

GXP受控环境的参数测量,验证和连续监测 Instrumentations, Monitoring and Validation for GXP Environment

陈逸

维萨拉 工业测量部 销售经理

VAISALA

PharmaTEC
制药业

GXP受控环境的关键参数测量验证和连续监测

- 了解仪表测量性能及技术指标
- 连续监测系统和数据完整性
- VIASALA公司简介



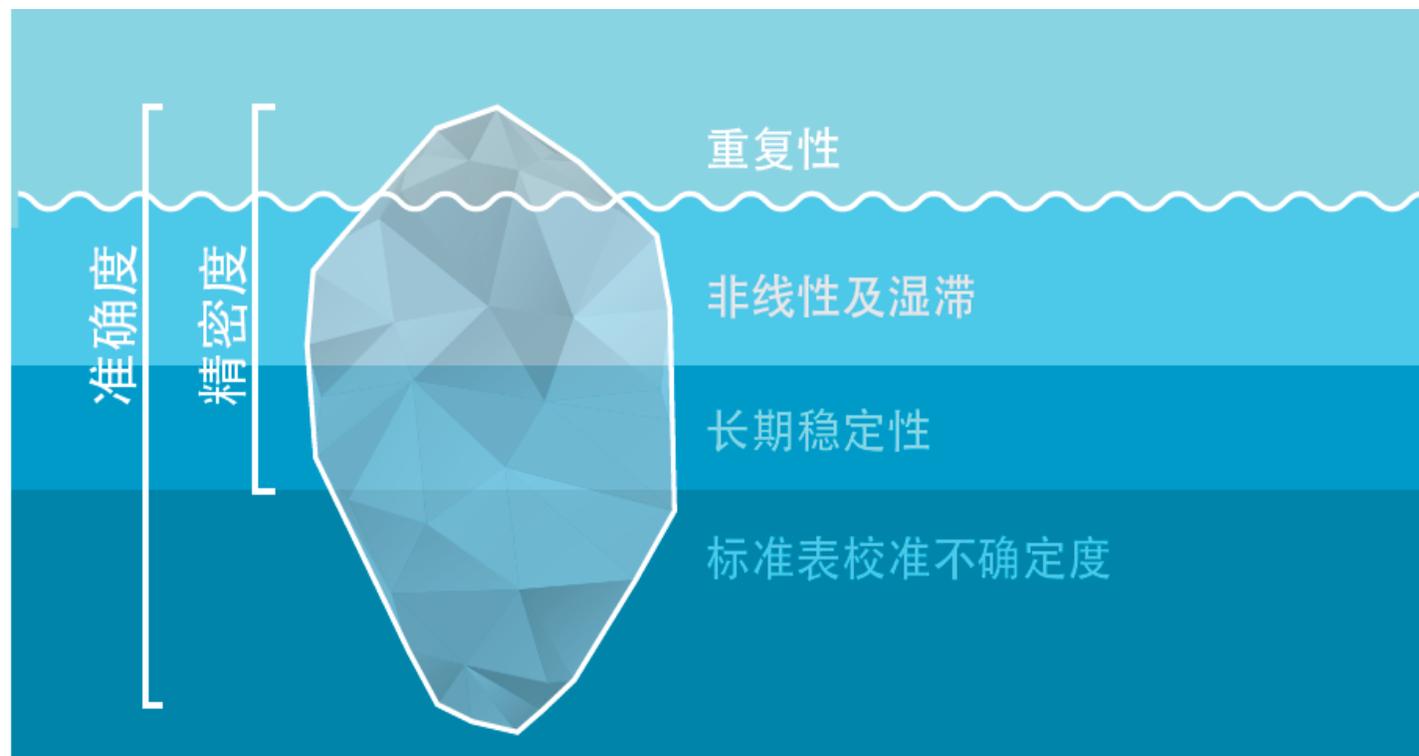
了解仪表测量性能及技术指标

VAISALA

PharmaTEC
制药业

了解仪表测量性能及技术指标

- 测量仪表的质量通常用一个简单的问题进行评估：测量精度如何？
- 尽管这个问题看上去很简单,但答案往往未必如此。
- 选择最适用的测量仪表就需要认识一下影响测量不确定性的一些因素。
- 这样反过来还可更深入地了解该类仪表的技术指标所列出的信息以及未列出的信息。



了解仪表测量性能及技术指标

- 仪表测量的性能根据动态性（量程、响应、时间）、准确度（重复性、精密度和灵敏度）以及稳定性（对老化及恶劣环境的容差）来进行评估的
- 准确度(应该是最大允许误差)，经常被叫做精度

- 灵敏度与准确度
- 稳定性和选择性
- 校准与不确定度

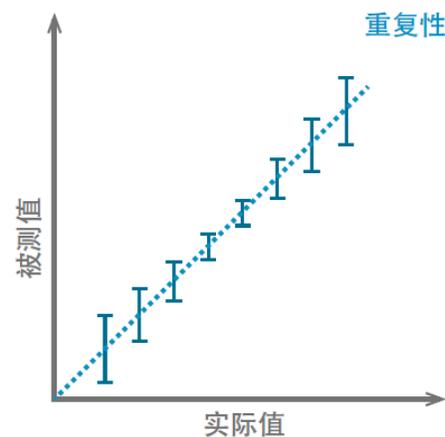


图1: 可重复性

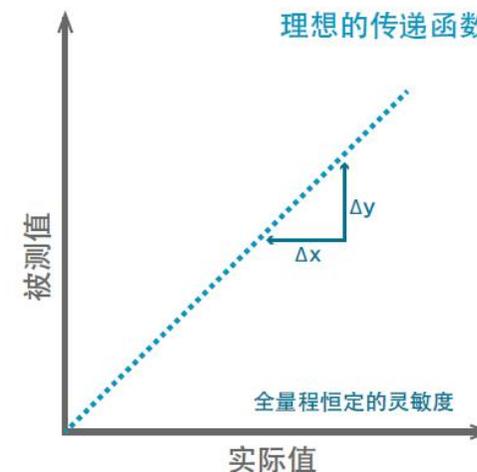


图2: 传递函数

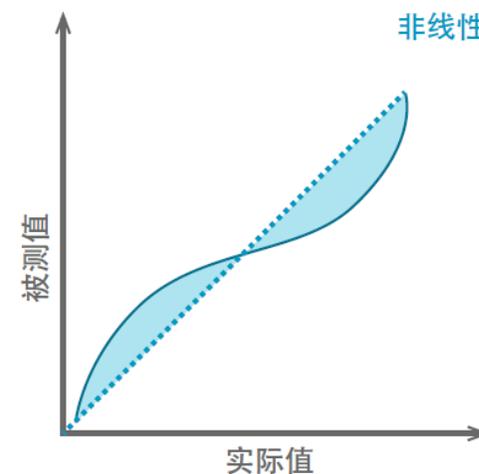


图3: 非线性

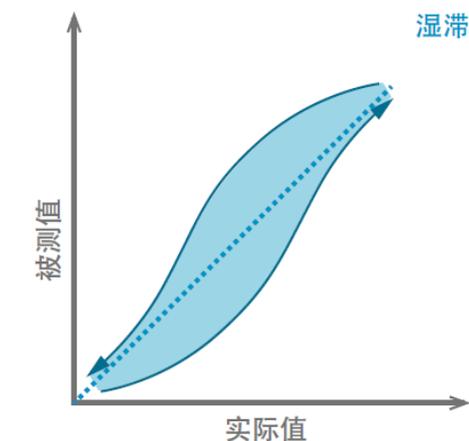


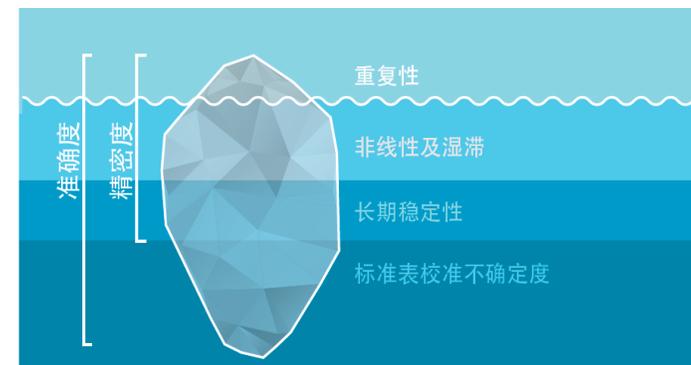
图4: 湿滞

怎样才算“足够精确”？

产品	维萨拉HMT330	品牌A	品牌B
室温下最大允许误差(精度)	相对湿度±1.0%RH (0…90 %RH) ±1.7%RH (90…100 %RH) 在+15…+25 °C (+59…+77 °F)条件下	相对湿度±0.8%RH, 温度23°C时	相对湿度±1.3%RH, 温度23°C时
全量程温度范围最大允许误差(精度)	±(1.5 + 0.015的读数) %RH	未知	未知
可重复性	包含在上述数值内	未知	未知
湿滞性	包含在上述数值内	未知	未知
非线性	包含在上述数值内	未知	未知
校准不确定度	相对湿度±0.6%RH (0 … 40%RH) ±1.0%RH (40 … 97%RH) 温度±0.1°C (±0.18°F)	未知	未知

选择仪表时需要咨询的问题

- 技术指标规定的精度是否包含可重复性，非线性，湿滞和长期稳定性等所有可能的不确定性？
- 技术指标规定的精度是否包含了全量程，或者存在量程限制，是否给出温度依赖性或者是否确定了温度范围？
- 校准证书，是否包括校准方法，所用标准及专业计算得出的标准不确定性？
- 证书上是否两个以上的校准点，是否涵盖了整个量程？
- 是否提供了推荐的校准周期，或者精度范围中是否给出了长期稳定性？
- 工作环境的选择水平，是否提供针对环境适用性的相关信息或参考资料？



连续监测系统和数据完整性

Continue Monitoring System and Data Integrity.

VAISALA

PharmaTEC
制药业

洁净室的环境参数检测

- DL1000/DL2000/DL4000 loggers
 - 10年电池寿命
 - 记录温度，湿度，及标准信号
 - 记录数据几个月到几年
 - 可独立使用，也可是系统的前端采集



- HMT140
 - WIFI 记录仪
 - 湿度，温度记录
 - 2年电池寿命
 - 用于洁净区

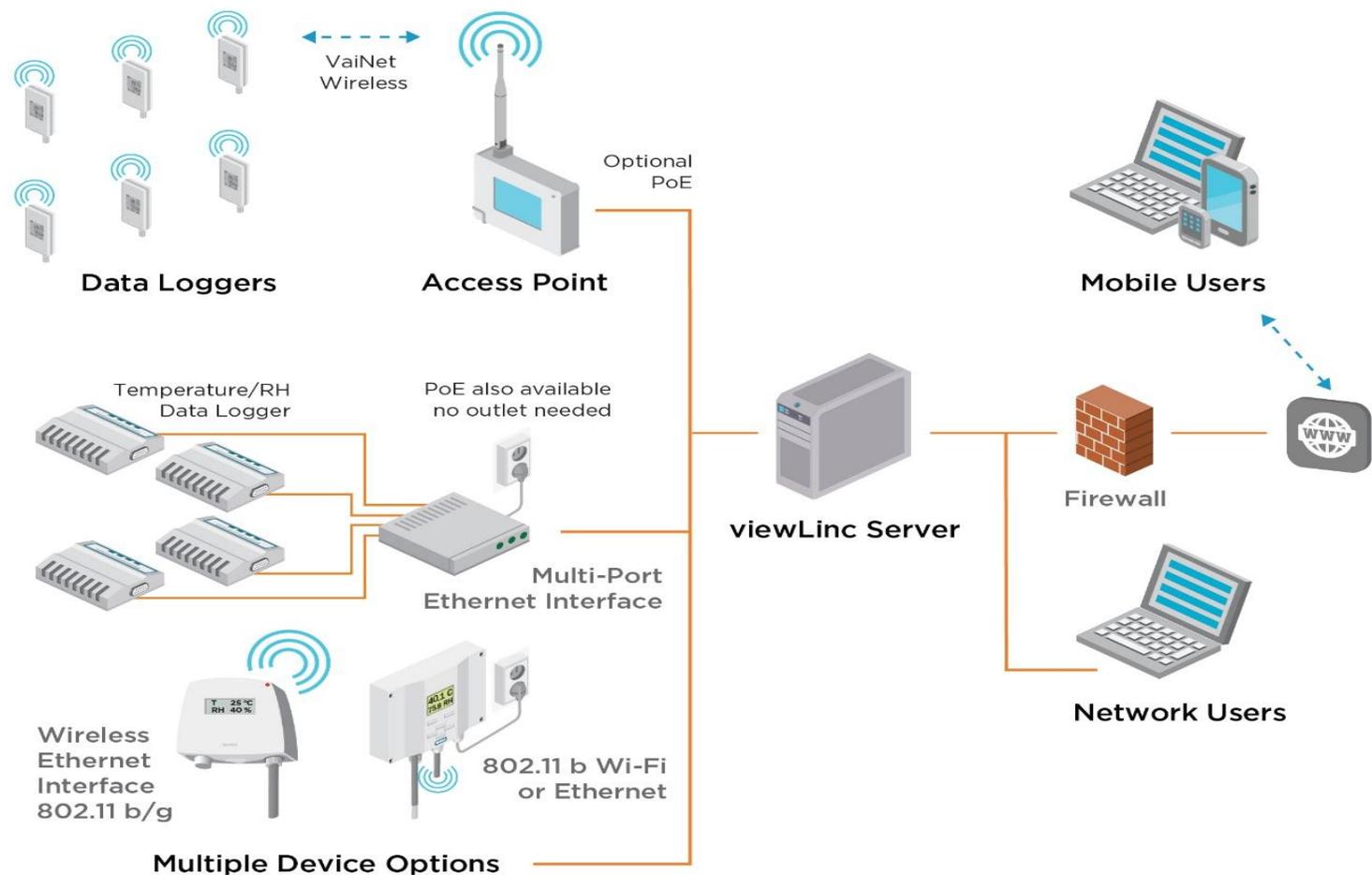


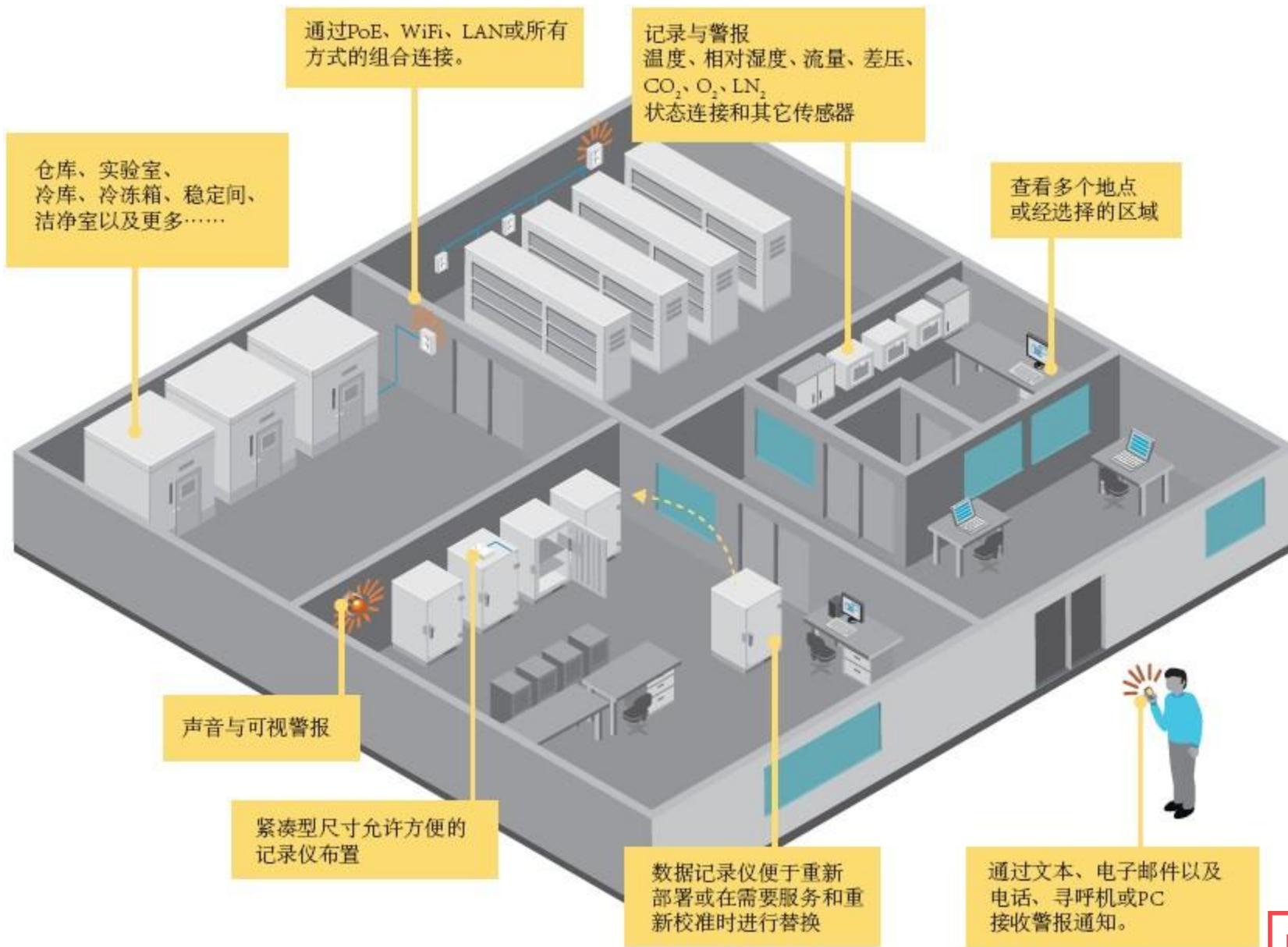
- RF100/200
 - LoRa 物联网协议通讯技术
 - 100米通讯无障碍
 - AP10接收器



环境连续监测系统

- RF100温湿度记录仪
 - 物联网的通讯协议LoRa
 - 室内100M无死角
- 有线温湿度记录仪
- 标准模拟信号记录仪
- WIFI温湿度记录仪





现场图片- 冰箱



现场图片- 冰箱

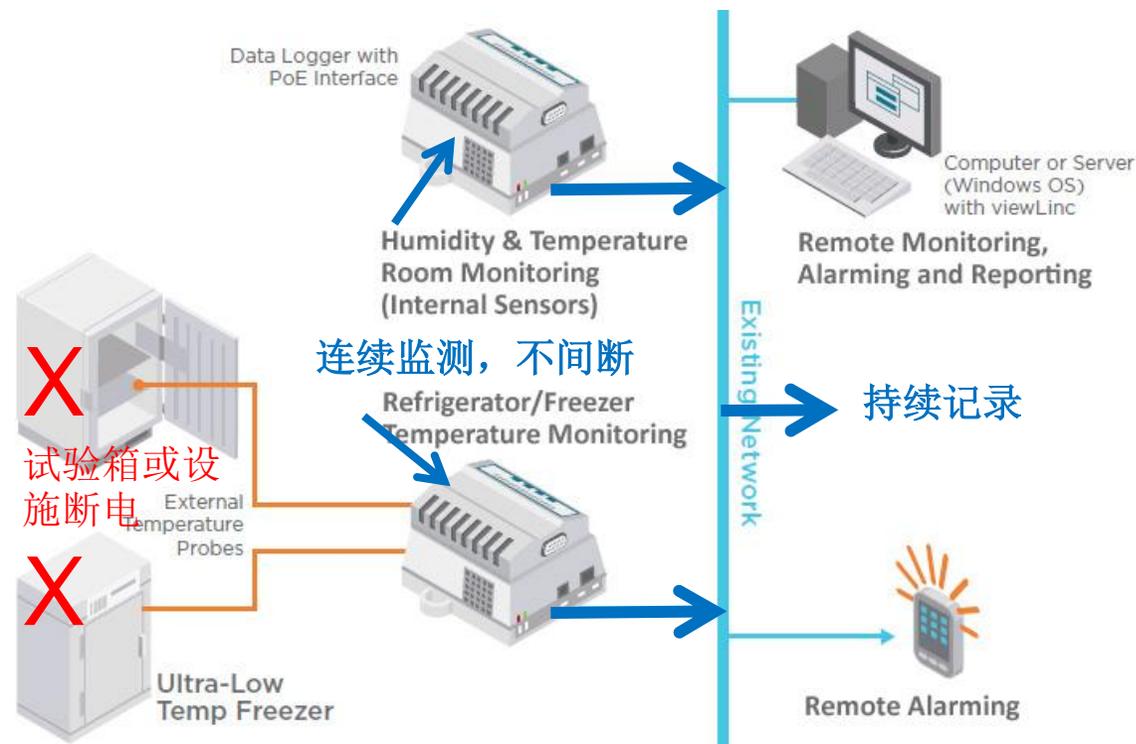


现场图片-仓库,房间

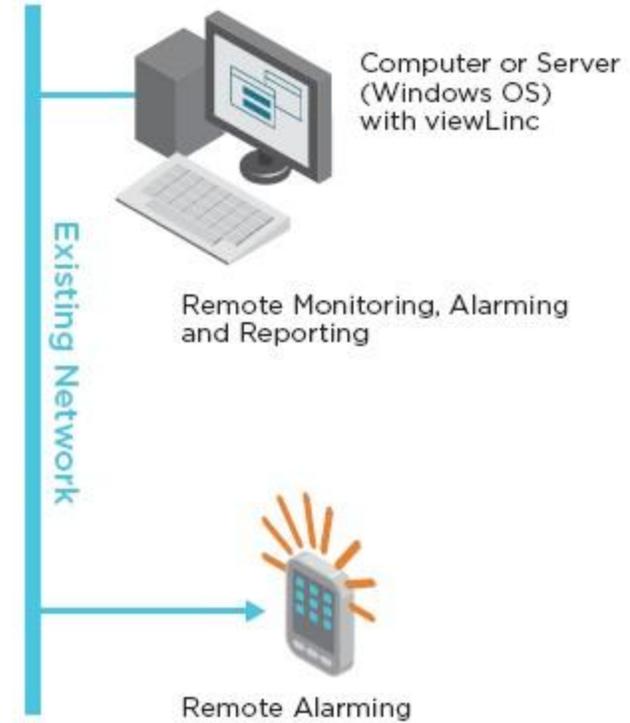
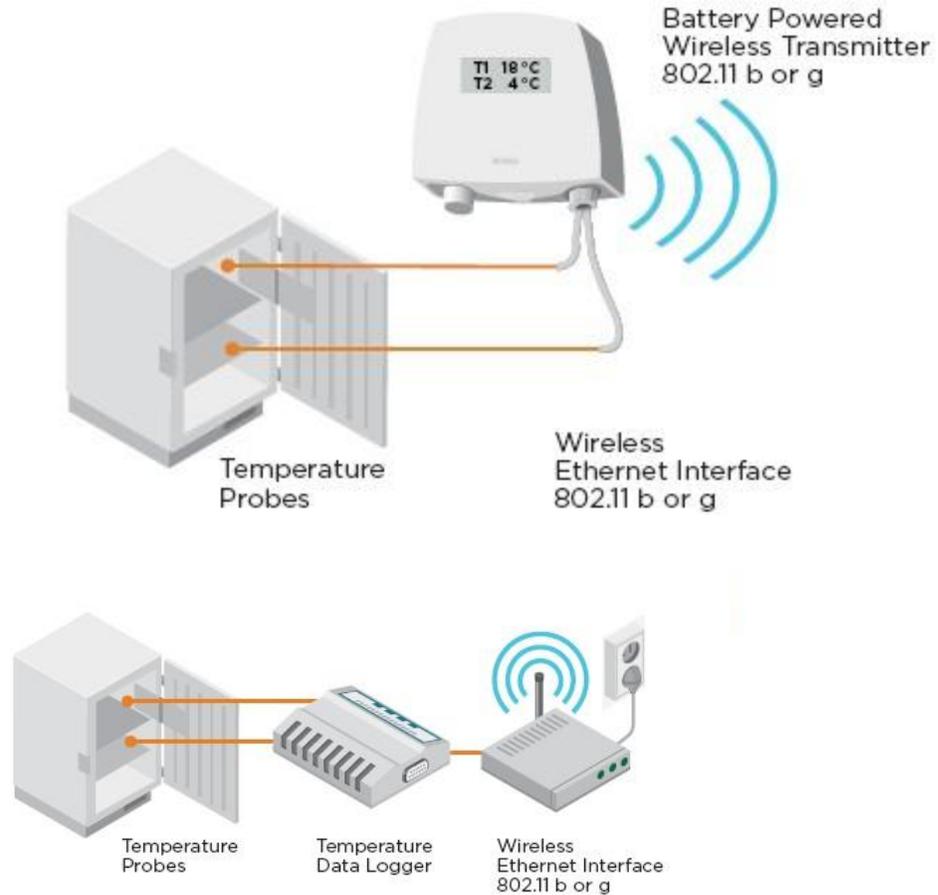


最安全的自动化方案

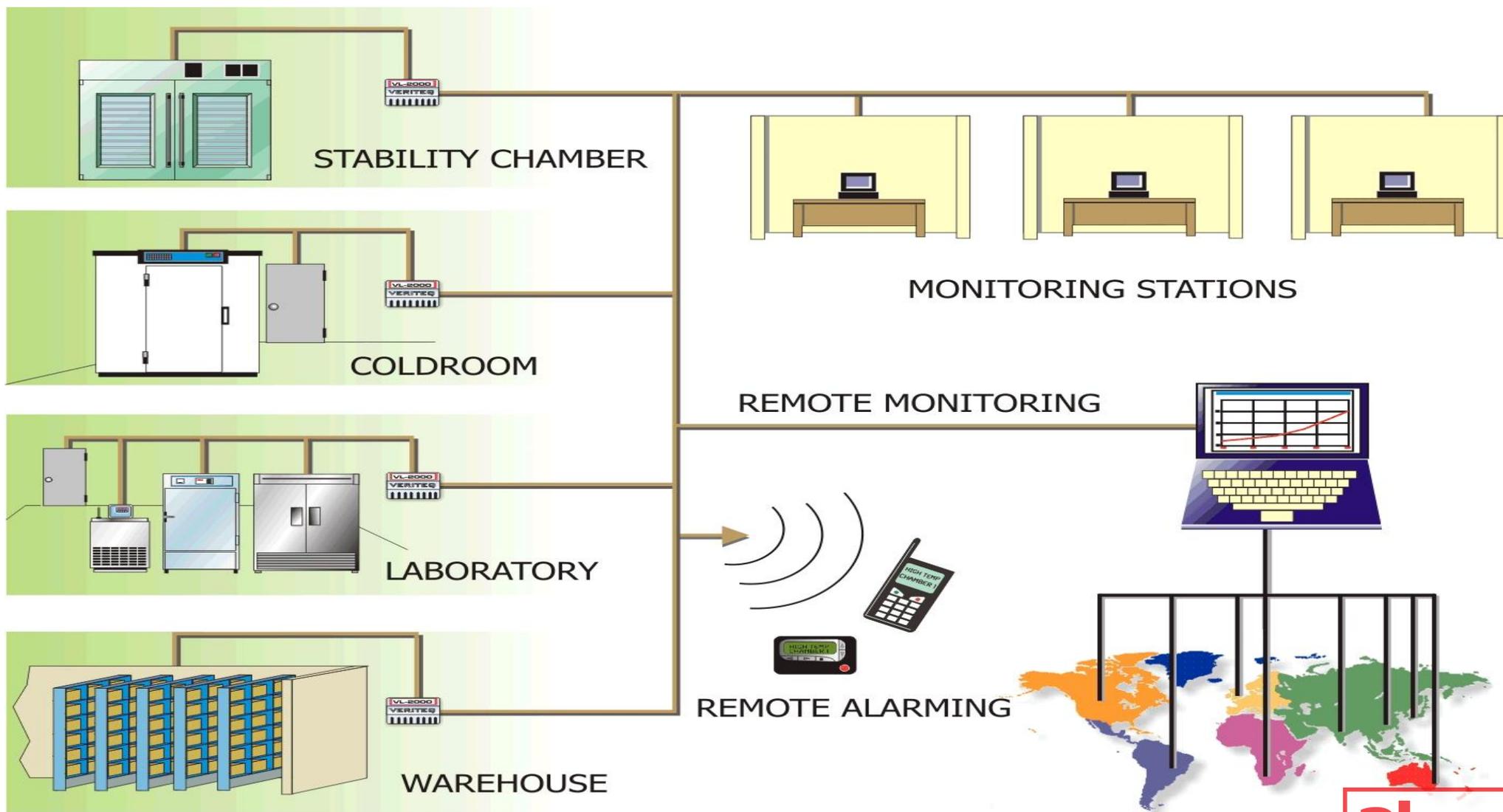
- 基于UPS和PoE的有线网络
(uninterruptable power supply & Power over Ethernet)
- 最高效的网络和传感器
- 因人为错误而丢失数据的风险最低
- 最安全的数据
- 符合国际标准 IEEE 802.af
- 最低的维护成本



Wifi 无线连接



viewLinc 多地点的混合系统



连续监测系统中的数据完整性

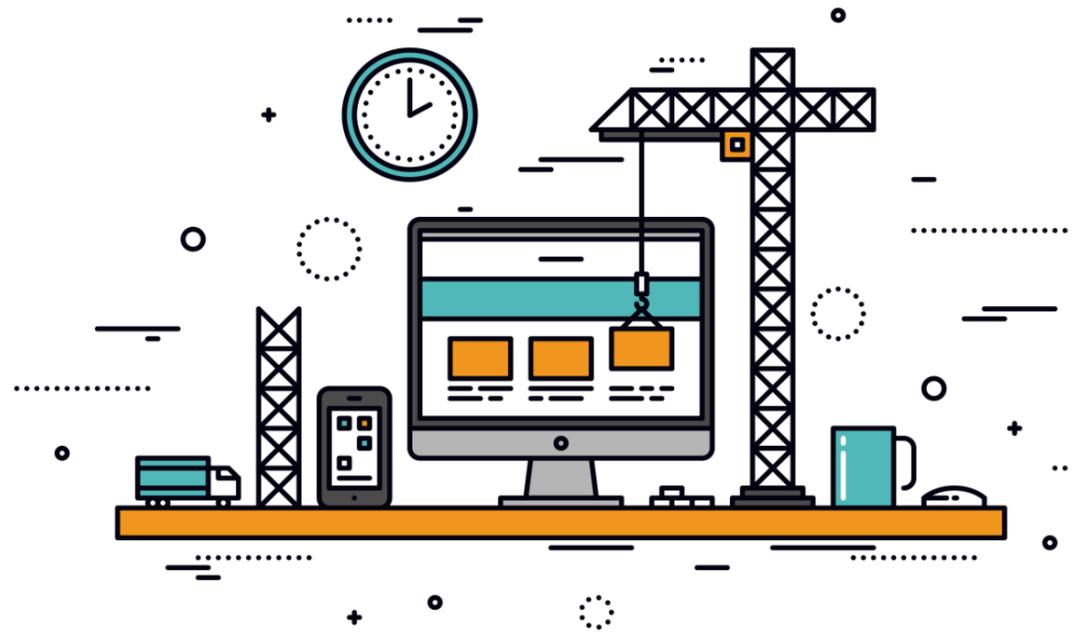
Data Integrity in a Monitoring System

- 传感器的位置 Sensor Location
- 传感器的校准 Sensor Calibration
- 监测数据的回顾 Review of Data
- 监测数据的保护 Protection of Data
 - 系统安全性 System Security
 - 审计追踪 Audit Trail
 - 数据备份 Data Backup
 - 安全的报告形式 Secure Reporting Format



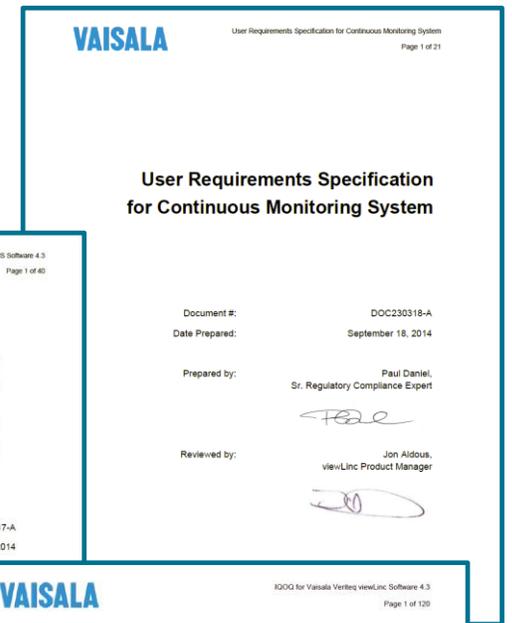
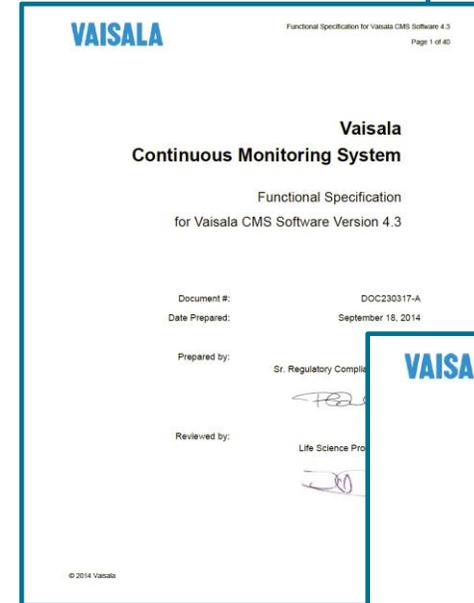
计算机系统验证可以帮助实现数据完整性的这些疑问

- 对于计算机系统验证, 有人说:
 - 验证是系统实施的最后一步, 我们要做很多测试来再确认系统是正确工作的。
- 应该说:
 - 验证是一个流程, 从项目一开始, 延续到整个项目实施过程中, 确保所实施的系统满足过程GXP的要求
- 如何验证计算机系统, ISPE的GAMP
 - 用一个简化的GAMP流程来说明验证



根据GAMP 流程对连续监测系统验证的简化步骤

- 用户需求规格书URS
 - 描述对系统的要求，用它来达到什么目的文件，包含了对于数据完整性的要求
 - 用URS选择一套系统来满足URS描述的需求
 - 注意：数据完整性，更多的是用户日常SOP，不是仅靠计算机系统
- 功能规格书Functional Specification
 - 描述系统是如何满足URS的各项要求的
 - 对数据完整性可以单独描述
- 验证规约Validation Protocol
 - 对FS描述的功能进行测试，用风险评估的方法确定什么样的功能需要测试
 - 包括数据完整性部分
- 如何使连续监测系统帮助我们降低风险：
 - 历史数据和报警数据可以生成.pdf报告.
 - 事件记录数据可以随时打印书面报告



传感器位置确认 Sensor Location Verification

- 安装了正确的传感器？
 - 记录传感器的型号，序列号，位号
- 传感器的位置正确吗？
 - 这个位置确定的文件支撑，参数分布试验确定？或其他风险评估流程确定？
- 传感器的位置是否固定的，还是变化的？
 - 如果传感器的位置是可以任意挪动的，就不能保证测量的结果是正确的



传感器标定校准确认 Calibration Verification

- 确认传感器在安装时是准确的，在运行周期内也是准确的。
 - 校准证书确认
 - 校准证书的日期？是否过期？
 - 校准证书的存放，方便查找？
 - 在要求的指标范围内？
 - 校准标记明确
 - 在用户的校准管理系统中的重要部分
 - 校准管理SOP
 - 批准的SOP？
 - SOP中的规定是正对连续监测系统传感器吗？
 - 校准频率和周期是否符合仪表本身的特性？
 - 如何确保传感器一直保持准确？

VAISALA 1 (1)
Certificate report no. H45-12500149

CALIBRATION CERTIFICATE

Instrument Humidity and Temperature Transmitter HMT331
Order code HMT330 18GA101BCAB146ASCA4AA1
Serial number H5020110
Manufacturer Vaisala Oyj, Finland
Calibration date 13th December 2012

The above instrument was calibrated by comparing the readings of the instrument to working standards of the manufacturer. The reference humidity was calculated from dewpoint temperature and temperature readings with the exception of the driest condition that was measured as relative humidity. Dewpoint temperature was measured with a 373 LHX dewpoint meter. Temperature and relative humidity were measured with two factory working standards. At the time of shipment, the instrument described above met its operating specifications.

The 373 LHX dewpoint meter has been calibrated at Centre for metrology and accreditation (MIKES) by using a MIKES working standard traceable to National Institute of Standards and Technology (NIST). The temperature readings of the factory working standards have been calibrated at an ISO/IEC 17025 accredited calibration laboratory (FINAS), Vaisala Measurement Standards Laboratory (MSL) by using MSL working standards traceable to NIST. The relative humidity readings of the factory working standards have been calibrated at the Vaisala factory by using a 373 LHX dewpoint meter.

Reference humidity %RH	Reference temperature °C	Observed humidity %RH	Observed probe temperature °C	Additional probe temperature °C	Humidity difference %RH	Permissible difference %RH
+ 0.1	+ 21.84	0.0	+ 21.87	-	- 0.1	±1.0
+ 12.8	+ 21.86	+ 13.1	+ 21.88	-	+ 0.3	±1.0
+ 33.7	+ 21.86	+ 34.0	+ 21.87	-	+ 0.3	±1.0
+ 54.9	+ 21.86	+ 55.2	+ 21.87	-	+ 0.3	±1.0
+ 75.9	+ 21.86	+ 76.0	+ 21.87	-	+ 0.1	±1.0
+ 95.5	+ 21.87	+ 96.4	+ 21.87	-	+ 0.9	±1.7

Reference temperature °C	Observed probe temperature °C	Temperature difference °C	Additional probe temperature °C	Temperature difference °C	Permissible difference °C
+ 21.86	+ 21.87	+ 0.01	-	-	± 0.10

Equipment used in calibration

Type	Serial number	Calibration date	Certificate number
MSW 373 LHX	08-1204	2012-09-13	M-121050
PTU303 / T	H0730001	2012-02-26	K008-V00378
HMT337 / T	E4420206	2012-04-18	K008-V00701
PTU303 / RH	H0730001	2012-11-22	H45-12471001
HMT337 / RH	E4420206	2012-11-22	H45-12471002

Uncertainties | 95 % confidence level, k=2
Humidity ± 0.6%RH @ 0...40%RH, ± 1.0%RH @ 40...97%RH
Temperature ± 0.10 °C
Ambient conditions / Humidity 46 ± 5%RH, Temperature + 23 ± 1 °C, Pressure 1014 ± 1 hPa.

COPY

Technician _____

监测数据的回顾Data Review

- 数据回顾确认
 - 数据回顾SOP
 - 批准的SOP?
 - SOP应该包含:
 - 数据回顾的责任，谁负责什么？
 - 清晰定义可接受的数据？
 - 如果数据不可接受，采取什么样的措施和行动？
 - 和其他SOP一样，要针对连续监测系统的特点和具体内容



数据保护: 数据安全SOPs

- 确认Verifications
 - 现场进入安全 SOP, 授权的人才可以进入现场
 - 密码管理SOP
 - 定期用户账号回顾SOP, 离职的人不能再有账户和密码
 - 审计追踪回顾SOP, 检查数据是否被修改
- 确认 IT SOP
 - 变更管理SOP
 - 数据备份SOP
 - 灾难恢复SOP
- 所有 SOP应该:
 - 被批准
 - 包括连续监测系统在内吗? 可能是所有系统的SOP, 也可能是只对连续监测系统的



数据安全保护：软件功能

- 软件功能确认 Software Function Verifications
 - 审计追踪 Audit Trail
 - 记录所有数据的变更 Records all changes to data.
 - 安全的报告形式 Secure Reporting Format
 - 确保提供报告是不能编辑的的形式 Provides data in format that cannot be edited.
 - 系统登录控制 Access Control Features
 - 独立的经确认的用户 (username).
 - 全面的登录控制 (password).



连续监测系统中的数据完整性

Data Integrity in a Monitoring System

- 系统验证可以用来保证数据完整性的
 - 用ISPE GAMP方式: 定义 Specify, 实施Implement, 确认Verify.
 - 用户需求规格书URS
 - 定义数据完整性的要求Defines Data Integrity requirements.
 - 功能规格书FS
 - 定义数据完整性的解决方案Defines Data Integrity solutions to meet requirements.
 - 验证规约Validation Protocol
 - 确认数据完整性得到实施.

- 相关的验证文件，从容应对监管部门的审查

维萨拉Viewlinc连续监测系统客户

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
- 上海罗氏制药
- 上海复旦张江生物
- 大连辉瑞
- 浙江海正
- 药明康德
- 重庆药友
- 阿斯利康
- 默克
- 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
- 无锡华瑞制药
- 苏州礼来
- 苏州百特
- 徐州万邦生化
- 东莞东阳光
- 香港澳美制药

康宝莱全球的保健品仓库的温湿度连续监测



- 全球共69个仓库，分布于15个国家
- 包括苏州2个，长沙1个

- 一套Vaisala Viewlinc 系统

- 都经过计算机系统验证，全球统一的项目经理，当地的技术服务支持



联盟医疗德国 Alliance Healthcare

- 在德国境内的26个药品，保健品，卫生品仓库
- 温度，温湿度连续监测系统
- 400 多个 WIFI记录仪
- 全系统的验证
- 年度支持计划
- 年度校准计划

Alliance Healthcare
Bringing healthcare closer



Employs

1600

Professionals
worldwide



EMEA
66%

Americas
26%

APAC
8%

Has over

32 offices in **15** countries



41%
of Vaisala
people work
outside Finland



Serves
customers
in over

150
countries
annually

2015 net sales

318.5 million
euros

Americas
41%

EMEA
33%

APAC
26%

2015 R&D
investments
over

11%
of net
sales

Over
20%
of employees
work in R&D
activities

Founded
in **1936**
the company
celebrates

80th
anniversary in 2016



几十年的覆盖全球的业务 Decades of Global Business

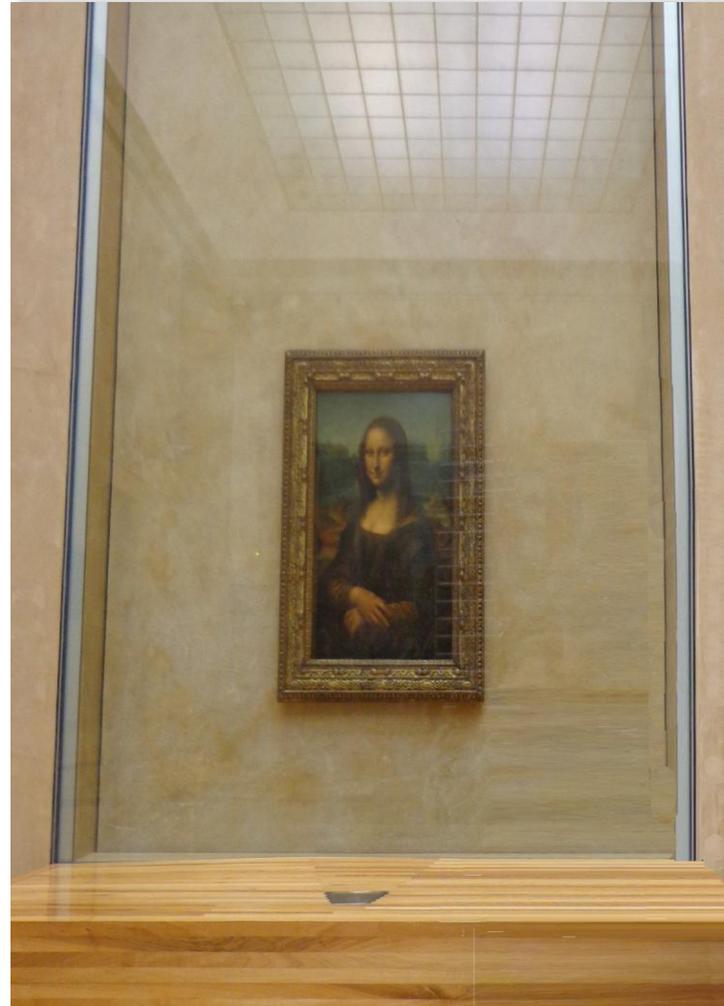


NASA的火星探测器采用维萨拉的温湿度和气压传感器，最新的是2016欧洲宇航局ESA的ExoMars任务



卢浮宫的《蒙娜丽莎的微笑》由维萨拉的湿度变送器监控湿度

保持
50%RH
21°C



维萨拉
HMT3303

一个在蒙娜丽莎的右手附近
另一个在她的右眼附近
One is near Mona Lisa's right hand and the other near her right eye

维萨拉(北京)测量技术有限公司

中文官网: cn.vaisala.com

服务专线: 400 810 0126 售前

400 810 0125 售后

如果您想更多地了解有关维萨拉公司的动态、新闻、产品信息, 请您关注维萨拉的官方微信, 期待与您进一步的交流!

