

## 试验箱验证/分布试验的8个步骤



### 验证的8个步骤

- 第 1 步  
编写计划
- 第 2 步  
检查设备与文档
- 第 3 步  
确认设备运行状态
- 第 4 步  
设置数据记录仪
- 第 5 步  
放置数据记录仪
- 第 6 步  
定期检查进度
- 第 7 步  
检索和存储数据
- 第 8 步  
报告结果

定期对环境试验箱内的条件进行分布试验，如对温度和湿度等进行验证是必须的，这对于符合FDA（美国食品药品监督管理局）的监管要求非常关键。(1, 2, 3, 4, 5)本应用指南提供了一些方法，有助于验证项目符合《现行药品生产质量管理规范》（cGMP）的要求。请注意：我们在应用指南中所说的探头、传感器、数据记录仪是可互换的。这些仅是广泛的指南，大多数建议的基础是使用数据记录仪作为传感设备。

### 第1步 —— 编写验证计划

首先，书面定义验证目标，创建一个所用方法的概要，并列出现任何预计的障碍。在大多数情况下，这三项构成了验证方案的主要内容。下面几个问题的答案最好以书面形式编入验证计划中。

#### 必须符合哪些法规与要求？

首先审核设施质量指南中所列内容（如：CFR 210、211等），并查找最近的修改或更新。尽管许多监管机构要求提供受控空间

的温度分布试验结果，但并没有规定任何具体方法，因此需要我们编制文件以说明合理的分布试验流程。

#### 要求监测的数据点有多少？

数据点的数量受多种因素影响而不同，这些因素包括环境、温度/相对湿度范围和具体应用。小型试验箱的分布试验所需的典型数量包括：

- 九 (9)：在大多数情况下，这是试验箱内采样点数量的最低限度（除了非常小的试验台应用）。具体包括两层，每层4台记录仪放置于每个角，中央1台。或者，
- 十五 (15)：三层，4台记录仪放置于每个角，三层中央各1台。
- 或者，每层搁板上4台或5台记录仪

每台数据记录仪将被放置在哪里？

建议放置记录仪时以网格状均匀分布，但同时监测试验箱内因热损耗和/或空气流动而导致的最差位置也是很重要的。监测试验箱各个角落和任何开口/通道附近将覆盖大部分的最差位置，但是，在试验箱内架设搁板可能要求确认额外的最差位置。将传感器放置在温控装置的控制传感器，或试验箱内任何报警传感器的位置或附近。

试验箱负荷是多少？

分布试验是在空箱时进行（为了运行确认-0Q），还是在试验箱装满产品时进行（为了性能确认-PQ）？对于大多数制药或生物技术应用来讲，两项测试都很重要。要考虑到运行确认和性能确认对过程的影响。并且，有些监管机构(2) 要求在验证过程中使用最大和最小负荷。空箱可以被认为是最小负荷，也通常是箱内温度波动最坏的情况。

跟踪试验箱内空气温度与内部产品温度的对比：

跟踪试验箱内产品的温度，如溶液瓶中的温度，有时被认为更重要，原因是它使数据不容易受到门定期打开和关闭等轻微干扰的影响。

您将测量哪些参数？

仅需对试验箱做温度分布试验吗？或者是温度和相对湿度？如果计划存储对湿度敏感的产品，那么试验箱就要做相对湿度和温度的分布试验。

提取读数的频率是多少？

典型的采样频率是每分钟一次，或者五分钟一次。但是，如同验证的大多数其它方面，要准备论证采样频率，并把合理说明包括在计划和/或方案中。

分布试验的时间要多长？

试验时间各不相同，可能须提供理由。典型的试验时间长度为24、48或72小时，也偶尔有设施的分布试验时间需要一周、一个月甚至更长。对于实验室规模的试验箱和步入式试验箱，24至72小时就足够了。但是，对于内部温度受外部温度影响的较大规模项目（如温控仓库），可能需要较长的试验时间。较大型的试验箱可能还需要在夏季和冬季进行试验，根据设施所在地的季节温度变化情况而定。

持续时间多长？

提前制定测试时间表可使验证技术人员放置好所有数据记录仪，从而能够同时开始和停止数据采集。

多久会被重复测试？

尽管有些行业只需要进行初步确认，但有些就要求定期重复进行温度分布试验。再一次对任何适用的规范进行审核，并确保在验证计划/方案中记录下预定的测试频率。一般来讲，尽管初步确认包括空载试验箱和满负荷试验箱的分布试验，但随后的重复确认仅要求满负荷试验箱的分布试验。

哪些其它测试会有用？

大多数情况下，监管机构只需要验证空载试验箱和满负荷试验箱。但是，其它类型的测试可能会提供有价值的信息。可能对企业有用的两种常见测试为：

- 温度恢复试验——此项试验使用与分布试验时同样位置的相同探头数量，测量时间间隔为15-30秒。在试验箱温度保持稳定和数据记录仪记录数据时，试验箱门打开，打开时间通常是试验箱的正常运行时间（可从实验室规模试验箱的1分钟，到集货区/收货区使用的大型步入式试验箱的5分钟），然后关闭。数据采集持续到试验箱恢复到指定的工作范围时为止。这一测试表明，在试验箱正常运行期间，产品温度没有受到不良影响。
- 绝缘导热系数/温度变化试验 - 此项试验也采用与分布试验相同的设置和测量时间间隔。在试验箱温度保持稳定和数据记录仪记录数据时，切断试验箱温控装置的电源。数据采集时间通常持续12小时。此项试验提供在停电情况下试验箱保持在指定工作范围内时间长短的信息。此项试验获得的数据可有助于确定停电后产品是否受到不利影响，以及制定停电情况下将产品转移到其它试验箱/设施的作业流程

以上问题许多都可以在过去的作业实践、方案或标准作业程序（SOP）中找到答案。

## 第2步——检查设备与文档

在实施《药品生产质量管理规范》(GMP)的情况下,必须确保被用于执行试验箱确认的设备不仅适合作业,还必须处于良好工作状态。

两个因素:

- 用于这一应用的记录仪是否已被验证?最好是设备制造商提供专门用途的IQ/OQ验证协议。
- 传感器目前是否在校准期内?检查校准证书(也是由制造商提供)。验证软件还应显示校准日期信息,这些信息通常存储在每台设备的内存中。如果使用热电偶,前校准和后校准都必须进行。对于校准是溯源至NIST(美国国家标准技术研究院)的数据记录仪,无需进行前后校准。



## 第3步——确认设备运行状态

使用设备前检查有无损坏。设施的标准操作程序应含有这一检查。如果没有,有几种方式可确保正常操作。例如,如果数据记录仪存放在一起并准备“打包”(连续“滑动窗”方式读取读数),只需将数据记录仪收集的信息转移到PC机上,然后与不同数据记录器的读数比较。如果记录器没有存放在一起,还有一种方法可以确认它们的功能,即将记录仪并排短时间放在一起比较读数。为了降低使用任何未经校准的设备风险,可采用几种方式来检查校准情况。

测量读数与正常值相差很大是出现问题的明显迹象。如果环境保持稳定,查看是否有化学污染影响了传感器的测量结果。或者,如果记录仪中断,断路等物理损坏可能就是原因。对于读数偏离原因不太明显的情况,无需将记录仪送到校准实验室就可以进行快速的精确性检查,即只需将记录仪与其它经过校准的(可溯源至NIST)数据记录仪,或者溯源至NIST的仪器进行比对。最后,将任何可疑的记录仪与认可的参考标准(如冰浴或饱和盐溶液环境)进行比较,这是另外一种“健全检查”。

## 第4步——设置数据记录仪

- 在验证软件中设置测试开始和停止时间、采样时间间隔和记录仪描述;
- 延迟开始时间,确保有充分的时间进行设置和放置所有的数据记录仪,并且在数据采集开始前使试验箱保持稳定。

- 为所有数据记录仪配置相同的开始和停止时间。开始/停止时间同步化将可以避免采集到无关数据
- 设定一个适合应用的采样时间间隔。同样,一个典型的“安全”采样时间间隔可能是每分钟一次;
- 为每台数据记录仪设置有一定含义的描述。例如,每台数据记录仪可以有一个ID编号,来描述其在试验箱中的位置。

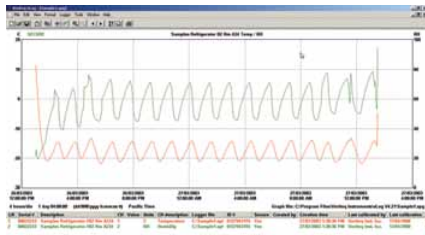
## 第5步——放置数据记录仪

按照验证方案、图表或网格状将传感器放置在试验箱中。可以对试验箱内部进行拍照,显示出记录仪和产品的位置。如果使用的是探头式传感器(而不是内置传感器的记录仪),一定要确保它们在试验箱内没有与任何表面接触。

一定还要在试验箱之外放置一台数据记录仪,以监测室外温度,或是室外温度和相对湿度同时监测。否则可能会造成结果无效,因为外部温度有时会显著影响内部性能。外面的数据记录仪需要远离容易受温度影响的区域,如外墙、发热设备、靠近窗户或高流量的区域。

## 第6步——定期检查进度

如果可能,最好定期检查试验结果,确保分布试验按预定计划进行。例如,典型的验证方案可能需要验证技术人员,确定试验箱内温度何时稳定,或是在试验过程中检验运行情况。使用“扁平电缆(flat cable)”可在不影响试验箱的情况下定期检查一台记录仪的数据。



## 第7步——检索和存储数据

完成试验后，将数据从每台数据记录仪上传到PC机上。定制文件名格式，方便查找文件，并与部署关联起来。建议将软件设置成自动在文件名中包括以下信息：数据记录仪的序列号、数据下载的时间和日期、数据记录仪的用户描述。大多数验证软件都能提供防篡改的安全文件，以符合21 CFR（美国联邦法规）第11部分中FDA对电子记录的要求。每个文件必须是唯一标识，使用户能够将每份打印输出的文件与数据记录仪中的原始文件对应起来。

## 第8步——报告结果

可以采用几种不同方式报告分布试验的结果：

- 所有数据记录仪的文件可以绘制在一张图表上，以显示出试验箱不同部位的差别。
- 或者，将所有读数和相关时间及日期的“原始数据”打印出来，以支持以上图表。
- 或者，可以将数据导出到Excel，便于以后的报告。

在报告中一定要明确数据记录仪在每个位置记录下的最高、最低和平均温度。在某些情况下，将每个位置的平均动态温度包括进来也很有价值。这个信息在确定试验箱中任何热点或冷点时很有帮助，因为这些地方应该放置连续监测和报警传感器。<sup>(3)</sup>

如需了解有关热验证项目最佳实践经验的更多信息，请与当地维萨拉代表联系。  
 登录网址：<http://www.vaisala.com/en/contact/sales/Pages/default.aspx> 可查找到离您最近的代表。

### 参考文献：

- 1 美国药典：《优良仓储运输规范》<1079> USP 32-NF 27；
- 2 英国药品与健康产品管理局：《药物制造及销售规范》，2007；
- 3 加拿大卫生部（指南-0069）《药品仓储运输温度控制指南》
- 4 欧盟欧洲委员会附录15《药品生产质量管理规范指南》
- 5 美国食品药品监督管理局：《美国联邦法规汇编》21 211.142