

GMP 仓库温湿度分布研究

/ 生命科学行业仓储设施的验证指导



VAISALA



美国、加拿大、欧盟、日本、澳大利亚及中国的药品生产质量管理规范 (GMP) 监管机构均已加强了对于仓储和运输环节的关注。推动这一趋势的原因在于加强了对产品质量与病人安全风险级别的重视，监管理念开始由“质量源于检测”向“质量源于设计”转变。其他驱动因素还包括生产全球化对储藏设施的更高要求，温度敏感性生物药品产量的增加，以及技术的更新。

这些国家的监管机构要求对存放环境敏感性生命科学产品的仓库的温度与相对湿度状况进行“分布研究”。本指导就如何对仓库进行分布研究以满足国际公认的GMP法规做出说明，其中许多内容已经出版过，或最近做过修改。(更多详细的GMP引用内

容请参见本文末尾的法规与指导。) 本指导源于维萨拉在北美与欧洲获得的丰富客户经验，专供涉及GMP合规环境温度与湿度敏感性产品的贮藏与运输机构之用。实际上，维萨拉的环境与工业测量和监测产品已经在超过140个国家得到广泛应用。

步骤 – 良好仓库温湿度分步研究实践

为实现仓库或其他受监管贮藏空间的成功分布研究，维萨拉推荐九个关键性步骤：

1. 创建验证计划
2. 鉴别风险区域
3. 制定方案
4. 确定传感器分布
5. 选择适当的技术
6. 配置设备
7. 进行试验和审核数据
8. 采取修正措施
9. 文件和分布研究时间表

这九个步骤将有助于分布研究计划的成功设计与执行。这些说明将会让您把最为重要的验证元素纳入考量，尤其将会了解到哪些位置的温湿度对产品质量构成风险。遵循这些步骤将有利于向监管机构的检察员证明您公司的GMP合规性。

步骤1：创建验证计划

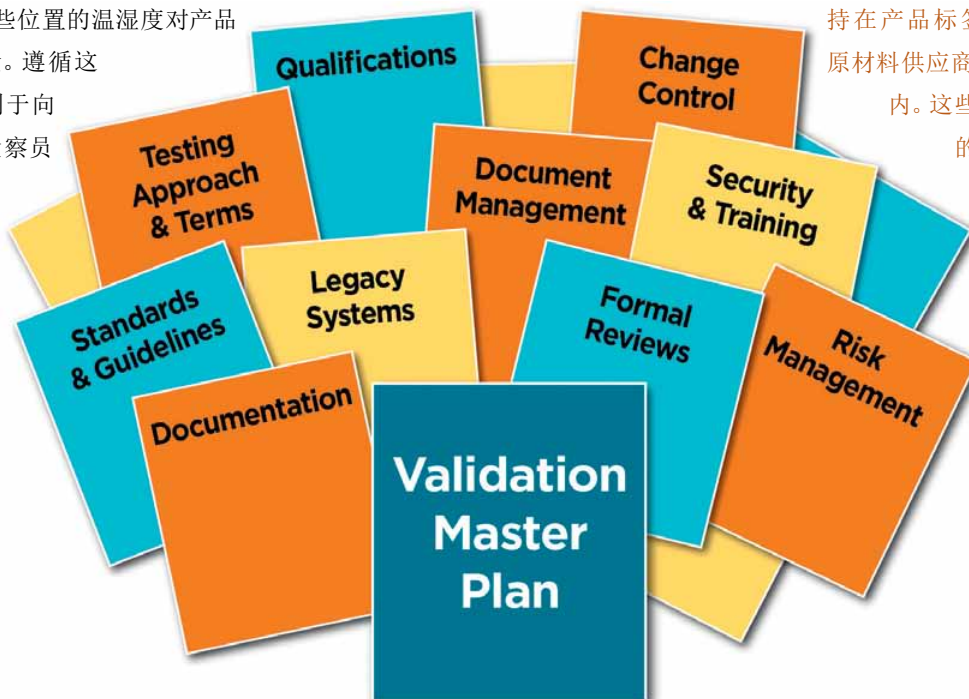
验证计划或称验证主计划(VMP)，该文件用于确立关于设施、设备及人员等各个方面资质的公司承诺与决策，以维持GMP合规的环境。验证计划应采用基于风险的方法，给出基于科学的原理解释和可验证的测量。该计划应关注环境敏感性产品和材料将贮藏于何处，环境控制能否满足既定的贮藏需要。

这也是监管机构评估公司的目标和方法基本原理的起始点。

验证主计划应-

- S确定验证目标。
- 确定质量、计量、及其他工作组在这一过程中的角色与责任。
- 确定包含工艺、设备及空间在内的验证活动。
- 制定文档及规程，其中包括假定温度或湿度发生偏差时公司如何响应。
- 明确验证时间表。
- 确立管理审批流程，尤其是针对诸如温度偏差超限之类的不良事件。
- 确认变更控制的方案，以明确在出现诸如设备维护、新基建、货架重新布置时需要重新验证。

监管提示：GMPs 要求将温湿度保持在产品标签上的推荐范围或原材料供应商提供的贮藏范围之内。这些推荐范围源于公认的化学属性和稳定性试验。



步骤2: 鉴别风险区域

为了对仓库或其他贮藏空间进行分布研究,您首先必须确定哪些区域由于温湿度不可接受的变动会让产品质量处于危险状态。许多因素会影响到空间的控制或可变性。(由于相对湿度与温度相关,温度的变动也会影响到湿度。)对每个因素均加以考虑将有助于风险的精确定位:

- 空间的容积。大型仓库与小型贮藏区相比具有不同的控制负担,对暖通空调(HVAC)系统具有更高的需求,在不同位置可能会出现更大的温湿度变动。
- 达到空气充分流通所需的扩散器或风机容量。
- 温度较低的地板与温度较高的天花板附近空气间的温度梯度。
- 诸如空间加热器、空调及风机等会造成暖袋或冷袋的独立能量源。
- 阻碍气流的货架、搁板和托盘的布局。

- 暖通空调(HVAC)控制传感器的位置。例如,自动调温器放置在热源或冷源附近可能会导致空间温度波动过大。
- 诸如天花板及外墙、窗户、以及装载台等靠近热源或冷源的位置。
- 频繁搬运产品或设备的区域。
- 季节性温度变化或异常天气事件。

监管提示: 您以具有良好科学性和一定合理性的风险鉴别方法作为基础,就能够实现GMP合规。验证主计划所考量的问题越多,您的合规性基本解释就可能越好。

步骤3: 制定方案

在确认风险区域之后,您将制定用于分布试验的方案,方案对以下方面做出说明,并给出每项决策的理由。

- 待生成数据的类型 - 例如温度、相对湿度、以及测量时间间隔。五分钟的时间间隔能够为趋势评估和仓

库设定值的修正提供更多数据(参见步骤8)。一旦您认为温度和湿度处于相对稳定状态,那么对最终分布研究来说15分钟的时间间隔就足够了。

- 所用传感器的数量(参见步骤4:确定传感器分布)。
- 传感器安装位置图。
- 研究的持续时间。您的基本解释和方案会支持一系列的试验,每个试验在正常作业状态下持续两天,周末不中断。比较特别、经受得住考验的方案可能会规定单次试验持续时间超过两周,以便将诸如仓库装卸门开启等各种活动加以考虑。
- 数据记录仪的校准需要(参考制造商说明)。
- 跨时间、跨空间的可接受变动范围,该项与所贮藏的产品有关。
- 可接受的温度或相对湿度漂移量。
- 报告的要求。

监管提示: 方案一旦制定就要持续遵守。如果方案发生变动,应将原因记录存档。

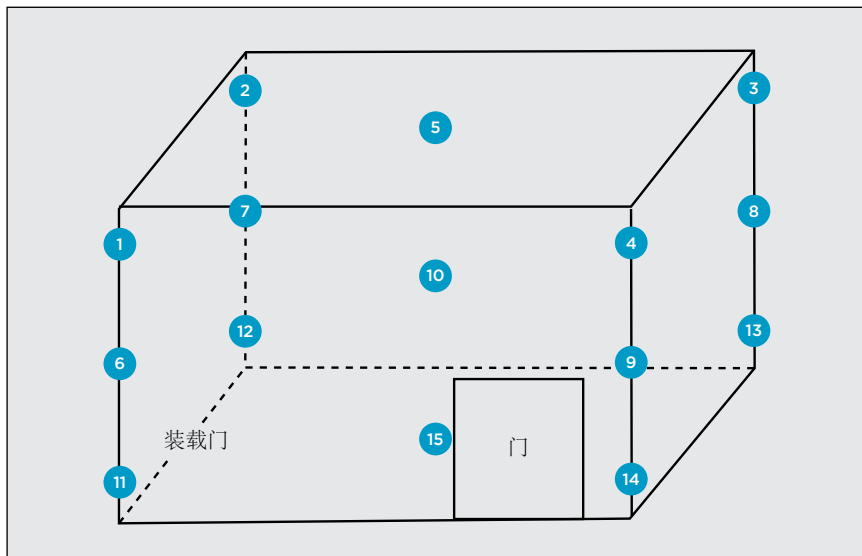


图1. 对于小空间的三维分布试验,15个传感器平均分布是常见的一种模式。

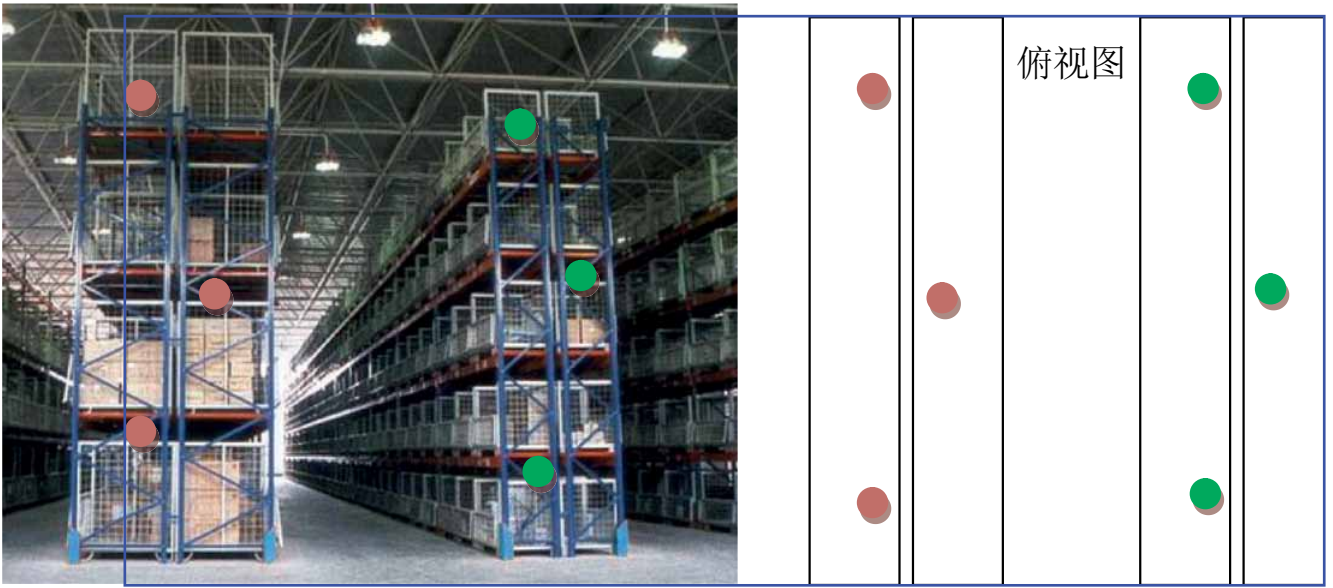


图2. 传感器放置在货架中部可体现产品的实际温度。在本例中，九个传感器安装在仓库内的每个双排货架上，测量30米x30米x15米的空间。

步骤4：确定传感器分布

对一个特定空间的分布研究需要多少只传感器？将这些传感器布置在何处？这个问题没有可套用的公式或合适的答案。传感器的分布必须能够充分测评温度的均匀性。良好实践要求用足够数量的传感器数来了解环境，特别是对于风险最大的问题区域。

您需要将传感器在空间全部三个维度上均匀布置 - 从顶部到底部，从左侧到右侧，从前方到后方。在您怀疑可能温度较低或温度较高的区域，以及靠近控制传感器和监测传感器的区域要增添额外的传感器。温度与相对湿度传感器的安置是在步骤2的初期需要考量并评估风险时要做的事情。

步入式试验箱或小型仓库通常在三个维度需要使用15只传感器进行分布研究。

方案应当规定传感器之间距离的限定范围，例如间距不得超过6米。

在大型仓库的分布研究中，设定的传感器间距可能长达60米之远，在受装载台气流、外墙冷热源、窗户阳光辐照、人工光源热量、人员往来或暖通空调系统产生的空气流动、隔热较差区域的温度极值、空间加热器和空调器的局部效应、以及常规仓库活动引起的气流等影响的薄弱地带需要增添额外的传感器。预计气流和温度梯度可能会因为货架空载或堆满产品的不同而有所变化。较高的货架会产生较宽的温度梯度，需要从顶部到底部使用更多的传感器。

您可在方便配置的开阔区域（例如货架或通道的外侧）安装传感器。但配置方便性不可优先于操作有效性。传感器测量的必须是产品或材料所曝露下的环境条件。

如果您所拥有的传感器无法通过一次试验完成对整个仓库的分布研究，那么可能需要选择每次只对一段进行分布试验。逐段分布试验花费的时间更长，并且您可能需要延长每段的分布试验时间以便对空间零散化引起的不确定性加以补偿。将采用分段分布试验所节省的设备成本与完成计划所需增加的额外时间做对比权衡，做出决策。

如果相对湿度的高低也会对产品或材料质量造成不良影响，那么您应对相对湿度与对温度一样进行分布试验。判断相对湿度传感器数量和位置有两种方法。



第一种方法是在整个仓库范围内分布相对较少的湿度传感器（数量可以少到每六个温度传感器对应一个湿度传感器），依靠温度均匀性来确定湿度同样保持在限定范围内。该方法依赖于不同季节的温度分布试验结果一致的历史信息。有了这些历史信息，熟知湿度测量科学的专家就能够有效地找出充分理由向审计员或检查员说明并不需要在所有数据点测量湿度。如果您决定采纳这一策略，削减湿度传感器的数量，那么非常重要的一点是要将所用的少量传感器放置在介乎暖通空调风机或扩散器之间空气流通较差的区域以及温度变化较大的区域。

这一策略并非没有风险。

与温度传感器相比，相对湿度传感器更易于在经过一段时间之后精度下降，或者说发生“漂移”。引起漂移的原因可能是设计问题、校准问题、或是水蒸气饱和或化学蒸汽污染。重新校准时只要读数出现一次问题，就会联想到您做出的节省湿度传感器决策。如果一个传感器故障或超出规范要求，这只传感器所占您的全部湿度测量的比率就会很高，因此开始就使用较少的湿度传感器将会造成不合规的风险。通过温度均匀性推导湿度的合规性要求公司雇员具备这方面的专业知识以满足检查员的合规要求。理想情况下，您的公司应当减少在检查中所需接触的人数，从而简化流程，减少陈述错误的几率。

如果您对相对湿度颇为在意，那么更可靠的分布研究策略是在所有位置均使用数据记录仪追踪温度和湿度，记录两个测量数据。此时选用可保持确切精度的高品质记录仪就显得非常重要。

使用温度与相对湿度一体式传感器进行分布研究在从温度推导湿度过程中具有多种优势。在所有传感器位置对温湿度均做分布试验可以获得整个贮藏空间的量化分布情况，无需详细解释就能够轻易获得检查员和审计员的认同。而如果您直接测量相对湿度，那么就更容易确定相对湿度的偏移（例如，由于喷洒灭火器启动或其他意外水分引发）并给出解释。

监管提示：认识环境的可变性是在GMP贮藏空间获得分布试验成功以及管理风险的关键。

步骤5：选择适当的技术

选用专为分布研究而设计的设备。传感器应当是现代电子数据记录仪不可或缺的一部分。数据记录仪在验证试验的全过程对数据进行测量、存储和记录。随同数据记录仪使用的软件用来配置设备，下载数据。软件应当能够生成满足美国联邦规程法规(CFR)第11部分以及欧盟委员会附件11，以及其他包含在欧盟GMP第4章之内的所有要求的表格和图形报告（详细内容请参见法规与指导部分）。

在选择数据记录仪时，查看以下特性：

- 最小误差来源 - 即测量不确定性低。
- 小幅温度变化敏感性。响应速度越快，数据点与测量时间越贴近。
- 长期稳定性，尤其是相对湿度传感器，其比温度传感器更易于发生漂移。质量较差的设备可能在每次使用前均须进行校准。稳定性好、质量优的数据记录仪可在12个月或更长校准时间间隔内保持精度，这样即节约了时间，又因为消除了每次使用前校准的需求而获得更好的测量结果。

- 在使用范围内的高精度。例如，维萨拉记录仪在工作范围-90至85°C (-130至185°F)内精度可达0.10°C (0.18°F)，相对湿度精度可达百分之一。
- 在量程内的校准的可溯源性 - 即依据国际认可标准（例如，美国国家标准技术研究院 (NIST)）进行不断链的校准。记录仪的校准证书应当将上述所有数据记录存档。
- 清晰、丰富、且可调阅查看的校准记录。

监管提示：GMP要求提供校准、检验、以及检查自动、机械和电子设备的书面规程(21 CFR 111.25)。诸如 ISO/IEC 17025:2005 检测与校准实验室能力的一般性要求等国际标准被公认为校准最佳实践的参考。

步骤6: 配置设备

在您确定了可能的风险区域并确定传感器分布之后，就可以开始配置设备，进行贮藏空间的分布试验了。本次初始试验旨在判定哪些位置存在风险（即可能发生变动）条件，以及哪些位置温度与湿度均匀，适合产品贮藏。

请根据以下清单逐项进行，确保每一步骤均完成并记录存档：

- 设备已经经过校准 - 校准人、校准时间、下次校准日期，并且校准可确定记录仪处于所声明的不确定性限值范围之内。
- 设备已经经过验证。安装确认和运行确认(IQ/OQ)一般由设备供应商提供。
- 已经确保程序操作的安全并获得授权。配置设备及使用软件人员的访问特权或许可限制。
- 使用软件查阅并记录硬件与固件的型号、版本、和序列号。软件可识别设备的唯一性。

- 接受试验的仓库区域已经得到精确说明。
- 数据记录仪位置经过精确说明。位置图可有助于确保后续试验传感器安放位置的一致性。
- 常规采样时间间隔已经确定。采样时间间隔通常在五分钟到十五分钟之间。
- 试验持续时间已经确定。所有数据记录仪均设定为同时启动和关闭。
- 数据记录仪与可追溯的审计追踪文件的关联。这是体现文档可信度的重要因素。
- 数据记录仪已经在确定的位置安放。

监管提示：GMP要求使用已校准的设备并记录以表明能维持可接受的标准。如果您使用电子表格采集数据，这些记录必须满足21 CFR Part 11， EC附录11以及欧盟GMP第4章规定的电子记录的规范要求。（详细内容请参见法规与指导。）



步骤7: 进行试验和审核数据

您需要确定将要用于评估试验的报告信息。当试验完成时，软件将读取来自于数据记录仪的安全文件、显示所记录的数据、完成计算过程、并将选定用作分布试验报告的结论以图形方式输出。试验文档通常显示如下信息：

- 标记有时间和日期的原始数据。
- 诸如最小、最大和平均温度之类的计算值。

- 试验期间所有传感器的图表。
- 仪器配置信息。
- 校准信息。
- 试验的日期与时间。
- 为审核与批准签字预留的空间。

每个传感器的重叠覆盖可编制成为单一图形，获得对任意温度与相对湿度极值的快速查阅。可接受的最小值和最大值等预设线可作为辅助分析之用。

被测数据成为安全记录的一部分。该记录可协助确定高风险位置，尤其是零星出现问题的地点。例如，温度曲线锐增可能与装载门开启时间有关。此类变动显示出日常作业活动带来的风险，或可表明有必要设定缓冲区域。

监管提示: 21 CFR Part 11与EC附录11要求计算机记录数据应当可用、可读、可靠、安全。易于得出结论的摘要图形，比不易阅读且可能引发问题的报告效果更好。

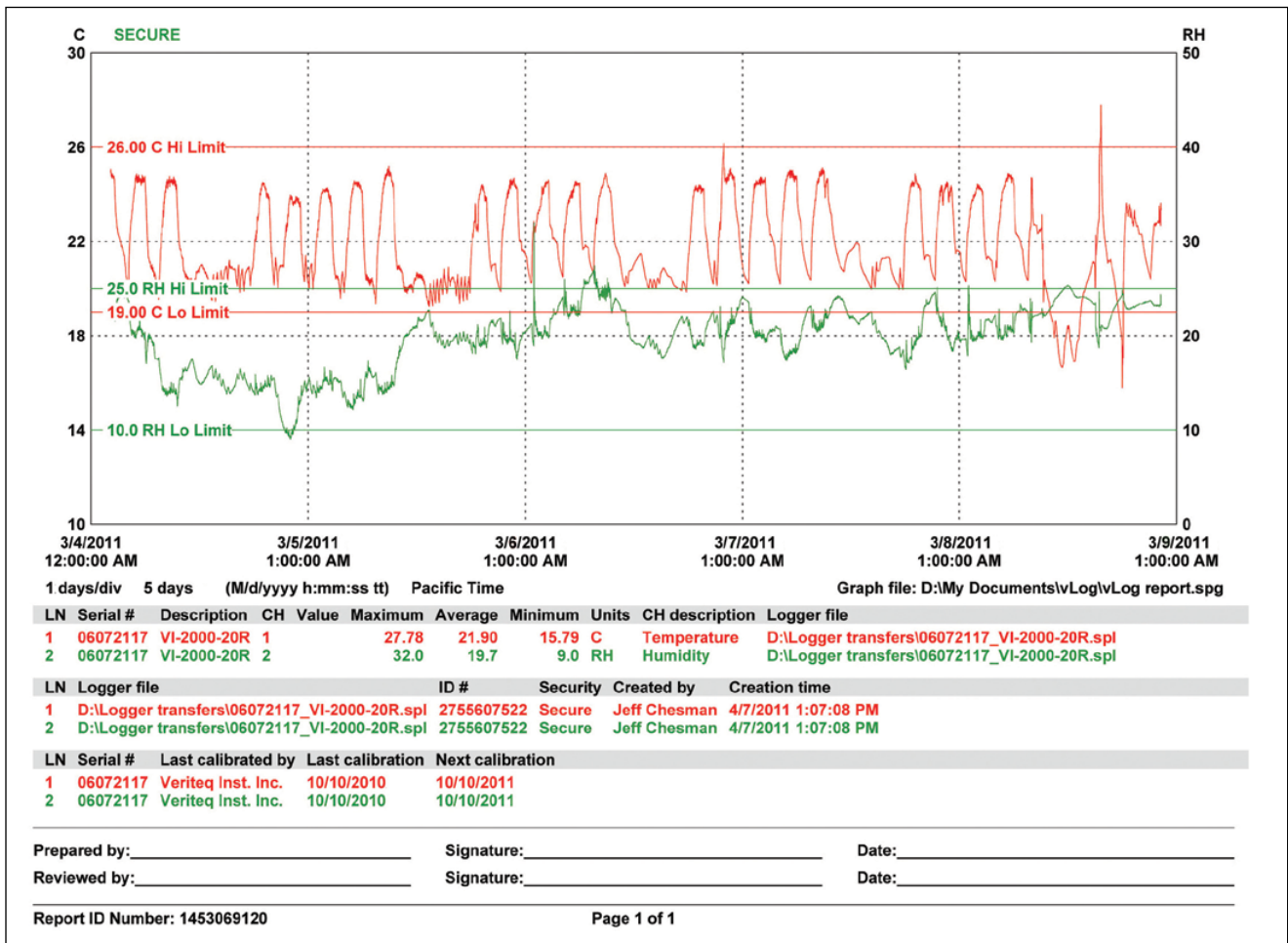


图3 分布试验报告可以显示上限和下限值，便于快速查看可接受的标准。

步骤8: 采取修正措施

使用初始试验的结果确定产品在哪些位置易于暴露在不可接受的温度或相对湿度极值条件下。随后可调整贮藏货架或暖通空调系统等,修正该类变动。或者简单确定哪些位置不能贮藏产品。例如,许多仓库都存在由于暖通空调控制不佳而不适宜储藏原材料或成品的夹层位置。在验证计划中对这些非贮藏地点和修改作出命名和说明。根据初始分布试验的结论对您的验证方案加以修正。

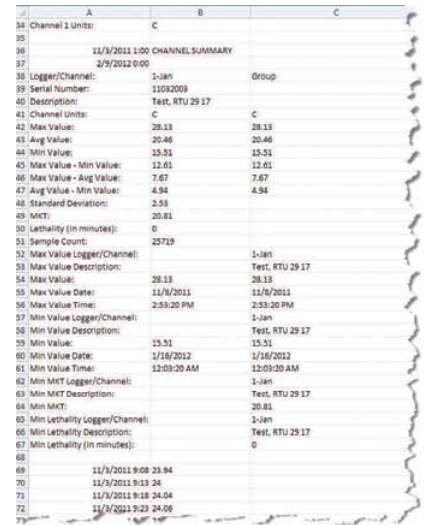
监管提示: 针对新调试仓库的修正内容无需写入检查记录中。但是,一旦您的公司批准了验证主计划,那么该计划必须将所有后续变动记录存档。

步骤9: 文件和试验时间表

在完成仓库环境可变性调整之后,就可将分布试验记录存档,以待审批。

分布试验应当持续多长时间呢?这只与您的初始分布试验有关,没有硬性规定。您的基本解释和方案即可支持一个长时间试验,或者也可支持一系列较短时间的试验。不管哪种方式,重要的是要测量一系列不同仓库作业活动过程中的环境,包括装货、搬运产品、以及作业活动不多的周末时间等等。

一个空间应当多久做一次分布试验?某些方案要求每三个月做一次,而另一些方案甚至确定一年或者更长时间做一次都没有问题。完成分布试验项目后,验证计划应当预见许多可能改变储藏温度的变动。仓库建设、重大暖通空调系统变动、以及仓库环境的类似修改均需要进行额外的分布试验。季节性变动和极端天气可能需要仓库分布试验的频率更高,或者需要为更“合时宜”的温度重新制定试验时间表。例如,验证计划可能要求在七月进行试验,其时温度通常最热。但如果七月出现不合季节的凉爽天气,或许可以考虑将分布试验推迟至八月天气重新转热时进行。验证计



	A	B	C
34	Channel 1 Units:	C	
35			
36	11/3/2011 1:00 CHANNEL SUMMARY		
37	2/9/2012 0:00		
38	Logger/Channel:	1-Jan	Group
39	Serial Number:	11032008	
40	Description:	Test, RTU 29 17	
41	Channel Units:	C	C
42	Max Value:	20.13	20.13
43	Avg Value:	20.46	20.46
44	Min Value:	15.51	15.51
45	Max Value - Min Value:	12.61	12.61
46	Max Value - Avg Value:	7.67	7.67
47	Avg Value - Min Value:	4.94	4.94
48	Standard Deviation:	2.53	
49	MCT:	20.81	
50	Lethality (in minutes):	0	
51	Sample Count:	25719	
52	Max Value Logger/Channel:		1-Jan
53	Max Value Description:		Test, RTU 29 17
54	Max Value:	20.13	20.13
55	Max Value Date:	11/8/2011	11/8/2011
56	Max Value Time:	2:53:20 PM	2:53:20 PM
57	Min Value Logger/Channel:		1-Jan
58	Min Value Description:		Test, RTU 29 17
59	Min Value:	15.51	15.51
60	Min Value Date:	1/16/2012	1/16/2012
61	Min Value Time:	12:09:20 AM	12:09:20 AM
62	Min MCT Logger/Channel:		1-Jan
63	Min MCT Description:		Test, RTU 29 17
64	Min MCT:	20.81	
65	Min Lethality Logger/Channel:		1-Jan
66	Min Lethality Description:		Test, RTU 29 17
67	Min Lethality (in minutes):	0	
68			
69	11/3/2011 9:00 29.94		
70	11/3/2011 9:13 24		
71	11/3/2011 9:18 24.04		
72	11/3/2011 9:23 24.00		
73	11/3/2011 9:29 24.00		
74	11/3/2011 9:34 24.00		

划应当能够具备捕捉极端天气条件的灵活性。例如,根据您所在地区的气候状况,您的计划可以要求在夏天温度超过30°C和冬天温度低于0°C的时候启动分布研究。

监管提示: 保留有用的记录信息是满足GMP要求不可或缺的一部分。记录信息必须安全存储,并且便于调取查阅。并且数据必须无间隙。数据还必须可提供审计追踪。记录可以为纸质、电子格式或两者结合类型。如为电子记录,则必须满足21 CFR Part11部分或EC附录11的要求。

总结

成功进行仓库分布研究的关键包括创建与遵守验证计划和方案，并且每一步骤在逻辑和科学上具有合理性。将计划和方案做出的变动进行记录存档。

确定仓库的风险区域，确定传感器的分布和试验持续时间。

选用适合该项任务的可靠技术。

变更您的贮藏空间，以确保能够通过受控环境验证。

根据仓库环境的变化，对分布试验记录存档，制定时间表。以安全且方便查阅的方式保存记录数据。

持续记录您所遵守的方案，定期对您的规程重新评估。

法规与指导

诸如CFR第21章和同等的欧洲标准等仓库分布研究的法规要求能够证明环境处于控制状态，并且适用于做产品贮藏的书面记录证据。监管机构和独立机构还发行不具约束力的指导性文件，这些文件在解释GMPs和当前监管思路方面比法规所能提供的内容更为详尽。但是，这些指导性文件也难免滞后于技术的进步。在不断紧跟技术发展的过程中，全球监管机构和产业群不断修订他们对于GMPs的解释，开发新的法规和指导文件。因而不断跟进变化中的标准非常重要。

以下为一系列经过筛选，适用于分布研究的法规与指导。仅按有用性选定，所涉并不全面。

International Conference on Harmonisation:

- ICH Q10 Pharmaceutical Quality System (2009)

United States Pharmacopeial Convention:

- USP Chapter 1079 Monitoring Devices – Good Storage and Shipping Practices (under revision 2011)
- USP Chapter 1118 Monitoring Devices – Time, Temperature, and Humidity

International Society of Pharmaceutical Engineering:

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

Parenteral Drug Association:

- PDA Technical Report No. 52 – Guidance for Good Distribution Practices for the Pharmaceutical Supply Chain (2011)

European Commission:

- EC Guidelines on Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use (under revision 2011)

Pharmaceutical Convention Inspection and Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme:

- PIC/S GMP Guide Part I: Basic Requirements for Medicinal Program Sections 3.19 and 4.9
- PIC/S GMP Guide Part II: Basic Requirements for Active Pharmaceutical Ingredients Sections 7.42 and 10.1

U.S. FDA Code of Federal Regulations Title 21:

- 21 CFR 820.150 Storage

Health Canada:

- GUI 0069: Guidelines for Temperature Control of Drug Products During Storage and Transportation (2011)

以下为其他法规、指导与标准相关资源。

U.S. FDA Code of Federal Regulations Title 21:

- 21 CFR Part 210 cGMPs for Manufacturing, Processing or Holding of Drugs
- 21 CFR Part 211 cGMPs for Finished Pharmaceuticals
- 21 CFR Part 820 cGMPs for Medical Devices
- 21 CFR Part 600 cGMPs for Blood Products
- 21 CFR Part 111 cGMPs for Dietary Supplements
- 21 CFR Part 11 cGMPs Electronic Records & Signatures

- 21 CFR 211.46, .68, .142, .194
Ventilation, Air Filtration;
Electronic Equipment,
Warehousing; Laboratory Records

European Commission:

- Eudralex Volume 4 Good
Manufacturing Practices –
Medicinal Products for Human
and Veterinary Use, Annex 11:
Computerized Systems (2011)

U.S. FDA:

- Guidance for Industry:
Quality Systems Approach to
Pharmaceutical cGMP Regulations
(2006)
- Pharmaceutical CGMPs for the
21st Century – A Risk-Based
Approach (2004)

International Conference on Harmonisation:

- ICH Q8 – Pharmaceutical
Development (2006)
- ICH Q9 – Quality Risk Management
(2006)
- ICH Appendix 2.4 Human and
Organizational Errors and
Criticality of Records

International Society of Pharmaceutical Engineering:

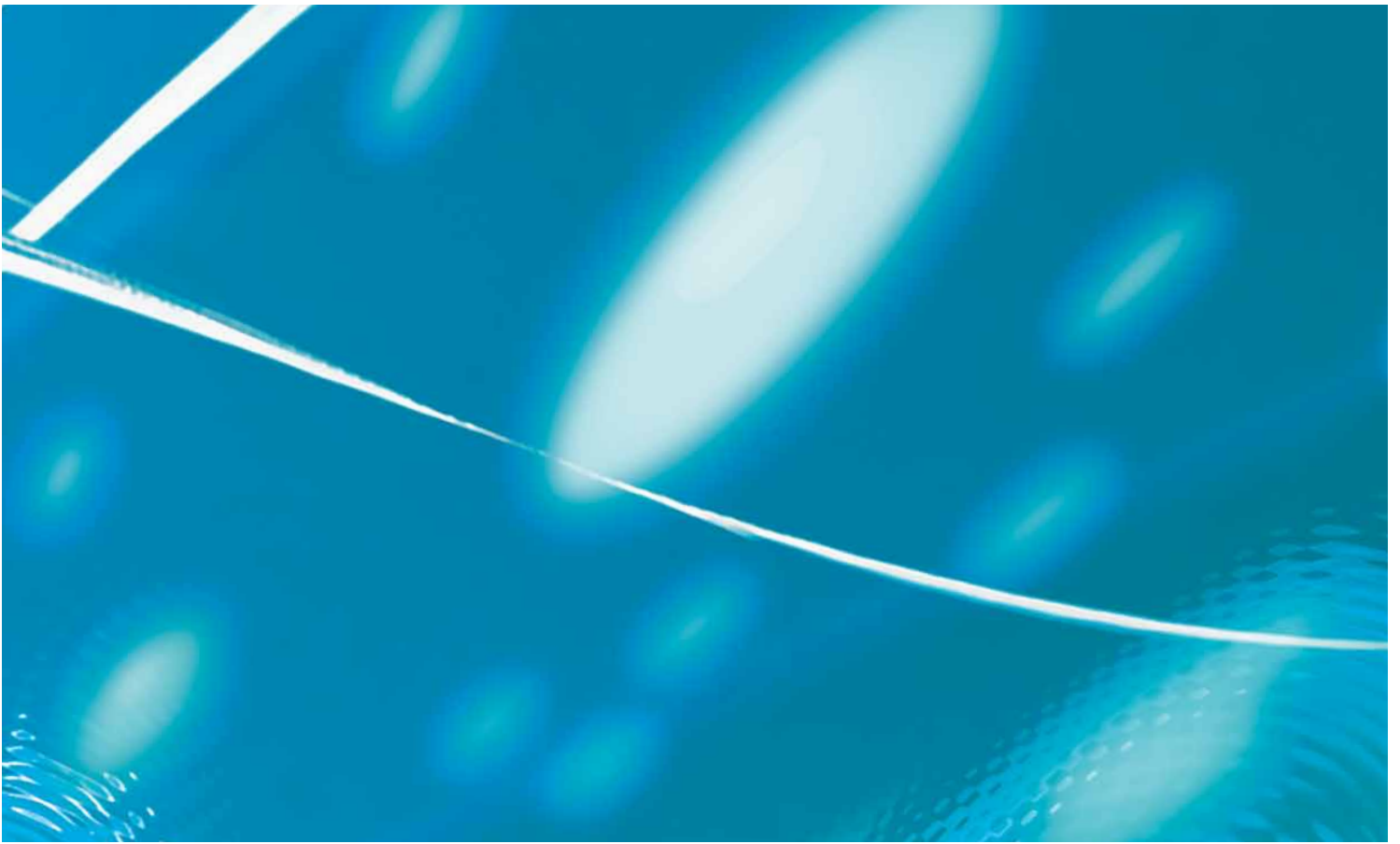
- ISPE GAMP® 5: A Risk-Based
Approach to Compliant GxP
Computerized Systems

World Health Organization:

- WHO Report 908 Appendix 2
ASTM (formerly American Society
for Testing and Materials):
- ASTM E2500 Standard Guide
for Specification, Design, and
Verification of Pharmaceutical and
Biopharmaceutical Manufacturing
Systems and Equipment (2007)

International Organization for Standardization:

- ISO/IEC 17025:2005 General
Requirements for the Competence
of Testing and Calibration
Laboratories
- ISO 10012:2003 Measurement
Management Systems
- ISO 14971:2007 Medical Devices –
Application of Risk Management



VAISALA

更多详情, 请访问 cn.vaisala.com,
或联络我们: chinasales@vaisala.com

Ref. B211170ZH-A ©Vaisala 2012
本资料受到版权保护, 所有版权为Vaisala及其合伙人所有。
版权所有, 任何标识和/或产品名称均为Vaisala及其合伙人的商标。事先
未经Vaisala的书面许可, 不得以任何形式复制、转印、发行或储存本手册
中所包含的信息。所有规格, 包括技术规格, 若有变更, 恕不另行通知。
此文本原文为英文, 若产生歧义, 请以英文版为准。