

可验证的自动环境监测

联系人: Roland Elsässer • 产品应用经理 - Testo SE & Co. KG

通信地址: Roland Elsässer, Testo SE & Co. KG, Testo-Strasse 1, D-79853 Lenzkirch

电子邮箱: relsaesser@testo.de

摘要

药品和医疗技术产品直接影响患者和用户的健康和安全。其疗效、一致性和纯度是这些产品最重要的质量属性。为了确保必需的质量,在生产和存储过程,环境温度(°C)和相对湿度(%RH)等参数的监测是尤为关键。同时,在行业规范和标准中,对于这一点也有详细技术要求。尽管如此,这些参数经常通过人工或半自动的方式加以记录和存档,而这些方法存在着不足之处或者容易出错。基于此点,所有标准都支持使用自动监测系统,用以自动记录、分析和连续存档测量数据,特别是针对关键-敏感的环境和过程。该系统还具有多样的报警功能,以便在出现超限值的情况下,做出快速响应。可验证的环境,同样包含基于计算机化系统的特殊要求,确保所记录的数据与人工记录和签名的数据具有同等级别的可靠性和完整性。例如,包括详细的权限概念以及对应的电子签名。为满足非常广泛的测量任务要求,自动化系统必须对兼容系统的可靠性和灵活性问题。

关键词

- 温度监测
- 环境监测
- 监测
- 测量数据
- 数据记录仪
- CFR

作者

2001年,Roland Elsässer从德国富特旺根技术大学的产品工程专业毕业[工学硕士(FH)],课题是产品设计-主攻营销和销售。随后他在机械工程部门工作多年,曾担任销售工程师和项目经理,包括被临时调任到巴西工作了两年。2009年,加入Testo AG,最初负责食品和制药部门的区域销售,随后担任食品和制药产品应用经理。



Roland Elsässer

环境监测的目标

药品和医疗技术产品会被人和动物服用或直接接触，这意味着它们会直接影响患者和用户的健康与安全。

因此，功效、一致性和纯度是这些产品最重要的质量属性。所涉及的原材料和药品药物，同时也包括最终产品，对于错误的环境条件非常敏感，比如温度和湿度。不正确的条件可能意味着药物的稳定性和疗效，将受到严重的影响。

这主要是由于许多药品中都含有蛋白质，它们对于环境变化的影响非常敏感，特别是温度的波动。然而，不仅是药物本身或者其成分存储在允许的温度范围之外时会面临风险，其存储容器或包装也会受到影响。零度以下的温度或重大的温度波动可能会导致安瓿瓶和玻璃容器中产生极细微的裂纹，或者导致成分析出，这可能会导致交叉污染，甚至是丧失无菌特性。

当存储条件过于潮湿时，也会对药品质量产生负面影响，使得它们无法进一步使用：比如包装潮湿或标签模糊难以辨识，以及在包装箱上或包装箱内出现霉变。

因此，对相关区域的环境参数进行持续监测和记录不可或缺，并且它们也受到广泛法规和法律要求的管控。这包括比如说世卫组织（WHO）关于药品良好存储规范（GSP），德国关于医药产品和活性药物成分（AMWHV）生产要求的条例，欧盟药品良好生产规范（GMP）指南，以及美国21 CFR Part 211 中关于现行药品生产管理规范（cGMP）的要求。

这意味着环境监测是贯穿整个产品研发到分销的全过程：从研发实验室开始，通过生产（见图1）和储存，直到最终的药品运输。

洁净室环境在这方面也非常敏感。这里，除了已经提到的温度和相对湿度参数以外，质量保证同时还涉及对微压差、空气流速和环境颗粒物数量进行持续的监测和记录。

避免经济损失，是对合适环境条件进行持续监测的另一个非常重要的原因，尽管这是从属于质量属性的。错误条件所导致的生产中断，或者受到负面影响的操作程序可能会导致高昂的成本，这种影响或者是直接，或者是进一步的对下游影响。通过监测无法排除所有风险，但是可以将这些风险降低到一个可控的和安全的水平。



图1：制药环境（所有图片均由德图公司提供）

当前的测量技术

测量关键环境参数有很多不同的方法。可以使用机械、模拟或数字的方式来记录测量值。该过程可以人工进行，或者以半自动或全自动化的。每种情况下所使用的技术在很大程度上取决于所属的领域以及现行的有效法规。

在某些情况下，法律规定必须采用电子测量方法，例如从一开始就不允许使用机械毛发湿度计或模拟液体温度计。

使用电子测量仪器有以下几个合理的理由：模拟测量仪器可能会有很高的潜在误差，因为测量数据需要从一个模拟显示上读取，它没有电子仪器所具有的高分辨率，另外还会出现员工是否可以准确地从显示屏中读取数据的问题，从而造成测量值超出可接受的误差范围。这种类型的测量方法当然不能用于测量精度达0.1度 这样非常关键的过程和应用领域 - 特别是由于记录是人工进行，这也带来了误差和篡改的巨大可能性。

采用半自动方法，比如手持式电子测量仪器或数据记录仪，测量是以数字方式自动进行。然而，仍然需要通过人工来分析数据的步骤。例如，使用数据记录仪时，员工必须在每台测量仪器上读取数值，并将它们转移到数据库，取决于测量点的数量，这将涉及非常高的人员成本。公司应当更好地利用这些受到束缚的人力资源，将训练有素的员工用于更加适当的任务。

当我们回顾上述的所有测量方法时，其反应结果都是相同的：所读取的数值实际上仅仅显示了是否所有参数都符合上一个周期的限值。然而，如果（比方说）已经超出了温度限值，仍然需要检查该种温度超限对于产品或过程有什么影响。我们无法主动干预和及时对不正确的参数做出反应。只有自动化系统才能做到这一点。

自动环境监测

自动化环境监测的测量系统可以提供哪些优势？答案已经包含在了问题当中：实时监控。

截至目前所描述的所有选项都可以测量和记录测量数据，但是不能对测量数据进行实时监控。除了记录和存档测量数据外，监测还涉及针对可能会对内部产品和流程造成危险的情形提供报警。这意味着现代化的监测系统可以提供非常广泛的报警选项，从简单地在超出限值时提供一个报警，到对多个报警收件人进行同步逐级报警，以确保将报警通知传递给所需的收件人，甚至是根据每天的指定时间。报警通知本身可以通过声音或视觉信号提供，也可以通过短信服务（SMS）或电子邮件提供。此外，这些系统不仅可以监测已经设置的测量点，而且还可以对作为过程中组件的自身状态进行监测。这意味着它们可以自动监测自己系统中的问题，包括比方说连接问题、低电量状态或者不当的移动电话网络。所有危害系统可靠运行的状况都可加以检测、报告并立即纠正。

除此之外，自动系统还可以提供哪些其他优势？除了提供报警，这种现代化系统还有两个非常重要的优点，即它们可以使整个测量过程更加可靠，并且可以节省资源。这涉及到自动传输和归档测量值。在这方面，可通过无线和有线连接将测量数值从测量点传输到数据库。许多系统结合了这两种可能性，意味着该技术具有高度的灵活性和及时的可用性。该过程涉及自动传输和分析测量值，防止由于人为因素在人工读取和导出数据时可能产生的所有错误。此外，它几乎排除了对数据进行任何篡改的可能性。通过单独设置自动归档和报告来保证这一点。这意味着报告将从原始数据生成，甚至是直接发送，无需用户进行任何操作。

可验证的系统

验证的需要随处可见：当需要提供文档证据，用以证明某个过程或系统能够以可重现的方式满足规定的要求时，就需要进行验证。尤其是对于制药领域，这意味着：监测系统要在工作环境中，并且包含所有可能的系统影响要素的情况下进行测试，并且在过程中必须符合所有法规和法律的规定。这里需要特别提到的是21 CFR Part 11和GxP法规。在这方面，GAMP 5（优良自动化制造规范）是公认的指导原则，用于在GxP关键环境内，基于计算机化系统的验证。它描述了验证过程，但是不具有约束力。自动测量系统必然涉及计算机化系统，这意味着必须依照特定规范进行验证。因此，一个基于计算机的系统不仅包括系统本身，而且还包括系统使用的环境。除了硬件和软件以外，人员及其操作流程和设备，以及相邻的系统，都构成了验证的一部分（参见图2）。

这里特别需要提到来自美国FDA的21 CFR Part 11。它规定了如何处理以电子形式存储的数据集以及与此相关的必要安全措施。包含将电子记录与手写签名的记录在数据完整性和可信度方面具有同等效力。因此，以基于计算机的系统取代人工活动不允许对质量和控制造成损害。

所有数据集的创建、修改、维护、存档和传输环节，都可能成为GxP的检查对象，都受该规范的管辖。

供应商对所使用的系统必需预先配置了必要需求，以便能够达到这种高水平的可靠性。这涉及到确保通过详细的用户管理，对员工及其授权可以单独进行配置，从而保证单独系统内容仅供授权员工使用。此外，可控性是至关重要：必须能够记录系统中的每个操作，比如说登录/退出，设定限值，或者确认报警，并将分配到每个用户。为了实现这一点，系统应配备所谓的审计追踪以及电子签名。通过这些机制，可以将每个操作都明确地分配到每个用户。



图2：基于GAMP 5的计算机系统

整合灵活性和可靠性

在受监管的领域，有理由提出这样的问题，那就是高可靠性要求是否允许使用单独针对每个客户要求定制的系统。要回答这个问题，需要对条件、灵活性和可靠性加以仔细考虑。它们会涉及哪些问题？它们是否可以相互结合？

监测系统在什么情况下才是灵活的？首先，它必须具备技术能力，能记录每个独立的测量点。因此，它必须具备相应功能：

可以应对长距离和建筑结构的挑战。其次，多样的传感器选择优势，满足用户实现难度较大的测量点的测量，以及满足所需的精度要求。如果系统已经安装，它必须能够随着用户的任务一同成长，以及适应用户在每种单独情况下的当前条件的需求，并根据这些条件进行系统扩展。

在灵活性方面必须考虑使用者条件。系统应当可以直观操作，以便各种不同用户都能可靠地加以处理。有一句格言在这里非常适用，那就是：应当让员工的工作更加轻松，而不是更加困难。

与灵活性相反，以下三个关键词：可用性、完整性和数据安全是可靠性的核心。可用性意味着确保连续和可信赖的测量数据记录，以及可靠的处理流程。系统必须随时完全可用，并且在出现过程偏差时可靠地发出报警。如果系统功能受到危害或出现失效，系统也应当可以检测并独立触发报警。完整性这一术语意味着记录、传输和存档的测量值在内容上保持完整和正确。因为用户自己几乎没有机会察觉测量值是否正确。

最后，还应当提到数据保护（见图3）。必须实施某种机制，以防止第三方查看或修改数据。



图3：产品可靠性和数据安全性

困难的实施过程

如上所述，必须在系统中实施大量的功能和他方法，以便满足所有要求。但是，如何让系统既提供可靠性，又兼具灵活性呢？

关于灵活性，它完全是一个系统设计问题：首先，在公司网络内的几乎每个可以想到的测量点，都可以通过结合无线和有线（例如以太网）组件到达。然后可以针对实际测量任务（比如室内环境监测，冰箱监测等），通过广泛的探头对系统进行精确调节。此外，通过直观的用户界面，让任何操作员都可以使用系统。

要实现可靠性，需要硬件和软件都具备许多功能以确保稳定运行。就硬件而言，应该提及的是，由于电池和可充电电池的发展，当出现供电中断时，有多种数据存储和持续运行的方法，保证数据的连续记录。说到软件，必须在出现超出限值和系统问题时具有高水平的可靠性。通过集成的无线和网络传输协议，用户可以实现有价值的保护，这里特别是指数据篡改。最后，通过一个独特的报告系统，可以自动将测量值传输到报告中并发送出去，确保在实际系统之外永久性地存储数据。

上述所有关于灵活性和可靠性的功能和系统内容都可加以结合。此外，需要这些灵活性和可靠性，以便为用户提供一个按照其需要量身定制，并且他们可以完全信赖的系统。



信赖认证

质量保证不容许有任何死角，为了帮助您更好的遵循GMP和GSP等的规范。德图为您提供测量仪器的校准和系统的验证服务。无论是在德图的实验室还是在客户的作业现场，我们都可以为您的在线设备或便携式仪表提供有保障的标定和校准服务。

德图中国总部

德图仪器国际贸易(上海)有限公司

全国热线: 400 882 7833

www.testo.com.cn

地址: 上海市松江区莘砖公路258号新兴产业园34幢15层

邮编: 201612

传真: 021-6482 9968

电邮: info@testo.com.cn



- 延长保修
- 维护保养协议
- 样机出借