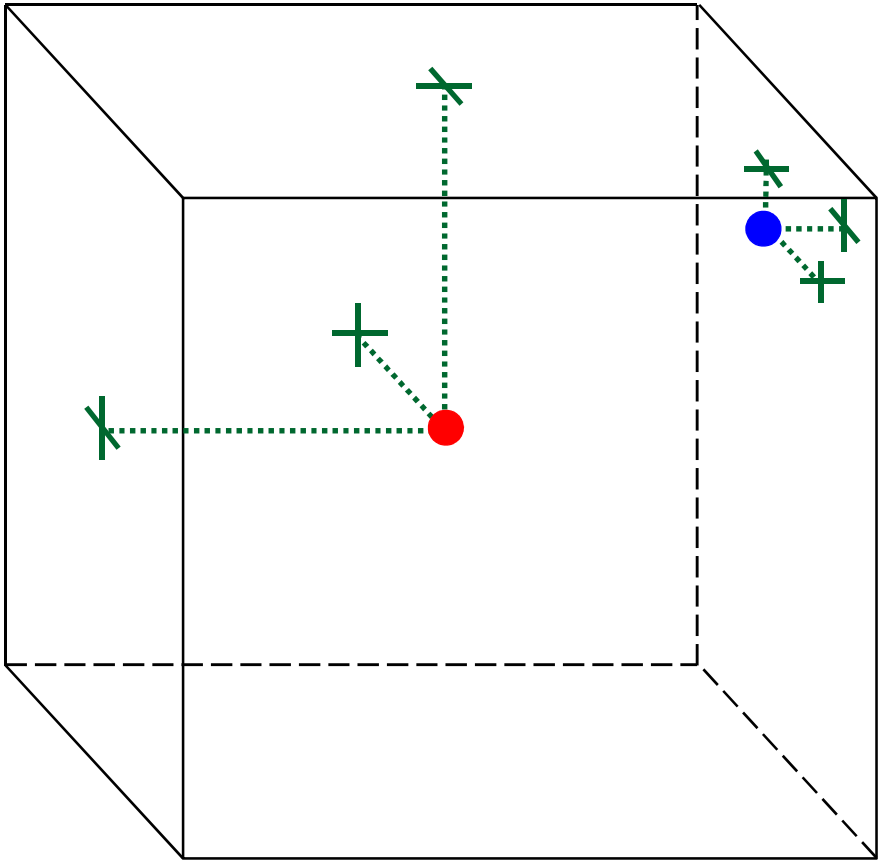
步骤 4:

- 布置传感器的5个原则

VAISALA



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



VAISALA

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

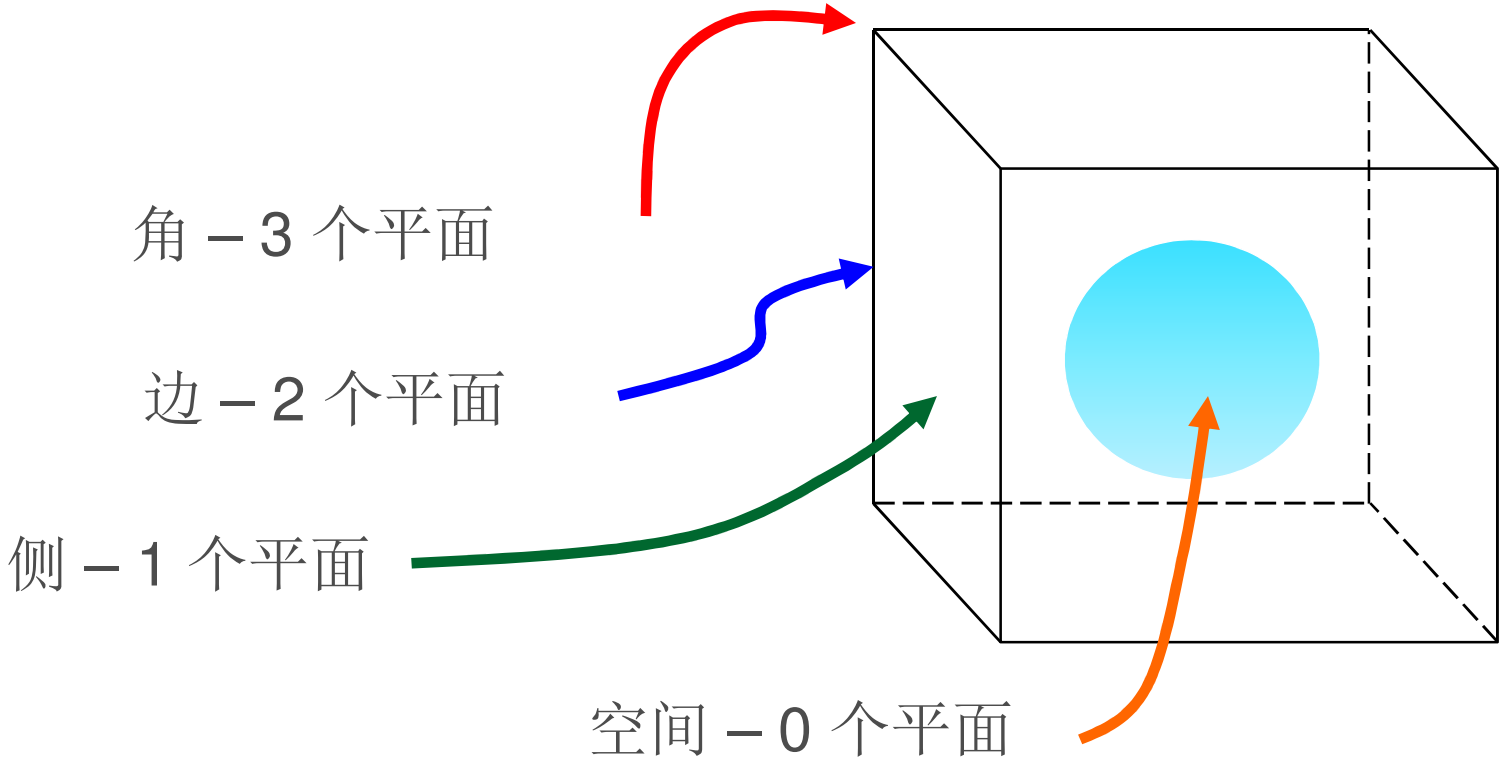
VAISALA

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

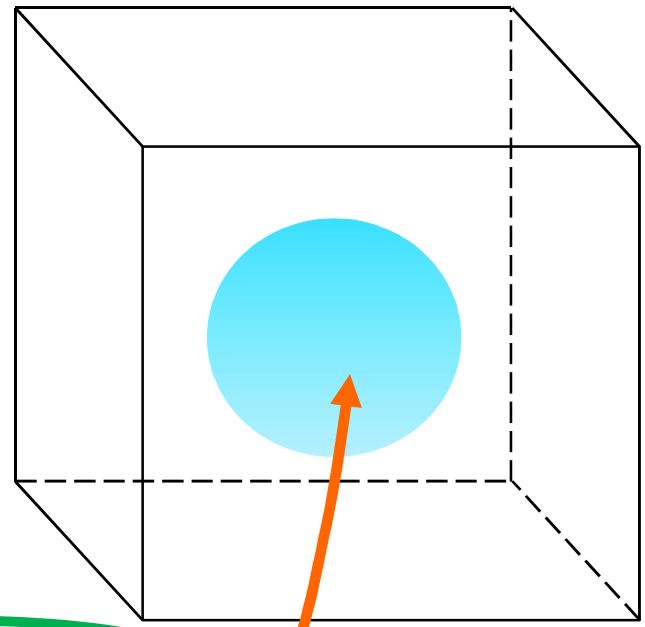
VAISALA

一个立方体的构成



一个立方体的构成

角 – 3 个平面

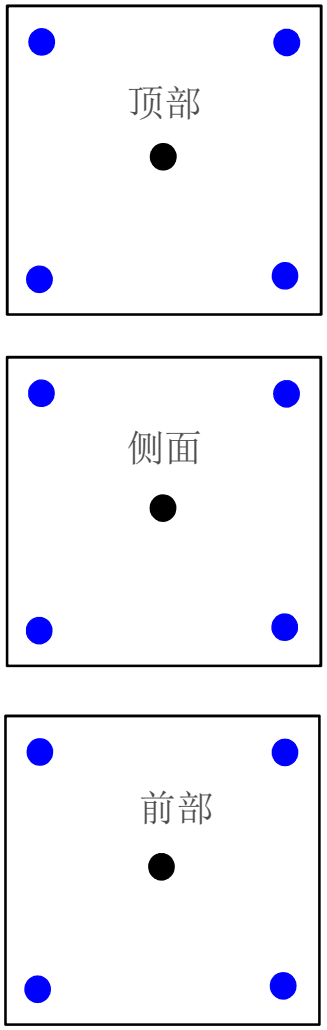


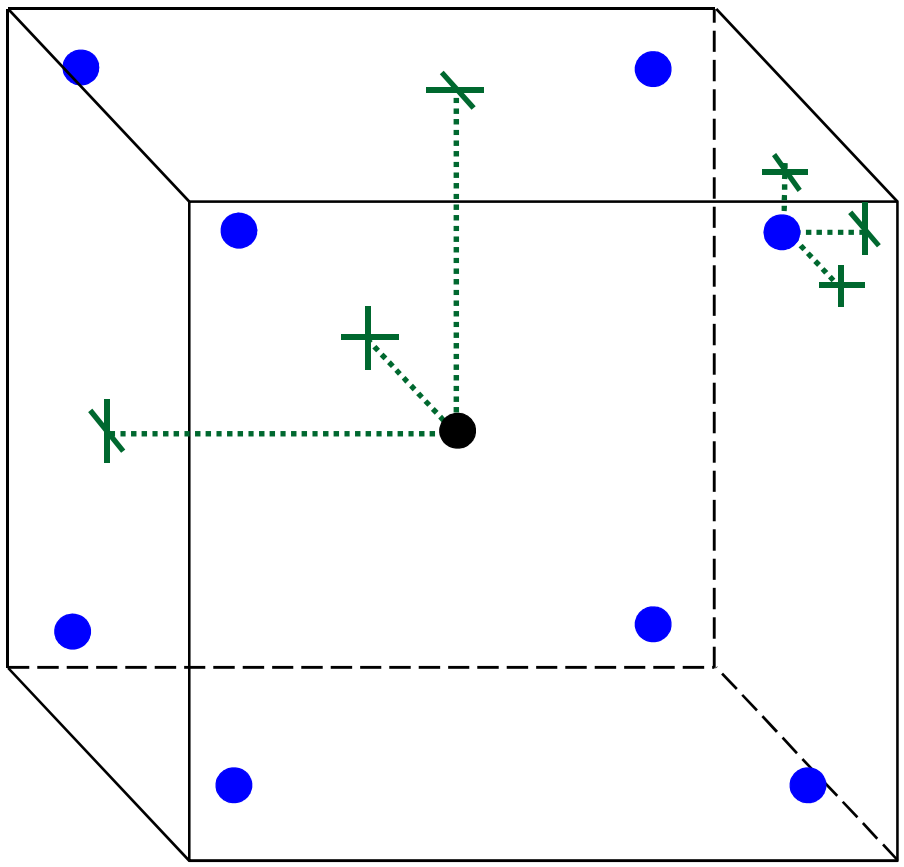
原则 1: 对最不利的条件进行分布研究

空间 – 0 个平面

VAISALA

推论 1A: 如果 ≤ 2m³, 布置 9 + 1.

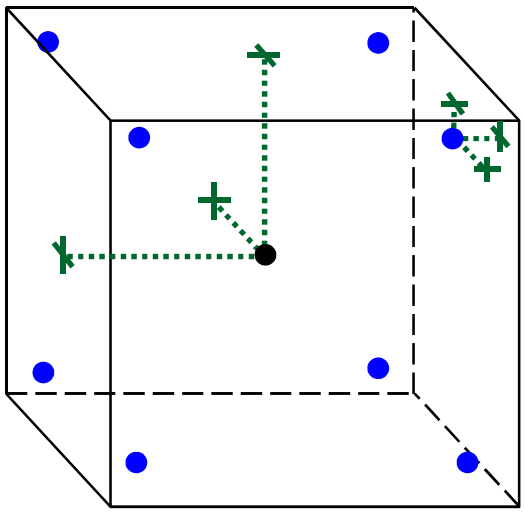




VAISALA

9 个点 = 最差的情况?

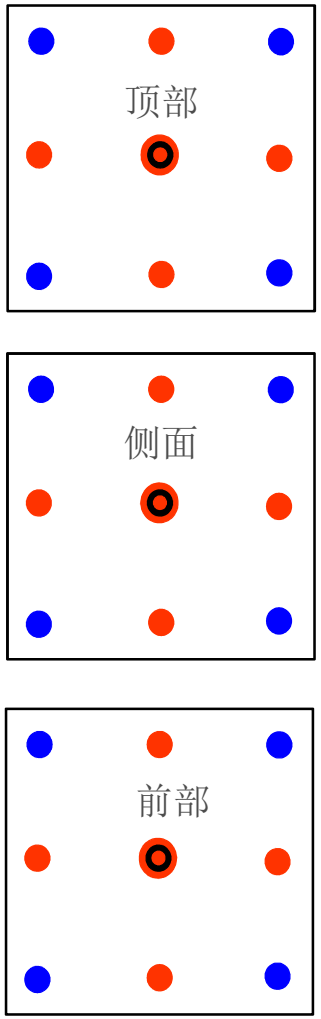
- 气流:
  - 角落位置的空气流通最少
  - 中心位置的空气流通最多

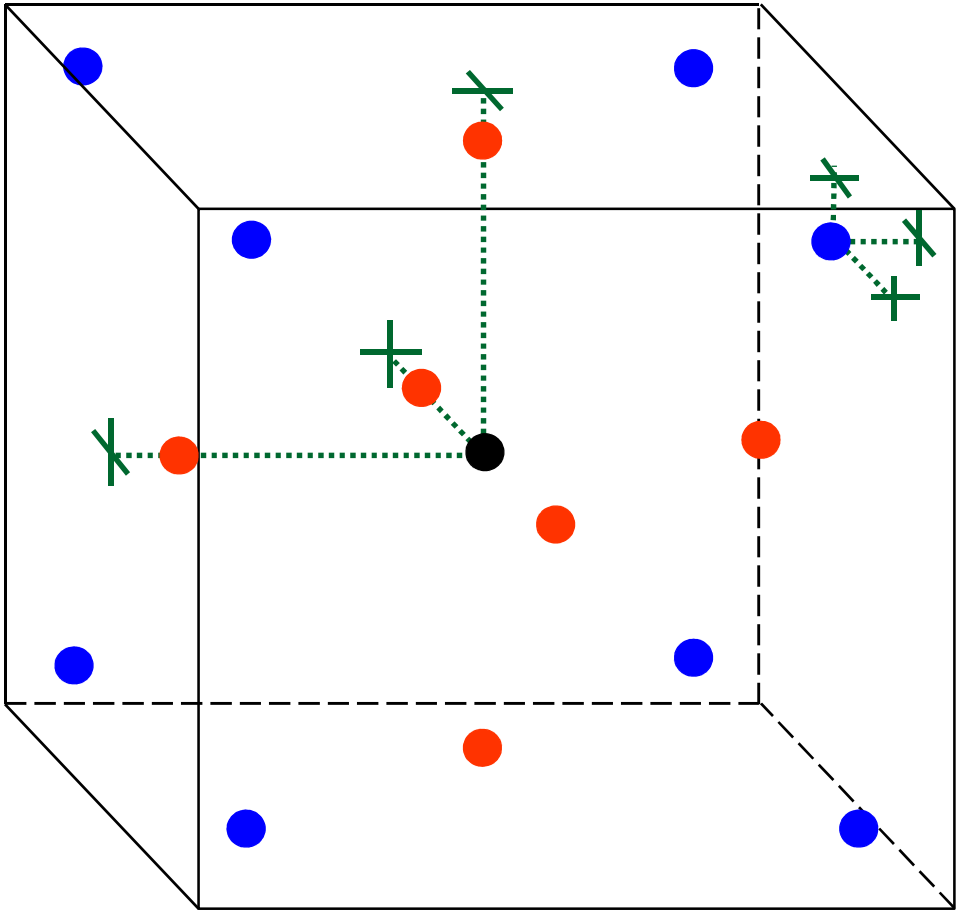


- 热交换:
  - 角落位置的热交换最多 (3 个平面)
  - 中心位置的热交换最少 (0 个平面)

VAISALA

推论 1B: 如果 ≤ 20m³, 布置 15 +1.





VAISALA

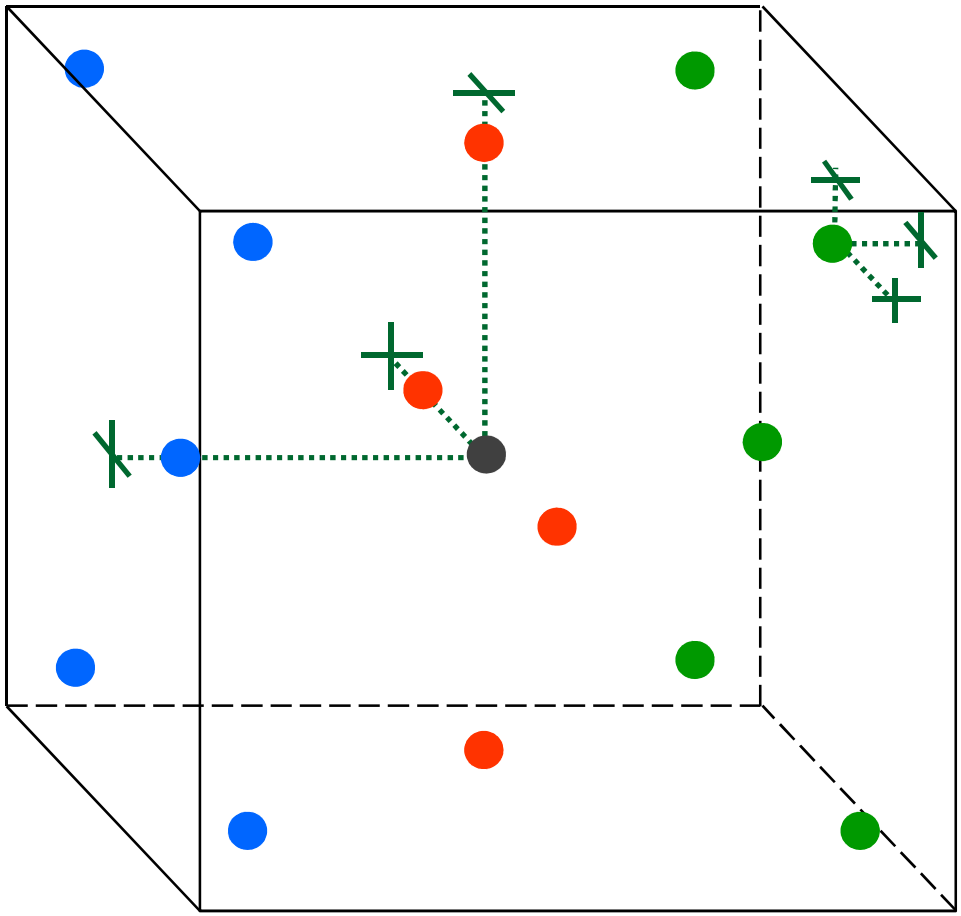
指南中描述了 9 +1 和 15 +1

- 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
从上到下
从前到后



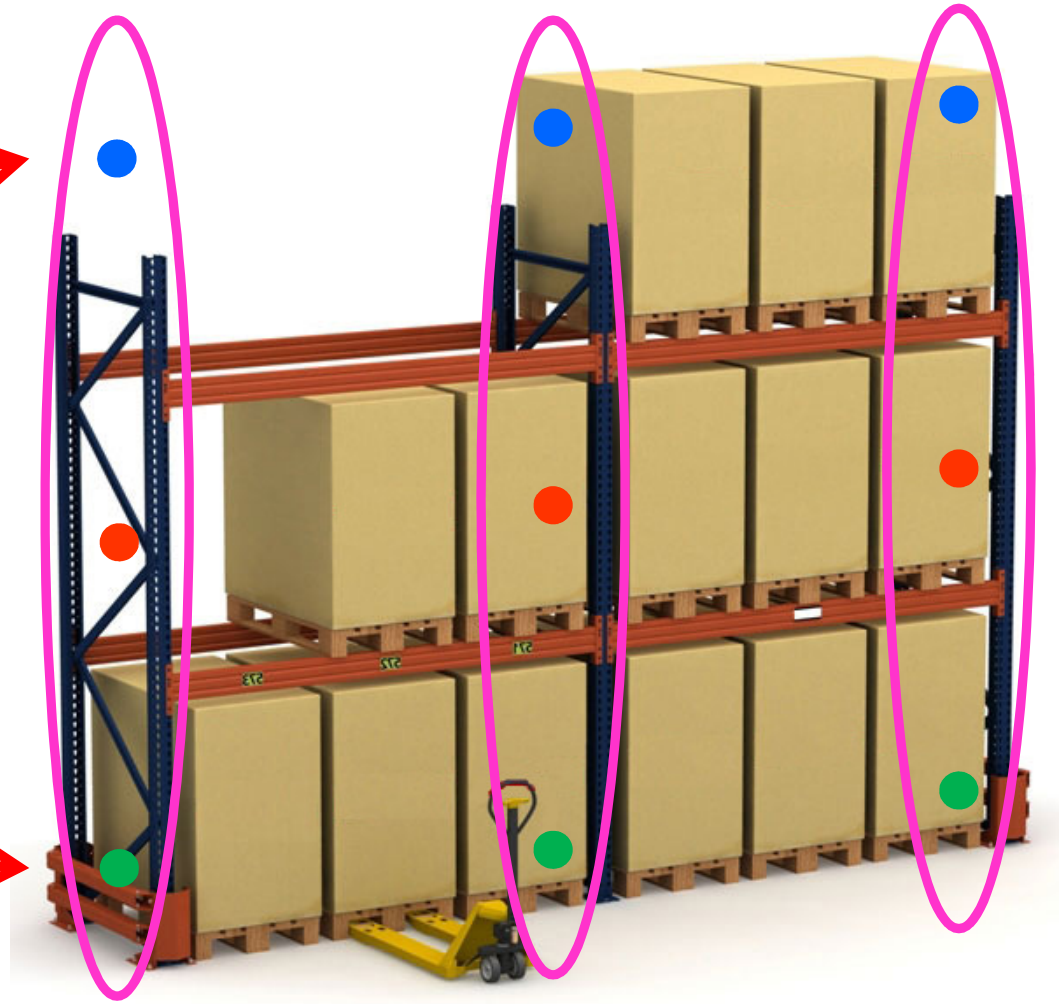
VAISALA

推论 2A: 如果 ≥ 20m³, 布置3组

高位

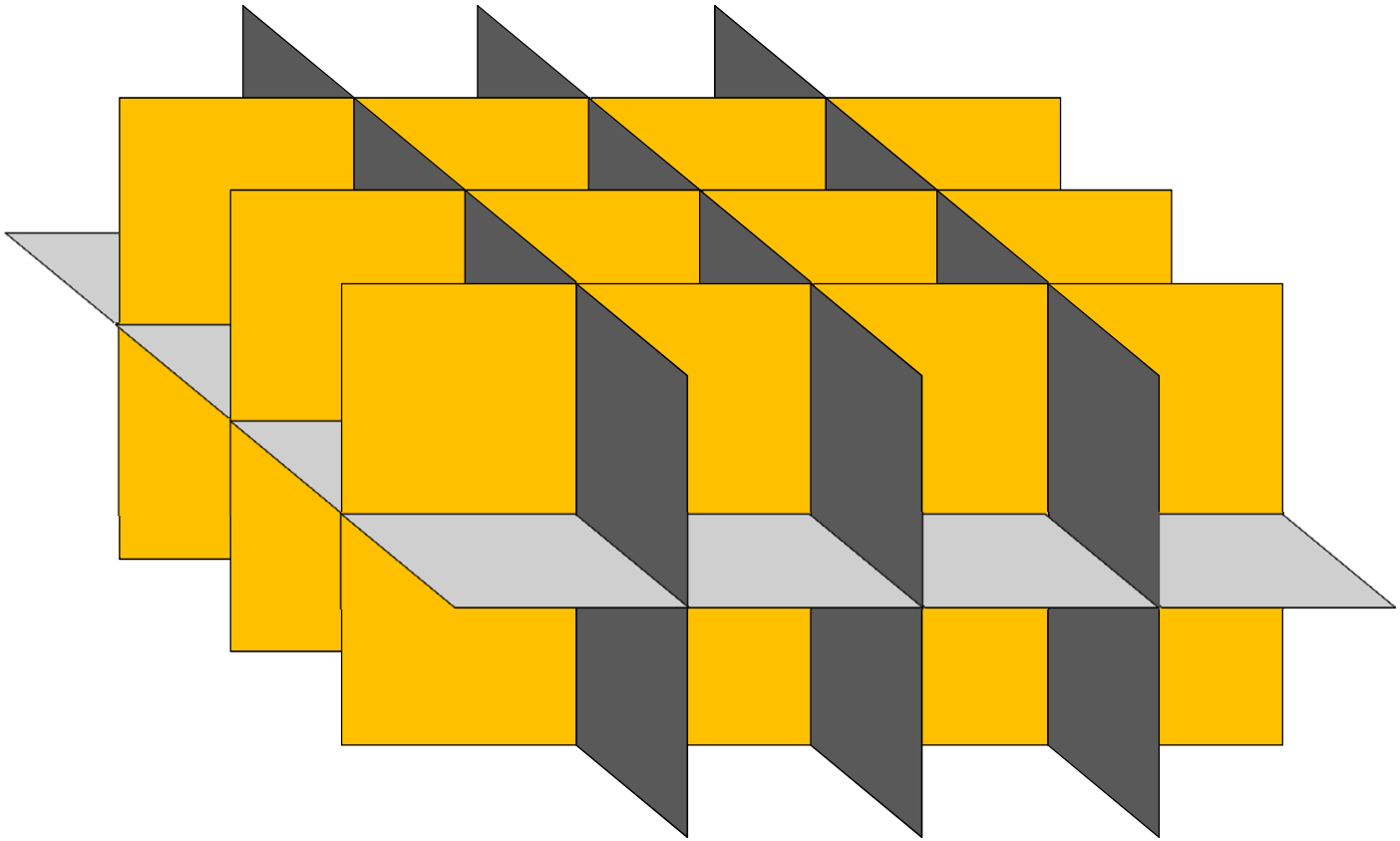
中间

低位



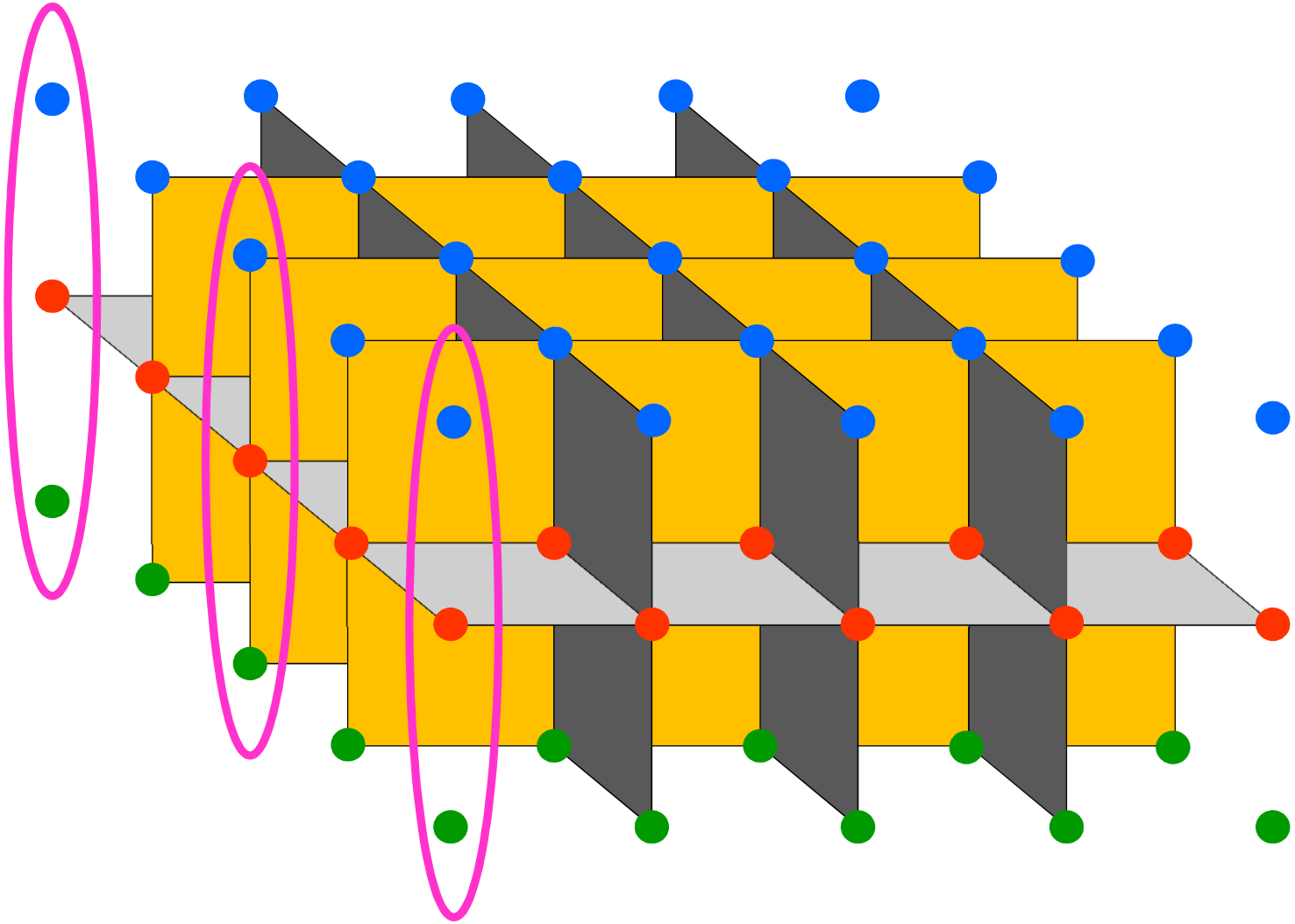
VAISALA

3 组，3 维



VAISALA

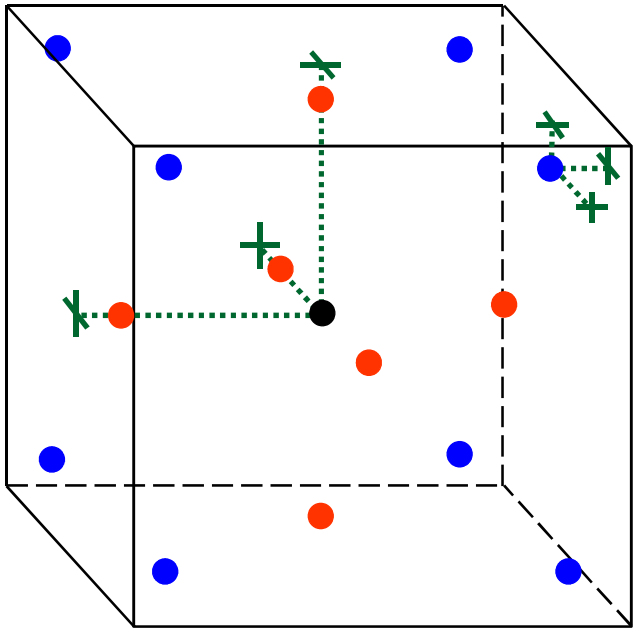
3 组，3 维



VAISALA

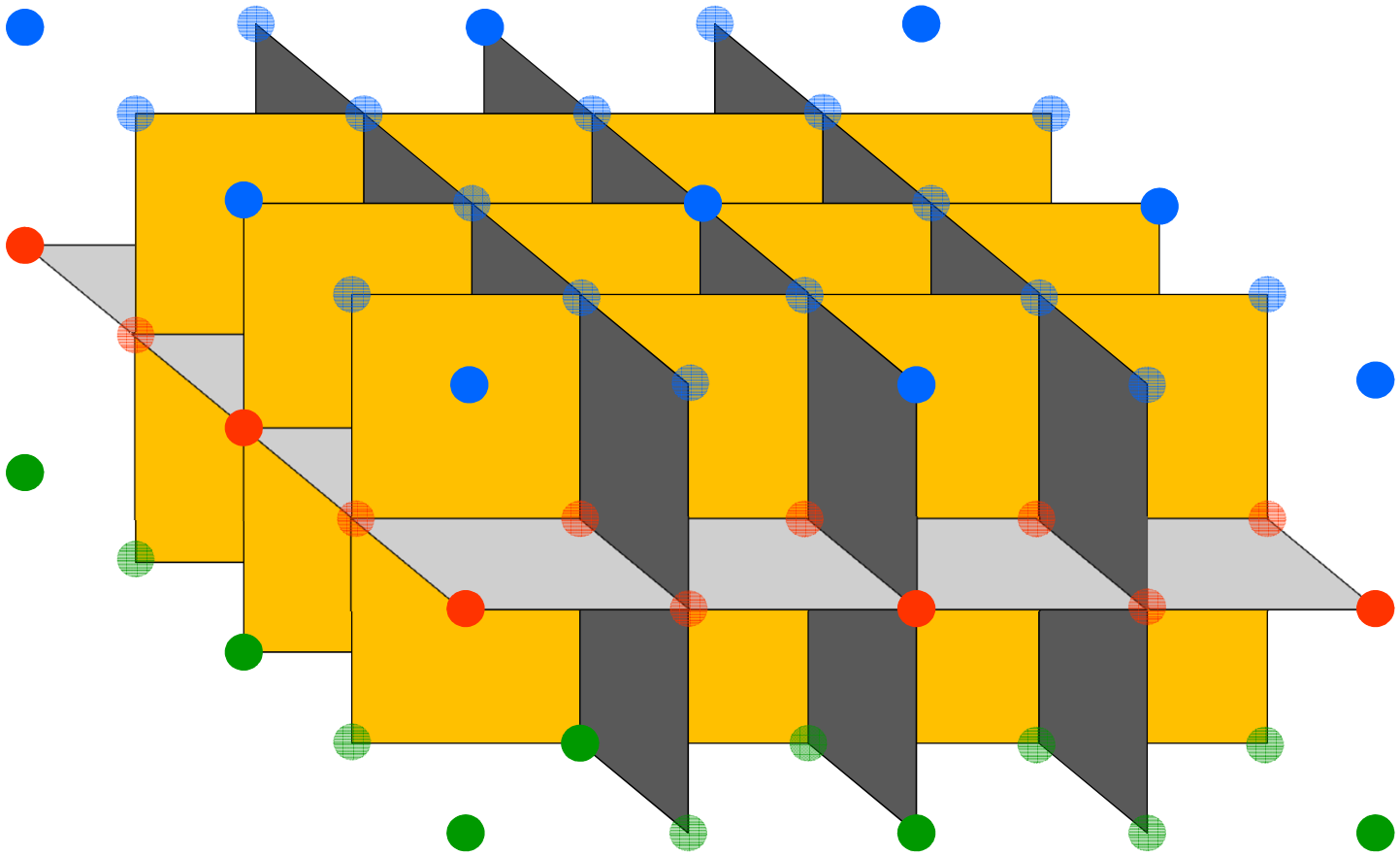
推论 2B: 如果可能，移去一些传感器

- 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。



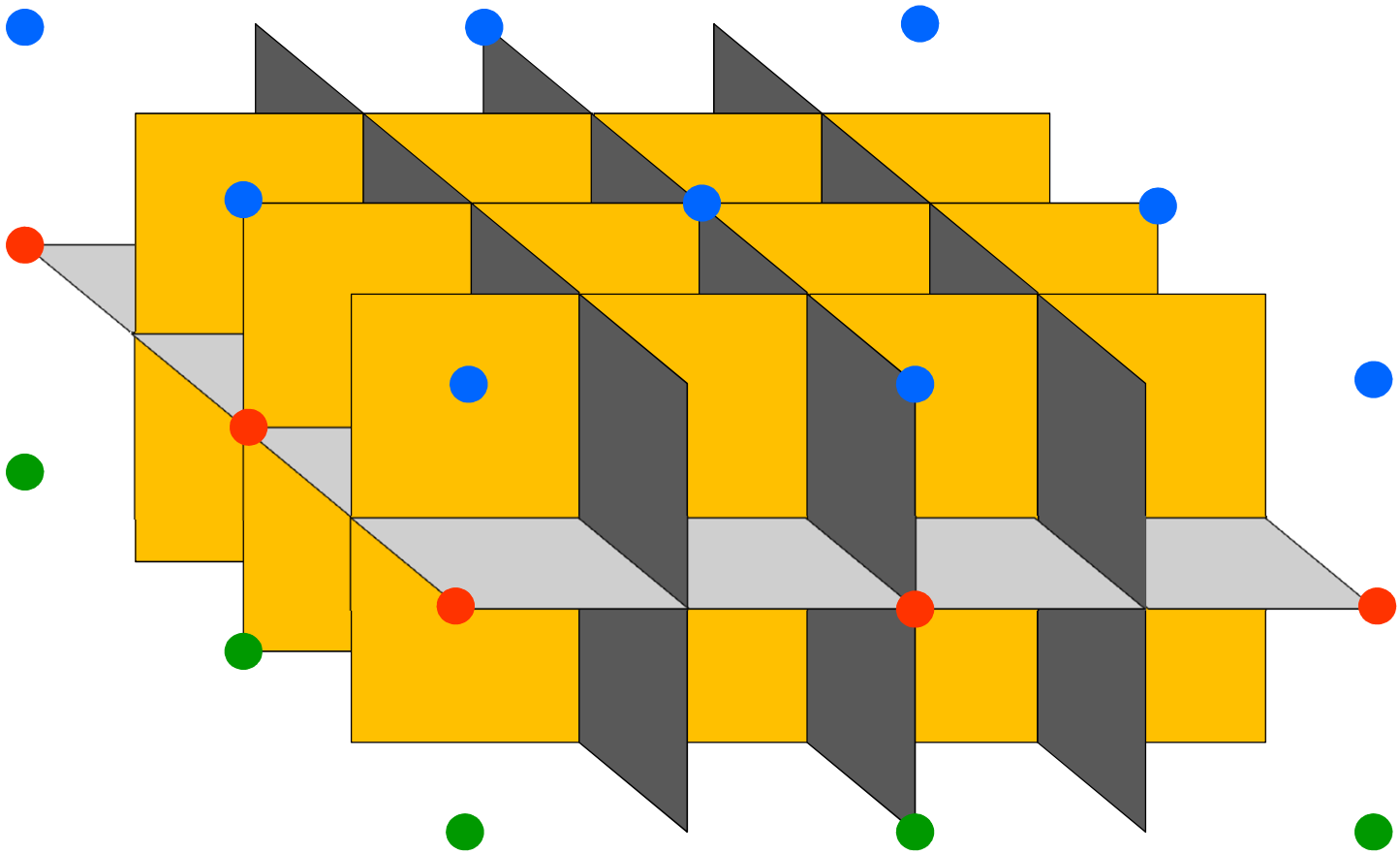
VAISALA

3 组，3 维



VAISALA

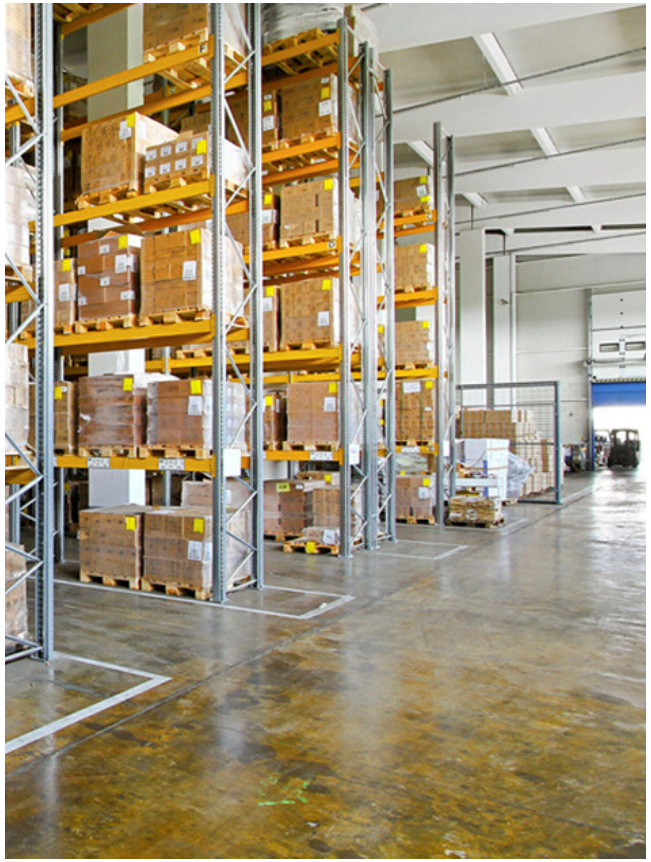
3 组，3 维



VAISALA

原则 3: 如果 ≥ 20m³, 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

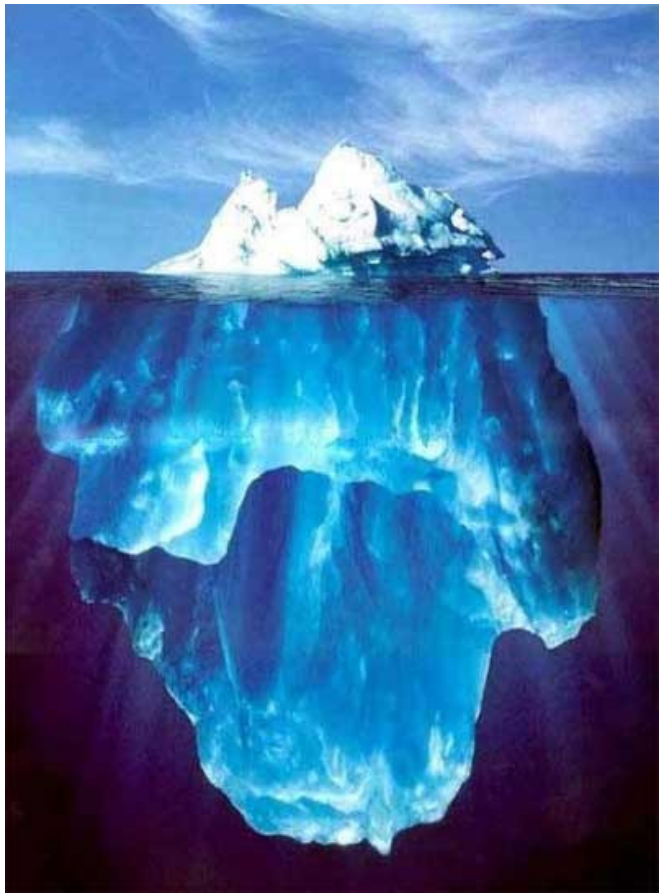


VAISALA

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

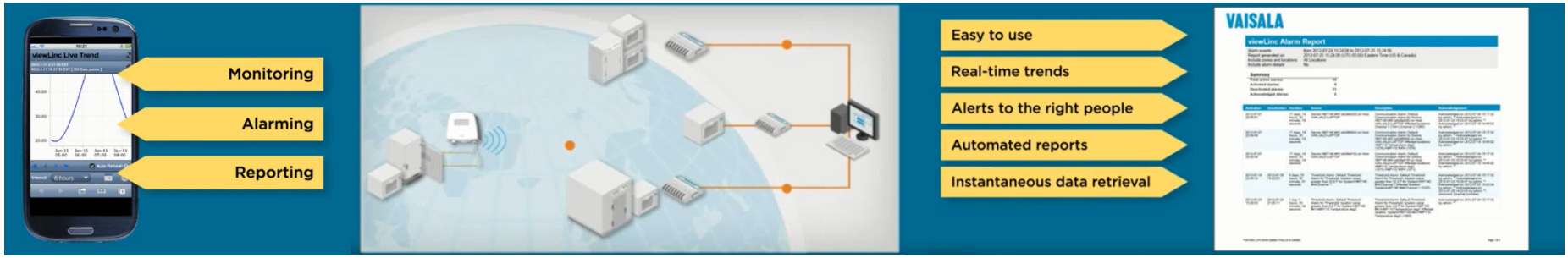
- 在有代表性的可变因素附近布置传感器



VAISALA

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



VAISALA

原则概要

- 原则 1 – 分布研究最不利的条件
  - 推论 1A – 如果 ≤ 2m^3, 布置 9+1.
  - 推论 1B – 如果 ≤ 20m^3, 布置 15+1
- 原则 2 – 三维分布研究
  - 推论 2A – 如果 ≤ 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 ≥ 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

VAISALA

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

VAISALA

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

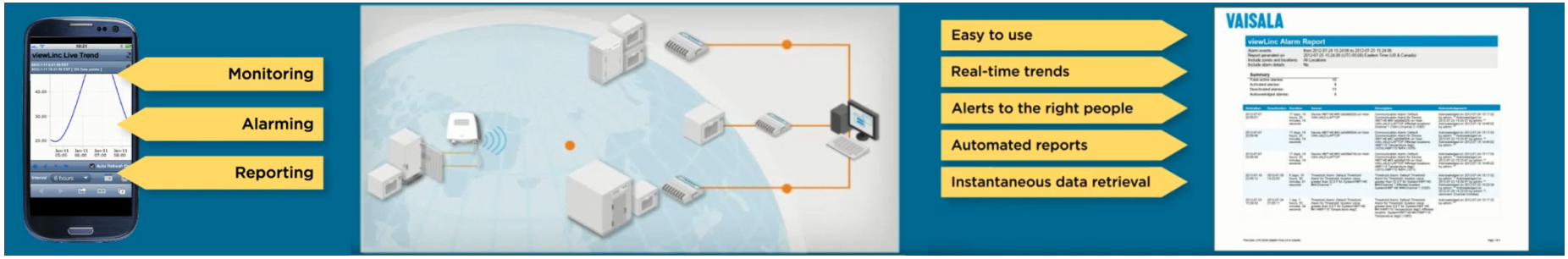
VAISALA

连续监测系统

VAISALA

如果必须做分布研究...
那么监测也是必须的

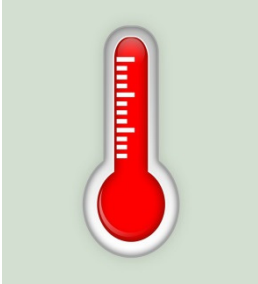
- 找出冷热点，并对它们进行监测
- 选择正确的监测方案
- 验证监测系统

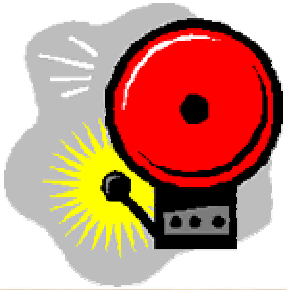


VAISALA

什么是监测系统?

- 目前市场上有不同的称呼
  - CMS, Continuous Monitoring System
  - EMS, Environmental Monitoring System
- 最根本的特点:监测,但不控制
- 是个自动化系统
  - 采集环境参数
  - 温度,湿度,差压等等.
  - 自动生成报告
  - 超差报警功能



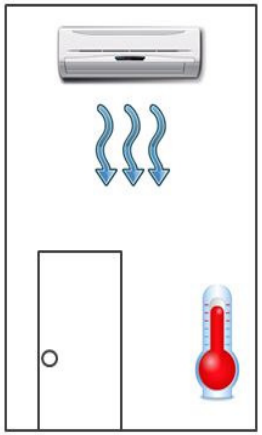


不要与楼宇自动化系统混淆

- BMS或BAS
  - BMS = Building Management System
  - BAS = Building Automation System

是一个控制您建筑设备的自动化系统.

- 空调HVAC (湿度,通风和空调)
- 安全系统
- 公用系统
- 照明系统
- 门禁系统



VAISALA

连续监测系统是一个计算机化系统

计算机化系统包括:

1. 软件Software, SW (CD, 各类存贮器)
2. 硬件Hardware, HW (计算机,测量仪表,变送器,传感器,电缆,连接端子等等)

- EU GMP Vol. 4 Annex 11 ”Computerised systems”

“A computerised system is a set of software and hardware components which together fulfill certain functionalities.”

VAISALA

计算机化的系统应该要验证的

- EU GMP Vol. 4 Annex 15 ”Qualification and Validation” new draft version.

“Computerised systems used for the manufacture of medicinal products should be validated according to the requirements of Annex 11.”

- EU GMP Vol. 4 Annex 11 ”Computerised systems”

“The application should be validated; IT infrastructure should be qualified.” “应用应该验证,IT架构应该确认”.

VAISALA

确 认

- 设计确认Design Qualification (DQ)
  - 对所达到目的的适应性进行证明核实
- 安装确认Installation Qualification (IQ)
  - 对于设备的安装进行证明核实
  - 基于制造商的技术规范
- 操作确认Operational Qualification (OQ)
  - 对设备正确操作的证明核实.
  - 基于制造商的技术规范
- 性能确认Performance Qualification (PQ)
  - 对于设备性能是否正确的证明核实
  - 基于使用者(产品)的技术规范

VAISALA

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。

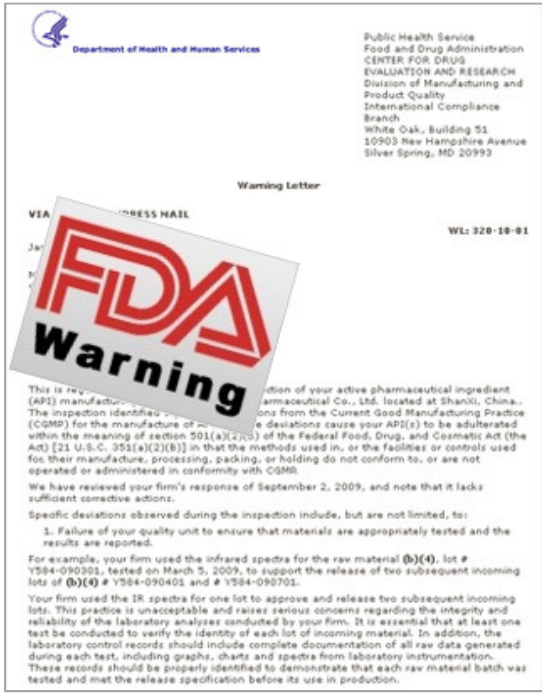
VAISALA

监管审查失败

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。”*


Department of Health and Human Services

Public Health Service
Food and Drug Administration
CENTER FOR DRUG
EVALUATION AND RESEARCH
Division of Manufacturing and
Product Quality
International Compliance
Branch
White Oak, Building 51
10903 New Hampshire Avenue
Silver Spring, MD 20993

Warning Letter

WL: 320-10-01

FDA Warning

This is reg... ction of your active pharmaceutical ingredient (API) manufactu... armaceutical Co., Ltd. located at Shanxi, China. The inspection identified ... ons from the Current Good Manufacturing Practice (CGMP) for the manufacture of ... e deviations cause your API(s) to be adulterated within the meaning of section 501(a)(2)(B) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (the Act) [21 U.S.C. 351(a)(2)(B)] in that the methods used in, or the facilities or controls used for their manufacture, processing, packing, or holding do not conform to, or are not operated or administered in conformity with CGMP.

We have reviewed your firm's response of September 2, 2009, and note that it lacks sufficient corrective actions.

Specific deviations observed during the inspection include, but are not limited, to:

1. Failure of your quality unit to ensure that materials are appropriately tested and the results are reported.

For example, your firm used the infrared spectra for the raw material (b)(4), lot # Y584-090301, tested on March 5, 2009, to support the release of two subsequent incoming lots of (b)(4) # Y584-090401 and # Y584-090701.

Your firm used the IR spectra for one lot to approve and release two subsequent incoming lots. This practice is unacceptable and raises serious concerns regarding the integrity and reliability of the laboratory analyses conducted by your firm. It is essential that at least one test be conducted to verify the identity of each lot of incoming material. In addition, the laboratory control records should include complete documentation of all raw data generated during each test, including graphs, charts and spectra from laboratory instrumentation. These records should be properly identified to demonstrate that each raw material batch was tested and met the release specification before its use in production.

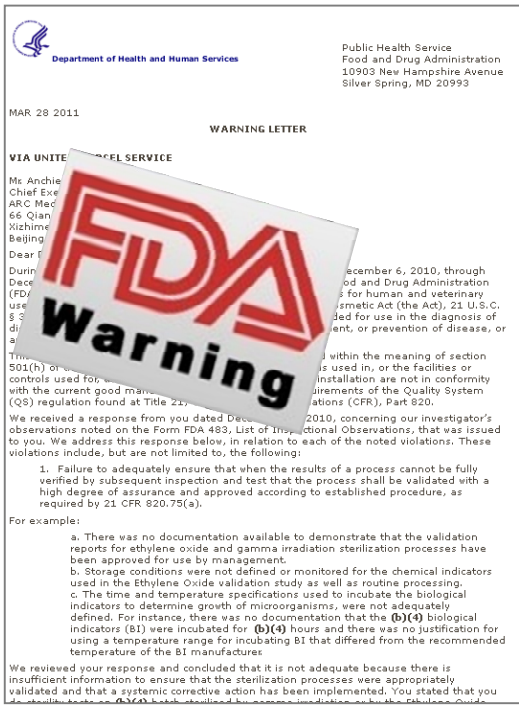
VAISALA

监管审查失败

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。*



Department of Health and Human Services

Public Health Service
Food and Drug Administration
10903 New Hampshire Avenue
Silver Spring, MD 20993

MAR 28 2011

WARNING LETTER

VIA UNITE[illegible]CEL SERVICE

Mr Anchie
Chief Exe
ARC Med
66 Qian
Xizhime
Beijing

Dear [illegible]

Durin[illegible] ecember 6, 2010, through Dece[illegible] od and Drug Administration (FDA[illegible] s for human and veterinary use[illegible] smetic Act (the Act), 21 U.S.C. § 3[illegible] ed for use in the diagnosis of di[illegible] ent, or prevention of disease, or a[illegible]

Th[illegible] within the meaning of section 501(h) of [illegible] s used in, or the facilities or controls used for, [illegible] installation are not in conformity with the current good ma[illegible] uirements of the Quality System (QS) regulation found at Title 21, [illegible] ations (CFR), Part 820.

We received a response from you dated Dec[illegible] 2010, concerning our investigator's observations noted on the Form FDA 483, List of Inspectional Observations, that was issued to you. We address this response below, in relation to each of the noted violations. These violations include, but are not limited to, the following:

1. Failure to adequately ensure that when the results of a process cannot be fully verified by subsequent inspection and test that the process shall be validated with a high degree of assurance and approved according to established procedure, as required by 21 CFR 820.75(a).

For example:

a. There was no documentation available to demonstrate that the validation reports for ethylene oxide and gamma irradiation sterilization processes have been approved for use by management.
b. Storage conditions were not defined or monitored for the chemical indicators used in the Ethylene Oxide validation study as well as routine processing.
c. The time and temperature specifications used to incubate the biological indicators to determine growth of microorganisms, were not adequately defined. For instance, there was no documentation that the **(b)(4)** biological indicators (BI) were incubated for **(b)(4)** hours and there was no justification for using a temperature range for incubating BI that differed from the recommended temperature of the BI manufacturer.

We reviewed your response and concluded that it is not adequate because there is insufficient information to ensure that the sterilization processes were appropriately validated and that a systemic corrective action has been implemented. You stated that you

VAISALA

某制药公司欧盟检查不合格 欧盟GMP证书被收回

共发现了17条缺陷，其中两个严重缺陷，4个主要缺陷。

严重缺陷1：

不同部门的GMP文件造假（更换内容，重抄记录，多处记录的日期和签名不一致等）；严重缺陷2：QC实验室数据完整性不足（没有权限控制，没有审计追踪，没有删除数据的限制等），而且残留溶剂的分析结果造假；

主要缺陷1：

B级区有污染的风险；

主要缺陷2：

变更控制关于（i）一些设备的编码的变化和（ii）NCPC semisynthec和 Hebei Huari 的合并项目的变更不足；

VAISALA

监测的历史

VAISALA

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

VAISALA

连续监测系统

VAISALA

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

VAISALA

如何评估在线监测系统
-安全性，稳定性，连续性，便捷性

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？

VAISALA

不是所有的连续监测系统都一样...

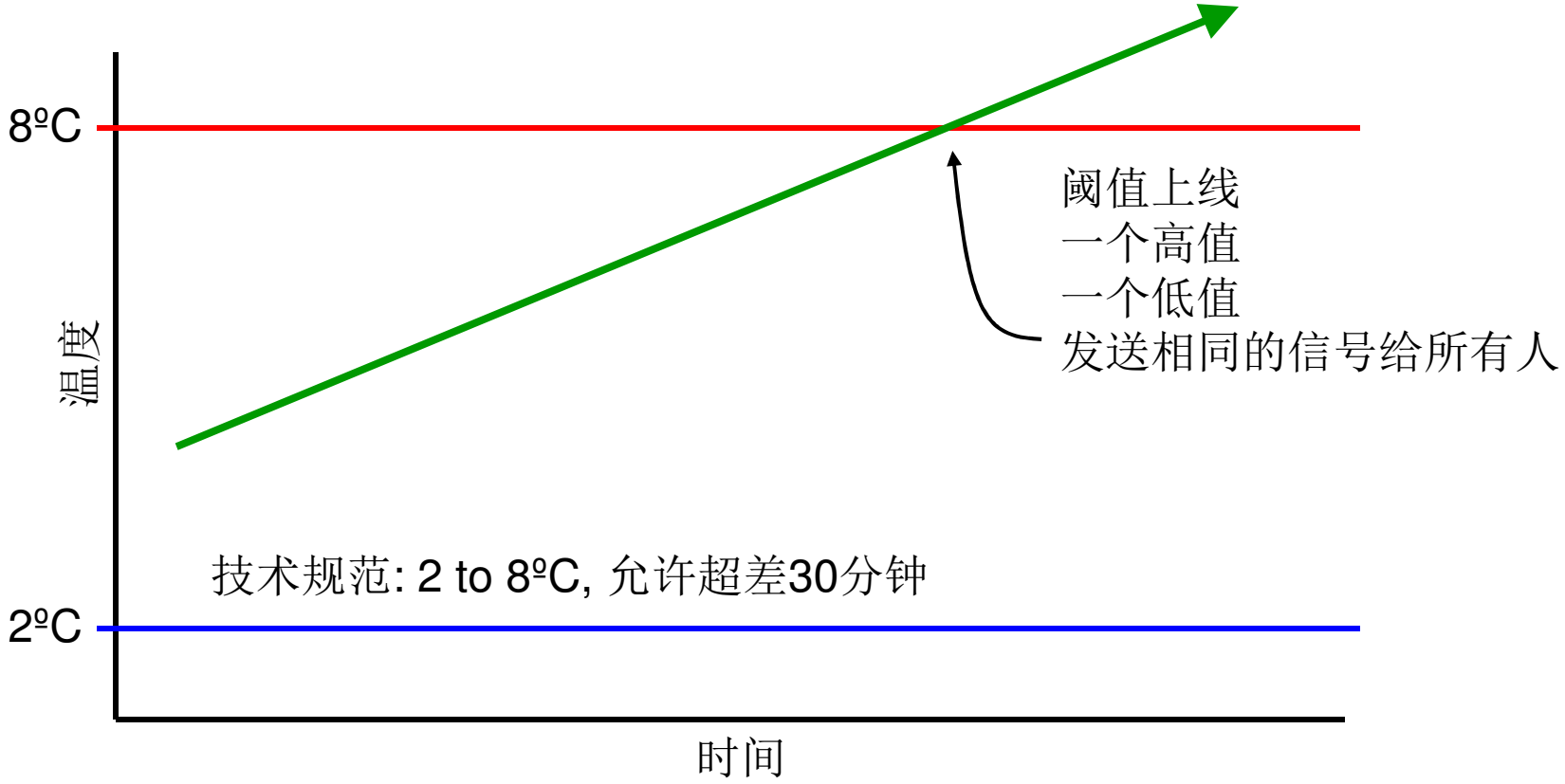
- 报警
- 报告
- 网络
  - 架构
  - 管理
- 验证
  - 验证的费用/简易
  - 文档
  - 验证服务
- 传感器
- 校准

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?

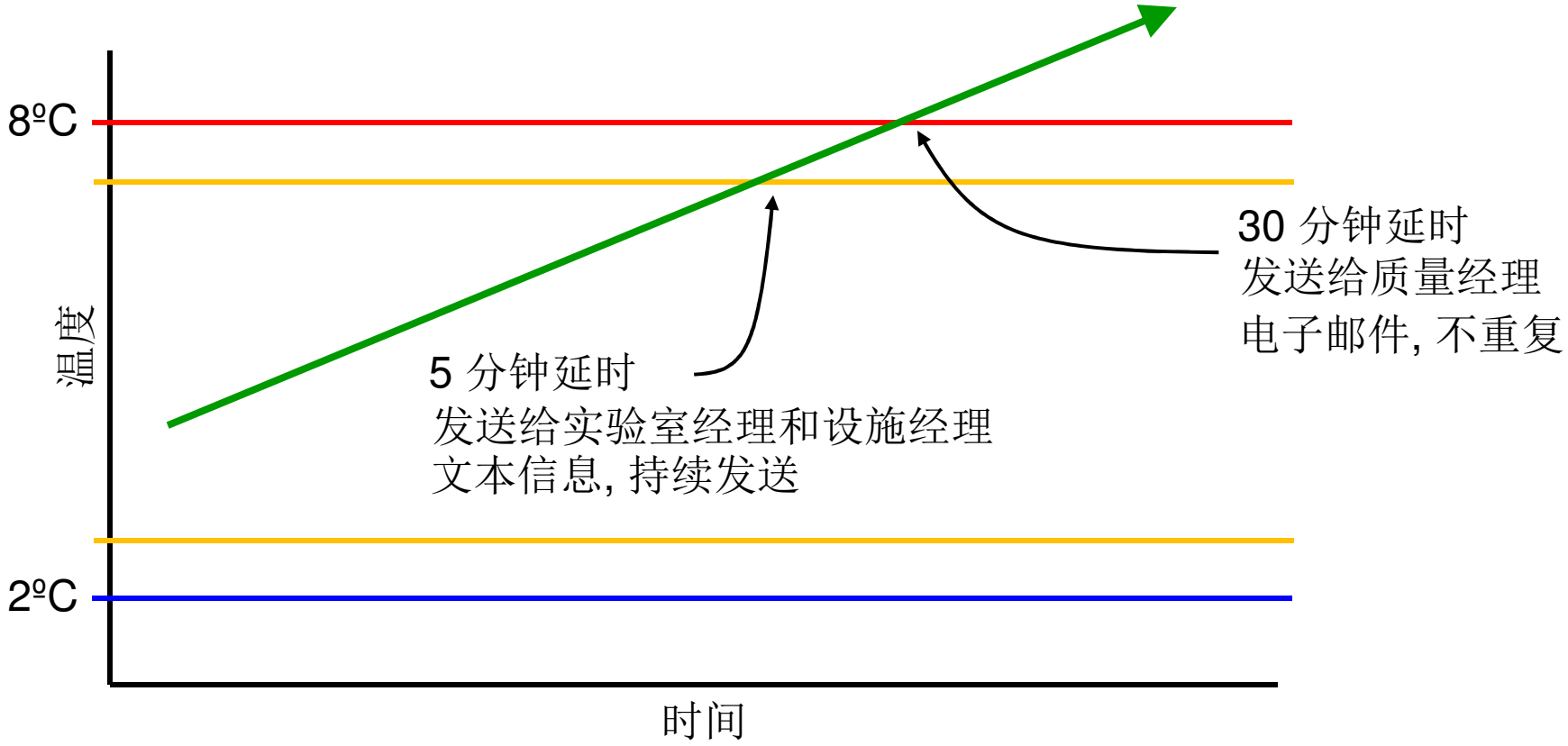
VAISALA

报警: 不只是能看到的



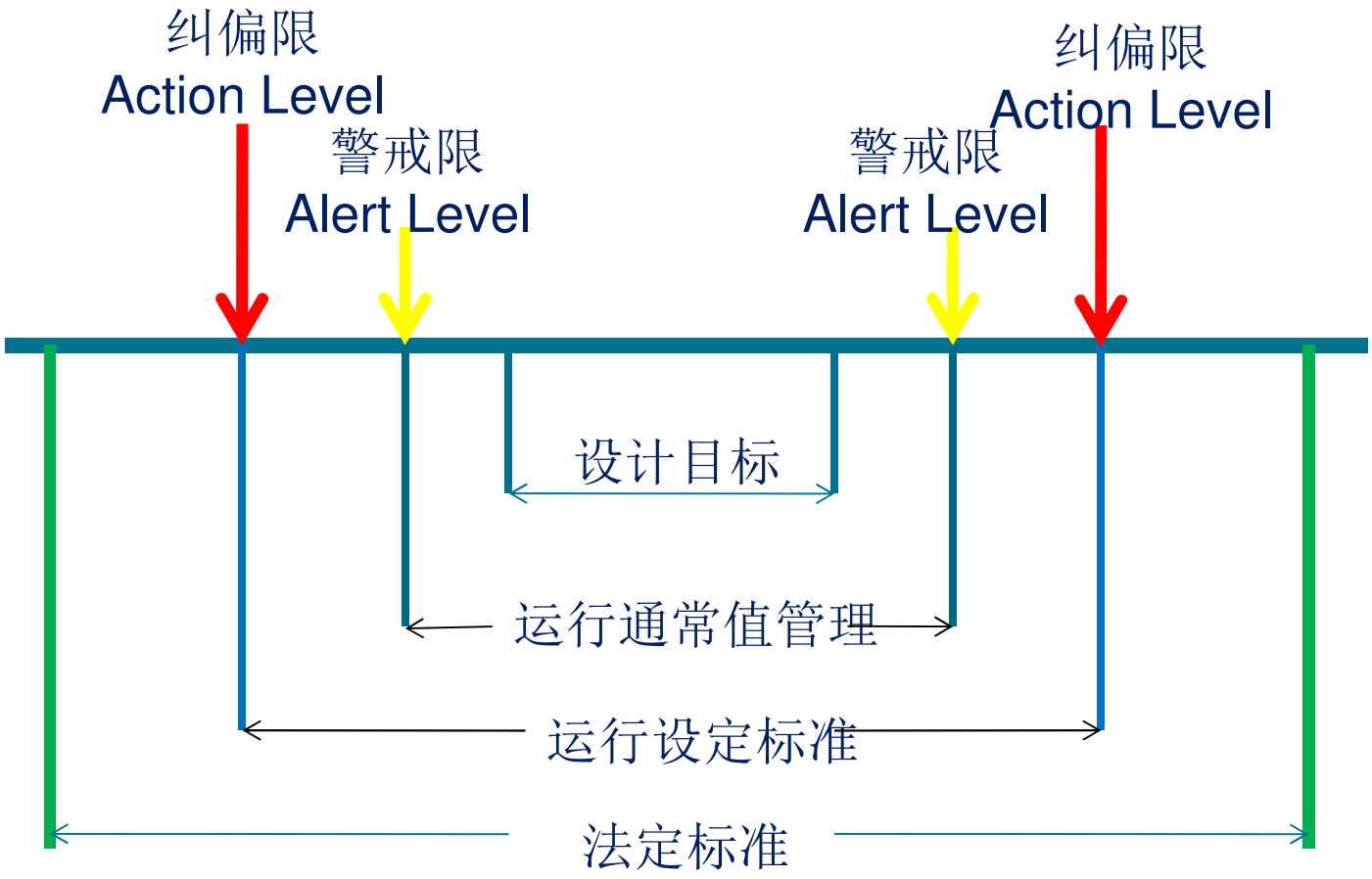
VAISALA

报警: 不只是能看到的



VAISALA

警戒限和纠偏限的设定



VAISALA

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?

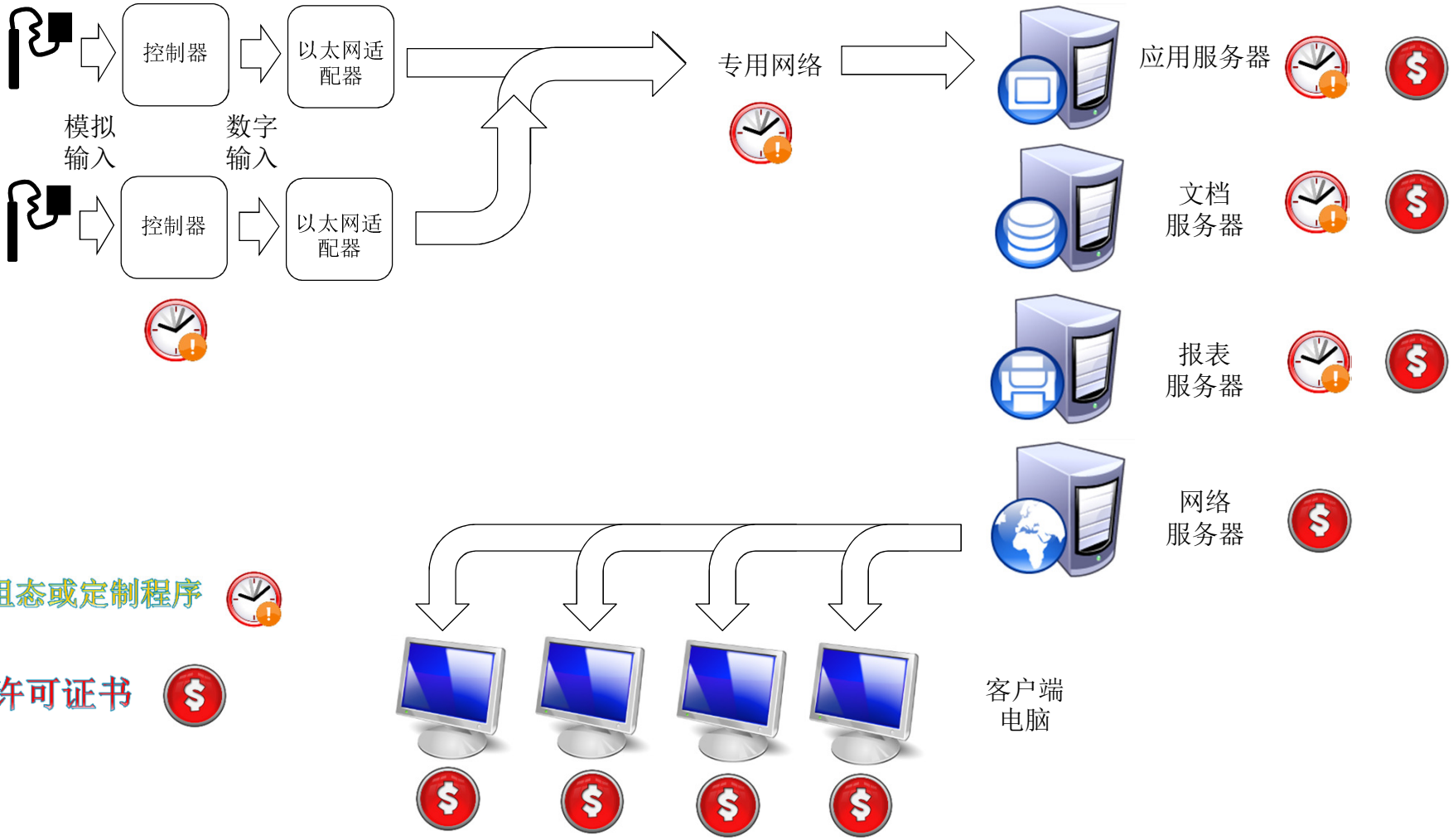
VAISALA

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

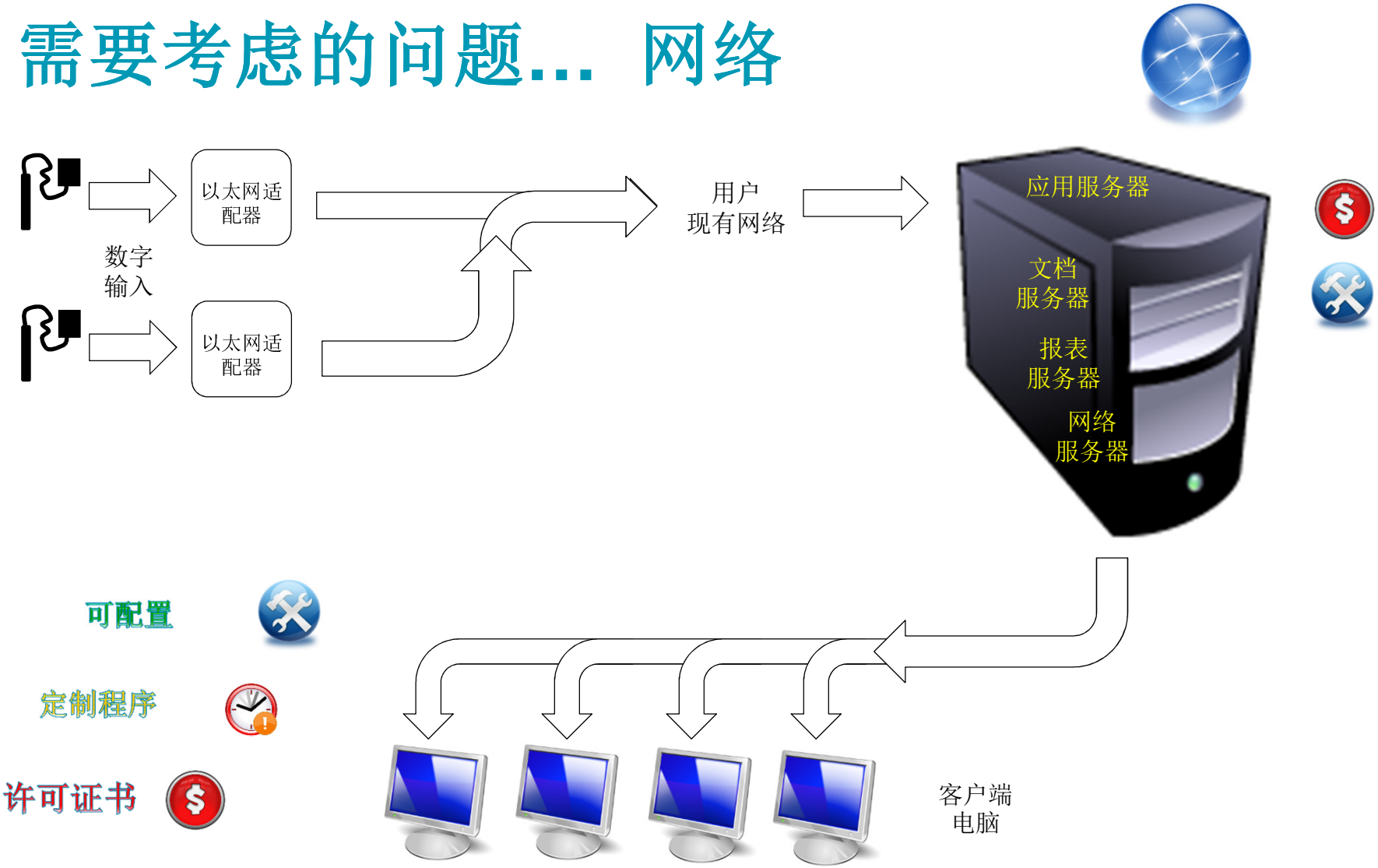
VAISALA

需要考虑的问题… 网络



VAISALA

需要考虑的问题… 网络



VAISALA

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

VAISALA

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

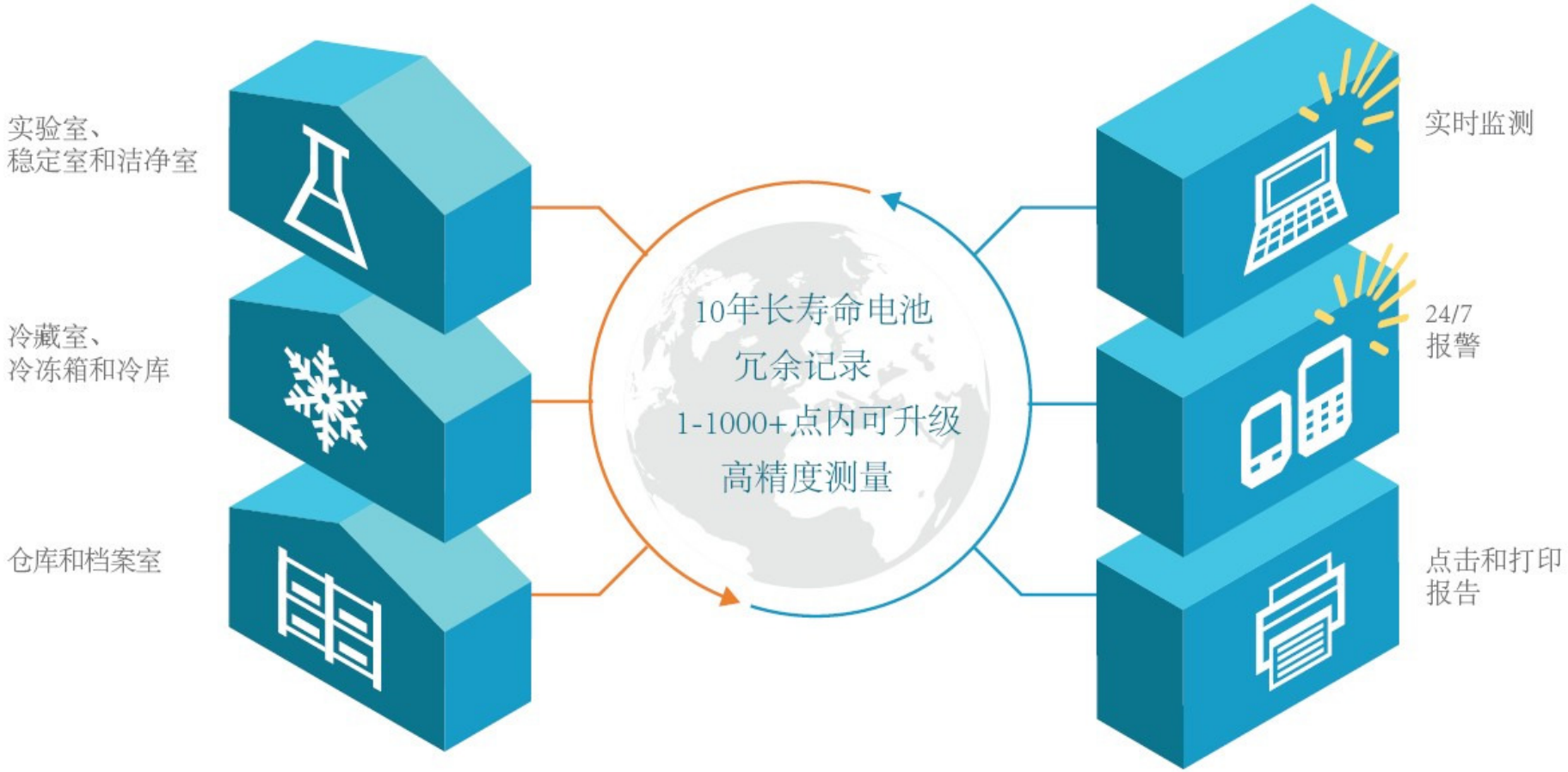
VAISALA

需要考虑的问题… 校准

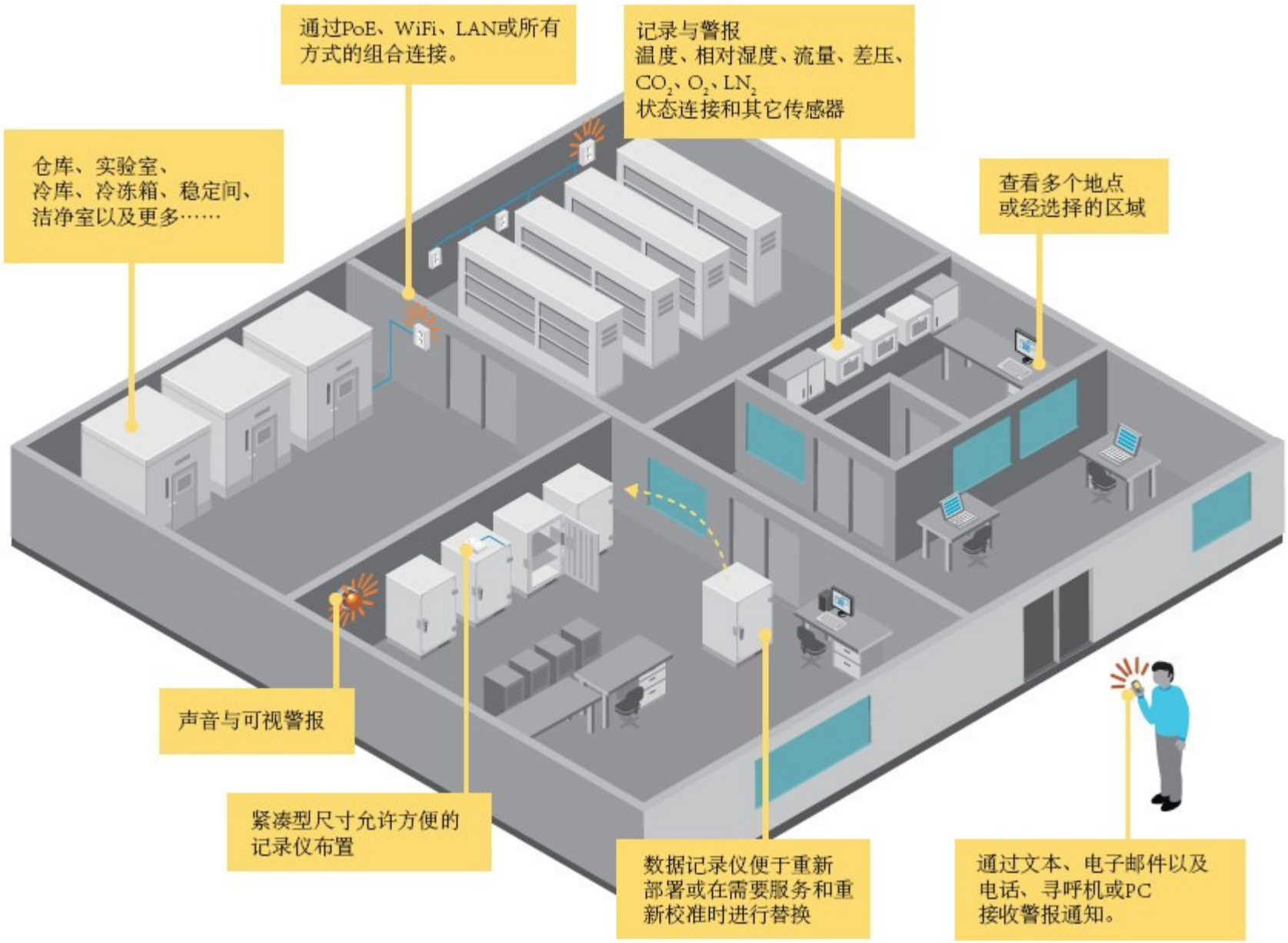
- 自身的校准能力
- 供应商的校准服务
- 服务的延续性

VAISALA

viewLinc 连续监测系统



VAISALA


通过PoE、WiFi、LAN或所有方式的组合连接。
记录与警报
温度、相对湿度、流量、差压、CO_2、O_2、LN_2
状态连接和其它传感器
仓库、实验室、
冷库、冷冻箱、稳定间、
洁净室以及更多……
查看多个地点
或经选择的区域
声音与可视警报
紧凑型尺寸允许方便的记录仪布置
数据记录仪便于重新部署或在需要服务和重新校准时进行替换
通过文本、电子邮件以及电话、寻呼机或PC接收警报通知。

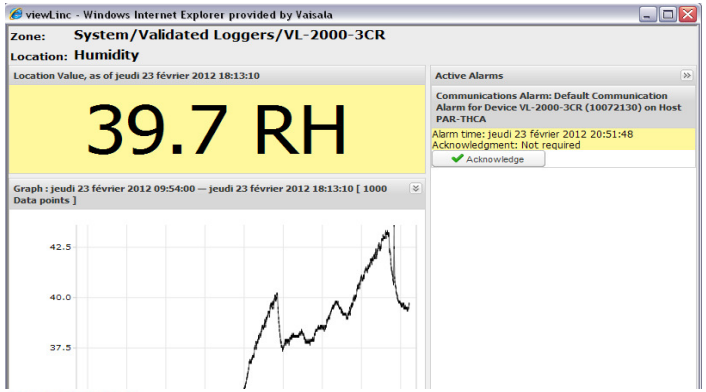
VAISALA

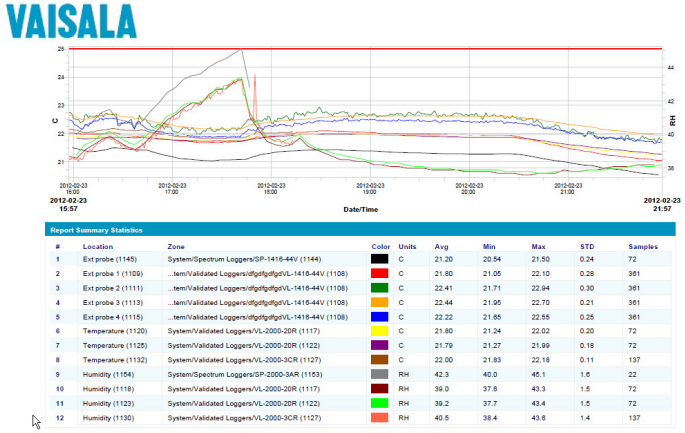
viewLinc 连续监测系统

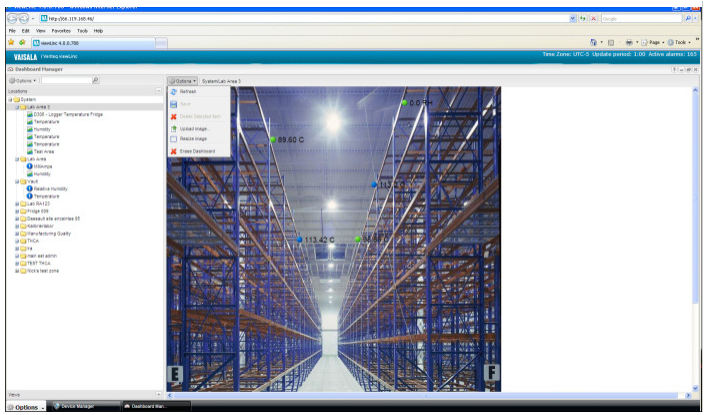
- viewLinc™ 软件符合21 CFR Part 11的要求

- 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。



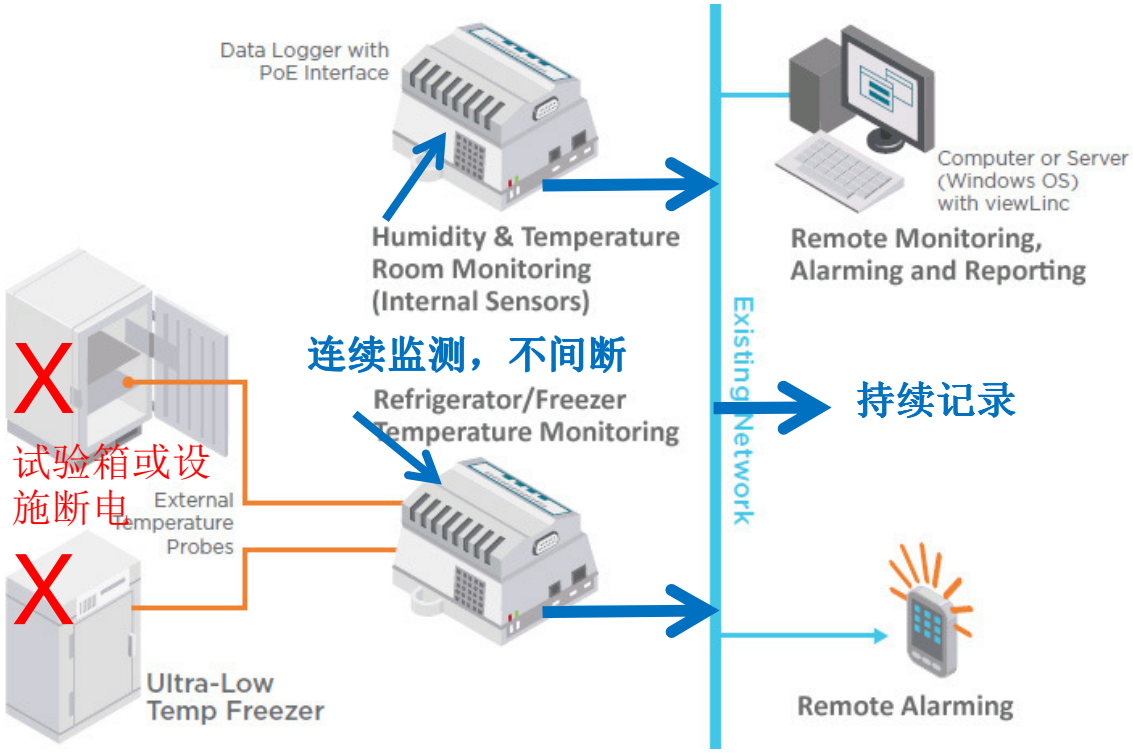




VAISALA

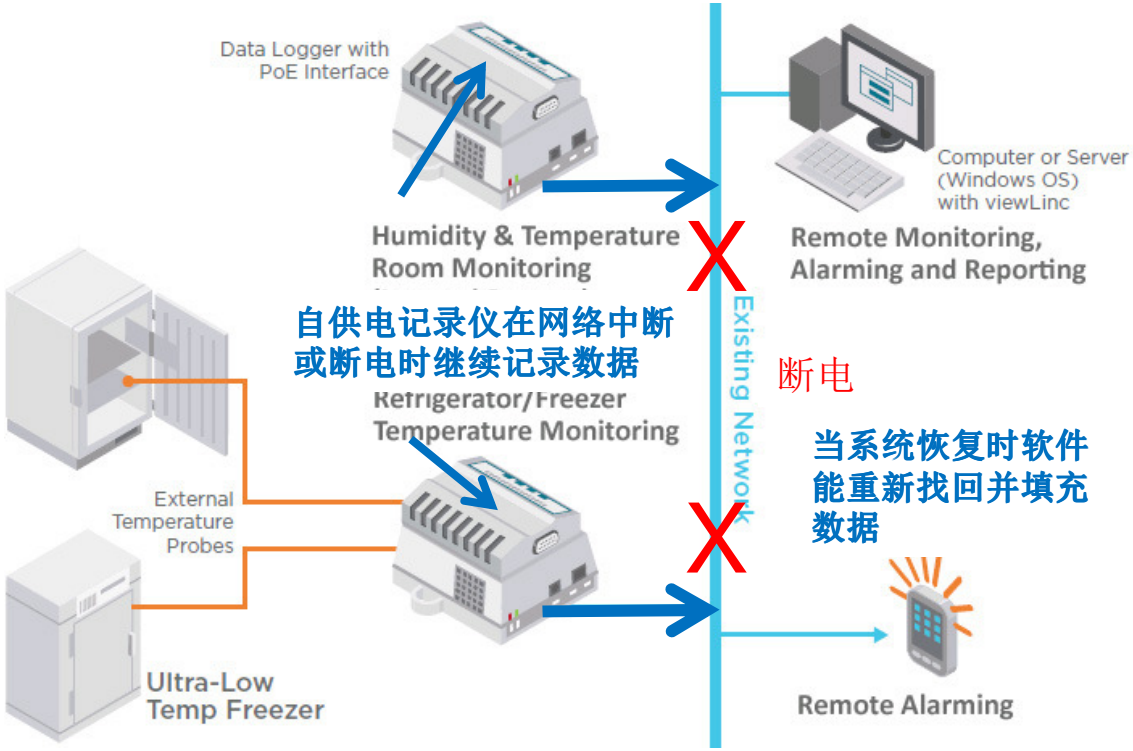
最安全的自动化方案

- 基于UPS和PoE的有线网络 (uninterruptable 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

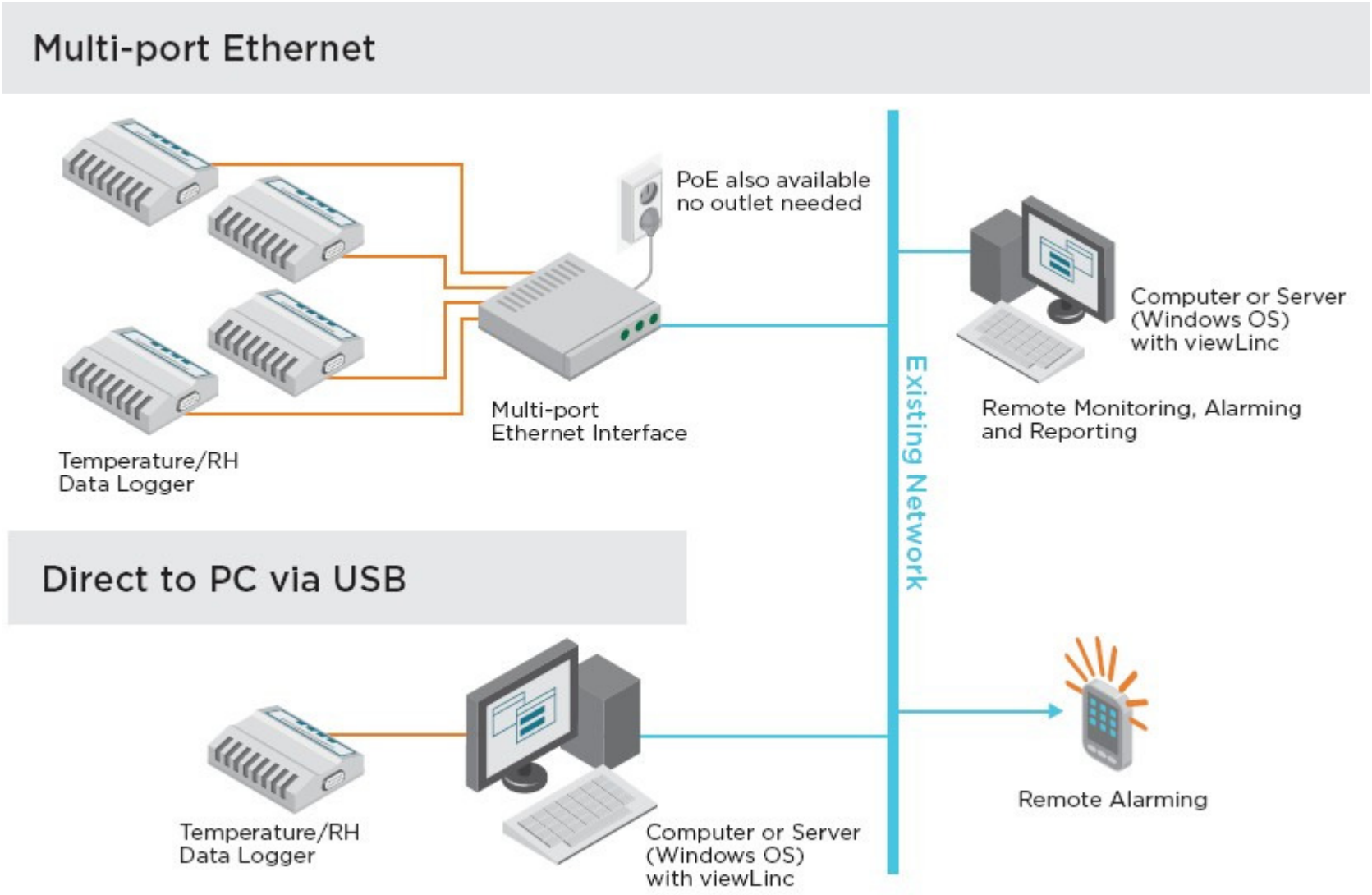


最安全的自动化方案

- 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

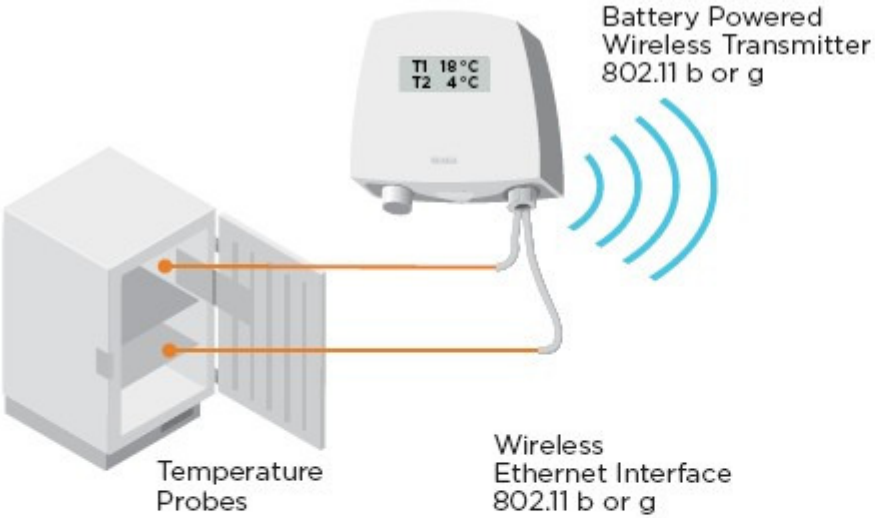


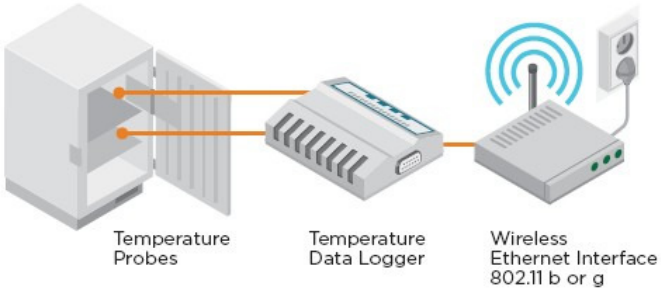
多端口以太网连接

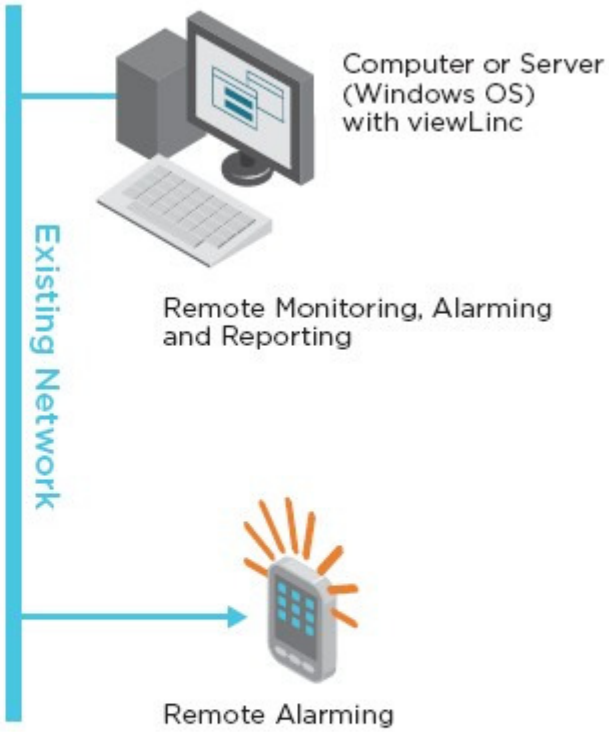


VAISALA

Wifi 无线连接

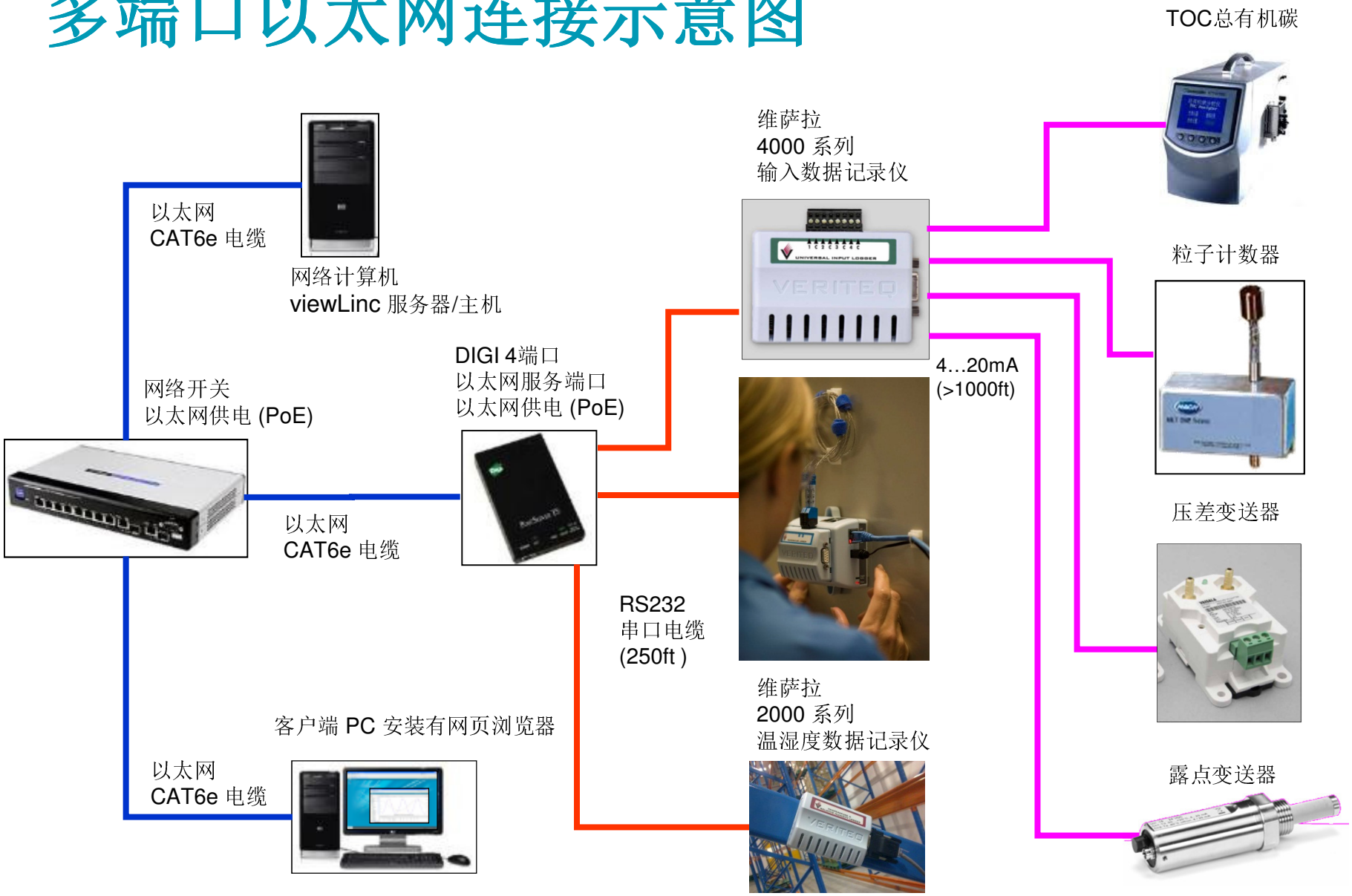






VAISALA

多端口以太网连接示意图



VAISALA

Thank you 谢 谢！

陈 逸：13818370228

更多详情，请访问：http://cn.vaisala.com

维萨拉生命科学事业部官方微博：
weibo.com/vaisalalsc

VAISALA