



好的做
法
指南

的) 低温运输系统

新鲜食品

管理

Quality Requirements

Storage Requirements

Controlled Temperature Storage

Loading/Unpacking

Transportation

Connecting a World of
Pharmaceutical Knowledge





好实践 指南

的) 低温运输系统

新鲜食品

管理

免责声明:

本指南旨在提供实用指导, 以协助制药和生物制药冷链中固定和被动系统的规格说明, 设计, 调试和验证。ISPE不能保证也不保证按照本指南管理的系统将被监管部门接受。此外, 本指南并不取代雇用专业工程师或技术人员的需要。

责任限制

在任何情况下, ISPE或其任何附属公司或其官员, 董事, 雇员, 成员或代理人均不对任何损害负责, 包括但不限于任何特殊的, 偶然的, 间接的或后果性的损害赔偿, 无论是否被告知此类损害的可能性, 以及任何因使用此信息而产生或与之有关的任何责任理论。

©版权所有ISPE 2011. 保留所有权利。

未经ISPE书面许可, 不得以任何形式或通过任何方式(图形, 电子或机械, 包括影印, 录音或信息存储和检索系统)复制或复制本文档的任何部分。

所有使用的商标都被认可。 ISBN 978-

前言

冷链管理是制药和生物制药分销系统的专业领域，涉及需要在温度控制环境中保存和分发的产品，以便向患者提供安全有效的产品。

为支持这一努力所需的系统的设计，开发，测试和监控利用了良好生产规范（GMP）和良好工程规范（GEP）以及先进技术的帮助来帮助提供安全可靠的分销系统。

本指南旨在确定当前这一领域的良好实践，提供信息以使组织能够对其实践进行基准测试并加以改进。指南还考虑了与可持续性和经济相关的一些问题。

本指南的目标读者是全球性的，特别关注美国（FDA）和欧洲（EMA）受监管的设施。

本指南提供的信息反映了作者，编辑和审稿人累积的知识和经验，并收到ISPE包装和HVAC实践社区（COP）成员的意见。没有一种方法可以满足所有情况，但本指南试图提供背景帮助读者做出合理的选择。

ISPE 冷链管理指南

ISPE 冷链管理指南
冷链管理指南
冷链管理指南

ISPE 冷链管理指南

致谢

本指南由Amgen的Nicholas Haycocks担任主席的团队开发。

部分作家和审稿人

ISPE良好实践指南：冷链管理来自业主组织，咨询公司和ISPE高级管理层的工程高管赞助。

本指南由来自全行业的专业团队专家制作而成。 本指南的负责人愿意承认以下参与者在撰写本文件方面担任领导角色（组织从属于指南的最终草案）。

卢卡阿里吉	福斯特惠勒意大利人斯里兰卡	意大利
Jean-Pierre Emond博士	南佛罗里达理工大学	美国
杰弗里Glauser	健康与人类服务 - BARDA	美国
保罗哈伯	礼来公司	美国
尼古拉斯海科克	安进	美国
Brian Lee	先灵葆雅	美国
伊丽莎白马丁内斯	Terra Farma SA De CV	墨西哥
马修McMenamin	葛兰素史克公司	美国
内里坦穆斯塔法	Biogen Idee	美国
约翰奥利弗	Clarion建筑公司	美国
凯伦奥利弗	世界速递公司	美国
Douwe Rijkema	质量维护BV	荷兰
布赖恩萨克斯顿	Sunovion制药公司	美国
Ted N. Schnipper, PE	SLAC国家加速器实验室	美国
杰夫西利	默克公司	美国
等待Spendley	英特威/先灵葆雅	美国
Carol Susla	Cangene公司	加拿大
布赖恩文图里	默克公司	美国
让Vezina		美国
Brian Wallin	安进	美国
Guy Wingate	葛兰素史克公司	英国
格雷厄姆·瑞格利	辉瑞公司	美国

在编写本指南期间，许多其他人员审阅并提供了意见；虽然他们太多无法列在这里，他们的投入是非常赞赏。

该团队还希望对Gail Evans表示感谢，感谢她在本文档制定过程中的耐心，指导和支持。

封面照片：左图照片由World Courier提供，www.worldcourier.com。 正确的照片由Clarion Construction, Inc. 提供，www.clarionconst.com。



连接制药知识世界

ISPE总部

600 N. Westshore Blvd., Suite 900, Tampa, Florida 33609
USA电话: + 1-813-960-2105, 传真: + 1-813-264-2816

ISPE亚太办事处

73武吉知马路, #04-01 Rex House, 新加坡229832
电话: + 65-6496-5502, 传真: + 65-6336-6449

ISPE中国办事处

Wise Logic国际中心2302号套房
上海市陕西北路66号200041电话+ 86-21-5116-0265,
传真+ 86-21-5116-0260

ISPE欧洲办事处

Avenue deTervueren, 300, B-1150布鲁塞尔, 比利时
电话: + 32-2-743-4422, 传真: + 32-2-743-1550

www.ISPE.org

目录

1 介绍	7
1.1 背景。	7
1.2 目的。	7
1.3 范围。	8
1.4 优点。	8
2 监管要求	9
2.1确定相关规定。	9
3 质量计划	11
4 生产考虑	15
4.1 介绍。	15
4.2 相关定义。	16
5 设施设计考虑	19
5.1 工作流程注意事项。	19
5.2 表面处理。	22
5.3 布局。	22
5.4 设施系统。	23
5.5 安全（分层设计）。	25
5.6 专用设备	27
5.7 可持续发展。	27
5.8 受控物质。	27
6 固定设备	29
6.1 采购流程。	29
6.2 一般注意事项。	30
6.3 调试的先决条件。	40
6.4 调试。	42
6.5 映射传感器位置 - 需要的传感器数量。	43
6.6 资格/验证。	48
7 便携式包装或运输系统	51
7.1 主动系统	51

7.2	被动系统.....,	52
7.3	绝缘材料。.....	52
7.4	替代设计。.....	54
7.5	开发分销流程并限定运输流程。.....	54
7.6	持续监测。.....	65
7.7	治理文件	66
8	测绘和监测设备, ..;。	69
8.1	传感器。.....	69
8.2	监测 - 重要考虑因素....., ■。	74
8.3	录制间隔。.....	77
8.4	温度监测系统的资格。.....	78
8.5	处理旅行 - 数据分析和解释。	78
8.6	经济学。	81

9 温度监控设备的位置.....	83
9.1 产品有效负载。.....	87
9.2 温度监视器的数量。.....	87
10 维护和清洁.....	89
10.1 保养。.....	89
10.2 清洁的.....	90
10.3 校准。.....	90
11 产品可追溯性.....	91
11.1 供应链可视性。.....	91
11.2 可追溯性。.....	92
12 附录1 – 基于科学的质量风险管理。.....	97
12.1 设备资质的质量风险管理。.....	98
13 附录2-按国家和法规指导的现行法规.....	107
13.1 示例审阅文档。.....	110
13.2 审核与需求相比较的组织实践.....	111
14 附录3 – 仪器影响评估示例.....	113
14.1 仪器校准策略示例。.....	116
14.2 环境监测系统。.....	116
14.3 冷室控制系统。.....	117
15 附录4-调试策略示例.....	119
16 附录5 – 参考.....	125
17 附录6 – 术语.....	129
17.1 缩写。.....	130
17.2 缩略语。.....	130
17.3 定义。.....	133

1 介绍

1.1 背景

冷链管理是制药和生物制药分销系统的专业领域，涉及需要在温度控制环境中保存和分发的产品。对冷链有足够控制的担忧正在增加，主要是因为：

- * 越来越多的供应链中的cold产品（需求）
- * 冷产品的复杂性（例如，新型产品，患者特定产品）
- * 供应链的复杂性（全球供应）

因此，对生产和质量控制以及储存和配送中涉及的所有步骤和程序进行适当控制被认为是至关重要的，以确保产品质量得以保持。

了解冷链流程的要求将有助于确保活动和开发计划增加价值，基于健全的科学，进行适当的风险评估，并满足监管机构的期望。

1.2 目的

本“ISPE良好实践指南”（GPG）：冷链管理旨在提供实用指导，帮助企业为需要控制寒冷条件的产品开发，建立，记录，实施，改进和维护行业良好实践，以保持其安全性，有效性，和质量。 这些做法包括：

- 转移包装存
- 储分发接收
- 解包

本指南旨在补充已发布的ISPEBaseline®设施指南（参考文献24，附录5），提供详细信息并推荐实施冷链管理的实践。

- 本指南提供的信息反映了作者和审稿人累积的知识和经验，主要来自包装和HVAC ISPE实践社区（COP）成员的投入。

本指南定义：

- * 风险评估在冷链管理中的应用
- 一个标准化的方法来测量冷室的温度

本指南还提供：

- 追溯性的基础
- * 审查USP的相关部分（参考文献8，附录5）

1.3 范围

本指南旨在涵盖温度变得至关重要的设施和实践（通常被认为是在填充和包装后进入受控存储区域），并通过交付给经销商或客户场所。这包括制造商责任范围内的区域。

本指南建议的方法与以下内容保持一致：

- ICH Q8，产品开发（参考文献3，附录5）
- ICH Q9，质量风险管理（参考文献4，附录5）
- ICH Q10，药品质量体系（参考文献5，附录5）
- 美国药典（参考文献8，附录5）
- ASTM E2500“制药和生物制药系统和设备规范，设计和验证标准指南”（参考文献19，附录5）

它使用基于科学和风险的GEP实践管理和验证，而不是独立的资格认证活动。

ASTM E2537“制药和生物制药连续质量验证应用标准指南”（参考文献19，附录5）中包含的概念被使用；设备性能不断受到监控，评估和调整（如有必要）。

1.4 优点

冷链管理是受监管组织生命周期的一部分，ISPE和技术代表已认识到需要在该主题领域提供实用指导。

本指南为冷链管理提供了实用指导，可以帮助那些新来的工作领域的工作人员，或者允许那些目前在这一领域工作的人以其他组织为基准。

本指南旨在提供冷链管理的工具和策略，并辅助PDA的工作，包括技术报告39，温度控制药品指南（参考文献32，附录5），其中详细介绍了冷链管理的定义。

2 监管要求

本指南提供了一份清单（见本指南第13章（附录2）（适用于几个国家适用法规的国家现行版本），它提供了一种方法，可用于：

- 制定适当的做法
- 对组织供应冷链进行内部审计
- 帮助那些在冷链合同仓储和分销服务的组织了解在评估潜在供应商时应该考虑哪些问题

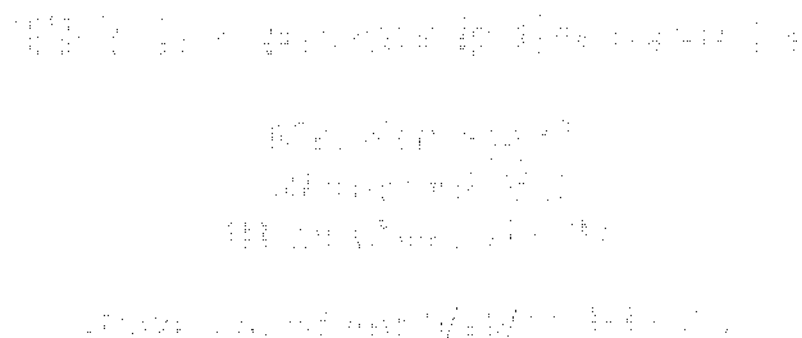
应该指出，本指南提供的信息可用于确认符合法规和组织的要求；它还提供了一个方法来概述在这方面应用的质量体系，并确保最佳实践得到始终如一的应用。

2.1 确定相关规定

组织应该清楚地了解设施在当地和海外的所有市场的监管要求以及相关监管机构发布的任何相关指导。这些应该明确界定，并且了解相关章节。

组织应该有一个流程来监督对法规的修改，并确保相关内部部门了解这些变化，以便修改后的要求可以预期并以计划的，综合的方式实现。

本指南的第13部分包含了一个建议的实现方法。



3 质量计划

如ICH Q10（参考文献5，附录5）所述，对于组织来说，建立一个既定的质量计划（或质量手册）是一种很好的做法，描述了用于药品储存和分销的整体质量体系方法。

质量计划还为主要利益相关者之间的沟通提供了一种手段，例如：

- 包装工程
- 营销
- 物流/供应链

■ 验证

- 质量保证
- 操作
- 购买
- 运输
- 客户端
- 监管部门

质量计划的范围和内容因组织而异，取决于冷链流程中的角色定义和质量管理体系的结构。下面是一个典型目录的例子。

设施

- 规范和标准
- 治理程序培训
 - 清洁维护害
 - 虫控制
 - 安全
- 角色和责任
 -

存储要求

- 包装材料
- 凝胶包
- 印刷材料
- 产品可能包括受控物质，麻醉剂，生物有害物质，细胞毒素
- 隔离材料
- 返回
- 拒绝材料
- 库存控制/记录 - 首次过期/先出
- 治理程序培训
 -
 - 收货调度
- 角色和责任

受控温度储存

- 规范和标准
- 产品数据
- 程序清理
 - 维护和校准资格
 - 监控
 - 在发生警报/短途旅行时采取行动
 -
 -
 -
- 角色和责任

包装/拆包装

- 废物处理/管理

- * 程序
 - 重新包装
 - 包开发和测试资格
 - 控制记录
- * 角色和责任

运输

- * 运输方式/服务供应商的选择
- * 与承包商的技术协议（包括相关的分包商）
- * 供应商审核
- * 服务供应商绩效监督/资格
- * 货运监控/性能监控
- * 角色和责任

一般

- * 程序培训更衣改变
 - 控制召回投诉
- * 政策
 - 供应商评估/ Approva!
- * 验证计划
- * 偏差和调查处理
- * 数据管理文档存储
- * 采购（材料和服务）

- 环境角色和责任
- 自检
- 业务连续性计划

“我们非常自豪地宣布，我们已准备好迎接新的挑战。”

我们很高兴地看到，
我们的客户和合作伙伴
对我们的产品和服务感到满意。

我们很高兴地看到，我们的产品和服务已经得到了广泛认可。

4 产品注意事项

4.1 介绍

应该使用稳健的稳定性数据来根据存储和运输环境对产品/药物物质的潜在影响来推动适当的决策。

产品的稳定性测试应提供关于该特定产品通过在指定的储存条件下使用测试，加速测试和/或在中间条件下的测试来承受规定储存温度的偏差的能力的数据。ICH为ICH Q1a中的这些条件提供了标准定义（参考文献1，附录5）。

加速测试可以在制造商定义的条件下进行，以解决在运输过程中可能遇到的情况，例如冷冻（或者由于托盘保持在包装线上导致的超时问题导致的高温，过境，或等待进入冷藏库）。

欧盟就“CPMP / QWP / 609/96 / Rev2储存条件声明指导原则A – 在药品B产品信息 – 对于活性物质的指导意见”中提供的稳定性试验数据，（参考文献21，附录5）。

请注意，对于提供临床试验的产品，可能需要进行独特的测试，以涵盖在运输过程中可能遇到的预期温度偏差范围。

USP <1046>（参考文献8，附录5）提供了以下信息：

“在其他情况下，稳定性研究的设计应以科学合理的原则和方法为基础，并全面了解最终治疗产品及其预期用途。还需要评估过程中保持步骤，细胞和病毒库，关键原材料和参考标准的稳定性。经过良好设计和执行的稳定性计划将提供高度的保证，确保产品在规定的保质期内保持稳定。”

在各种环境条件的影响下，细胞或基因治疗产品的稳定性指示特性可随时间变化，所述环境条件包括温度，生理储存条件下的极值和光。在开发调查这些参数对产品稳定性影响的程序时，必须考虑多因素降解途径。研究应包括超出指定存储范围的条件，即挑战条件，例如在异常存储，运输或处理期间遇到的挑战条件。例子包括短暂孵化器 malfunctions，孵化器或冷藏失败，由于运输到炎热或寒冷气候导致的极端温度波动期间，商用客机货舱中经历的低压条件或外科手术套件中可能遇到的温度。”

从加速测试或中间条件测试收集的数据可用于评估标签存储条件以外的短期偏移的影响，例如运输过程中可能出现的影响。

制造商负责定义可接受的条件，例如在可接受的地方应使用平均动力学温度（MKT），可能存在产品退化以外的温度限制（例如产品不允许冷冻）。

储存和运输过程中的温度监测责任应该“用质量体系明确定义，以确保定期检查相关数据。

监控条件的责任可能会根据组织的不同而分开，一个部门负责存储，另一个部门负责运输。

由于产品通常以制造商控制的条件进行尽可能短的时间（以使库存水平最小化），所以希望在此期间将规定储存条件的偏差风险降至最低。

USP <1079>（参考文献8，附录5）指出：

“应该在仓库中设置一个程序来定义在偏离要求的储存条件时应该采取的行动，应当保留适当的记录以解释偏离原因和由此产生的行动。那么该产品应该被置于隔离状态。应向产品的制造商或供应商寻求有关产品适用性的建议。该如果产品要发给客户，那么在产品发给客户之前，制造商的回应应该形成文件。”

加拿大卫生部GUI-0069（参考文献22，附录5）指出：

“应提供书面程序，说明在标签储存条件之外发生温度偏差时应采取的措施。所有标签储存条件以外的游览都必须进行适当的调查，并且有关库存的处理必须基于证据。”

4.2 相关定义

应明确了解所服务市场的仓储和运输条件的定义。通用公告第10章中的USP定义了以下条件：

冰箱

“冷冻机”表示温度保持在-25°到-10°C（-13°和14°F）之间的地方。

注意：冰点被定义为液体物质变成固体的温度。术语冷冻适用于固体产品。

冷

任何不超过8°（46°F）的温度都是“冷的”。“冰箱”是一个寒冷的地方，温度保持在2°到8°C（36°和46°F）之间。

凉

任何在8°和15°C（46°和59°F）之间的温度都是“冷的”。除非另有说明，否则可以将储存在阴凉处的物品储存并分配到冰箱中个别专着。

受控低温（CCT）

“受控冷温度”定义为温度维持在2°至8°C（36°和46°F）之间的温度，允许温度介于0°和15°C（32°和59°F）之间在储存、运输和分配过程中经历的许可计算的平均动力学温度不超过8°C（46°F）。如果制造商如此指示并规定此类尖峰不超过24小时，除非稳定性数据或制造商另有指示，否则可允许瞬间尖峰高达25°C（77°F）。

室内温度

“室温”表示工作区域的温度。

受控室温 (CRT)

“受控室内温度”表示恒温保持的温度，其包含20°至25°C（68°至77°F）的常规和常规工作环境；这导致计算出的平均动力学温度不超过25°C；并允许经历15°至30°C（59°和86°）的偏移在药店，医院和仓库。如果平均动能温度保持在允许的范围内，只要不超过24小时，允许瞬态尖峰达到40°C。如果制造商有此指示，则可能允许高于40°C的尖峰。物品可能被标记为“控制室温”或“高达25°C”或其他基于相同平均动力学温度的措辞。平均动力学温度是a
计算值可以用作模拟储存温度变化的非等温效应的等温储存温度。（也参见药物稳定性<1150。）\

或者，除非在个别专论或标签上另有说明，否则可以将储存在受控制的室温下的物品储存并分布在阴凉处。

暖

在30°和40°C之间（86°和104°）的任何温度都是“温暖的”。

过热

“过热”是指超过40°C（KMT）的任何温度。

USP当前的储存温度指导允许将MKT考虑用于CRT和CTC储存区域 - 这允许存在温度偏移并考虑一年的数据计算MKT - 只要该温度在可接受的范围内，那么产品被认为适合销售。

防冻

除了容器破裂的风险之外，冷冻使物品失去强度或效能或破坏性地改变其特性，容器标签带有适当的指令以保护物品不被冻结。

干燥的地方

术语“干燥场所”是指在控制室温下平均相对湿度不超过40%的地方或在其他温度下的相当水蒸汽压力。该测定可以通过在该地点直接测量来进行，或者可以基于所报告的气候条件。测定基于不少于12次的等距测量，包括季节，年份或记录数据证明的位置，即物品的储存期。如果平均值为40%相对湿度，则相对湿度可能高达45%。

储存在经过验证的容器中，以保护物品不受潮湿蒸汽（包括散装储存）被认为存放在干燥的地方。“

¹注<1150>是指美国药典中的段落。

平均动力学温度 (MKT) 定义在<1150>中

“平均动力学温度 (MKT) 被定义为单个计算温度，在该温度下，特定时间段内的总降解量等于在各种温度下将出现的各个降解的总和。因此，MKT可被认为是模拟储存温度变化的非等温效应的等温储存温度，它不是简单的算术平均值。MKT是根据温度计算的

一个储存设施。用于计算MKT的温度可以使用以频繁间隔（例如，每15分钟）测量温度的电子设备方便地收集，可以直接计算MKT或者可以将数据下载到计算机进行处理。对于配药场所，如药房和医院等使用此类仪器可能不可行的情况，可使用能够在52周内显示每周高低温的高低温仪器等设备。然后将每周高温和低温的算术平均值用于计算MKT。MKT由以下公式（从阿列纽斯方程推导）计算：

$$T_1 = \frac{A H / R}{-\ln \left(\frac{Q - A W R T_1 + \dots + \theta \sim A H / R}{n} \right)}$$

其中 T_k 是平均动能温度； AH 是激活的热量，83,144 kJ * 摩尔⁻¹（除非更准确的信息可从实验研究中获得）； R 是通用气体常数，8.3144 × 10⁻³ kJ·mole⁻¹·degree⁻¹； T_1 是第一时间段记录的温度值，例如第一周； T_2 是在第二时间段（例如第二周）记录的温度值； T_n 是在第 n 个时间段（例如第 n 周）记录的温度值， n 是每年观察期间记录的存储温度总数（每周最少52个条目）。[注意：所有温度 T 都是以开尔文 (K) 为单位的绝对温度。]

以下是以开氏度为单位的典型存储和分配温度范围以及用于将此范围转换为华氏度和摄氏度的转换系数的示例。

开尔文 (K)	华氏度 (°F)	摄氏度 (°C)
288.1至303.1	59至86	15至30

转换因素：

华氏温度至开尔文 = $[(^{\circ}\text{F} - 32) \times 5/9] +$

273.1) 摄氏度至开氏温度 = $^{\circ}\text{C} + 273.1$

华氏度到摄氏度 = $[(^{\circ}\text{F} - 32) \times 5/9]$

注意：在计算少于12个月数据的MKT时，可根据可用数据在数据可用时开发滚动计算。一旦有12个月的数据，基于前12个月的数据就可以保持计算。

冷冻机也常用于 -30°C 和 -80°C (-22°F 和 -112°F) 的操作设定点。（注意：这在USP中没有提到。）

© 2011 ISPE. 保留所有权利。 仅供个人使用。

5 设施设计注意事项

本节介绍温控设施设计中应考虑的因素，包括：

- 工程
- 科学
- 质量
- 监管
- 后勤
- 人员

评估运行环境时，应考虑对存储条件（包括冷冻和冷藏温度）及其在实际设施中的位置进行审查。

设计参数应该在当地和组织层面纳入财务风险政策和损失控制，与制造和储存的产品保持一致。

5.1 工作流程注意事项

温度控制的拣选，包装和船舶操作的规模应基于单位体积。

吞吐量规格和操作复杂程度应与预测的中长期产品量有直接关系。然后可以使用容量分析来确定温度控制处理操作的规模。设施的核心功能应包括在分析中，包括受控室温产品和处理规定的温度条件，例如：

- 2°C至8°C (36° F至46° F)
- -20°C (-4°F)
- -40°C (-40°F)
- -80°C (-112°F)

制药，生物，兽医，消费品，预定药品和临床冷链等方面应纳入整体设施布局和工作流程考虑。

自动化可能以传送带和条形码容器分拣机的形式出现。自动化和信息系统的水平应与所需的数量，风险容忍度和控制水平以及市场法规相匹配，

应考虑在设施中处理的材料，包括：

- 原料
- 大宗中间产品

- * 最终散装产品
- 初级产品容器
- * 二次成品包装
- * 打印组件
- * 绝缘包装材料
- * 温度监视器
- 受控材料
- 退货
- 损坏的货物退货
- 支持制造组件

5.1.1 接收

接收区域应提供空间和操作系统，包括产品责任，识别和入境材料的质量筛选。

接收是确定是应该进行进一步处理还是应该分离材料以进行进一步评估的决定点。

应建立适当的温度控制（并在需要时进行监测），以便进行采样，处置，控制和释放过程。

对于指定为隔离的材料，应建立隔离系统和/或物理区域。应该考虑物质隔离和虚拟控制的概念。

如果严格的超温控制产品参数适用，则可能需要进一步的设施工程水平（例如冷藏装卸码头空间）。接收和整个设施中的材料处理应符合已知的稳定性特征。或者，可以采用最坏情况下的处理方法。

应确定空间，以控制未来使用的传入绝缘包装材料，以及要重新使用，回收或丢弃的组件。

5.1.2 保持或隔离区

应确定指定区域的入境物料，以便在设施内进一步移动之前对质量状态进行检查。空间应该允许物质的完整物理可见性。

5.1.3 收起来

库存控制系统应该对时间和温度材料要求敏感。标准库存分类实践，如先进先出（FEFO），先进先出（FIFO），后进先出（LIFO）和仓储物料速度（ABC分类）应该是这些系统。

5.1.4 股票到股票

温度控制的时间是从库存到库存或库存到库存的关键因素。冷库或冷库的储存区域应包含与预期的体积和产品流量一致的物料移动的分段区域。

5.1.5 制造业股票

温度控制材料应根据产品稳定性特性进行限制，以便根据在工艺验证期间确定和记录的制造生产计划进行分期和超时控制。产品控制应包括往返于生产区域和生产区域内的任何时间的所有转移。

5.1.6 制造到存储

根据工艺验证指导，从生产区返回的材料应再次遵循在制品（WIP）和成品（FG）的良好库存实践。

5.1.7 航运股票

拣货，包装和运输流程应侧重于遵守超时控制标准，以保持材料的有效性和安全性。

5.1.8 分配

出口货物的计划创建和一致性应该集中在包含包装，分期和运输吞吐量标准的系统上。所有温度控制货物的排队应限制在出站包装和集散区域的容量。

个别包装要求应通过单独的包装鉴定研究来确定。

5.1.9 入口和出口

装货码头门，门封条，码头平台，灯和安全系统应符合材料温度要求。门的特点应该尽量减少材料暴露于不期望的温度。在设计活动中应考虑有害生物控制，污垢侵入和安全。

5.1.10 仓储货架和物料搬运设备

支架材料应适合在受控环境下连续使用。为了限制微生物的负荷，有机材料（例如木板条）不应该被用作冷藏室或冷冻室的永久性结构元件。

物理存储位置尺寸和仓库库存管理系统应适应调节温度控制材料的批量（托盘，小于托盘）。

每个存储位置应该独立标识一个唯一的标识符，以便在受控环境中使用。

物料搬运起重设备和相关的电子扫描仪应适合在受控环境中进行扩展操作。

5.1.11 托盘

托盘的选择应适合于要储存的材料。塑料，金属或复合托盘可能有助于限制表面模具。为了限制生物负载，应该是丢弃，检查或清洁托盘的程序成立。作为设施风险评估的一部分，应检查托盘安全性和易燃性问题。在适当情况下，托盘更换设备可用于从“外部”转移到“内部”托盘。

5.1.12 人员流动

在设施内，人员流动应限制在该设施运行所需的人员。

在设施内工作的个人应在接受任务之前接受任务的操作和安全培训。为了安全和温度控制的目的，应该控制接入点。第三方（如司机，送货人员）应限制在特定区域，并且对温度控制区域的访问极少。这可以通过将卡车司机区域从仓库公共区域通过有限的进入门道分离来完成。Windows也可能用于与第三方通信以取消第三方访问设施的要求。

5.1.13 信息系统

在温度控制区域内，自动化系统（例如射频（RF）和拣光设备）应能够在设计温度条件下运行，并支持库存操作系统的技术要求。自动化系统应符合交易责任标准，并应具备将质量状态应用于材料的能力。

5.2 表面处理

应该完成仓库或配送楼层和墙面，以便有利于良好的家务和卫生习惯。温控金库表面应该不受外部渗透。地板建筑材料，如混凝土应能在指定的温度环境下运行（如冷冻库）。

5.3 布局

设施设计应着重于：

- * 尽量减少旅行
- * 靠近材料入口和出口点
- * 限制超温处理时间

包装部件的存放应靠近材料的冷藏区。所有仓储和配送流程都应考虑吞吐量和物料流量。

5.4 设施系统

5.4.1 HVAC - 空气流量注意事项

仓库控制的室温气流设计和相应的验证应支持个别冷库要求，包括文件和良好的监测和报警实践。必要时应包括预处理，过滤和湿度控制。

用于包含药物和生物材料的温度控制储存区域应经过验证。验证这些领域应该包括：

- 三维映射
- 识别最大温度波动点
- 恢复能力
- 最大的热负荷影响
- 系统大小
- 设备冗余
- 校准
- 报警系统
- 修改文档
- 备用电源系统
- 计划维护
- 与诸如BAS / BMS等监控系统集成

冷藏室和冷冻室内的内部冷凝管道应该得到适当的保护，防止冻结，死腿和霉菌生长的可能性。冷凝水泵或排水管应避免与排水管道上的冷凝水干扰。有关更多信息，请参阅本指南的第6部分。

5.4.2 消防

已安装的消防控制系统应与其安装的温度控制环境相兼容。安装前应检查当地的防火编码，因为它可能因地区而异。可以合并区域系统的概念，以限制最大可预见的损失。

5.4.3 电动

系统安装和备用电源系统应按照最大可预见损失（MFL）政策进行审批。MFL，安全和业务延续政策和问题可能会超越电气系统设计中的任何GMP / GDP考虑因素。根据监管原则，不间断电源（UPS）可根据需要并入数据采集设备。

5.4.4 标签和包装标识

如果主要或次要包装标签在仓库或配送中心的范围内进行，则应遵循包装设施的所有GMP / GDP要求。有关更多信息，请参阅ISPE“包装，标签和仓储良好实践指南”（发布时正在制定，参考文献26，附录5）。

如果适用，应遵循条形码，射频识别（RFID），跟踪和追踪或产品谱系原则，以便应用药品专业或集装箱的包装识别信息。

5.4.5 除害虫

仓库和分销地区应该制定有害生物防治计划并附有相关的文件和培训。这些计划应该与昆虫和小型哺乳动物的控制有关，这些昆虫和小型哺乳动物可能会找到进入操作设施的途径，包括但不限于：

- 标准作业程序
- 检查
- 控制
- * 使用杀虫剂
- * 历史入侵
- * 预防措施

5.4.6 返回

药品退货的处理应在与发布的成品隔离的有限控制范围内完成。被指定销毁的退回货物不应该与释放的材料一起存放。

只有当温度历史记录完整并且与质量管理体系支持的退货方建立了良好的关系时，才能返回需要温度控制的产品。材料退货应独立处理其他材料以保持分离和完整性。

5.4.7 材料/产品销毁

应该有指定用于销毁的材料的物理和系统隔离。材料应按照当地和监管部门的期望进行处理。库存管理系统应设计成处理指定销毁的材料。

5.4.8 训练

根据GMP / GDP要求，应通过指导，文件和熟练程度证明适当地处理温度控制材料。这些培训记录应当随时可供监管机构审核。参与运营活动的第三方人员应在设施内执行功能之前接受适当的培训。

5.4.9 安全

地方政府安全许可和检查 (L&L) 可能适用。温度控制设施内安全材料处理的原则应着重于人员温度暴露限制，相关的保险库警报和个人防护设备 (PPE)。激活之前，应对冷藏室和冷冻室的门进行过度真空测试。门封上的加热条通常有两个目的：防止意外的门锁和门框可操作性。

在设施设计和实施阶段可能会评估的其他安全计划包括：

- 材料安全数据表
- 国际有害物质指南
- 工作场所组织五S计划（分拣，整顿，清扫，标准化和维持）
- 危害和可操作性研究 (HAZOPs)

5.4.10 施工

物理空间计算应基于容量和吞吐量需求，同时考虑垂直和水平方面的考虑因素。建筑物的绝热特性应该支持内部特定的温度控制空间，以便为建筑物提供最佳的能源消耗特性。最大可预见的损失考虑应基于保险要求，组织政策，并纳入易燃材料的防火屏障和存储参数。

有关更多信息，请参阅本指南的第6部分。

5.5 安全性（分层设计）

5.5.1 报警系统

应该定义警报策略 – 可能会有一组警报或两种警报类别：

- * 工程报警
- * 质量警报

温度控制存储区的警报应提供声音和视觉警报，并与现场安全系统连接。每个存储区应有足够的个人监测点。备用警报系统可能需要取决于材料！风险承受能力。“报告和回应方法和责任应该形成文件并由运营管理部门达成一致。报警系统应连接到电力和备用电路，以保护高价值的材料。为了及时响应工程，操作和安全性，应该评估报警到目的地的路由。标准操作程序应定义联系人或部门以及每个警报条件下的操作过程。

5.5.2 信息系统

信息技术（IT）系统的安全应该分层次并符合GMP / GDP库存控制规定。应考虑IT系统的合规性和文档，以及用户程序和培训。应根据需要考虑使用UPS，如果合并，则应包含在定期维护程序中。程序控制访问和可操作性应符合监管和风险评估。任何用于处理GMP / GDP数据的信息系统都可能受制于21 CFR第11部分（参考文献7，附录5）以及欧盟附件11的相关要求（参考文献9，附录5）符合电子系统参数。

关键记录的综合保留和恢复计划应包括备份活动，系统故障时的监控策略，异地存储和紧急恢复计划。

有关计算机系统符合性的进一步指导，请参阅GAMP 5（参考文献28，附录5）和GAMP良好实践指南：基于风险的电子记录和签名方法（参考文献29，附录5）。

5.5.3 隔离

应根据GMP / GDP和库存控制原则设计隔离材料的虚拟隔离区域或物理隔离区域。

5.5.4 电源

主电源和备用电源应符合当地和地区有关控制温度控制材料的规定，实施备用电源，双电源和独立备用电源应基于业务连续性和MFL策略。

5.5.5 访问

人员进入一般仓库和配送区域以及温度控制位置应根据事先批准的访问进行控制和监控。积极控制原则应适用于批准入境/出境。

5.5.6 物理安全

人身安全水平应符合实际建筑特征。对于独立的仓库和配送中心来说，更完整的物理安全系统可能是合适的。如果设施与其他制造厂房共处一处，场地安全程序可能包含仓库/受控温度储存要求。与外部安全支持的联系将取决于当地要求。

应考虑将个别操作区域与不需要在这些区域内的人员隔离开来。

操作支持空间，如更衣室，用餐空间和休息室应与物料搬运和存储区域适当隔离。个人物品应该避开操作区域。

视频摄像机可以考虑在材料关键领域进行更多层面的监测和记录。视频数据应该安全存储一段时间。 /

5.5.7 警报传感器位置

报警传感器的位置应该反映需要解决的报警任务，例如门窗安全，温度控制的外部监测位置，运动传感器，热传感器或其他关键点。对于单独的冷藏室或冷冻室，传感器应尽可能靠近控制传感器放置。应安装每个传感器，以便于常规测试以便于使用。

5.6 专用设备

温度控制材料处理所独有的设备应能够承受设计条件。专用设备示例包括：

- * 动力输送设备
- * 物料流动机架
- * 蓄电池
- * 旋转木马

在可用性至关重要的情况下，在指定设备时可考虑设施的易维护性，例如电动机的插头和插座，快速释放连接和附加隔离阀。

5.7 可持续发展

设施设计应该包括足够的空间用于积累指定用于再利用和再循环的材料。应考虑温控包装材料的重复使用和回收。在实施之前，回收和再利用计划应该经过操作，原始制造商，相关质量领域和风险分析（考虑过程风险，火灾危险增加）的技术审查。

5.8 受控物质

根据当地的监管要求，应对储存和处理受控物质提供充足的条件。工程设计规范通常专门用于计划药物，因此需要符合政府法规。



6 固定设备

本部分涵盖了固定设备，包括在冷藏室和冰柜中行走，以及用于存储要求低于环境条件的受控温度存储条件的产品的独立设备。本部分旨在提供在审查新系统的建议设计或指定新系统时使用的注意事项清单。它不是一个完整的设计指南。

通常有5种类型的冷室：

1. 用于在冷藏温度下储存物质，通常在2°C至8°C（36°F至46°F）之间（参见世界卫生组织关于2°C至8°C的指南（参考文献33，附录5））
2. 用于储存冷冻材料；通常在-15°C至-25°F（°C）（5°F至-13°F）
3. 可以作为冷冻室或冷藏室使用
4. 在冰箱中步行至-40°C（-40°F）（例如血浆）
5. 步入式冷冻室通常建在里面或通过步入式冷藏室进入（以降低冷冻室的湿度）

考虑到所需的条件，应根据当前和潜在的未来要求考虑用户需求；温度，湿度，照明水平，房间分类，要存储的产品的体积以及如何使用该设施，即装载和卸载。

6.1 采购流程

有三种主要的方法可以用来获得新的设备：

- * 使用专业供应商
- * 采用传统的“建筑师和工程师”模式
- 一种混合方法
- 所选择的方法将影响所提供信息的类型和细节。

使用专家供应商

指定专业供应商协助制定设计或性能规格，可根据用户要求进行招标。

使用传统的建筑师和工程师模型

开发了用户需求文档，并指定设计人员开发相关设计规范。然后设计规格可以投标。

混合方法

用户需求文档被开发并用作系统“性能规范”，用于投标给适当的专业供应商。

请注意，在所有情况下，详细记录的调试和验收测试的行业要求应包含在招标文件中。

6.2 一般注意事项

6.2.1 指定的内部条件

应该明确规定可接受的温度范围。还应指定可接受的湿度范围；控制冷藏室中的湿度以降低微生物或真菌生长的风险以及在冷冻机中减少结冰，提高安全性以及减少对冷却盘管解冻的需求变得越来越普遍。这可能会延长设备的使用寿命（通过减少单元冷却器所承受的加热/冷却次数）。

6.2.2 信封

使用合适的结构材料，以高质量的标准来安装和密封储存区域，被认为对于为产品提供机械坚固的结构和稳定的环境至关重要。

隔热材料，厚度和防潮层应该足够用于“隔热箱体”（即墙壁，地板和天花板），设备，管道系统和管道，以补偿热量损失和避免内部或外部冷凝，特别是通过信封中的服务渗透。

应提供足够的散热以避免冷藏结构表面出汗。这应该有助于消除潜在的霉菌形成和腐蚀。

应考虑地板接口的设计，以确保冷藏室/冷冻室外的地板上的冷凝可能性得到控制。

决定最终绝缘厚度时应考虑节能问题；重点立法可能要求最低热阻值。能源使用和碳足迹立法也应予以考虑。

绝缘材料的选择应符合当地的防火和健康规范以及组织的保险公司要求。

隔热箱体（墙壁，地板和天花板）的接头以及穿过箱体的任何穿孔（用于管道，导管，仪器等）应妥善密封以防止热量散失并避免内部或外部冷凝。

应根据业主用于清洁或消毒空间的材料选择墙面和其他内部表面。常用的建筑形式包括具有氨基甲酸酯或聚异氰脲酸酯绝缘的“现场发泡”面板；这些提供了R-30（通常用于墙壁）和R-40之间的R值，用于屋顶（屋顶通常较厚以提供散步能力，并且足够坚固以防止如果向寒冷房间上方的环境提供喷洒器保护时可能的泄漏。）

面板的厚度至少应为102毫米（4英寸），应由组织保险人根据相关美国国家消防协会（NFPA）规范/当地应用规定批准的保险商实验室（UL）。

运行在0°C（32°F）以下的冷藏室的地面传热应当减少，以避免热量传递到冷藏室并在周围地面上形成潜在的结冰。在这种类型的设备中，地板下可以加热到地板的绝缘部分。The heating should be designed to be maintainable.

在启动，调试以及随后的维护和操作护理过程中，应该在通过冻结温度范围时采取措施，以防止对楼板造成任何损坏；通常需要一段时间来进行这种转换，应该寻求供应商的建议。

6.2.3 制冷设备的位置

制冷设备应位于安全和受保护的位置，以避免未经授权的人员进行调整，造成物理损坏和潜在的破坏行为。

应考虑所需设施的可用性和可用性，操作和维护空间要求以及设备的通风要求。

在有多个系统的地方，应该考虑局部气流，以确保不存在“短路”的风险，即拒绝来自一个单元的热流作为“冷却”空气供应进入另一个单元。

取决于所使用的位置和制冷剂，出于安全原因，当地或组织规定可能需要制冷剂泄漏检测系统。

6.2.4 制冷系统控制

制冷系统控制从简单的专有系统到复杂的计算机化系统。

简单的“标准”系统可以使用温度传感器来关闭和打开制冷系统，并且如果任务系统不能维持条件，则运行备用系统。

先进的系统可以监视值班系统的状态，并在任何来自任务系统的报警信号或空调空间内的任何显着温度偏移的情况下开启待机系统。

控制可以基于位于受控空间中的单个温度传感器或位于整个空调空间中的多个传感器。

如果需要冗余调节系统（当由于系统故障或服务中断而导致的产品损失可能对业务产生重大影响时），控制器的冗余以及机械部件

对于每个调节系统，应考虑确保每个系统能够完全独立运行并能够处理所有冷却负载要求。

每个系统应该能够被编程为在一个可编程循环定时器的基础上进行自动切换，以支持冗余单元，以确保两个系统的运行时间相同，并定期进行测试以正常运行。（应该寻求制造商对于这个时间间隔的建议

– 通常使用一周的最大时间间隔。）当系统发生故障或环境参数偏差时，待机系统应自动上线以保持房间状况。

温度/湿度控制仪器的安装应该设计成便于日常校准而不会产生环境参数的摆动。

6.2.5 监测系统

监控系统通常独立于控制系统；它可以包含最小/最大温度温度计，一个简单的图表记录器；使用单个或多个传感器，数据记录图表记录器或更复杂的SCADA系统。

冷藏室的物理配置考虑因素（存储高度，货架布局，门的数量等），冷却系统类型，用户偏好以及系统映射的结果应该确定温度监测点的数量和位置。监测点的数量和位置可能由风险评估或测绘数据支持。选择监测点的数量和位置的理由应由质量部门记录和批准，因为该系统的的功能将被用作“记录系统”，记录产品的条件存储。

除了本地警报设施之外，还需要对远程温度监测和警报管理进行评估，以确保在特定情况下对警报的响应时间是可接受的。

应定期检查温度记录读数并将其保存用于趋势审核目的（在适当的时间段内）。

用于关键环境参数的监测系统应该是合格的。监控系统应该有独立的备用电源/ UPS。

如果温度探头读数高于或低于预设值，则通常使用监控系统提供警报。警报时间延迟可以用于避免由于人员或门开启而导致的暂时偏离的有害报警。或者，可以将探头安装在热流体容器中以模拟储存产品受外部温度变化（由于包装产生的热滞后）的影响所花费的时间。

控制系统可用于在监控（质量）系统使用的条件下为工程用途提供设备或温度警报，以便及早向工程人员提供可能出现的问题。例如，设计用于提供2°C至8°C（36°F至46°F）的工作温度范围的冷藏室，通常在4°C至6°C（39°F至43°F）如果超出3.5°C至6.5°C（38.3°F至43.7°F）的范围，可能会发出工程报警。如果空调系统发出报警，如果温度超出范围2.5°C至7.5°C（36.5°F至45.5°F），监控系统可能会发出警报。

与控制传感器一样，应该对监测传感器的校准进行类似的设计考虑。

6.2.6 压缩机类型

每种压缩机类型都有其优点和缺点。涡旋式单元通常比往复式单元具有更高的效率，操作成本更低，并且具有更少的可能发生故障的移动部件。半密封往复装置可现场维修。

随着容量的增加，通常使用更大的往复单元，通常进入旋转单元以获得更高容量。

设备的选择和位置应考虑噪声和振动水平。旋转单元通常具有振动较小的较安静操作的优点。

在选择压缩机时，应该注意的是，系统：必须调节容量来平衡过程负载，并且为从不同负载（从装载房间到没有活动的延长时间）提供连续的压缩机操作。不建议压缩机连续循环（启动/停止），因为这会缩短压缩机的使用寿命。

压缩机通常具有以下部件：

- * 低/高压安全控制
- * 在低环境条件下运行的自动头压阀控制
- * 吸入和排出管线上的振动消除装置
- * 可重新安装的安全泄压阀
- * 液体管线干燥机

- 湿度指示视镜
- 吸入管路过滤器和蓄能器
- 卸油分离器
- 低压安全保护三相电机
- 低环境保护适当

应考虑压缩机或传感器故障的影响。该设计可能包括额外的隔离阀和弹性联轴器，以方便使用备用设备，接线可能包括插头和插座连接，以便快速更换故障设备，可指定冗余系统，持有备用备件或撬装待机单元。一个组织可能会与其他组织/冷藏承包商进行应急安排。

6.2.7 单元冷却器 - 类型，位置和气流

通常的设计是使用天花板安装的水平放电单元。另一种安排是使用安装在空调空间过道上的下流式单元。

在考虑货架系统布局时，重要的是观察气流方向。计算机气流分析可以执行考虑到：

- 空调空间
- 指定（最小和最大利用率（存储产品的数量）假设）
- 使用条件 - 加载/卸载量和频率
- 门location /类型
- 货架位置

应考虑对储存在储存产品中的冷空气和进入空间的暖空气进行更换，以便在通过门洞装货和卸货时对其进行更换。

应对除霜循环的需求进行调查，并确定是否需要除霜。如果是这样，那么需要仔细选择一个除霜循环，以防止除霜期间调节室温度超过温度上限。

使用电除霜加热器的系统的典型除霜周期可以包括以下顺序：

- 风扇关闭
- 液体管线电磁阀关闭
- 系统运行一个确定的抽空时间
- 加热器在规定的除霜时间内运行（加热器运行）
- 系统电磁阀在线圈预冷时间打开

- 粉丝重新开始

其他选项也是可用的，例如有单元冷却器，在除霜时间期间通过机动快门与调节环境隔离（这些单元冷却器用于关闭线圈和风扇组件的前部和后部），提高效率并限制热量损失进入空调空间。

在盘管和冷凝盘中使用暴露的加热元件会导致水蒸气的产生，这些水蒸气会凝结在周围的冷却材料上形成冰和霜；这需要定期移除以防止累积。

凝结水应该通过绝缘的加热管排到外面。

冷藏室或冷藏室设计规范中的一个重要考虑因素是空间内可接受的湿度水平；这可能不是产品要求，但可能是安全或工程要求。

低湿度需要提供额外的部件，如化学除湿器，但可能会降低冷冻箱的除霜要求，延长设备使用寿命（减少热循环）并减少地板上潜在的结冰；对于寒冷的房间，它可以降低房间内微生物/霉菌生长的风险。

6.2,8 散热系统

- * 空气冷却装置是制药行业的常态，它的运行成本通常高于水冷装置。多台机组应隔开一定距离，以避免机组之间的气流短路。当地提供清洁设备 - 如果线圈变脏，效率会迅速下降。
- * 水冷机组通常可以减少压缩机的电力需求，同时保持制冷输出能力高且稳定。应考虑化学剂量冷却水以保持热交换器单元清洁的需要。对于开路电路，应考虑有关生物负载监测（例如军团菌）的所有当地法规。城市用水的全部损失使用应视为这些系统可能的紧急备用

维护设备应有足够的空间，这可能包括为设备拆卸车辆提供足够的可操作空间。

冷凝器通常具有以下相关部件：

- 湿度指示视镜
- 吸入管路过滤器和蓄能器
- 卸油分离器
- * 低压安全保护三相电机
- * 低环境保护适当

应考虑互连管道的设计。它应该有足够的保护以避免任何可能的损坏，安装在系统的自动阀门运行时可以确保安全 - 通常是快速作用的电磁阀，可以在系统中快速改变压力。应考虑维护和检查。

6.2.9 门类型和位置

从基本的单人手动门到推拉门，自动推拉门和自动双分门，门类型范围很广。门应该是：

- 由于使用，温度和湿度变化以及最少的维护，通常以与墙板类似的方式构造，使用建筑材料冲洗安装以允许使用寿命长且几乎不变质。
- 使用房间内部的安全释放装置自动关闭，防止人员被锁定并符合当地法规。
- 在适用的情况下，配有多层加热热窗玻璃窗以防止冷凝和结冰。

应考虑在房间内设置紧急按钮，以防止人员被困在房间内而无法打开门。在靠近门的内侧应设置照明灯开关。

可以考虑在预设时间后关闭门的自动闭门器或在预设时间之后运行的门打开警报，以确保门不会意外打开。门应该能够高速运转以最大限度地减少热量损失。

门板应该具有弹性，并且可以承受叉车的冲击，或者使用系统柱提供内部和外部保护。密封边缘应包含双联锁装置，以尽量减少暖空气渗入，并配有加热头部和边框密封件（通常提供加热器以防止门密封件冻结到框架上，并减少外部冷凝），以提供有效的全周边封闭。

在适用的情况下，垫圈应具有足够的磁力以形成正气密封。应在门的底部提供一个可调节的橡胶雨刷垫圈。门锁和框架的设计应能在所有设计条件下启动，如冷冻。

为了最大限度地减少门打开时进入冷藏室的热量和湿度，可考虑以下解决方案：

- 气幕：有垂直和水平气流的气帘可供选择，通常由门开启。确定空气是温暖的还是冷却的取决于冷藏室的类型和风幕的位置，应该寻求制造商的建议。
- 门内的乙烯基气帘提供一个常见的解决方案；这些应该是重型的，并且对结构的密封使空气泄漏最小化。
- 一间前厅，像气闸一样操作，因此只有一对门在特定时间打开。

气闸的主要目标是降低室温恢复时间。在低湿度冷藏室或冷冻箱的情况下，气闸还可以最小化湿气的进入，有助于降低所需的除霜频率，或者可以间接用于控制空调空间中的湿度，如果气闸保持在低湿度。

6.2.10 电气系统

为制冷设备和控制系统提供电力的电力系统冗余被认为是至关重要的。

寒冷的房间应该有一个备用电源能够处理100%的需求，以防止电源故障。控制和监测系统也应该有UPS备份。

6.2.11 灯光

照明设计应适合所服务的区域，不应因储存的产品质量产生不利影响。应考虑照明施工材料，垫片，照明水平，眩光，开关和节能。灯具应为荧光灯，防碎/防潮类型，配备高效固态电子镇流器和灯管，适用于工作温度低于-10°C (14°F) 的房间，或者可使用高强度放电 (HID) 照明，但应为由设计团队评估正确应用。应安装足够数量的灯具，以在整个冷室内提供均匀的强度等级。照明设计应考虑能源管理系统，并可能包括开/关定时器和存在探测器，以便在没有人员存在时灯熄灭。应急照明应采用非保持电池备用类型，并带有跑步符号，并应安装在每个人员出入口上方以符合当地法规。

6.2.12 货架选择和布局

在寒冷的房间或冷冻柜中存放不应干扰空气分配（例如阻塞空气入口或排气口）。应考虑使用穿孔货架以增加气流。

货架的布局应考虑与门的位置和通道空间要求相关，以最大限度地减少使用门时对进入空气的储存产品的影响。

货架可能需要定期清洁；因此，设计应该易于清洁，并且能够抵抗指定的清洁剂。

6.2.13 地暖系统下的冷冻机

地板下的热电缆系统可能被认为是可能采用的最后一种替代方案，以防止结霜。该系统应该进行恒温控制并进行接地故障保护。热电缆应安装在刚性导管中，以便必要时可以更换。建议使用警报来检测加热电缆故障。

6.2.14 制冷剂选择

制冷剂是在基于蒸汽压缩循环（反向型）的冷却系统中通过蒸发从一个区域吸收热量并且通过冷凝将其排出到另一个区域的流体。

实现制冷的其他方法是可用的，但被认为对于该应用而言并不重要，并且为了完整性而包括在内：

在图1中，用于在低于-160°C (-256°F) 的温度下运行的系统的珀耳帖效应（或热电效应）。

2. 用于吸收式制冷系统的溴化锂/水和氨/水溶液选择制冷剂时要考虑的方面包括：

1. 安全方面

2. 环境影响

3. 热力学

4. 在操作条件下的化学稳定性

5. 与用于设备部件的材料的兼容性

6. 与润滑剂的相容性
7. 可用性
8. 成本

安全和环境方面被认为是至关重要的。

6.2.14.1 安全方面

安全方面包括毒性和可燃性。如果制冷剂的密度大于空气，它可以替换房间内的空气，从而产生潜在危险的低氧环境。

ANSI / ASHRAE标准34“制冷剂的名称和安全分类”（参考文献18，附录5）已就这两个问题对流体进行了分类。

毒性水平根据阈值 - 时间加权平均值（TLV-TWA）定义。它可以定义特定应用中制冷剂的最大充量，并引入另一个选择标准，提供检测系统泄漏的能力。

6.2.14.2 环境考虑

传统上，许多制冷剂是氯氟烃（CFCs）和氢氯氟烃（HCFCs），因为它们被认为是非常安全和高效的。在发现它们导致臭氧消耗之后，对其使用的关注导致将氟氯化碳和HCFC列入1989年生效的“蒙特利尔议定书”。“蒙特利尔议定书”规定逐步淘汰这些物质。

氟氯烃的淘汰程度不如氟氯化碳的严格，将意味着生产逐步减少，直到2025年某些国家和2040年的所有其他国家。

氢氟化合物（HFCs）未受管制。

2005年的“京都议定书”侧重于全球变暖，并将氢氟化合物定义为温室气体。氢氟化合物仍在使用中，但对环境影响较小的新解决方案正在开发中。

未来，这些研究可能会导致第四代新流体或鼓励使用天然流体，如氨，碳氢化合物（HCs）或CO₂。

目前，制冷剂的选择依据：

- 低臭氧消耗潜力（ODP）
- 低全球变暖潜能值（GWP）
- 低总等价加温影响（TEWT）
- 大气寿命

一旦考虑了这些标准，流体将根据其热力学性质进行评估。这些特性将直接影响循环的效率，并因此直接影响系统的能源消耗，因为它对自身的环境影响很大。

6.2.14.3 制冷剂

本节讨论可用于产生冷室所需制冷效果的行业可接受制冷剂。产品和压缩机制造商的温度存储范围将决定哪种制冷剂最适合于给定的操作。

（制冷剂根据国际公认的ASHRAE命名法编号）。

6.2.14.4 R-134a

这是一种不含氯的高压MFC（1, 1, 1, 2-四氟乙烷）：

- ODP相当于0。
- 全球变暖潜力（GWP）很重要（约1400）。
- 大气中的大气寿命为14年。
- 毒性非常低。
- 它不易燃。
- 与用于电路的材料的兼容性很高。
- 适用于低至大约0°C（32°F）的大型和小型工厂。

6.2.14.5 R-600a

这是一种高压MFC（异丁烷）：

- ODP相当于0。
- GWP是微不足道的。
- 适用于工作温度接近或高于0°C（32°F），需要少量制冷剂的小型冷藏室。
- 空气中的大气寿命低于R-134a。
- 毒性非常低。
- 它非常易燃。

6.2.14.6 R-404a

这是一种不含氯的HFC制冷剂R-125, 143a和134a的近共沸混合物：

- ODP相当于0。
- GWP高（约3800）。
- 毒性非常低。
- 它不易燃。

- * 适用于-15°C至-35°C (5°F至-31°F) 的低温冷冻箱。

6.2.14.7 R-507

这是一种不含氯的FIFC制冷剂R-125和R-143的共沸混合物：

- ODP相当于0。
- GWP高（约3900）。
- 毒性非常低。
- 它不易燃。
- 适用于-15°C至-35°C (5°F至-31°F) 的低温冷冻箱。

6.2.14.8 R-508

这是一种不含氯的HFC制冷剂R-23和R-116的共沸混合物：

- * ODP相当于0。
- * GWP非常高（约12000）。
- * 当所需温度为-35°C至-80°C (-31°F至-112°F) 时，将予以考虑。
- * 毒性非常低。
- * 它不易燃。
- * 适用于-35°C (-31°F) 以下的极低温冰箱。

6.2.14.9 R-508B

- * ODP相当于0。
- * GWP非常高（约12000）。
- * 毒性非常低。
- * 它不易燃。
- * 这是HFC制冷剂R-23和R-116的共沸混合物。
- * 适用于-35°C以下的极低温冰箱。 (-31°F)。

6.2.14.10 R-717

R-717（氨气）是一种天然气，是欧洲常用的制冷剂中能效最高的产品，在美国，

- * 它的ODP等于0。
- * GWP为0。

- * 毒性非常高。
- 适用于温度低至-35°C的低温仓库。

6.2,15 消防和火灾探测

系统设计应符合相关的地方和国家守则。

由于其运行条件，冷藏室和冰柜有独特的考虑因素。冷藏室和冰柜通常使用干燥系统，因为有缺陷的喷洒器对储存产品的潜在影响将非常大。用于加压管道工作的空气也应该是干燥的（低压露点），这样管道内部不存在结露的风险，从而导致腐蚀。在为这些应用设计，安装，维护和测试系统时，应寻求保险公司的建议。

二氧化碳（CO₂）系统可用于某些应用。

吸气式火灾探测系统通常用于大空间。将这些装置安装在冷冻柜中时，应考虑单位冷柜除霜期间对系统的潜在影响；可能是水汽。在除霜过程中释放的气体将凝结在任何局部冷却表面上，如吸气系统管道系统，并可能阻碍气流通过系统。

6.3 调试的先决条件

在设计阶段，应该执行工程设计评审以验证关键方面已经在设备性能规格方面得到解决，并且效率和可靠性方面（例如待机系统，可维护性，警报和设备故障检测）得到充分解决。经过批准的设计将被构建，准备投入使用。

操作被测单元所需的相关系统应该先进行调试，以便进行完整和具有代表性的测试。

尽管监测系统的最终传感器位置可能尚未定义，但任何配套的测绘/监测系统的调试和校准都应该完成。根据测绘结果获得的数据可用于帮助确定监测系统传感器的最终位置。

在可能/适用的情况下，当地的周围环境应在最坏的情况下保存或模拟，以在试运行期间对设备提出质疑。

在开始工作之前，还应该考虑以下几个方面和职责（通常在调试计划中）：

- 审查和批准测试方法声明
- 进度报告
- * 问题报告（打孔清单）
- * 处理测试差异。
- * 用于调试的图纸定义（以及随后的认证）
- 映射点的位置和标记

- * 预期的测试结果范围
- * 测试证人要求和测试通知程序
- * 处理/保留原始数据
- * 提供运营消耗品和调试备件
- * 调试报告的格式
- * 在调试过程中操作设备直至交付给用户
- * 系统的正式操作日志覆盖了开始移交的情况

（注：细节水平因单位类型而异，例如，与专业冷藏室相比，包装的标准单位可能具有较少的详细信息）。

调试计划中还应包含以下几个方面的内容，除非在其他地方已经涉及到，例如在项目执行计划中：

- * 对管道系统，管道工程，设备，仪器和阀门的标签和标签要求
- * 安装和检查标签的责任，方向箭头和标签
- * 将如何管理图纸以确保其反映已批准的更改
- * 文件控制
- * 变更管理的管理

建筑或现场营业额包装应保留在最终营业额包装中的调试文件中。 建筑或现场营业额套餐的内容可能包括：

- * 设备和仪器清单
- * 材料接收和检验报告/材料认证
- * 设备收据和/或安装验证记录
- * 电缆测试（连续性，绝缘）
- * 接地（接地）测试
- * 电机“兆欧表”（电阻）和旋转方向测试
- * 保险丝和断路器额定值/过载设置
- * 控制回路检查
- * 仪器校准记录/证书
- * 警报检查
- * 管道泄漏（静水压）测试

- 管道清洗/冲洗记录
- 管道清理记录
- 管道系统和空气处理单元（AHU）泄漏测试
- 冷室完整性测试（小的开孔可能导致较大的凝结问题）
- 操作和维护手册
- 如建筑图纸/规格
- 制冷剂日志

6.4 调试

测试级别和调试的具体测试要求取决于系统类型以及产品和/或业务的关键性能。

调试所需的工作范围应包括确认设备和材料已被接收，检查和记录，并且已按照规范安装。这些活动通常会被分配给施工经理，并包含在下面的清单中以确保完整性。然后将完成所需的调试活动和测试并记录在测试记录单上。

调试活动通常分为四大类：

1. 检查物理安装（例如安装图的现场验证）和文件（测试）验证（例如管道压力/泄漏测试）
2. 设置工作，定义为将静态系统设置为运动或“降低”
3. 调控和调整
4. 功能和性能测试

执行调试的人员也可能被聘用来监督施工质量。

6.4.1 检查物理安装和文件验证

调试的第一阶段确认：

- 系统按照规范I进行安装
- 作为建造或记录图纸可用
- 仪器被校准
- 工程质量测试按照规范完成，例如管道泄漏测试，管道清洁/泄漏测试

6.4.2 设置工作

调试的第二阶段然后检查提供给系统的公用设施是否正确调整了任何安全设置，例如过载，泄压阀，安装的保险丝是否具有正确的额定值。在启动之前可以对系统进行正式检查，以确保安装安全（有紧急出口，火灾探测/保护系统就位，冷媒泄漏系统可用等）；那么系统启动。在使用冷却塔水的情况下，应检查水的委托状态。调试应该已经圆满完成，否则可能会制定一个策略，让系统调试继续进行，例如通过监测冷却水流量和温度，以确保在测试过程中保持在规范范围内。

6.4.3 调整和测试

在此阶段，系统应进行测试和调整，以确保其按照规范运行。

注意：在开始调试活动之前，必须生成和批准特定的测试方法声明，以确保进行调试的人员了解系统的运行方式以及在最后两个调试阶段与其他系统的潜在相互作用。在这个阶段：

- * 控制回路应进行适当的调整 and 测试，以确保它们按规定运行。
- * 应该测试报警和联锁功能，以确保它们按照规定运行，如果这种情况尚未完成。（注意：设定点可以在这里定义和检查，或者定义为测试结果，然后记录。）
- 操作顺序应进行测试，以确保其按规定运行（包括启动，关机和停电测试），
- 应对系统组件进行测试，以确保它们执行指定的任务（例如，风扇，线圈，加湿和除湿设备）。

6.5 映射传感器位置 - 需要的传感器数量

在进行系统测试之前，将测绘系统置于正确的位置是正常的做法 - 这些数据证实了令人满意的操作，并可用于分析和性能问题。

本指南重点关注作为主要控制理念的环境条件。：

由于产品配方的多样性（例如，水性和非水性，冻干，固体，半固体），当可以证明提供重要数据时，应考虑将容纳产品的容器内的监测探头的位置。

本指南范围内的冷藏室和冰柜通常用于维持预冷产品的温度；因为位于容器外部的传感器报告的温度波动将比位于产品内部的传感器报告的任何波动更宽。通常的做法是使用空气温度作为储存温度的参考来源，因此是储存产品温度的最差情况表示。

尽管对控制温度室的映射几乎没有任何指导，但以下可能会提供有用的信息：

- 法国标准（NF X15-140 2002年10月空气湿度测量 - 气候和恒温室表征和验证）（参考文献12，附录5）

- * 德国标准DIN 12880电气实验室设备 - 加热炉和培养箱（参考文献13，附录5）
- * 澳大利亚标准AS2853-1986：外壳 - 温度控制 - 性能测试和分级（参见附录5）

确定映射室所需的温度传感器的数量和位置时，需要考虑的关键因素是：

- * 产品将储存在哪里？
- * 货架的布局是什么？
- * 冷却单元位于哪里？
- * 气流的方向是什么？ - 值班和待机操作？
- * 单位有多大？
- * 有多少扇门，门的正常使用模式是什么？
- * 门在哪里？
- * 建议的测绘安排是否会检测到由于存放在离门最近的产品上的门打开而产生的气流？

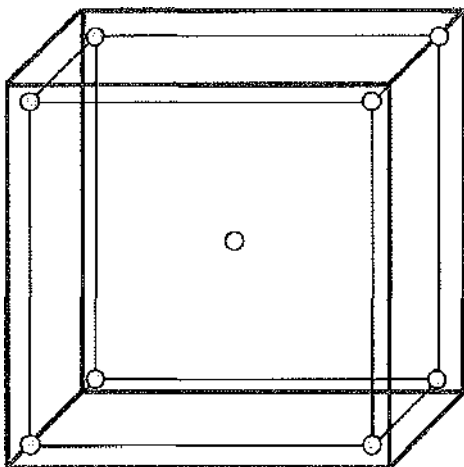
示例传感器位置

第一个例子与最大2立方米（70英尺³）的腔室有关，代表一个开放区域可能需要的最小位置（将传感器放置在该区域的四个角落（顶部和底部））存储区域周边和中心），但根据气流源/特性，搁置（存储位置），外部温度源以及以前使用类似设备及其热性能的经验，可能需要额外的点。

（注意：内框表示工作区域（存储产品的地方），圆圈表示传感器位置）。

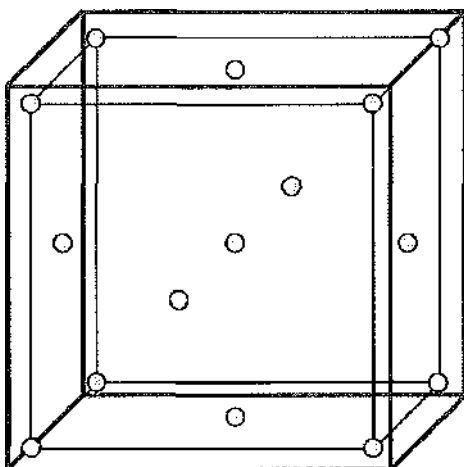


图6.1



对于体积更大，体积最大为20立方米（700英尺³）的情况，使用图6.2所示的最小数量的传感器是合适的。

图6.2



为了便于参考，通常要记录外部条件；在室外和室外条件下进行任何测试。

在有多处冷却单元的地方，可以将冷冻室分成，并将每个冷却室作为冷藏室内的空调区域，并为每个区域复制映射安排。

应该研究传感器的类型，例如热电偶具有较低的热惯性，并且会很快响应温度变化，显示空气温度。

如果相对湿度是一个关键因素，那么湿度传感器可能位于相同的位置 - 或者考虑到其他位置的温度影响而使用的位置较少 - 因为绝对湿度在整个空间内非常相似。

在系统合格的情况下，温度监测传感器的测试方法，验收标准，位置和数量应该由质量部门预先定义和预先批准，

6.5.1 功能和性能测试，包括负载测试

调试的最后阶段应测试设备，以确保模拟使用期间的系统性能符合规格。关于如何进行这种测试有很多方法。

要考虑的关键因素包括：

- 负载质量
- 气流模式
- 输入的负载量/温度
- 传出的负载量
- 加载/卸载的频率和持续时间
- 开门
- 解冻周期（如果有的话）

由于两个原因，负载对冷室温度分布有重要影响：

1. 负载质量/温度将影响系统性能
2. 负荷量将影响气流模式温度分布研究应考虑正常使用，即：
 1. 在低负荷（或空）和室门使用的情况下与室内的温度映射
 2. 带模拟满载和使用门的腔室的温度映射除霜周期的影响应包括在适用的测试

中。

模拟满载情况的潜力可能受到腔室大小的影响。在定义满载测试时，如果使用该单元来冷却负载，则应考虑存储的若干产品的质量/质量数据的可变性。这可能需要进行特定的测试，以监测产品温度。

如果设备未用于冷却负载，则应考虑负载对系统气流的潜在影响。

使用门的温度映射应显示系统“使用中”的性能，显示达到的温度，受影响的区域以及所需的恢复时间。测试程序应根据用户要求进行定义，该用户要求应规定门的频率将被使用，并且可以保持多久。

根据冷库的位置和类型，需要考虑季节（夏季和冬季）温度制图的需要。

建议进行以下测试。

6.5.1.1 控制环调节

在使用PID回路来控制系统时，供应商应对其进行调整，例如，通过调整设定值来挑战控制回路，并观察系统响应 - 确认系统性能是否令人满意或重新调整适当的控制回路，并且重复测试。

6.5.1.2 普通手术

应该监测设备的性能一段确定的时间。

应确定提供最宽温度变化的单位和可能提供最差情况结果的单位。例如，如果系统具有备用和值班冷却系统，其中一个系统具有比另一个更靠近门口单元的单元冷却器，则具有离门最远的单元冷却器的冷却系统通常会给存储的产品提供最差情况，因为传入的热空气将受到影响

以正常对流，而不是与风扇混合使用风扇，直到它进一步进入房间。应该记录选择应使用哪个系统继续测试的基本原理。（这种方法比双重冷却系统复制测试更简单。）

6.5.7.3系统恢复

应关闭冷却系统，并使设备稳定到预定温度 - 通常这高于最大允许工作温度，并且低于外部条件打开门。门应关闭并启动冷却系统，使房间恢复正常运行。

在最坏情况下应该重复试验，在设备运行的情况下操作设备，直到建立稳定的操作条件。

这些测试应确认最糟糕的房间加热时间（例如，设备在没有存储热量的情况下运行 - 该数据可用于维护目的（可用于定义系统可关闭的最长时间））。

6.5.1.4负载测试

如果指定的话，门打开时内部负载的最坏情况条件应该在指定的最大时间内模拟。应允许设备运行，直到获得稳定的条件。应对数据进行审核并与用户要求的要求进行比较，以确保符合要求。

如果测试结果不符合要求，则应要求设计者/供应商检查数据并提出纠正措施建议，以确保调试完成后，系统符合设计规范。

如果要对系统进行挑战以确定在发生任何设备故障时它将如何执行，则可以在此阶段执行这些测试以提供对操作可能有用的信息，例如单元故障的潜在影响冷却器。

专业系统组件（例如除湿机）可能会有专门的供应商提供一份单独的调试报告。可以将此作为参考，用于报告中提供的“性能防护”，并作为单个摘要表插入机构调试报告（简化审查）。

6.6 资格/验证

对设备的认证有多种方法，包括：

- 利用ISPEBaseline®调试和认证指南（参考文献24，附录5）中提供的指导，
- 基于ICH Q9（参考文献4，附录5）的基于科学和风险的方法此外，这两种模型之间

还有潜在的方法。

本节介绍了ISPEBaseline®调试和认证指南中介绍的方法。本指南第12节（附录1）介绍了基于风险的方法的一个例子。

6.6.1 调试和资格

在这种方法中，系统的资格认证是作为一项单独的，独立的调试活动来执行的，尽管调试测试的结果可能被用来支持认证。

调试测试的使用要求建立健全的工程变更管理系统，以便在调试过程中对以前的测试或文档进行的系统变更的影响被理解，测试/文档的有效性得到确认，或修订重新测试按要求进行。

资格证明文件的非典型结构如下：

6.6.1.1 设计资质

对于现成的设备，设计将是标准的，设计的“限定”通常仅限于确保设备将按照用户要求运行。

对于定制或定制系统，设计资格可能需要使用适当的中小企业对设备设计和布局进行详细审查，以确保其符合用户要求。

6.6.1.2 安装资质

记录的验证，证明设施，系统和设备的安装或修改符合批准的设计和制造商的建议。（欧盟良好生产规范指南附录15（参考文献9，附录5））。IQ还用于确认可以使用正确的数据填充仪器校准和维护管理系统，并且已安装的仪器根据指定进行了校准。

6.6.1.3 运营资质

基于批准的工艺方法和产品规格，设备，系统和设备连接在一起的记录验证可以有效且可重复地执行。（欧盟良好生产规范指南附录15（参考文献9，附录5））。作为本次活动的一部分，工厂验收测试（FAT）和现场验收测试（SAT）结果经常用于确认设备的满意操作。

6.6.1.4 性能认证

所记录的验证，证明所安装或修改的设施，系统和设备在整个预期范围内按预期执行。（欧盟良好生产规范指南附录15（参考文献9，附录5））。

如果使用，应该确认系统在正常工作范围内满足规格要求 – 对于冷藏室，这可能包括：

- 开门测试：
 - 确定开门对指定储存区域温度的影响
 - 该测试应考虑不同的负载配置/测试条件。 最坏的情况可能是腔室空了，即没有内部热质量。
 - 测试结果可以用来定义最大的开门时间或者说明在门打开的情况下条件保持在规定的范围内。
- 负载测试：
 - 测试来确定最坏情况下的运行负载（通常与门测试结合）
 - 这可能包括冷却负荷 – 将存储的材料降低到存储温度或仅存储产品体积对室内气流的影响。
 - 资格测试应该用来表明监测系统显示的结果是存储产品所见的情况的代表。

组织可能会选择将IQ和OQ合并到一个文档中。 组织可以在没有PQ阶段

的情况下进行所有OQ测试。

合并文档可能会降低文档生成，批准，执行和存储的成本。

“ISPE Good Practice Guide: Cold Chain Management”
© 2011 International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE)
All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or by any information storage or retrieval system, without prior written permission from ISPE.
For individual use only. © Copyright ISPE 2011. All rights reserved.

7 便携式包装或运输系统

便携式包装或运输系统比固定系统的要求更高。除了保护产品免受外部条件的波动外（与固定系统相同），它们在运输过程中应保持其完整性和产品条件。

有两种便携式系统的主要设备类别：

1. 活性
2. 被动式：那些使用相变材料来提供散热片或冷却源的系统

便携式系统的选择取决于对产品要求，运输路线以及运输方式和持续时间的分析。

在技术上可以接受几种便携式系统的情况下，可以应用成本分析来确定使用哪种便携式系统。本次分析中应包括合格新便携式系统的成本。

7.1 主动系统

主动系统是那些采用包括动力调节系统（例如制冷系统（即需要内部或外部动力源））的容器的系统。

- * 用于运输食品的系统可能被ATP用于这种运输的“国际运输易腐食品和特殊设备协议”所覆盖。这提供了设备规格和内部温度 - 只要这些符合产品的验收标准。符合这些要求的系统被认为适合用途（参考文献20，附录5）。

（注意：对于制药产品，更常见的是制冷系统，而不是加热系统）：对于有源系统，规格应根据用户要求规格进行

定义，可能包括：

- 要使用的运输方式。（应该指出的是，有些飞机的容器尺寸/形状受到限制，可以处理。）
- 运输过程中可用的处理方法，例如托盘车/叉车
- 可用电源（公用设施）和可用或需要的连接类型
- * 产品所需的条件（温度，湿度，光线等）
- 潜在货物尺寸和重量的范围
- * 该单元应能够运行的环境条件（已知）
- * 每个阶段的总运输时间和持续时间（预计的最小和最大）

如果这些信息最初不可用，则应在检查和评估运输选项时制定该信息。随着更多信息的可用，可以开发用户需求。

7.2 被动系统

被动系统是那些使用非机械制冷或加热源的系统。冷却是更常见的要求。冷却所需的能量通常由材料经历相变（例如，冰 - 水）时释放的能量提供。这通过传导和/或对流将产品保持在特定条件下。

7.2.1 相变材料

这些材料可以是天然的，如冰或干冰，或工程设计。工程材料可指定在精确的温度下改变相位以适应产品或封装，例如-40°C (-40°F)。相变材料可以包含在空心面板内，提供可重复使用的部分，这些部分配合在一起形成盒子。盒子可以放置在绝缘的外部容器中。

在出版时，这项技术有很快的发展。

7.2.2 干货/蒸气托运人

干燥托运人，也称为蒸汽托运人，是一种由与低温应用相关的不同温度极限和压力相适应的材料构成的绝热容器。

所需的低温环境可以通过冷冻剂（液化气体）来维持。由制冷剂提供的温度从其三重点到略低于其临界点。常用的致冷剂包括：

- * 液体乙烷
- * 液氮
- * 液态氢
- * 液氮
- * 液体丙烷

干托运人的壁通常是多孔的，允许吸收低温液体。墙壁吸收所有自由流动的液体并防止流体在运输过程中进入产品储存容器。产品开发期间进行的初级容器封闭测试应涵盖长期储存的各个方面以及任何运输温度的暴露。

应该注意的是，使用这些装置需要准备时间来在装运之前对容器进行充电（通常为6至12小时）。

该技术可以保持高达“10天的条件（取决于单元尺寸和条件）。

7.3 绝缘材料

主动和被动系统都依赖于环境的良好绝缘。大多数材料都是无孔的。如果考虑多孔材料，它们应该完全密封，因为任何湿气侵入都会严重影响材料的性能。

根据热阻（R值），热绝缘的效率通常以热导率（K或U值）或更通常的方式测量：

- R值是穿过材料的温差与热通量（每单位面积的热流量）之比；数字越大，绝缘性越好。
- 在SI系统中，R值以 $\text{ft}^2 \cdot ^\circ\text{F} \cdot \text{h} / \text{Btu}$ 单位为英制单位或 $\text{m}^2 \cdot \text{K} / \text{W}$ 平方或（相当于 $\text{m}^2 \cdot ^\circ\text{C} / \text{W}$ ）给出。
- * 可以在没有它们的单位的情况下引用R值，例如R-3.5。通常可以从上下文和值的大小推断出正确的单位。

材料可以以两种方式使用：

- 可以标准尺寸或定制的模式包装
- * 对特定应用可能被切割（或预切割）的片材常用绝缘材料包括：
- * 发泡聚苯乙烯（EPS）
- * 聚氨酯（PUR）
- 真空绝缘板（VIP）

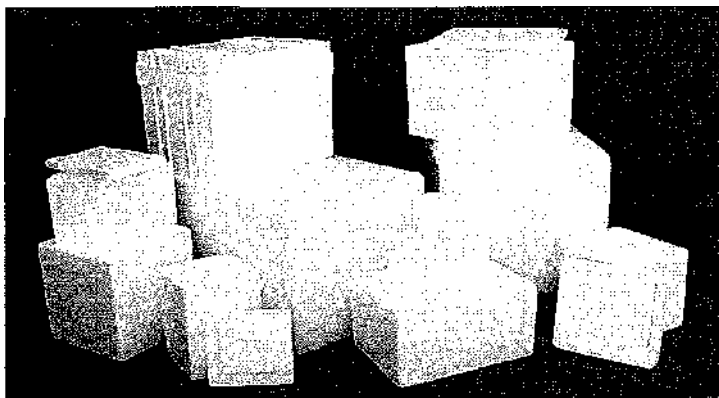
7.3.1 发泡聚苯乙烯

发泡聚苯乙烯（EPS）是最常用的材料之一（在公布时）。虽然它通常用于绝缘性能，但该材料也很好地保护产品免受物理冲击。许多单次使用的应用程序指定这种材料

生产EPS是一项成熟的技术；材料的优点包括低密度/重量，低成本和灵活性（可以被模制和制造）。绝缘性相对较低，R值约为4。

EPS可能需要重新处理，但重新处理EPS的能力取决于地理区域。图7.1显示了模制EPS绝缘托运人的例子。

图7.1：模塑EPS绝缘托运人的例子



经过Cool Pack的许可使用，www.coolpack.com

7.3.2 聚氨酯

聚氨酯（PUR）也是一种常用的绝缘材料（在出版时）。PUR通常是模制的，并且被认为比EPS更健壮（不脆）。它具有比EPS更好的绝缘性能。PUR通常选择性能更高（R值为7到8）和可重用性要求较高的场合。材料比EPS重。

发泡聚氨酯也经常使用，具有隔热性能更好，重量更轻的优点，并且除非与波纹或硬壳塑料等支撑材料结合使用，否则耐损坏性更差。

7.3.3 真空绝缘板

真空隔热板（VIP）是这种应用的一种比较新的技术（在出版时）。预成型面板具有显着更高的热性能，R值约为40。虽然面板可重复使用，但它们具有成本溢价。（注意：如果要重新使用面板，应验证真空的完整性，因为这对性能至关重要）。面板绝缘托运人通常由六个匹配部件（侧面，端部，顶部和底部）组成，并且更可能在角落处增加热损失，特别是在遭受跌落和振动力时。包装的整体性能通过拐角接头减少。

这些系统的设计意味着这些容器是可折叠的；因此，他们可能会退回制造商并重新使用。

7.4 替代设计

不需要冰箱或冰柜的容器可用。这些系统通过按压冷却砖顶部的“按钮”来释放化学物质和水的组合。根据包装尺寸，配置和外部温度，可在启动5分钟内达到2°C至8°C（36°和46°F）的温度，并可保持长达78小时。

在出版时，被动系统领域正在不断发展，因为包装和相关加工意味着巨大的运营成本，所使用的工艺和材料也是环境问题。这些因素鼓励组织对流程进行定期审查，以确保所使用的技术具有最佳价值。

7.5 开发分销流程并限定运输流程

有几种方法可以用来处理分销流程的发展和运输流程的限制。ISTA程序7E（参考文献14，附录5）包含了关于这种方法的指导。本节介绍另一种方法。

应该考虑可用选项，并且应该同意最适合组织结构和系统的方法。

应明确界定产品分销的初始要求，可能包括：

- 产品储存条件（温度，湿度或其他敏感度，如UV，暴露于CO₂，辐射，压力）
- 最终目的地：

这可能包括主要的配送中心以及当地的配送中心。

ISPE良好做法指南：冷链管理

- 危险分类（按照国际航空运输协会（IATA）的空运，地面的DOT，海运的IMDG）
- 潜在的运输时间范围和运输方式
- 外部温度分布将会受到物质的影响（应该注意潜在的季节变化）
- 交货数量和进度要求可能存在差异，例如每天4磅（1.8千克）
- 在目的地需要/可用的能力，例如可接受的托盘尺寸/重量然后可以开发分配过程图，

定义：²

- 每个装运阶段的装运尺寸范围
- 选择最佳运输方式
- 航运路线的选择
- 运输材料的选择（包装）
- 选择温度监测系统
- 准备运输单位
- 运输单位的接待处（接触点）
- 发货单位
- 运输单位/方法/路线的资格

包装和任何重新包装要求可以使用这些信息为每个装运阶段，调查和选择解决方案进行定义。

现阶段要考虑的方面包括：

- 地面运输（拖车） - 通常用于区域（跨境）运输的非紧急国内运输，例如整个欧洲
- 海洋（集装箱） - 不受时间限制，对温度敏感（通常只有在满载集装箱装载时才值得考虑；与空运相比，它提供更好的防篡改（密封），通常更温度稳定和更环保的运输方式）²
- 综合运营商 - 国内或国际延期服务²
- 快递（第二天）²
- 专业（时间，温度，敏感度，装运价值，额外成本）²
- 运输通道 - 货物的需求是什么？²

²请注意，虽然不在本指南的范围内，但收集这些信息还可以确定运输文件/检验要求。

- 海关（海关规定，进口和出口许可证不在本指南的范围内，但应由组织理解）。
- 经纪安排
- * 间隙温度控制
- * 运输时间表
- * 仓库位置
- * 应急计划，例如测试发货
- * 出于偶然性原因拆分货物
- * 切换，例如卡车到飞机
- 接收有关可用实用程序和连接类型，大小和存储的限制
- 要求打散散装货物并重新包装本地货物或配送产品
- 本地材料和服务供应商
- 监测要求，如温度

图7.2：运输选项

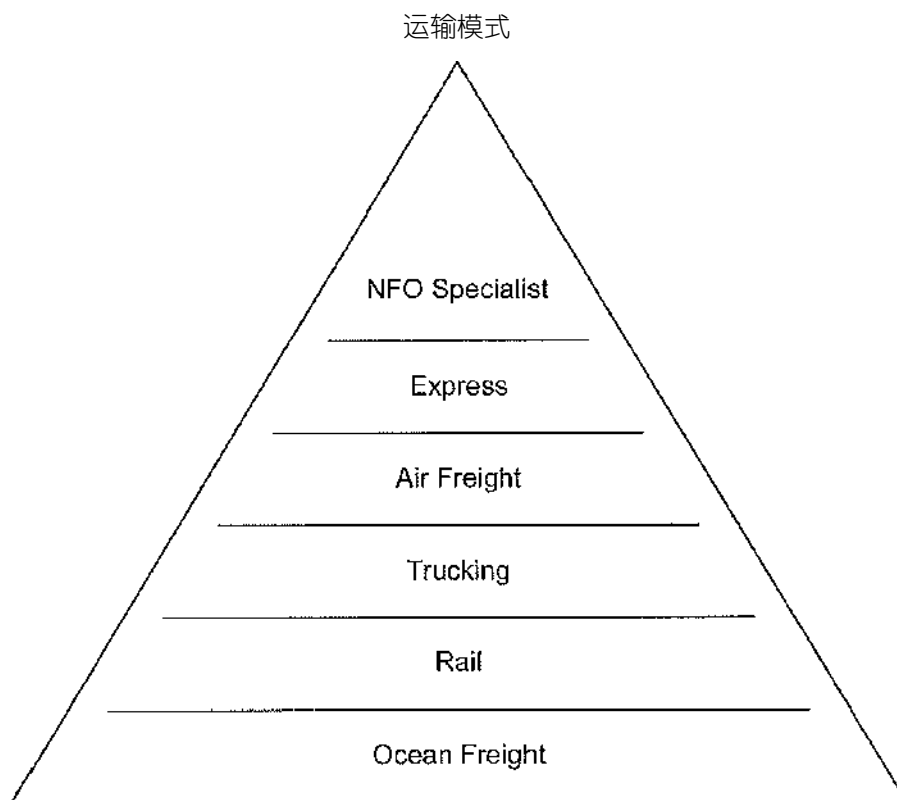


图7.2概述了各种可用的交通选项；海运量最大的货物，由下一个飞行（NFO）专家提升到最小的数量。金字塔的明确部分是指大型快递组织。在这个竞技场中最小的利基在NFO的基础上落入专业快递公司。随着时间，温度和货运价值越来越受到关注，对专业快递的需求已经增长，以填补快递组织的服务空白。

原始分发网站的包装可能会被分解，并且当地信使将被用于重新分发。（注意：图7.2中未显示）。

在适用的情况下，在装运试验与产品一起安排之前，可以构建包含状态监测仪器的安慰剂产品原型包装并进行性能测试。这应该确认容器的物理强度，并且可以用来定义产品的风险。

应该使用每个运输阶段的风险评估来帮助改进用户需求规格的定义以及开发包装和运输解决方案和程序。

整个流程要求可能包括：

- 提供当地经过调节和监控的保持箱，以延长包装允许的允许时间
- 考虑到以下因素，确保最大限度地提高效率，确保最低限度的产品暴露（捡拾/包装）
 - 将材料转移到预处理过的容器中，以尽量减少容器打开暖空气的时间。（将容器存储在受控环境中：通常，容器制造商建议在使用容器之前将容器在环境条件下储存一段特定时间，从而将容器内部温度驱动到预定范围以下的风险最小化，有必要预冷一些容器）。应考虑冷凝的影响和可能性。

运输包装达到热平衡所需的时间，通常需要30到90分钟，这取决于容器的尺寸和容器外部的空气温度。

（所使用的位置应该位于频繁温度波动风险较低的区域，如靠近室外的门道，空气通风口下方等）

系统和设备来预调整包装中使用的所有组件。

使用有条件的环境来包装货物，如步入式存储 - 大大缩短了预先调整产品装载区域所需的时间

- 可能需要额外的冷却介质的协调，例如使用隔热的储存车或类似的装置，以确保凝胶包的热量得到保持，并且凝胶包不会暴露于外部环境的过长时间在包装过程中
- 通常需要对凝胶包进行预处理以防止产品受热冲击，特别是对于小包装
- 包装处理海运集装箱
- （注意：数据由拥有监控设备的一方拥有，数据可能由多方保存）。
- 审查这些数据是释放发货的先决条件
- 清洁，消毒和保存运输/储存容器的时间限制

- 运输/储存容器的使用前检查要求
- 文件检查/报告
- 先进先出（FIFO）可用于识别处理产品和存储的包装材料的订单。

在评估潜在解决方案时，应考虑以下内容：

- 生命周期成本
- 定制解决方案与现成解决方案
- 预先认证的系统
- 可回收的系统
- 在特定条件下所需的储存时间
- 环境考虑（再循环） - 碳足迹，有机，无机，泡沫等
- 存储空间要求，任何组装/拆卸/测试要求
- 游览评估过程
- 环境暴露
- 系统的可用性（数量和地理位置）
- 季节性需求（如过敏治疗）
- 运输系统的复杂性
- 潜在的故障模式/操作限制
- 潜在的货运单位退货成本
- 丢失货物的影响

7.5.1 运输方法的资格/验证

如果运输系统在暴露于预定顺序的外部条件下维持所需产品储存条件的能力在经过足够的测试以确认之后被记录下来，则运输方法可被视为合格/验证。结果的可重复性。

资格/验证过程还应确认温度和其他监控设备的位置，以显示出货产品在常规运输过程中可能遇到的最差情况。

产品要求从一开始就应该知道并且相应地概述运输顺序。需要注意的项目包括：

- 温度和湿度分布可以根据季节，地点以及与运输方法的相互作用来确定 - 如果有多种选择可用，则需要定义“设计空间”或潜在的条件范围，以及适合该范围的包装。

- * 地面运输可以通过受外部条件（温度）影响的卡车或温控卡车来实现。
- * 航空运输温度取决于飞机的尺寸/类型和使用哪个货舱。
- * 海运也可以使用 - 应考虑过境和码头条件。

执行资格/验证的组织通常被认为负责准确地绘制运输顺序并确定可接受的条件范围（设计空间）或验收标准。

在主要集装箱完整性测试期间，应考虑空运压力差，以涵盖运输可能性。

设计空间可以通过实际测量，供应商数据的使用或参考公布的标准来确定，例如：

- * 国际安全运输协会（ISTA）程序7E（参考文献14，附录5）或供应商数据。
- * 档案记录了美国国家海洋和大气管理局（NOAA）国家气象局的温度（参考文献30，附录5）。
- * 其他国家或国际认可的天气数据库。

通过运输顺序将实际或试验（低风险）货物运送到真正的假设，可以支持此发布的数据。 这可以通过在产品运输箱中适当地使用温度记录器和湿度记录器来完成。 最初的货物，无论是安慰剂还是实际产品，都可以用作测试货件。 这些可用于比较振动和冲击载荷的假设和测量读数。 在使用实际产品的情况下，可以检查产品质量以确认其未受到例如振动和冲击负荷的影响。

应根据对组织记录的实际数据或通过累积已发布报告的数据来计划和绘制指定运输顺序的温度曲线。 应对这些数据进行环境温度极限和极端平均值检验，并作为用于验证容器的设计鉴定过程的一部分进行特定推理。

请注意，在同一路线上，这些配置文件之间可能存在显著差异。 图7.3和图7.4显示了两个示例温度曲线来说明这一点。 这些配置文件提供了航班号，日期和记录器位置的详细信息。

注意：由于这些图仅用于举例说明同一路线上的显著差异，因此不提供有关仪器类型，范围，准确性以及当前校准/校准范围的确认信息。

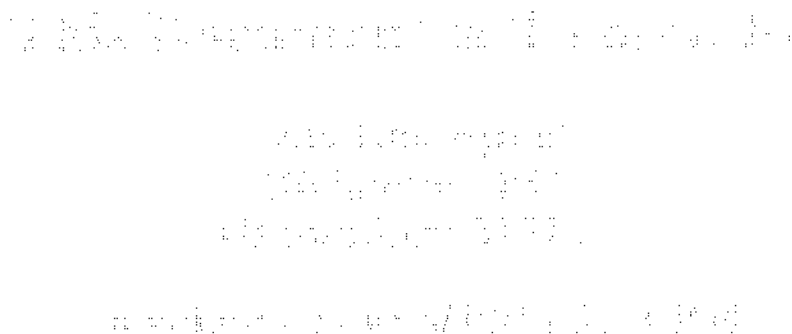
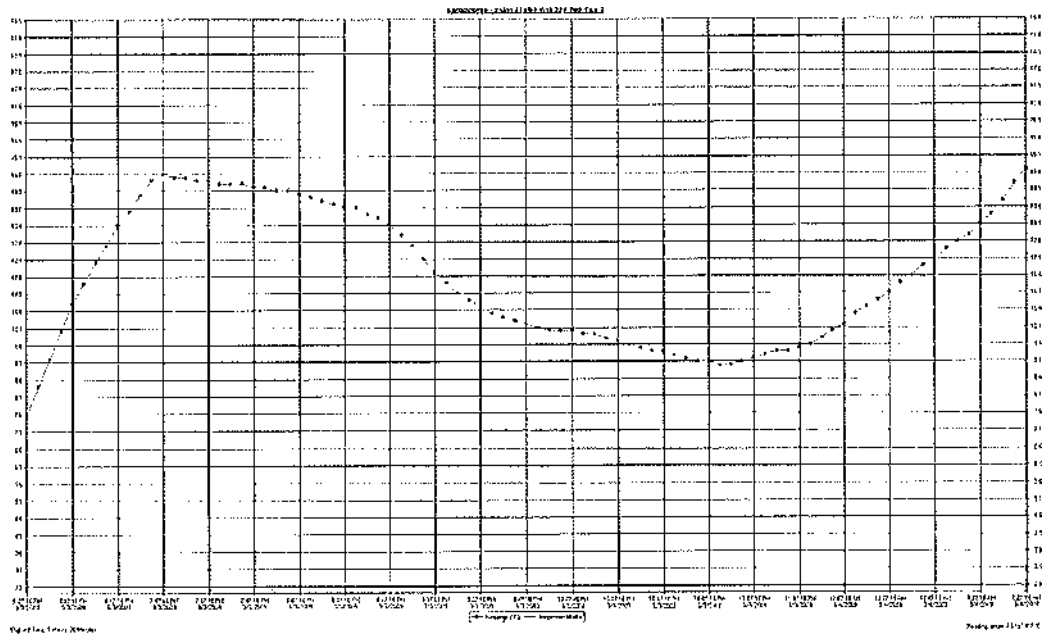


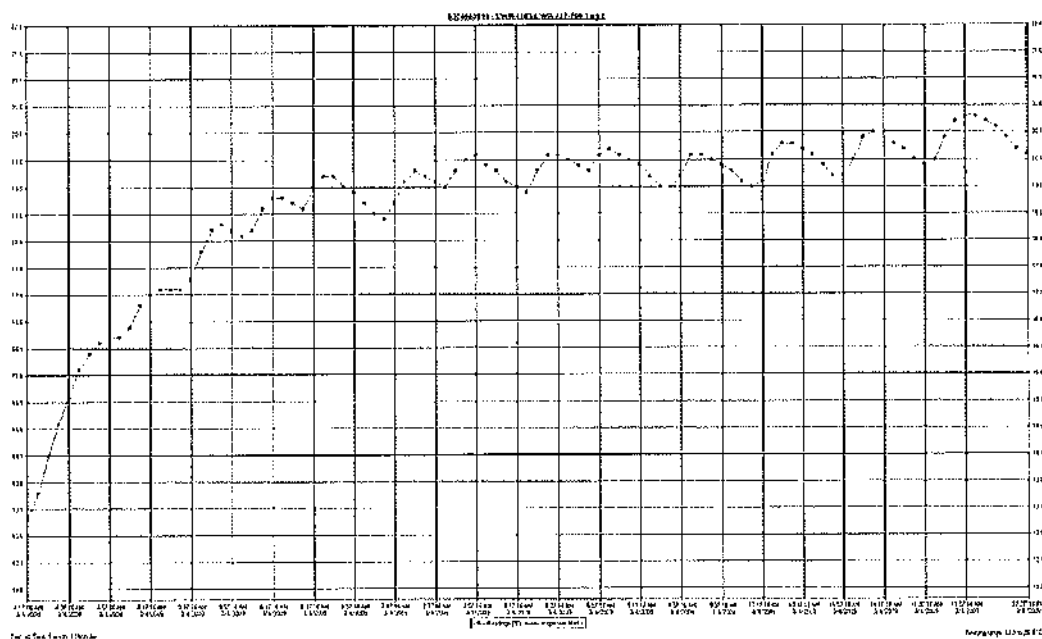
图7.3：航班的样本温度映射（1）



EWR> LHR-Flight 28 无敌18:07 CST到达01:18 CST-飞机型号777-200-003

传感器位于AKE33285C0-位置25 R温度检查点以
摄氏度为单位。

图7.4：航班的样本温度映射（2）



LHR> EWR-航班29 Departed 04:28 CST到达12:24 CST-飞机型号777-200-船舶004

传感器位于AKE36865C0-位置33L温度检查点以
摄氏度为单位。

临床和商业产品之间可接受的风险程度可能有所不同。

临床供应链

除非有足够的数据来识别其他关键参数，例如光照水平，否则临床供应链的冷链管理方法的重点通常基于维持温度。

温度（和其他定义的特性）应该保持在材料的确定稳定范围内！只有在数据支持的情况下才允许偏移。温度应在运输和储存装置的鉴定/验证所提供的保证限度内进行必要的监测。因此，平台技术通常用于临床阶段生物药物的储存，同时为产品生成稳定性数据。

临床试验出货量往往数量较少，时间跨度较短，并且可能与商业产品不同，因此可能采取风险程度较高的不同方法。例如，可以基于组织的经验开发包装配置，并使用从测试室获得的参考数据或基于系统性能历史选择的参考数据进行合格。应根据对记录的产品空间温度数据的满意审查，对实际装运情况进行单独监测并释放。

注意这种安排要求：

- 当地基础设施到位
- 受过适当培训的人员和相关程序来解释数据/发布产品
- 对于关键因素而言，产品运输条件限制是已知的
- 下载和存储相关数据的能力

商业供应链

商业供应链的冷链管理方法的重点在于整个冷链流程，并符合监管预期和产品申报。在商业阶段，应该对产品属性和计划的商业运输支持的验证有一个确定的理解。产品的温度稳定性应该很好地建立起来，包括储存温度，允许的偏移和冻结/融化的影响。还应该提供有关其他物理限制的数据，例如CO₂暴露的限制，酸度/碱度和振动影响。

商业产品往往是从制造商到配送中心，再到药店，医院和诊所。这些货物通过合格/验证的运输配置，通常配有内部温度/状态监控，以确保货物保持在预定的验收标准内。

“标准”提供的控制程度：商业应用可能不够。应该注意的是，大多数温度控制的卡车，拖车和集装箱不符合GMP要求。

遵守cGMPs的要求包括培训，使用书面操作程序，维护，变更控制和偏差处理。这些可能不是由商业运营商维护的。从质量的角度来看，不应该依赖交通环境的温度。

其他方面要考虑：

- 冲击认可的包装（标准测试方法，例如，运输集装箱和系统性能测试的ASTM D4169-08标准操作规范（参考文献19，附录5）或ISTA程序7D（参考文献14，附录5）可能是有用的）。
- 振动 – 应考虑运输/转运点的模式。
- 应考虑任何产品/冷却剂泄漏的影响（对于使用干冰，氮气层或气态活性剂的剂型尤为重要）。
- 跟踪和跟踪 – 要求（见本指南的第11部分）
- 交货证明
- 温度/位置的数据传输

应根据产品关键质量属性（CQA）和关键过程参数（CPP）（通过稳定性测试确定）对建议的运输过程进行风险评估。评估结果可用于评估和确认定义的资格/验证要求。

实验室测试

系统性能可以在测试实验室进行合格/验证，模拟最差情况下的装运条件。可以使用ASTM D4169-08（参考文献19，附录5）或国际安全运输协会的规范（ISTA Resource Book 2009）（参考文献14，附录5）为开发测试方案提供指导。

测试可以根据现场发货的历史数据进行定制。实验室检测的有效性应通过监测初始装运作为性能限定装运来确认。

合格/验证过程

用于限定/验证流程的方法取决于组织的实践。这些可能遵循ISPEBaseline®调试和认证指南（参考文献24，附录5）或ICH Q9或ASTM E2500（参考文献4和19，附录5）中描述的基于风险的方法中描述的调试和认证过程。

传统的舞台包括：

*设计资格A /验证：

拟用于装运的设备系统由经验丰富的多功能小组进行鉴定/验证，以确保所提议的解决方案具有强大功能并且符合目的，并考虑到组织的技能和经验。设计认证期间可能测量的参数包括：

产品稳定性数据 – 包装药品包装信息的温度接受标准

预计每天/每周/每月/每年的装运数量

质量/体积计算 – 在装箱数量，最小和最大负荷下有多少资格

-
-
-
-

- 产品形象 - 初级，二级，三级包装，部件风险评估 - 货物价值，保护水平理想的监管定位 - 当地要求，产品监管文件安全考虑
- 地板操作方面 - 易用性，落地物流送货地点
- 过境车道特征
- 关键部件资格 - 绝缘托运人，温度监测器，制冷剂，再利用/回收适用性
- 季节性因素 - 夏季，冬季，全年
- * 安装资格/验证：
 - 由于用于冷链运输的设备/系统可以租用和/或一次性使用，所以IQ / V测试作为最低限度的WiFi包括记录设备/系统的标识和校准状态（如果适用）。对于租赁和/或一次性使用的设备/系统，应特别注意供应商的质量体系，验证和维护程序。对这些程序的审计可用于降低用户的日常资格/验证水平，并签署质量协议，以便用户了解任何提议的变更。

设备规格和使用的程序包，处理负载和卸载构成系统的定义。这些应该进行审查，以确保它们作为批准过程的一部分是足够的 - 这些在这种情况下形成IQ / IV包。

运营资质/验证

操作认证/验证测试通常包括在实验室中进行的测试。这些测试应证明，当受到最坏情况下的外部条件和持续时间的影响时，使用产品或安慰剂（具有类似的热特性）进行测试时，定义的包装或运输解决方案能够维持已定义的内部条件。

测试应包括识别冷点和热点的要求，以及指示产品对其他测试（例如冲击和振动测试）产生的最差情况应力的位置。测试可能包括将托运人颠倒过来以模拟指定包装解决方案内运输过程中的最坏情况。可变负载尺寸和最坏情况的负载配置，例如：，应考虑一个最小负载的样本和一个最大负载的样本。通常，基于低热惯量/质量使用最小负载尺寸。运营资格/验证测试的考虑因素包括：

- * 设计资格应完整
- * 应该有一个OQ测试协议。
- * 温度廓线应该解释夏季和冬季的变化
- * 时间配置文件 - 逻辑映射

仅供个人使用。 ©版权所有ISPE 2011，保留所有权利。

- 产品（或安慰剂）的最小和最大质量/体积
- 可重复测试 - 每次测试三次，最小最大质量，季节性包装
- 热电偶/温度监测位置
- * 应提供有关供应商认证容器的足够数据
- * 应记录，调查和审查偏差

测试的时间应该比预计的装运时间长，以便在实际装运期间发生不可预见的延误，最坏的情况可以通过设置在极高和极低温度下（如适用）的受控温度室模拟，其他物理测试如要求在预计的运输路线上预期会经历的范围附近或在该范围之外。在适当的情况下（例如，受控温度卡车的资格认证），静态外部夏季/冬季条件可以用作最坏情况条件的选择以及所定义和理解的那些条件的变化的影响。

在使用主动系统的情况下，应使用警报和设定点的功能进行验证/验证。

如果运输公司正在租用设备，则需要租用的样本上进行测试来验证/验证解决方案是否合适。

所使用的校准过的温度监测装置的位置和数量应该包含在相关的规程中，并且应该以支持的理由来论证。参见本指南的第x部分。

在新产品与现有产品具有相似特征的情况下，应该使用已有的数据来帮助尽量减少在已有足够数据的情况下进行的重复测试。

性能认证

性能验证（PQ）测试可能包含在OQ / V中。PQ测试应在实际运输条件下进行，证明包装/运输解决方案，制冷剂类型，装载程序和装载模式将实际环境极端条件下的限定温度条件保持不变。在适用的情况下，PQ测试应在冬季和夏季进行，以确保最差情况下的实际条件合格。正如OQ中所定义的那样，在PQ期间（如果适用）应包括最坏情况的负载大小（如适用）。PQ测试的注意事项包括：

- * OQ测试应该是完整的。
- 应制定PQ测试协议。
- * 应该在不同的日子测试三次连续发货。
- 测试人员应接受培训。
- * SOP应该到位。
- * 运输/分销应该来自或到达实际的商业运输地点。
- 路线，模式，季节和时间应代表商业运输条件。
- 应该使用代表性的产品负荷。
- 一个温度监控器和一个备用监控器应包含在每个集装箱/托运人/托盘上，并在外部另加一个监视器。

* 应该制作一份总结结果的PQ报告。 结果应符合预先确定的标准。

* 应记录，调查和审查偏差。

注意：在PQ时间段内发生但未达到PQ要求的极端环境要求的货件应进行测试，记录和验证，严格程度与PQ类似。

PQ测试应重复足够多次，以记录重复现场运输测试，以证明整个系统/过程是有效的和可重复的。 数量可能会根据过程的可重复性而改变；至少三次运行是常见的做法。 统计数据可能被用来确定一个合适的数字。 可以使用实际运输介质（即药物产品），批准的代表性材料或同时使用产品进行PQ测试。

性能监控

校准监测设备的位置和数量应包括在协议中，并包括OQ测试期间确定的斑点或等同物。 设备应尽可能直接与产品容器或代表性材料接触，以记录容器所见的参数；因此，模拟稳定性测试条件。

将用于确认包装/运输过程适合用途的方法应与质量部门讨论并达成一致。

7.6 持续监测

按照传统模式，在成功完成PQ后，应继续监测PQ中“最差情况”地点的温度。 持续监控PQ后的运输计划非常关键，原因如下：

- 控制变量（即环境条件，每个运输阶段的时间，集装箱的状况等）可能会随时间而变化，并且超过了在夏季或冬季条件下在资格协议中测试的限制。
- 可以考虑定期使用监视器来检查外部条件，以确认系统测试/验证/验证使用的实际情况，并为将来的使用提供准确的数据。
- 运输业主质量体系之外的人员和组织可能负责过境的一部分。
- 一次性或租用的集装箱在运输业主的质量体系之外。
- 运输控制的潜在机械问题，例如RTD或电池故障。

应该指出的是，PQ和供应商质量体系的审核可以通过强有力的质量协议帮助减轻上述相关风险的很大一部分。 质量协议应作为供应商管理流程使用，以保持正式的变更控制，并确保在实施前了解和评估流程，运输设备，运输通道，供应商质量体系的所有变更，以了解对运输资格的任何潜在影响/验证。 融入供应商的变更管理流程，预防性维护和校准管理程序提供的设备/集装箱以及偏差/投诉处理流程对于管理货运风险至关重要。

考虑到季节变化，应该在预先确定的时间间隔内根据风险评估和监管评估来维护监测。应该对监测数据进行非周期性评估，以便于延长最坏情况标准并确定有问题的航运路线/航道，以帮助评估系统多次变化的累积影响，设备性能下降，并注意到任何可能表明过程或实践变化等。

7.7 治理文件

对于药品的运输，供应商负责将产品交付给采购组织，并保证产品质量。产品质量负责在交付时转移到采购组织。应保持记录，因为供应商应该能够在发生质量问题时召回该产品。

转让可能在一个阶段或通过组织拥有的分销中心。

为了管理和控制这些过程，应制定和维护一系列形成文件的程序，其中包括：

7.7.1 包装系统规格

包装规格应该定义如下：

- * 简要说明包装的工作原理
- * 材料的温度范围！应该保持在运输中
- * 所有使用的材料的规格
- * 该单位已受到并通过的测试列表

7.7.2 标准操作流程

本地标准操作程序（SOP）应描述操作员如何使用包装 - 确保复制用于鉴定测试的方法。范围可能包括整个过程或细分以适应部门内的活动，例如：

- * 接收传入的包装组件
- * 从包装操作中接收包装产品
- * 订单收货和发货（包括包装）包装SOP可能包括

以下内容：

- * 包装的储存和预处理要求：
- * 储存和预处理要求的凝胶，包装
- * 使用前凝胶包的温度/状态检查
- * 检查集装箱的清洁度，功能和警报设置点

- 包装说明包括包装布局和容器之间的任何空间要求以及所用材料的清单
- 温度/湿度或其他传感器的位置

如果产品分销的责任被外包，或者某些相关产品或服务已经签订合同，通常会建立技术或质量协议。编写这些文件是为了明确与合同有关的技术方面，角色和责任。

制药公司和直接主要运输公司（合同受让方）之间可能存在技术或质量协议，但如果合同受让方与其分包商没有类似的协议，则可能存在产品可追溯性的高风险丢失。

作为协议的一部分，应明确要求所使用的任何分包商遵守与承包商签订的协议中规定的相同条款。其他要考虑的方面包括：

- 处理限制
- 清洁（和消毒）集装箱的程序
- 警报设定点
- 发生报警时需要采取的措施
- 材料分类 - 符合IATA的危险级别
- 时间限制
- 存储位置限制
- 接收组织限制 - 数量
- 记录要求 - 维修，校准，材料名称/批号/有效期何时何地交付，谁接受产品
- 运输限制 - 合格的运输类型
- 在发生紧急情况时采取行动 - 事故/溢出/财产损失

ISPE Good Practice Guide: Cold Chain Management

ISPE Good Practice Guide:
Cold Chain Management

ISPE Good Practice Guide: Cold Chain Management

8 测绘和监测设备

本节提供有关测绘和监测设备的信息。有关确定映射和监测传感器放置位置的指导，请参阅本指南的第6和8部分。

8.1 传感器

8.1.1 温度

有三种主要类型的温度传感器：

1. 热电偶
2. 电阻温度检测器（RTD）和热敏电阻
3. 化学

8.1.1.1 热电偶

由于塞贝克效应，热电偶工作 - 当导体受到温度梯度时，它将产生电压。测量这个电压包括将另一个导体连接到“热”端，接头通常是两种金属之间的焊接，通常由薄壁聚四氟乙烯（PTFE）套管保护，然后该附加导体也将经历温度梯度并形成自身的电压会与原来的电压相反，效应的大小取决于使用的金属和温度梯度的大小。一个不同的金属来完成电路创建一个电路，其中两个腿产生不同的电压，留下可用于测量的电压的小差异。对于标准金属组合，差异通常在1至70 pV /摄氏度（pV /°C）之间，并根据温度差异而有所不同。

电缆和接头可能容易损坏。在验证和调试期间，可以在测试协议中进行规定，以防止由于传感器故障或重新校准传感器失败而影响测试的有效性（1%是常用数字）。应注意确保如果传感器发生故障，并且位于结果可能不可预测的区域，建议重复测试运行。

热电偶精度

热电偶的精度受其类型和工作温度的影响。关于各种符合国际电工委员会（IEC）出版物584（参考文献16，附录5）的普通热电偶的最大允许误差（摄氏度），请参见表8.1。

表8.1: 热电偶的最大允许误差（摄氏度）

温度℃	J类型	K型
-200	-	3.0
-100	-	2.5
0	1.5	1.5
200	1.5	1.5
400	1.6	1.6

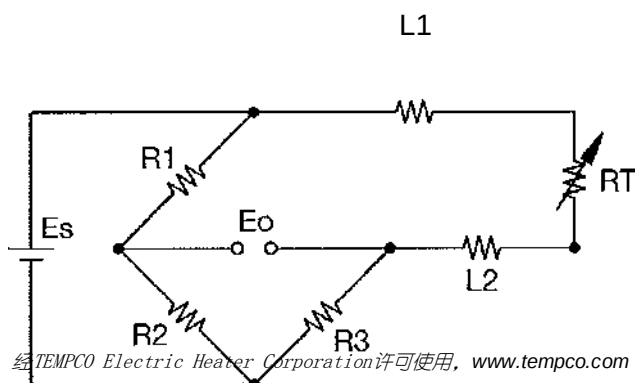
电阻式温度检测器和热敏电阻

电阻温度检测器（RTD）和热敏电阻可用于各种等级，并制造在各种外壳中。工作原理将传感器电阻的变化视为温度变化。电阻的变化是通过在器件中通入一个小电流来测量的，用惠斯通电桥测量电压降。

RTD由金属构成，器件的电阻随温度升高而增加。使用陶瓷材料制造热敏电阻，随着温度的升高阻值降低。

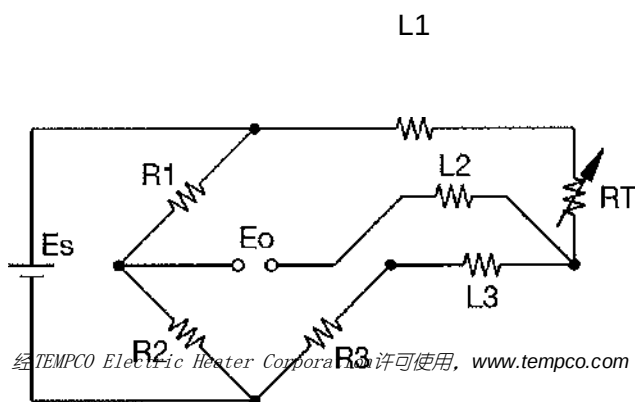
高质量的传感器被认为是可靠和准确的，并且可以在加速寿命测试中持续8年以上，同时保持特定的精度。各种接线配置用于最大限度地减少仪器和传感器之间的电缆的影响 - 例如三线或四线配置：

图8.1：标准2线连接



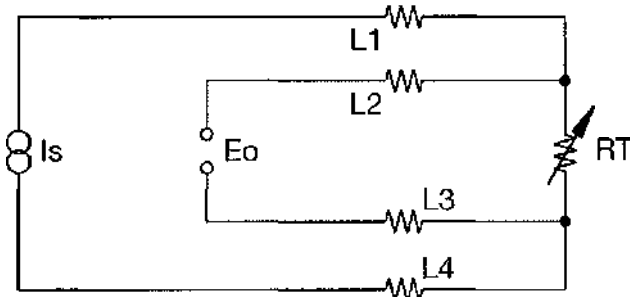
这是连接到惠斯通电桥电路的2线RTD的典型连接。Es是电源电压；Eo是输出电压；R1、R2和R3是固定电阻；RT是RTD。其中，引线电阻L1和L2直接加到RT上，因此其精度最低。

图8.2：3线连接



三根导线用于连接RTD。L1和L3承载测量电流，而L2仅作为潜在的导线。桥在平衡时没有电流流过。由于L1和L3位于电桥的独立臂中，因此电缆电阻被取消。该电路在Eo时呈现高阻抗，并且接近导线L2和L3之间的电阻匹配。这种配置用于提高精度和长达100英尺（35米）的较长电缆长度。

图8.3：4线连接



经TEMPCO Electric Heater Corporation许可使用, www.tempco.com

4线RTD电路不仅可以消除导线的影响，还可以消除接触点等不匹配电阻的影响。通过L1和L4驱动精确的测量电流； L2和L3测量RTD元件上的电压降。 Eo必须具有高阻抗以防止电流流入电位引线。考虑在嘈杂的电气环境中使用变送器，4线电路的使用距离可能比3线长。

准确度

RTD的精确度由其国际电工协会根据国际标准定义！ 电工技术委员会（IEC）出版物751（参考文献16，附录5）；它受操作温度的影响：

A类设备在0°C（± 32°F时 ± 0.27°F）范围内 ± 0.15摄氏度。0°C时，B类设备将在 ±

0.3摄氏度内（32°F时为 ± 0.54华氏度）

没有热敏电阻的国际标准，但它们的精确度与B类RTD相似。

化学

有些化学物质会因温度而发生颜色变化。 这些指标可用于记录最低和最高温度。 这些设备不被认为是准确的，通常没有与温度变化相关的时间记录。

8.1.2 湿度

有两种常见类型的湿度测量传感器在使用中：

- 电容性单位
- * 电阻单元

8.1.2.1 电容单元

这些是基于测量板间湿度水平变化时两块板之间电容的变化。

8.1.2.2 阻力单位

这些装置测量聚合物膜的电阻变化。

商业设备容易获得 $\pm 1\%$ RH的准确度；更高等级的设备也可提供高达 $\pm 0.5\%$ RH的准确度。

对于这两种仪器类型，温度变化可能会影响精度。 供应商的规格应该用来确认任何潜在的影响

8.1.3 用于设备

这种设备有四种主要用途：

1. 在控制温度存储的映射期间测量关键参数
2. 在集装箱验证期间测量产品的关键参数
3. 监控受控温度存储器中的关键参数
4. 记录产品运输过程中的关键参数，以确保其符合规定的条件

有许多基本的设备类别：

录音设备

这些可能是单次使用或可重复使用的单个数据记录器，例如Elpro, 3M TL30。 见图8. 4和图8. 5。

还有其他设备可用于提供多种格式的数据以便于分析，例如Kaye Validator 2000. 请参见图8. 6。

图8. 4: 示例数据记录器1

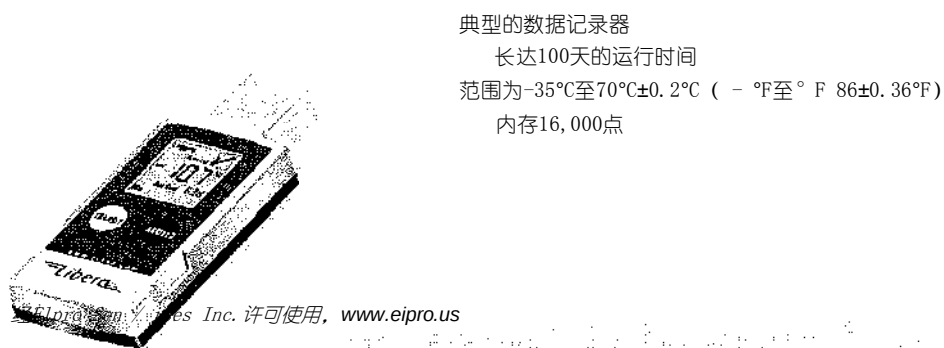


图8. 5: 示例数据记录器2

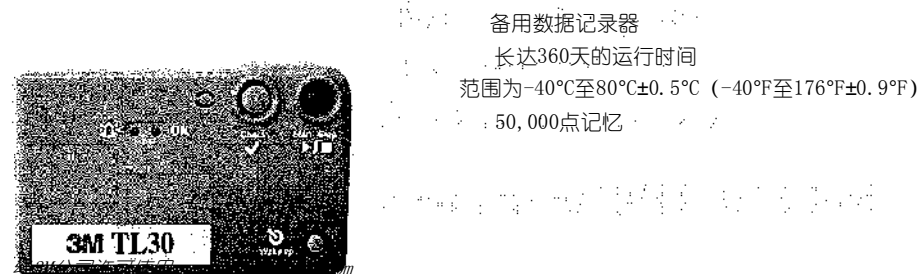
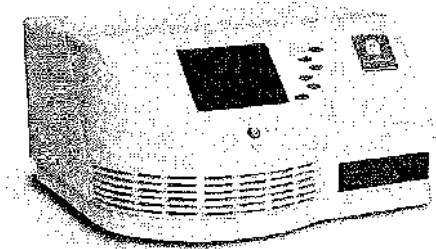


图8.6：用于记录传感器输入的其他设备



经GE测量与控制解决方案公司许可使用，<http://www.ge-mcs.com/EN/验证和环境监测>。 他！

雷亚！ 时间监视和记录设备

这些无线电发射机将数据从本地传感器传输到基站，以实现实时监控，记录和分析数据，例如datatrace或Hanweli设备。 见图8.7。 这些可能允许在记录过程中检查数据，并允许在测试完成后对数据进行审查和分析。

图8.7：无线电数据记录器系统，将实时信息提供给计算机



经IMC集团有限公司许可使用，www.the-imcgroup.com

采用温度和/或湿度监测设备的目标应该是明确的；用户应该选择具有适当能力的设备，以确保选择能够高效地满足用户要求。

应该理解的是，温度湿度监测在大多数情况下不提供产品保护。 随着时间的推移监测条件记录了产品质量的维护情况，并没有提供改善产品质量的信息；通过使用这样的系统可能无法避免产品损失。

实时温度监测系统可能会提供警报：要么是由于监测系统的条件失效或故障，并且对永久安装的故障做出快速响应，这对运输中的货物可能是不可行的。

5.1.4 用户需求

建立监测系统要求时应考虑以下方面：

合规要求

所选系统应提供适当的证据，证明所提供信息的完整性已被充分理解和充分。系统的资质可以提供适当的保证。应清楚了解所有正在服务的市场的温度监测监管要求。有关更多信息，请参阅本指南的第4部分。

合规要求范围内：

- * 组织是否有一个策略来确定什么是被监控的？哪些不是？
- * 风险管理：政策是否区分高风险和低风险货物？监控计划是否区分不同的风险等级，并相应地提供指导（货物X将获得Y个监视器和Z个位置，有或没有监视器冗余）
- 将监测哪些产品/控制的温度区域（即冷藏，CRT，生物制品等）
- 什么货物将被监控（即批发商，厂内，临床试验，最终用户等）

8.2 监测 – 关键考虑因素

8.2.1 性能

8.2.1.1 温度/湿度测量精度

系统测量指定变量的准确性和可重复性至关重要，应该与感兴趣的范围适当匹配。系统的校准应该包括在预期的测量极限以及至少一个中间范围点以外的点。

8.2.1.2 时间精度

对于以特定间隔提供测量结果或可以为测量提供时间戳的系统，内部时间测量组件的准确性非常重要。应该理解这些测量在记录时间段和记录间隔的容限。

8.2.1.3 解析度

输出的分辨率应与应用程序适当匹配。

8.2.1.4 响应时间

这个变量反映了系统在指定的时间内注意和记录温度变化的能力。设备的大小，设备内传感器的位置以及传感器本身的特性都将有助于系统捕获和记录物理变化的速度。温度监测系统的响应时间应该相对于被监测产品的响应时间来理解。

传感器“阻尼”

通常的做法是在温度报警器上使用规定的时间延迟，或者将传感器安装在装有热流体的容器中，以模拟包装产品上的包装对应当地气温变化的阻尼效果，在这种情况下在那里应该有数据显示系统是包装系统温度响应的代表。

8.2.1.6到产品的距离

测量温度的探头或传感器的位置通常不在产品体积内。所做的假设是，如果产品在可接受的温度范围内进入存储或运输区域，并且产品本地的空气温度保持在该范围内，那么产品也是如此。

系统可能能够测量产品内部或非常接近产品的温度，因为该装置的尺寸允许这样做，或者因为该设计采用了远程有线或无线探头。应该很好地理解系统响应时间以及单元与产品的距离；温度记录可以反映温度条件，温度条件可能代表产品的实际温度或可能不代表产品的实际温度。

8.2.1.6 传感器选项

除了温度和湿度测量外，还可以捕获其他信息，例如：

- * 冲击和振动
- * GPS坐标
- 压力/高度
- 曝光
- 开门活动

8.2.1.7 使用前/使用后保质期

这涉及在使用之前和之后可确保单元性能的时间和存储条件。

8.2.1.8 可靠性

当系统被指定时，应该考虑系统失败时可能采取的行动，例如：

- * 备件供应
- 最终用户意识到系统故障之前的时间。
- * 其他数据来源确认系统运行/温度。

应指定系统的使用条件，以便设备和传感器使用适当的建筑标准。

8.2.2 合规

可追溯性：跟踪校准或准确性以及公认的参考标准的能力应该能够提供数据输出的可信度。

计算机系统合规性（例如，与欧盟GMP附录11（参考文献9，附录5））以及适合预期用途应该达到并保持。如果系统保持美国GxP法规要求的电子记录，则可能适用21 CFR第11部分（参考文献7，附录5）并应予以考虑。

有关计算机系统符合性的进一步指导，请参阅GAMP 5（参考文献28，附录5）和GAMP良好实践指南：基于风险的电子记录和签名方法（参考文献29，附录5）。

8.2.3 输入

8.2.3.1 数据输入选项

这涉及到通过物理外观区分设备本身的能力，以及使用可能影响设备功能以匹配定制应用要求（启动延迟，记录间隔等）的参数对设备编程的能力。）或者可以提供关于货物本身的信息。

8.2.3.2 报警选择

这涉及选择将产生警报输出的特定事件的能力。不同的警报类型可能是可用的，例如超过特定的高温或低温或暴露于特定时间段的特定温度。

8.2.4 产量

8.2.4.1 数据输出类型

数据输出类型与系统提供事件完整画面的能力有关，例如发生温度和发生多长时间，而不是事件直方图。还应考虑与数据库应用程序一起使用的趋势和数据分析的兼容性以及特定产品批次的累积曝光跟踪。

8.2.4.2 数据输出保留

这涉及到系统维护输出完整性的能力，以及允许在与内部记录保留策略兼容的特定时间段之后进行检索。

8.2.4.3 报警输出

这涉及设备通知用户特定警报事件触发蜂鸣声的能力。这可能包括简单的视觉指标或更高级的操作，例如自动电子邮件，电话或短信通知。

8.2.4.4 数据输出和报警解释

在某些情况下，设备提供的数据或警报可能会受到设备接收方的解释。

8.2.4.5 通信选项

系统设计可以允许由设备捕获的信息的编程或传输从传输系统内发生。取决于所使用的传输系统，这对于适当的温度维护可能是关键的。系统可能配备GSM技术，以便在使用过程中可以访问数据。

8.2.4.6 计算机依赖

可以从设备提取的信息的类型可能受到计算机是否连接到设备的影响。由于连接标准和硬件/软件的可用性可能因地而异，因此应注意确保在收到必要信息后方可获得。或者，可以实施流程以停止并将单位运送到具有完整数据提取功能的另一个站点。

8.2.5 属！使用

8.2.5.1 可重用性

一些系统只能使用一次，而其他系统可以多次使用。尽管可重复使用的系统由于其初始成本的摊销和可能的较低总成本而具有吸引力，但应注意避免与校准，保质期，可追溯性，数据存档和其他相关因素有关的问题。

B.2.5.2 激活和停用

系统如何启动以及如何停止？确保系统提供的信息反映在运输过程中发生的事件并排除或区分在发货前和发生后发生的事件是非常重要的。

8.2.5.3 安装选项

这涉及可用于将温度监测装置容易地固定在特定位置的选项。

8.2.5.4 可逆性

仅显示当前温度但不能提供过境事件历史记录的系统的可能性非常有限，例如为系统提供实时条件以向物流伙伴提供一种手段在运输过程中评估运输状态。可逆化学系统可能不适合运输关键产品，因为它们通常不能从运输系统外部进入。

8.2.5.5 支持多种语言和时区

如果这些设备将被运送到多个国家，并跨越多个时区，那么应该很好地理解系统在这些方面的能力。

8.3 录制间隔

考虑到监测将运行的时间长度，读数间隔应足够频繁以证明条件的变化，例如，仓储或温控货物的状态监测频率在每15分钟一次读数时可接受。

对于冷室的开门测试，15分钟的间隔将提供足够的数据来确定短期事件的影响并允许分析。读数之间的1秒或5秒间隔可能更合适。

8.4 温度监测系统的资格

温度监测和控制装置以及用于下载数据的系统的鉴定/验证应基于GAMP 5（参考文献28，附录5）中提供的指导。基于风险电子记录和签名方法的GAMP良好实践指南（参考文献29，附录5）也提供了有用的信息。

规范和验证的程度应与GxP风险以及系统的复杂性和新颖性相称。应该采用基于风险的方法并由适当的中小企业应用。

应通过一系列运输条件（例如温度，湿度，振动）检查温度监测和控制装置是否正确运行。电子温度记录应该有一个时间戳和一个审核记录，在将数据下载到指定的信息管理系统时应该保留。应考虑这些设备的电源，因为它们可能需要长时间运行，并且数据不应丢失。应保证记录不被未经授权的修改或删除。

8.5 处理旅行 - 数据分析和解释

组织应确定并实施一项解决温控船运游览的主动方案。

游览定义为超过指定运输条件的时间段。调查有两个目标：

1. 以确定产品是否仍然可用
2. 确定问题的根源，防止再次发生

如果以前在这方面进行过风险评估，则应在调查过程中使用这些风险评估，并根据需要进行修改，以纳入调查结果，

8.5.1 时间线

在认识到短途旅行的情况下，应编制详细的时间表。这应该确定产品在偏移时的位置，并使原因得到诊断。

8.5.2 起源温度超出规范

温度超标的可能原因包括：

- 使用不正确的包
- 完成产品包装过多的时间
- 产品未包装在适当的环境中
- 产品未预处理至所需温度
- 温度监控器启动得太早
- 温度监控器启动延时太短，不能让包装系统时间稳定下来

- * 温度监视器未启动
- * 凝胶包没有适当的条件
- * 过度或不正确的垫料
- * 温度监控器太靠近制冷剂
- * gel packs或PCMS
- * 没有预处理的货盘
- * 卡车没有预处理
- * 卡车门打开时间过长，无法上传货盘

8.5.3 温度超出规范在运输或目的地

运输过程中或目的地温度超标的可能原因包括：

- * 在地面过境期间：
 - 临时控制车辆未使用临时控制车辆
 - 车辆的故障
- * 在入库时：
 - 不在所需的加热或冷却环境中
- * 空运期间：
 - 温度超出合格范围以便在飞机上包装不适当的温度控制
 - 货物放置不正确
 - 缺乏足够的标签/或理解告知地面工作人员温度控制产品
- * 在停机坪上：
 - 过度加热/冷暴露 - 托盘遗漏太久
- * 海关检查/暂停时间：
 - 包已打开/或未正确关闭
 - 没有温度控制设备可用/有源设备使用失败
 - 凝胶包没有适当的条件

- 不正确的凝胶包
- 凝胶包不正确补充ge的错误位置!
- 包
- 绝缘外包装未配置为环境温度暴露时间超过温度监测器设置
- 故障/过期的温度监视器
- 监视器使用不适合温度范围温度监视器错误放置
- 装箱未正确密封包装损坏
- 目的地温度超出规格: 运输时间超过可接受的时间限制,
 - 出货受到意外情况的影响
 - 温度监测器在收到材料后不立即停用, 材料在收到时不及时储
 - 存
 - 时珍! 接收探头时未正确存储探头从指
 - 定位置移动两个探头不显示类似读数故障
 - 显示器

应记录的信息包括:

- 起源网站
- 目的地网站
- * 运输方式 - 承运人细节
- * 估计过境时间
- * 实际运输时间
- 显示器数量
- * 监视器的类型和精度

- 本年迄今的出货数量
- 偏差的数量YTD
- 产品出货
- (CRT, 2°C至8°C, -20° C (36° F至46° F, -4° F))
- 根本原因 (如果可用)
- 预防措施 (考虑以前的调查结果)

一旦获得了时间和温度数据, 就可以根据产品的稳定性数据和质量部门对货物的销售能力进行评估来分析数据。

8.6 经济学

在复杂的监管环境中, 冷链和温度监测可能是研究, 临床试验和药物储存和分配的重要业务策略。 这些管理系统的需求与产品完整性以及最终患者安全有关。 因此, 组织面临的挑战是发展一个将合规性和质量纳入成本中心环境的战略。 选择低成本设备可能会满足即时预算需求, 但间接成本可能会对长期货币需求产生持久影响。 与温度监控设备相关的隐藏成本应被视为战略业务规划的变量, 这应该可以在节省长期成本的同时保持产品的完整性。

数据记录仪被视为冷链监测中的温度监测行业标准。 根据初始成本和合规标准选择数据记录器可能符合短期项目目标, 但与最终用户支持, 多个产品库存, 异常处理和审批流程相关的隐藏成本可能会影响长期费用。

间接成本分析

一个考虑因素是最终用户是否有软件需求。 与在多个地点培训最终用户相关的后勤工作可能涉及多个方面, 具体取决于组织策略和运营。

开发新程序所需的资源, 跨多个时区协调培训计划以及指导培训班都可能影响成本。 选择易于无缝集成的数据记录器可以减少或消除额外的基础设施支出。 企业节约时间的功能可以包括制造商和产品软件集成到QA / QC系统中的支持。 数据记录仪鉴定 (IQ / OQ) 或其他验证文件应可用, 制造商应支持现场审核。

库存要求可能会导致间接成本。 具有多个项目的组织可能需要存储独特于其质量保证/质量控制要求的数据记录器。 一个可定制的多用途数据记录器可以通过几种独特的配置文件进行编程, 以满足各种产品规格, 并且可以减少对特定数据记录器库存的需求。 可定制产品还可以简化数据采集和报告流程。 能够在报告上显示项目特定的说明或信息可以为最终用户节省时间并简化报告归档流程。

即时数据下载功能是另一项节省时间的功能, 可加快企业对可疑温度偏差的接受。

*例如，单个报警数据记录器的编程温度范围为2°C至8°C（36°F至46°F），并且产品到达目的地并显示报警。报警可能需要很长时间
温度报警后的调查，审查和发布方面的投资。在这个过程中，产品可能会处于危险之中。具有即时下载功能的数据记录器可以通过电子邮件将温度/时间细节发送给供应商/发货人，以验证产品是否可用。

编制多个温度警报的能力可能会影响成本。根据QA / QC配额，产品稳定性可以在一个高/低警报之外具有多个偏移参数。监管机构和制药商可能会推荐五区报警限值监测（参见PDA报告39）（参考文献32，附录5），其中强调超出标准高/低报警参数的温度/时间偏差。这五个报警区域还提供运输过程中的温度稳定性数据。

在非临界温度偏移的情况下，编程多个警报参数的能力可以导致显著的过程改进并降低人为错误的风险。包含电子文件

多个易于解读的报警参数，这些参数得到普遍认可，最终用户可以立即作出决定或以电子方式向项目管理部门发送PDF报告以进行最终分析。这可以带来更快，更高效的项目团队决策。整个装运过程中的温度全面图表显著节约了时间和成本，可避免产品更换和保持产品完整性。

可靠性可能是选择设备的基础。如果数据记录仪发生故障，温度敏感的产品可能会变得无用。选择故障率低的数据记录器类型可以减少设备故障的可能性。

For individual use only. © Copyright ISPE 2011. All rights reserved.

仅供个人使用。 ©版权所有ISPE 2011. 保留所有权利。

For individual use only. © Copyright ISPE 2011. All rights reserved.

仅供个人使用。 ©版权所有ISPE 2011. 保留所有权利。

9 定位温度监测装置

本节讨论温度监控设备及其操作原理。所讨论的操作原则适用于在运输过程中用于保护产品的所有尺寸的绝缘，非绝缘，主动和被动运输集装箱。

温度监控或数据记录设备可准确记录产品运输容器内运输过程中的温度变化。放置在用于运输产品的运输容器内的温度监控器或数据记录器应位于代表产品温度期间的位置过境。这可以将获得的运输中温度数据与产品温度规格和稳定性数据进行比较。这些信息可用于评估旅程中可能发生的产品对安全性，效力和功效的任何影响。这些设备的最佳位置应有助于在运输过程中保持热不稳定药物和生物制品的温度控制连续性。

虽然产品本身的温度是关键变量，但在运输过程中确定包装内的温度可能并不容易。

经验证的温度测量需要位于主容器内的复杂热电偶系统；由于这种方法会破坏包装的完整性，因此需要采用非破坏性替代方法。通常可接受的替代方法是将温度监测/数据记录装置放置在产品附近，测量主容器周围的空气温度，同时避免与产品直接接触。

温度监控设备的类型包括：

- 化学活化的
- 电池供电的机械记录设备
- 最小和最大读数温度计
- 冻结指标
- 热指标
- 电池供电的电子设备，包含各种操作功能，包括：合格/不合格读数

计算机连接时间延迟激活

- 活
- 射频功能数据存储
- 本地可编程性
-
-
-

确定最佳值的一种方法！温度监测器的位置是进行“最坏情况”分析，这种方法要求从运行资质（OQ）活动中获得的运输集装箱的热图数据，这些数据在解释时定义了运输过程中预期温度的范围和非均匀性。温度监测器/数据记录装置将被放置在封装内的一个位置，以显示最宽的温度变化。虽然主动和被动绝缘封装被设计为限制这种变化，但通常可以看到温度变化2℃（3.6T）取决于容器的特性。

虽然空气温度可能不完全代表产品温度，但这种方法可能是有益的，因为该设备将记录封装内最宽的空气温度范围。

温度监控器或数据记录器在给定装箱中的最佳位置可能取决于：

- * 在设计测试期间执行的最小和最大体积和质量研究得出有效载荷内的主要和次要包装的数量
- * 包装中包含的药物物质的量也来源于设计测试期间进行的最小和最大体积和质量研究
- * 有效载荷的实际体积和质量
- * 航运集装箱内的空气对流或循环
- * 封装的最坏情况设计特征
- * 包装内的温度控制材料（凝胶）的位置

在完成对容器的质量，体积，时间和温度参数进行明确定义的包装的满意OQ和性能鉴定（PQ）时，对持续运输的恒温监控（尽管不是严格要求）的需求是依赖于：

- * 所装运产品的风险状况
- * 供应链的复杂性
- * INTERNAL 组织质量方针
- * 当地法规要求

定期监测应该是资质维护计划的组成部分。

在运输过程中监测产品温度的目的是确定温度顺应性水平，并确定是否会出现任何降解或效力损失，如果产品暴露于超过运输过程的外部环境温度规格。温度监控器或数据记录器应提供产品温度保持令人满意的文件根据支持产品安全性和有效性的区域性法规文件中描述的产品稳定性特征。在运输过程中看到的温度应与包装和运输材料的OQ期间所经历的温度一致。

运输容器的设计合格参数应指定稳定性报告中定义的产品的正确运输和分配温度范围。OQ测试应符合设计认证要求，即温度应由产品测试数据支持。

在OQ测试期间，热电偶直接测量产品温度，或者通过放置在主容器内与产品直接接触或连续连接到主容器上。因此，OQ测试数据应准确描述绝缘封装内的产品温度。

在测试的OQ阶段可以使用“空气”探头热电偶来测量有效负载中产品周围的空气。这应该近似于传统温度监测器或数据记录器在装运期间记录的读数

在OQ测试期间，辅助包装周围的空气与主容器内的产品之间的温度通常存在小的差异。这是由于空气本身具有绝缘特性，因为空气密度很小。

在打包过程中，由于：

- 内部空气流动或对流
- 二次包装的绝缘性能
- 热传导通过主容器的表面
- 空气本身的绝缘性能

温度监测或数据记录的要求基于已知的产品稳定性数据，监管文件，标签存储条件以及产品在运输过程中可能暴露的环境温度。

温度监测器和数据记录仪的使用和放置考虑因素包括：

- 数据记录器的初始时间延迟：编入已验证的数据记录器的时间延迟允许达到包装内温度平衡所需的时间。OQ可能需要将包装与运输容器，冷却液凝胶，产品，垫料（用于包装在运输中的填充材料并阻止其在包装内移动）以及其他包装材料（例如环境（室温）空气最初被封装在包装内

根据产品和部件的体积和预处理以及完成装箱所需的时间长度，一旦集装箱被密封，托运人内部的空气可能需要几个小时或更长的时间才能平衡到预期的内部装运温度。在此封装平衡期间，实际产品温度可能会随环境条件而变化，具体取决于封装配置。这可以通过评估相关的OQ测试中的温度数据来看出。

直接在产品旁边测量的空气可以在产品运输温度规格之外读取，直到运输容器内的所有内容物完全平衡。编入数据记录器的时间延迟有助于消除或限制在平衡时间内发生泛的“误报”，数据记录器也可在较低的温度下进行预处理以限制平衡时间。

为了保持产品的适当温度控制，应在实施延时之前评估和理解包装和运输实施过程。打包平衡时间和产品温度影响应符合。药物的稳定性概况。

定位温度监测或数据记录装置的可接受位置指南：

- 温度监视器应尽可能靠近产品放置。通常认为温度监控器位于代表产品温度的位置通常被认为更重要，而不是位于最差情况下的位置。
- 打包中的顶部中心位置经常被用作最坏的情况。容器内的热空气因内部对流而升高，并且更容易朝向压缩中心聚集。应用传热原理，在冷藏空气沉降的底部可以看到最差情况的冷藏位置。这个概念最适用于被动运输集装箱。

- * 为了将温度监控器放置在靠近产品的位置，不应拆开或销毁次级包装。
- * 温度监视器或数据记录器不应该被“埋入”有效载荷，以便它们受到其他产品包的热保护，并且不代表有效载荷内的最坏情况。例如，不应将温度监控器放置在冷却源（凝胶）附近的产品外壳或纸箱的底部，以便使该位置与封装内的温度变化绝缘。
- * 温度监控器不应立即放置在冷却剂凝胶旁边，这不代表产品的真实温度。这种情况的例外是当包装设计要求的凝胶包装直接包装二次成品包装时。当温度监控器与凝胶和产品接触时，它会捕获包装内最糟糕的情况，因为凝胶内外温热。产品将是包装中的最后一点，以防止变暖或从外部环境温度冷却。
- * 如果波纹有效载荷箱确定有效载荷的最大体积，温度监测器应放置在瓦楞纸箱内。另外，为了将温度监控器安装到完整的瓦楞产品托运人中，产品不应该被移动。在这种情况下，应将温度监测器连接到整个瓦楞纸箱的外部以接近产品的温度。
- * 如果使用保护性塑料袋隔离产品与其他产品或凝胶接触，应将温度监测器放在袋内，以更好地反映产品的实际温度。或者，将温度监控器放置在塑料袋外面将代表包装内的空气。
- * 对于带有全部或部分产品托盘的活动集装箱，运输方式基于卡车，海运集装箱或航空货运集装箱的PQ测试。温度监控器或数据记录器应放置在最差情况下，由OQ热映射确定并反映整个情况。容器中包含多个托盘或放置在产品附近以更直接地捕获温度。
- * 对于活性药物成分（API）和散装药物（BDS）容器，应考虑主要容器的形状和大小，以便接近产品，保护性次级容器，内部空气对流，靠近冷却元件和干扰（即阀门，封闭件，入口和出口管线，仪表或无菌外壳）在捕获货物的精确最差情况温度结果时进行了说明。
- * 如果压缩容器被设计成具有分开的内部隔室以将制冷剂（例如冷冻相变砖）从产品中分离出来，则温度监控装置应当位于产品所在的隔间中，而不是放在具有制冷剂的隔间中。
- * 不应将温度监测装置与任何冷冻制冷剂（如相变砖）直接接触或靠近，因为这可能导致“假负”温度读数。温度监测装置应与OQ中划定的绝缘材料分开。
- * 温度监测装置不应直接接触或接近制冷剂，例如用于控制室温热质量的凝胶包，因为这种材料可能会使温度监测装置绝热，并导致错误的高温读数，这些读数不反映包装和产品的温度。

温度监测装置的放置应包括“易用性”考虑因素。由于打包时间对于将产品保持在适当的温度范围内是重要的，因此应该考虑由运送场所放置监视器以及由接收场所取回，以使产品本身不暴露于环境温度延长一段时间。发送站点应该能够快速有效地激活并将监视器放入包装中。该位置应该使接收站点能够在收到后快速定位和取消激活监视器。减少打包的复杂性有助于提高培训的一致性并提高合规性。

热映射过程在OQ期间执行，并提供核心数据，从中最好地评估温度监视器或数据记录器的位置。

许多温度监控器或数据记录器操作错误是由于错误操作单元本身而发生的。例如，装运完成后，设备可能会在保险库之外被激活，并且产品本身会安全地放置在适当的冷藏库中。在游览调查过程中，应该考虑这种可能性。

对于活动集装箱（例如卡车和海运集装箱）来说，整个集装箱内有足够的气流仍然至关重要。车辆装载计划标准操作程序（SOP）是一种可行的交流方法，用于解决活动集装箱内的空气循环问题。

9.1 产品有效负载

OQ报告中应定义最小和最大有效载荷大小。由于产品数量可能在质量和体积之间有所不同，因此根据包装中包含的产品包装的数量，温度监控器的确切位置可能略有不同。对有效载荷中包含的每个可能的产品包装号码和位置进行实验室测试被认为是不切实际的；因此，应遵循温度监测器或数据记录器安置的原则。

9.2 温度监视器的数量

温度监控设备的最小数量通常在组织的运输和分销特定一致性标准或验证主计划中定义。这个决定的因素包括：

- 使用的运输方式
- 正在运送的产品量
- 货物中单个托盘或集装箱的数量
- 产品的相应价值

应在PQ协议中定义放入PQ装运的温度监测器数量的指导。放置在绝缘集装箱内的温度监测或数据记录装置的数量应在SOP等操作文件中加以说明。常规装运中使用的设备数量应基于设计资质，OQ和PQ结果。



10 维护和清洁

10.1 保养

制冷设备的供应商应提供维护设备的一般建议。这些建议可能无法识别此应用程序中存储货物的高价值。应该评估对维护计划的潜在影响。

本节讨论维护程序中应考虑的因素。

10.1.1 清洁线圈

应定期清理线圈（冷却器和空冷冷凝器）并检查是否有损坏，以确保维持性能水平。应使用合适的梳子将损坏或变形的翅片弄直。这种检查也应该确保翅片没有腐蚀。

10.1.2 检查冷凝系统

应检查冷凝水管道以确保冷凝水管道没有损坏，并具有正确的故障并自由流动。跟踪加热或绝缘也应该检查。

10.1.3 单元冷却器/除霜元件的功能测试

通常单元冷却器上的电磁阀没有反馈，因此检查其正确操作的唯一方法是检查每个单元冷却器的性能。

10.1.4 泄漏测试

使用现有的电子测试设备之一定期检查管道运行情况以及泄漏设备是一种很好的做法。这可能是强制性要求，取决于地区。

- * 系统制冷剂液位和系统规格压力应定期检查并记录。早期检测可能有助于避免系统故障。
- * 可能有必要记录系统使用的制冷剂。
- * 设备室可安装泄漏检测器/警报器；这些应该定期校准和检查。
- * 最终用户应该了解当地的监管要求。

10.1.5 热扫描

门板/门帘/实用贯穿件的密封可能会降低加班时间（泡沫板可能会更好，在这方面比装满矿棉的面板）。安装的热扫描将允许看到任何退化并采取适当的措施。至少应检查穿透力，以确保穿透力声音没有泄漏/进入冷凝。对于导管穿透，还应检查内部密封，以确保冷凝水不会在导管内泄漏。

10.1.6 系统报警

整个报警系统应定期通过针对指定报警设定点的温度变化或模拟温度变化进行测试，并应遵守当地和/或远程报警站的声光报警功能。测试结果应该形成文件。

无论根本原因如何，通过正确设计和操作报警系统，以及适当的用户对报警事件的响应，可以防止冷存储相关故障造成的产品损失。对报警系统进行定期测试应有助于确保其在需要时能够正常工作。

10.2 清洁的

当冰柜位于高湿度的环境中时，由于系统除霜或潮湿空气的进入，积聚在冷室框架/墙壁/天花板上的冰应该被去除。

如果过多的积冰妨碍操作，例如关门，则可能需要全部除霜，移除存储的产品，并使用标准清洁制度使房间升温至环境温度，如果是这种情况，则应该审查设计确定问题的原因以及改进设计是否具有成本效益。

由于与冷凝相关的风险，冷藏室和冷冻机提出了独特的挑战。因此，不建议对冷藏室设施进行常规湿式清洁，因为任何湿气都需要很长时间才能干燥。

对于小型单位，经环境健康和安全部门批准，可用经IPA浸湿的沾满水的内部清洁内部。

用于存储成品的冷藏室的一种常见做法是，如果设备看起来很脏（如果需要用于检查的正式测试方法，则可以使用白色布测试），只能在内部弄湿。

如果使用湿法清洗，则应考虑所用水的等级和添加微生物生长抑制剂，如次氯酸盐。

作为替代方案，可以使用“软”非腐蚀性消毒剂；对于需要的其他应用中使用的储存区域，这可以常规地进行。

10.3 校准

在系统设计过程中，应根据具体设计的特点，传感器的可靠性，功能和可能的故障模式来定义校准策略。

建议应从设备供应商处获得关于校准和/或检查制冷传感器的建议。有关更多信息，请参阅GAMP良好实践指南：基于风险的校准管理方法（参考文献29，附录5）。

与常规维护范围相结合的策略开发可以提供比所有传感器经常在多个点上校准的方法更具成本效益的方法。

本指南第12节（附录1）包括了基于简单风险评估制定的此类战略的一个例子。



产品的可追溯性

11.1 供应链可视性

供应链中的产品可追溯性包括文件和材料的可追溯性以及测试期间用于温度测量设备的位置。本节提供有关此主题和相关要求和技术的背景信息。这种技术在召回的情况下可能是有益的。

其目标是在现有药品供应链中实现端到端的药品可见性，其中包括两个关键考虑因素：

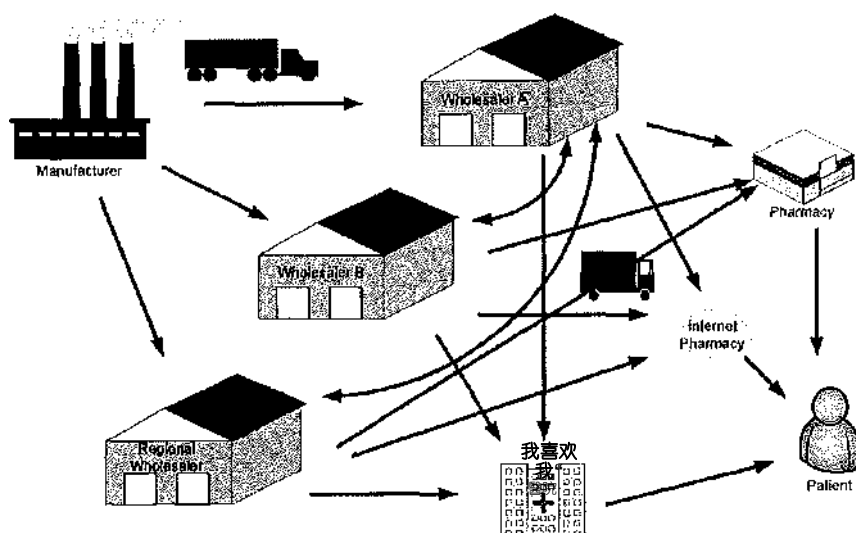
1. 可追溯性的程度（例如内部，外部端到端，或仅在销售点）
2. 可追溯性层次（例如，批次，托盘，案例或单位级别）

在发布时，产品可见度的级别可以限制为从制造商发货到下游贸易伙伴的药物的批次水平。一旦药品被收到并出售或转让给

随后的贸易伙伴，由于批量跟踪产品的要求由当地法规规定，产品在批次级别的可见度显着减少¹，但单位级别的可见性通常不存在，尽管它可能为某些专家提供产品。

药品供应链可能很复杂，因为产品从产品离开制造商的设施后可以多次换手，并最终分发给患者，如图11.1所示。产品可以在不同国家的批发商之间进行交易，以提供更有利的定价。（在欧盟，这可能被称为“平行贸易”。²）产品跨越地理边界时可能会受到多个有时不一致的法规的限制。

图11.1：医药供应链



¹在美国，目前有一些例外情况，其中州法律（例如佛罗里达州）要求通过使用“谱系”将产品从记录授权分销商（ADR）追踪到药房，系谱用于当产品在合法供应链中移动时记录交易。美国其他州，例如加利福尼亚州，美国食品和药物管理局和EMA也有现行，正在审议或正在考虑的法规（在公布时）。

²平行贸易是指在欧盟所有成员国范围内和跨所有成员国合法品牌商品的贸易，并行贸易目前尚未在美国获得授权。

11.2 可追溯性

全球性组织（GS1）⁵开发了一种方法，可以实现端到端的产品可追溯性，从而在供应链中实现更程度的产品可视性。可追溯性有两个方面：

- 1. 追踪产品通过供应链所走的路径，并确定产品在通过供应链时（即监管链/所有权链）的物理拥有和/或所有权的变化，
- 2. 追溯目前产品在供应链中的位置，以及如果在运输途中目前处置该产品

可跟踪性是用于定义跟踪和跟踪的术语，因为跟踪和跟踪可能无法区分。

可追溯性解决方案的实施应根据具体的使用情况进行设计。 这些用例可以从当前业务流程以及任何所需的新业务流程中获取。 应该理解现有标准⁶，例如条形码符号体系，RFID，数据库存储库和IT基础设施，以便正确定义新的业务用例。 然后可以执行差距分析来完成项目的计划阶段。

图11. 2显示了如何通过供应链上的一个贸易伙伴和一个贸易伙伴实现可追溯性。 对于完整的可见性（例如，端到端），将通过供应链由贸易或可追溯性⁷合作伙伴提出请求。 然后，供应链中的每个参与者⁸都会将电子信息提供给请求实体。

随着技术的进步，图11. 3展示了对可追溯性未来的展望。 如果对通过供应链的产品提出请求，发现服务⁹将提供有关哪个交易或可追溯性合作伙伴与产品有实际联系或拥有权的信息。 然后，请求者可以直接联系每个合作伙伴，而无需按顺序通过供应链。

⁵ GS1是一个全球性组织，致力于设计和实施全球标准和解决方案，以提高全球供应链的效率和可见性。 更多的信息可以在这里找到 www.gs1.org。

⁶ 产品的收件人不一定要注意实际占有产品，但保留产品的所有权，例如在码头的情况下进行码头转移。

⁷ 现有标准的例子是：

- www.epcglobalinc.org/standards
- www.hibcc.org/index.htm
- www.gs1.org/barcodes/technical/genspecs/
- www.gs1.org/sectors/healthcare/

⁸ 可追溯性合作伙伴是分享交易信息的任何合作伙伴。 合作伙伴并不一定意味着存在直接关系，因为“合作伙伴”可能在供应链中存在多个分离程度。 参与者可以是拥有或已经拥有或拥有产品的实体。

⁹ 发现服务是目前（发布时）正在开发中的EPC全球标准。 发现服务的概念类似于互联网中使用的搜索引擎。

图11.2：可追溯性（电流 - 一个上/下一个）

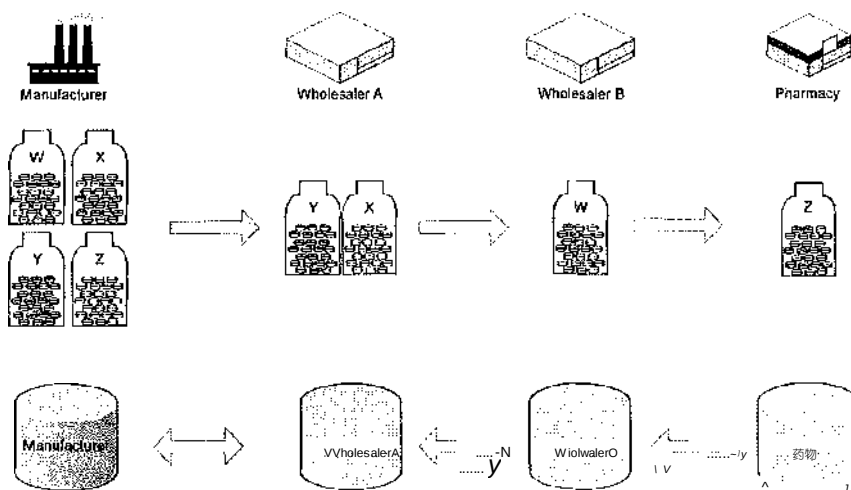
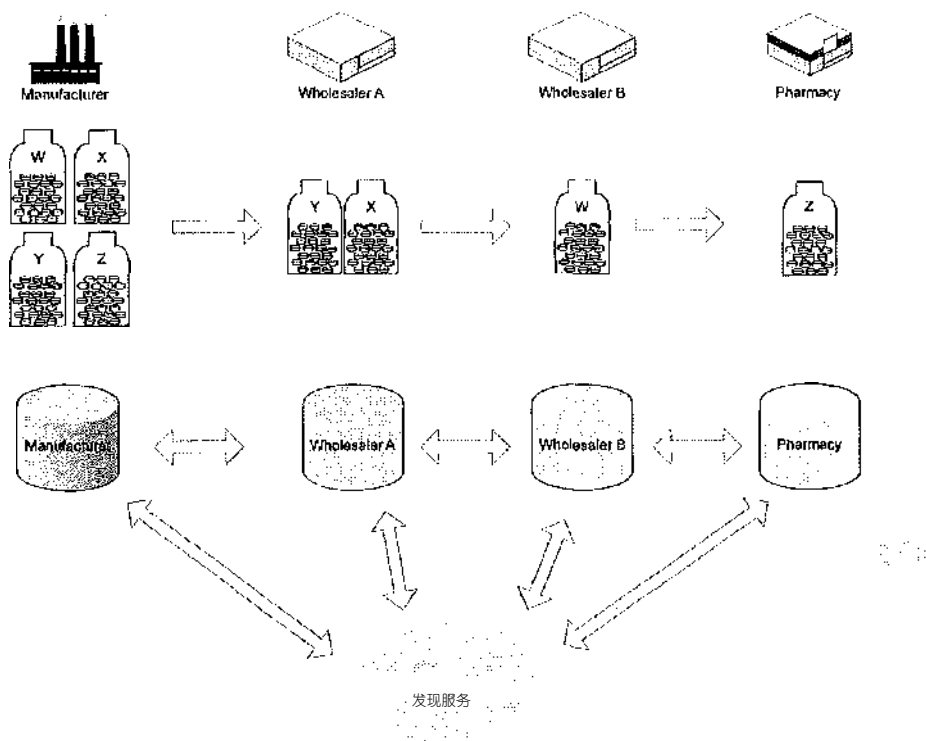


图11.3：可追溯性（未来）



11.2.1 促成

促成可追溯性数据交换的各方利益相关者

可追溯性数据应包括以下信息：

- 谁？（生意伙伴）

- * 哪里？（位置）

- 什么时候？（约会时间）
- 什么？（可追溯项目）
- 发生了什么？（事件）

有三种可追溯性的关键推动因素：

1. 数据载体
2. 数据库
3. IT基础设施

每个启动器都有一个目的和固有的复杂性，但应该能够成为提供所需功能的内聚和互操作系统的组成部分。

为了实现可追溯性，需要有几个启用者可用。实施范围应涵盖内部跟踪（在组织内）和外部！跟踪（跨贸易伙伴），以获得整个供应链的完整端到端可视性。

促成者允许供应链可见性，GS1已经发布了一系列标准，涵盖促成者的设计和实施方面。如果启用者不符合行业标准，互操作性可能受到阻碍，并且完整的可追溯性也可能受到阻碍或阻止。基于以下原则，组织可以采用不同的方式实施可追溯性，并具有不同的实施目标：

- 供应链中的角色（例如制造商，分销商或分销商）
- 商业案例（成本和收益）
- 产品多样性和监管环境

在确定如何实施组织的每个启用者时，应该使用业务流程，客户要求和监管要求（如果适用）来确定要实现供应链改进和产品可见性的技术水平。

GS1全球卫生保健追溯标准（GTSH）（参考文献34，附录5）为如何实现可追溯性提供了一个框架。

11.2.2 数据载体

数据载体是以机器可读形式表示产品信息的方法。数据载体可以采用线性条形码，二维条形码（2D）和RFID标签的形式。对于在产品中移动的产品

供应链中，编码到运营商的数据应该有唯一标识对象类别的标识号码。将信息编码到数据载体的方法取决于组织使用哪种符号标准。有几种标准可供选择，如条形码的GS1或HIBC和RFID标签的EPC Global。

“对象类用于描述在供应链中移动的独特产品。

制造商可以选择通过将两条或更多条信息连接成条形码来编码附加数据¹²，例如串行化单位，案例和/或托盘时。编码的信息越多，因此需要在产品包装或后勤单元上打印条形码所需的更多空间。

11.2.2.1 序列化

数据载体包含的内容可以从对象类¹³到识别对象类中的批次，托盘，外壳或单元。序列化通过在指定的封装级别将唯一的序列号与对象类标识符一起结合到数据载体中来实现可追溯性。所使用的封装级别序列化通常由业务流程确定。

序列化可以从批次级别开始，通过批量使用批号的现有监管标识。但是，这可能无法提供供应链内所需的可追溯性。序列化应该在所需的封装级别上实现。序列化水平将表明产品在整个供应链中的可见度水平，例如，如果产品的可追溯性水平处于单位水平，则包装跨越销售点的组件需要使用唯一的序列号进行序列化。当这个数字连接到对象类时，他的产品可以通过这个标识符（序列号+对象类）唯一标识。

聚合是一种序列化方法，其中建立，记录和维护层次结构，直到父子关系需要被破坏为止。例如，如果要求具有在数千个单位的订单内的特定单位的可追踪性而没有实际打开每个案例或托盘，则建立的父级子级别应该将单个单位序列号与特定案例序列号绑定，转向将被绑定到特定的托盘序列号。

如果结果是确定供应链末端收到的产品（在制造密封和未篡改的包装中）是真实的，则不需要聚合。

分配认证点是一种序列化方法，其中通过销售点注册的单元被序列化。

标识符的身份验证可能发生在供应链中产品在物理上交换手和/或所有权的每个点上，而不仅仅是在供应链的最后（产品被分配的地方）。

身份验证可能需要对所有标识符进行物理验证，因此选择数据载体非常重要。

可以通过物理验证父母并通过推断完成对案例或托盘中几个唯一标识符的验证；可以推断这些孩子也被证实了。

两种身份验证方法（每个物理单位或使用推理）都有固有的问题。

11.2.3 数据库

数据库通常是大型多用户应用程序的首选存储方法，需要许多用户之间的协调。序列化过程中生成的数据必须由组织内部的应用程序进行组织，存储和共享，并与业务合作伙伴进行外部共享。Well设计的数据库体系结构将有助于防止在使用系统时出现应用程序错误¹⁴，使其难以理解¹⁵，并控制这些应用程序内的数据流。对于组织来说，建议将内部使用和外部使用的数据库分开

¹²附加信息可被编码成RFID标签；然而，由于标签的存储容量限制，编码的数据量是有限的。

¹³使用对象类作为启动器不需要序列化。

11.2.3.1 内部数据库应用

数据库应用程序管理序列化的内部业务流程，并处理序列化产品的整个生命周期，直至分派给业务合作伙伴为止，通常包括：

• ERP

• MES

• WMS

• SCADA

在单元序列化过程中生成的数据将是同质的，重要的是要确保它在不同的应用程序中不必要地被复制，这增加了维护多个数据库的开销。

为了将序列化数据添加到业务上下文中，运营商使用扫描器或视觉系统应捕获各种事件（例如调试，调试，派发）。随着产品在供应链内向前推进，数据库应用程序应允许重新处理产品，修改聚合关系并纠正操作员错误。

11.2.3.2 外部数据库应用

为了与外部业务合作伙伴共享信息，应该建立一个全球存放序列化数据，事件数据和主数据的存储库，按照行业标准（例如GDSN，EPCIS）建立，以确保信息在贸易中的平稳流动伙伴。在部署此类数据库应用程序时，贸易伙伴通信，数据的安全性和完整性以及互操作性是关注的重点领域。

11.2.4 IT基础设施

IT基础架构是一个统称IT资产和资源的统称，用于管理数据库应用的网络，计算，存储，安全和管理，

IT基础架构管理应协助：

• 减少重复工作

• 确保遵守标准

• 增强整个信息系统的信息流

• 促进变化环境所需的适应性，

• 确保组织和外部实体之间的互操作性

高效，安全和可互操作的IT基础架构是获得供应链可视性的关键因素。

附录1

Science-Based Quality Risk Management

12 附录1 – 基于科学的质量风险管理

风险管理是管理政策，程序和实践的系统应用，用于识别，评估，控制和监控风险，通常是一个迭代过程。

风险管理应基于良好的科学和产品/过程理解 – 例如对关键质量属性（CQA）的理解 – 基于并最终可追溯到相关监管提交。

可以使用定性或定量技术。重点应放在对患者安全和产品质量构成的风险上。

风险管理应该将风险降低到可接受的水平。彻底消除风险既不现实也不必要。

对于一个给定的组织，应该定义一个制定风险管理决策的框架，以确保跨功能的应用程序的一致性。这种框架在纳入整个质量管理体系时最为有效。

12.1 设备资质的质量风险管理

一些组织正在从传统的资格认证模式（IQ，OQ，PQ）转向基于风险和科学的方法，目标是确定产品质量风险领域（从而确保患者安全），提高对这些风险的关注度设备设计和操作方面。ASTM E2500-07（参考文献19，附录5）为这种方法和ICH（国际协调会议）提供了一个标准指南“人用药品注册技术要求”指南ICH Q9（参考文献4，附录5）描述了质量风险管理的系统方法。

这里描述了两个示例显示基于风险的方法的使用。

例一

ICH Q9定义了质量风险管理的两个主要原则：

1. 对质量风险的评估应以科学知识为基础，并最终与患者的保护联系起来。
2. 质量风险管理过程的努力水平，形式和文件应与风险水平相对应。

ICH Q9适用于制药行业的一般应用。

这里描述的例子考虑了冷藏室的资格，显示了质量风险管理过程，包括以下要素：

* 风险评估 ...

风险识别/风险分

析风险评估

识别和评估风险，以确定其可接受性，并制定控制措施以将风险降低到可接受的水平。

-

-

-

- * 风险控制
 - 风险降低风险接受
- * 风险沟通
- * 风险评估

有许多方法可以采用基于风险的方法 - 本附件描述了一个例子, “ISPE指南: 设施, 系统和设备的风险和科学方法” (发布时正在制定中, 参考文献27, 附录5) 将提供更多关于采用基于风险的方法的信息。

第一阶段:

以下是用于冷藏室鉴定的这种方法的一个例子。 在这个例子中, 良好的工程实践 (GEPs) 被用来提供文件证据, 证明冷室按照设计规范安装和运行, 通过以下文件:

12.1.1 安装验证

调试将包括对设备进行检查, 以确保其符合规范, 并且不需要检查数据。 用规定格式记录检查的范围扩大足以满足上述定义的 “1Q”的要求, 工作在GEP环境中进行。

类似地, 投入工作和工程测试将满足上述定义的“0G”的要求

12.1.2 风险评估

风险评估过程用于:

- * 鉴定
- * 分析
- * 评估风险

有很多方法可以做到这一点, 这里介绍一个例子。 显示的表格填充

如下:

- * 确定适当栏目中对患者安全/产品质量的潜在风险。
- * 在第三栏中定义确定风险的潜在来源 - 仅考虑 “真实” 风险 - 例如陨石撞击寒冷房间不太可能是值得评估的风险。
- * 对于每种潜在风险, 请从以下设备定义风险控制: 设备设计 (第四栏)
 - 质量体系 (第五栏)

仅供个人使用。 ©版权所有ISPE 2011. AI! 保留权利。

在此应用程序中，包含程序控制以及调试期间的测试作为质量体系包括在内 - 即验证设计控制按规定运行，程序包括评估已识别的特定控制。

* 在第8栏中记录如果风险控制失败将如何检测风险。 在这个例子中，得分（第三，六和九列）如下完成：

* 可以使用风险分类的标准评分系统对风险评估进行评分。

如果评估是在早期阶段进行的，则可以用它来修改设计或确定操作/维护过程中要考虑的方面。

或者，它可以用于开发需要验证的方面清单，然后释放系统进行操作性使用，实质上是“限定”系统。

表12.1: 风险评级标准定义
(用于上述评估示例的评分表示例)

等级	严重失效的影响（系统/设备）	发生的可能性	检测失败的能力
9	严重影响系统/设备输出的QA。对最终产品质量属性的影响。	频繁 - 失败几乎是不可避免的。观察到一致的故障（例如，每周一次）。	绝对不确定的现有控件无法检测到故障。没有控制措施。
7	对系统/设备输出的质量保证产生重大影响。可能对最终产品质量属性产生影响。	可能 - 失败是很多的，在大多数情况下都会发生。观察到重复失败（例如，每月一次）。	远程 - 远程控制机会将检测到故障。控制可能已经到位，但未经测试或不可靠。
5	中等 - 可能对系统/设备输出的QA产生影响。对最终产品质量属性没有影响。	偶尔 - 失败可能在某个时间出现，并且已被观察到（例如每年一次）。	中等 - 控制器检测到故障的中等机会。
3	对系统/设备输出的QA产生轻微影响。对最终产品质量属性没有影响。	不太可能会在某个时候发生失败。仅观察到孤立的事件（例如，每5年一次）。	高 - 很有可能控制器会检测到故障。
1	无足轻重 - 对系统/设备输出的QA没有影响。对最终产品质量属性没有影响。	远程 - 故障极不可能。没有失败的历史。	几乎可以肯定 - 控制几乎可以在任何情况下检测到故障。

表12.2：发生严重性和可能性的风险阈值

		风险的严重程度				
		微不足道	中度	重度	重度	中度
发生的可能性				135	79	
	9 - 频繁		中			
	7 - 可能		中等	中		
	5 - 偶尔				中等	中等
	3 - 不太可能					
	1 - 远程					中

表12.3：具有三个评级的风险评估的风险阈值

		1		发现		9
合作 风险 等级 从表12.2	风险等级 从表12.2	几乎		357 高中远程		绝对
	高中低		um			
			Med			
(A 12					中	中

第二阶段：

如果风险值被认为是可接受的，风险评估和结果可以传达给团队和管理层

如果没有，则可以对设计和质量体系进行审查和修订，直到设计和控制被认为能够提供可接受的风险状况。

第三阶段：风

险评估：。

风险管理应该是质量管理流程的持续部分。 应该实施审查或监测事件的机制。

应定期审查风险管理过程的输出和结果，以考虑新的知识和经验。 一旦质量风险管理过程启动，该过程应继续用于可能影响原始质量风险管理决策的事件，这些事件是否计划好（例如，产品评审结果，检查，“审计，变更控制）或未计划的（例如，调查失败，召回的根本原因）。

使用质量体系收集的数据找到进一步减少GMP风险的机会。

表12.4：风险评分阈值

冷室风险评估 - 用于存储成品的房间								
关键方面		制造系统的关键方面通常是制造过程和系统所需的功能，特征，能力和性能或特性，以确保产品质量的一致性和患者的安全。 应根据科学的产品和过程理解来识别和记录它们。						
关键质量属性		物理，化学，生物或微生物特性或特性应在适当限度内，以确保所需的产品质量。				产品温度范围或分布		
关键过程参数		一个过程参数，其变化性对关键质量属性有影响，因此应该受到监控或室温控制，以确保过程产生所需的质量。						
参考	潜在的风险	风险来源（风险如何发生？）	设计如何减轻这种风险来源？（仪表，报警和联锁）	现场质量体系如何减轻风险源（SOP）？	临时风险分类的严重性和发生的可能性（BP的附录B）低；中；高	如果发生风险，哪些机制会检测结果？	最终风险等级 - 临时分类（H栏）和检测等级（BP的附录B）低；中；高	注释
1	患者安全或产品质量 产品降解 - 因为没有保持温度。	室内温度变化	指定系统保持必要的温度。	将在调试期间通过产品储存位置的温度映射进行验证。		来自监控系统的Alarm		
			位于不受使用中显着温度变化影响的区域的货架。	映射将被用来确定的位置温度传感器。				
				PM用于校准监控系统温度传感器。				
			来自责任制冷系统的报警信号将禁用任务系统并自动启动待机系统。	SAT将包括对警报的功能测试。				
		制冷系统故障		操作SOP将包括发生警报时的操作。		来自控制系统的报警		

仅供个人使用。 ©版权所有ISPE 2011. 保留所有权利。

表12.4：风险评分阈值（续）

参考	潜在的风险 患者安全或 到产品质量	风险的来源 (风险如何？ 发生？)	如何 设计缓解 这个风险来源？ (仪器仪表， 警报，和 联锁)	网站质量如何 系统缓解 这个风险源 (SOPs)？	中期风险 分类 严重性和 发生的可能 性 (BP的附录B) 低：中：高	什么机制 会检测到 风险发生时 的结果？	最终风险等级 - 临时 分类 (H栏) 和检测评 级 (BP的附录B) 低：中：高	注释
		机组冷却器失控 温度感应器	温度传感器是 指定为RTD， 打开或关闭 电路故障的 传感器/相关 接线会给出一个 警报 控制系统。 RTD是非常的 使用时强健 这种低压力 环境而不是 容易漂移。	SAT将包括一个功能 测试 值班备用 联锁和 报警。		来自控制系统 的报警		
				运营SOP将 包括在行动中 报警事件。				
2		单位失败 冷却风扇	当前监控 在单元冷却器风扇 上出现风扇故障报 警。	SAT将包括一个 功能测试报警。 操作SOP将包括发生		警报来自 控制系统	68MH	
3				警报时的操作。				
4		单位失败 冷却器控制阀	放电温度监 测	PM将包括检查机组冷 却器的性能。		监控系统	* M 根据	
		门保持打开状态：超 出正常工作范围：指定	门打开时报警	SAT将包括对警报的 功能测试。		来自门控系统的报 警	他们在哪里 H是...	
				操作SOP将包括发生 警报时的操作。				

第四阶段：

为了使设备具备资格并证明风险特征是实际运行特征，应该验证风险控制的正确操作。

这可以通过使用“验证总结报告”在控制被测试的地方进行交叉参考以及确认释放系统使用所需的其他要求已确定，例如：

- 该系统在维护管理系统中。
- 仪器在校准管理系统中。
- 程序适用于：操作
 - 监控清洁
 - 在发生警报维护时采取措施

例二

基于ISPEBaseline@调试和认证指南（参考文献24，附录5）中描述的组件评估过程，可以使用的第二个选项是使用组件评估结果来定义调试的系统范围，作为上述两种方法的混合体。

- 定义系统边界：
- 冷却室，包括箱子，门，货架和冷却装置。
- 按照ISPEBaseline@调试和认证指南（参考文献24，附录5）中所述的原则进行组件风险评估。

如果一个或多个以下问题（Q1到Q7）的答案是‘是’1，那么组分应该被分类为GMP关键系统的关键组成部分：

- 该组件是否用于证明符合注册流程？
- 组件的正常操作或控制是否对产品质量有直接影响（无需通过另一个GMP关键组件对关键参数进行独立监控？例如，监控或控制关键或关键操作或性能参数）。
- 组件的故障或报警是否会直接影响产品的质量或功效（哪些故障或警报未被同一系统或单独系统中的其他组件检测到？）
- 来自此组件的信息是否记录为批记录批量发布数据或其他GMP文档的一部分？

仅供个人使用。 ©版权所有ISPE 2011. 保留所有权利。

- 组件是否与产品或其他组件（包括赋形剂，成分，溶剂或加工材料或与使用产品接触的设备）接触？
- 组件是否控制可能影响产品质量的关键过程元素，而无需对控制系统性能进行独立验证？
- 该组件是否用于创建或保留系统的关键状态，而无需通过另一个GMP关键组件来独立监控关键参数？

请注意，斜体文本已添加到ISPEBaseline@调试和认证指南（参考文献24，附录5）的文字中作为澄清。

如果上述所有问题（Q1到Q7）的答案都是‘否’，那么组分应该被分类为GMP关键系统的非关键组分1。

表12, 5

组件标签号	描述	P& ID号	评估问题是/否 (是/否)							CIA\	注释 (如果适用)
			1	2	3	4	5	6	7		
TBA	设施 – 提供隔离的绝缘区域。	N/A	没有	没有	没有	没有	没有	没有	没有	NC	这个系统的任何故障都会马上看到。
TBA	门	N/A	没有	没有	没有	没有	没有	没有	没有	NC	这个系统的任何失败将是马上看到由运营商。
TBA	货架 – 提供预定义的存储位置，最大化面积存储容量。	N/A	没有	没有	没有	没有	没有	没有	没有	NC	任何失败系统 will 立即被看到由运营商。
TBA	照明 – 允许操作员看到 labeling /位置标签。	N/A	没有	没有	没有	没有	没有	没有	没有	NC	这个系统的任何失败将是马上看到。
TBA	冷凝器/压缩机系统和管道系统 – 提供冷却	不适用	否	没有	没有	没有	没有	没有	是	NC	这些项目将被视为与a相同的方式冷冻水系统
	中。										用于暖通空调设备，即作为间接影响。

组件标签号	描述	P & ID号	评估问题是/否 (是/否)							CIA\	注释 (如果适用)
			1	2	3	4	5	6	7		
TBA	蒸发器和风扇 - 分配和冷却空间内的冷却介质。	N/A	没有	是	是	没有	没有	没有	是	C	这些项目对单位温度映射至关重要 - 任何变化都可能发生 无效 原始温度映射 - 因此他们需要成为合格和保持下 GMP改变控制。
TBA	控制面板 - 提供了排序 值班待机制冷机组， 系统工程报警。	N/A	没有	没有	没有	没有	没有	没有	没有	NC	注意：环境 监视系统 是GMP警报系统。
TBA	环境的	N/A	是	没有	没有	是	没有	没有	没有	C	往上看。
TBA	监视系统 控制传感器	N/A	没有	没有	没有	没有	没有	没有	没有	NC	任何更改都可能导致无效 温度 由于...映射 制冷系统 影响。

注1：问题用作指导，但经验或主题专家判断可能最终用于确定最终分类。 这必须记录在表单的注释部分。

注2：部件影响评估 (CIA) : GMP关键 (C) : GMP非关键 (NC)

仅供个人使用。 ©版权所有ISPE 2011. 保留所有权利。

附录2

Current Regulations by Country and Regulatory Guidance

13 附录2 – 按国家和监管指导的现行法规

虽然已经尽力确保此清单在发布时已完成，但它是作为指导来帮助读者确认当前的适用法规

表13.1: 按国家和监管指导国家的现行法规 法规/监管机构/指导

阿根廷	政府行政部门, Deguto 248/2009, 阿根廷博拉丁共和国政府, 第31.624号, 2009年3月30日, http://www.anmat.gov.ar/Legislacion/Medicamentos/Decreto_248-2009 。 PDF格式
	Ley de Regulacion de la Cadena de Frio de! os Medicamentos, No 26.492, 11 March 2009, http://www.puntofocal.gov.ar/doc/arg2009/248.pdf
澳大利亚	治疗用品代理 (TGA) GMP指南 “澳大利亚医药产品良好生产规范” “澳大利亚良好批发人用治疗用品规范”“澳大利亚药品良好批发规范, 附表2, 3和8”
奥地利	奥地利批发商联盟 (Arge Pharmazeutika) “奥地利医药产品运输行为准则”
巴西\	巴西国家卫生监督局
加拿大	GUIDE-0001良好生产规范 (GMP) 指南 - 2009年版 GUIDE-0069药品温度控制指南在储存和运输
中国	相关规定: 〈药品分销监督管理〉 2007年版 〈疫苗储存和运输管理〉 2006年版 〈疫苗分发和接种规定〉 2005年版
欧洲联盟	指令: EC / 2001/83 (列出适用法规), EC / 1394/2007, EC / 1902/2006, EC / 二十零分之二千零一 指导意见: 94 / C-63/02大用药物产品良好分配实践指南, 第9卷 (药物警戒) 和第10卷 (临床试验) 非成员国也可能有特定的指导。 例如: 英国: 批准经销商许可证的申请人和持有人须知 - 附录1 (储存和运输温度的控制和监测)
印度	印度药品生产商组织 (OPPI) 冷链医药产品指南
拉丁美洲大多数国家的GMP规定基于WHO技术报告, 取决于发展等级, 包括: ■ 世卫组织技术性第三十二次报告。 附件1. 药品的良好生产规范: 1.2 h, 2.1 c (vi), 2.1 h, 11.11至11.16。 ■ 世卫组织技术性第三十七次报告。 附件4. 药品的良好生产规范: 主要原则: 2.1小时, 8.2天, 9.8小时, 11.7天, 12.8天, 12.15天至12.19天。	
仅供个人使用。 ©版权所有ISPE 2011. 保留所有权利。	

表13.1: 按国家和监管指导的现行法规 (续)

国家	法规/监管机构/指导
新加坡	没有专门管理冷链的机构。 以下机构通常会监管进口。 卫生科学局 健康产品法规组 (HPRG) * 药物和临床试验药物 海关麻醉局 该机构专注于可以被公众“控制的药物” (海洛因, 可卡因等) 滥用的更严重的药物, 如果药物含有任何种类的致病病毒或细菌, 卫生部 (MOH) 将成为另一个控制因素。
南非	南非共和国卫生部: 批发商, 分销商和保税仓库, 药品控制委员会的良好批发业务
南爱尔兰	爱尔兰药品委员会储存和运输监控指南药用产品和活性物质的温度条件, 当前版本 IND-003 01版
美国 (美国)	CFR标题21第203, 205, 210, 211和600部分
委内瑞拉	人民卫生部
其他指导文件	
美国材料测试协会 (ASTM)	ASTM E2500-07, “制药和生物制药规范, 设计和验证标准指南”! 制造系统和设备 D3103-G7e1配电线路绝热性能的标准试验方法
肠胃外药物协会	E2637-08使用环境成本要素结构的标准指南由分类E 2150提供 技术报告39, 温度控制药品指南
ISPE	- ISPEBaseline@指南, 第5卷 - 调试和认证 (参考文献24, 附录5) - ISPE指南: 设施, 系统和设备交付的基于科学和风险的方法 (参考文献27, 附录5) * ISPE良好实践指南: 调试和认证的应用风险管理 (参考文献25, 附录5)
INTERNATIONAL 安全过境协会 (ISTA)	* ISPE良好做法指南: 包装, 标签和仓储操作 (参考文献26, 附录5) - ISTA 79 (2009年新程序)
	仅供个人使用。 ©版权所有ISPE 2011. 保留所有权利。

表13. 1：按国家和监管指导的现行法规（续）

其他指导文件	
医疗分销管理协会 (HDMA)	“冷链和温度敏感产品管理指南”，2008年12月
国际航空运输协会 (IATA)	第17章
INTERNATIONAL COORDINATING CONFERENCE (ICH)	Q1a, Q7, Q9, G10
我们药典	本指南使用的美国药典信息来自USP 34-NF 29（于2011年5月1日正式发布）
制药检测公约和药品检验合作计划 (PIC / S)	PIC / S文件PE009-09第1部分 - 成员国使用的GMP指南
世界卫生组织 (WHO)	世卫组织药物制剂规格专家委员会 - 2006年第四十次报告
	* 关于修订世卫组织药品良好分配惯例的建议 -- 2008年 “血液冷链设备的管理，维护和使用手册 - 2005” * 国际包装和运输疫苗准则 - 2002年

13.1 示例审阅文档

例如，设施可能会服务于以下市场：

- * 美国
- * 欧洲联盟
- * 非洲

有关储存和分发的规定可能包括以下建议：

- * USP总章：<107>良好的储存和运输方式（参考文献8. 附录5）
- * HPFBI指南-0069：药物产品在储存和运输过程中的温度控制指南（参考文献22，附录5）
- * EECU 94 / C 63/03：人用医药产品良好分销规范指南（参考文献9，附录5）

- * MB草案：关于控制和监测药用产品储存和运输温度条件的指导性说明（参考文献23，附录5）。
- ICH Q7：药物活性成分良好生产规范指南（参考文献2，附录5）。
- 世界卫生组织：世卫组织药物制剂规格专家委员会 – 2006年第四期报告（参考文献6，附录5）

E1：冷藏室和冷冻室的设备性能规格E3：冰箱和冷冻机的设备性能规格

- E4和E11：绝热容器设备性能规范E5：冰袋设备性能规范

- E6：温度监控设备的设备性能规格E7：冷链配件的设备性能规格

- * TGA：澳大利亚良好的人用治疗用品批发规范（参考文献10，附录5）

13.2 审核与需求相比较的组织实践

可以用来做这件事的一种方法是一个表格 – 一个例子如下所示：相关法规在表格

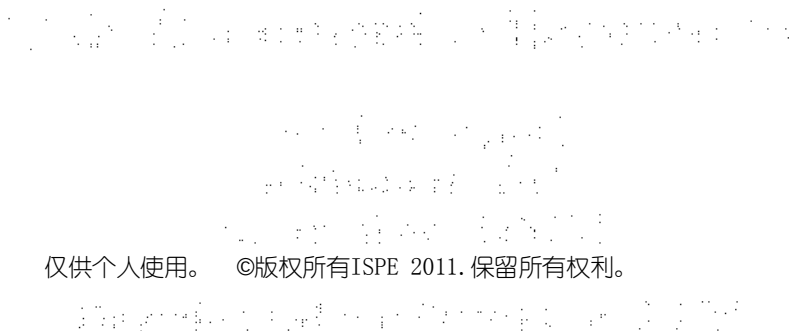
的第一行中定义。

这些要求分为左栏和表格中的具体规定。

法规通常涵盖每个要求区域，所以这不像听起来那么繁琐。然后可以定义满足监管要求的组织实践 – 这可以在与规章相同的单元中完成，也可以在低于要求的单独单元中完成。

通过此流程可以轻松确认合规性或确定差距。

这些信息也可以用来开发流程图；然后对地图进行审查以确保它是最有效的。



仅供个人使用。 ©版权所有ISPE 2011. 保留所有权利。

仅供个人使用。 ©版权所有ISPE 2011. 保留所有权利。

Appendix 3

Example Instrument Impact Assessment

仅供个人使用。 ©版权所有ISPE 2011. 保留所有权利。

14 附录3 – 仪器影响评估示例

本附录中提供的示例显示了一种简化的方法，可用于确定冷藏系统仪器的关键性以及校准策略的定义。这种方法可以结合更详细的过程使用。

有关在设置策略中提供完整且详细过程的方法的更多信息，以及
GAMP良好实践指南：基于风险的校准管理方法（参考文献29，附录5）中提供了风险，影响和重要性评估。

如果对下列一个或多个问题（G1至Q7）的回答为‘是’，则仪器应归类为GMP关键组分。（问题用作指导，但经验或主题专家判断可能最终用于确定最终分类，这必须在表格的注释部分中记录）。

1. 该组件是否用于证明符合注册流程？
2. 组件的正常操作或控制是否对产品质量有直接影响（没有通过其他产品/过程关键组件对关键参数进行独立监控？）
3. 组件的故障或报警是否会直接影响产品的质量或功效（哪些故障或警报未被同一系统或单独系统中的其他组件检测到？）
4. 来自此组件的信息是否记录为批记录批量发布数据或其他GMP文档的一部分？
5. 组件是否与产品或其他组件（包括赋形剂，成分，溶剂，加工材料或与公司有关的设备）接触？
6. 组件是否控制可能影响产品质量的关键过程元素，而无需对控制系统性能进行独立验证？
7. 用于创建或保留系统关键状态的组件（没有通过其他产品或关键组件对关键参数进行独立监控？）？

请注意，斜体文本已添加到ISPEBaseline@调试和认证指南（参考文献24，附录5）的文字中作为澄清。

如果对上述所有问题（Q1到Q7）的答案是“否”，则仪器应划分为非GMP临界值。



表14.1

组件标签号	描述	P& ID号	评估问题是/否 (是/否)							HA\	注释 (如果适用)
			1	2	3	4	5	6	7		
TE-1	温度控制传感器		N	N	N	N	N	N	N	NC	环境监测系统 提供 独立 监测 房间环境 条件。
TE-2	温度监测传感器		Y	N	N	N	N	N	N	C	传感器是环境 监视系统 (EMS)
TE4-9	单元冷却器 卸货 温度 监测传感器		N	N	N	N	N	N	N	NC	传感器 提供数据 用于 调试和维护。
TE-10, TE-11, TE-12	制冷剂压缩机 温度 传感器		N	N	N	N	N	N	N	NC	这些传感器提供的 数据 被使用 压缩机控制 系统关闭它 如果读数是下来的 在正常范围之外 工作范围 - 即设备 破坏保护。
PE-1, PE-2	制冷剂 压缩机 压力传感器		N	N	N	N	N	N	N	NC	这些传感器 提供数据 被使用 压缩机控制 系统关闭它 如果读数是下来的 在正常范围之外 工作范围 - 即设备 破坏保护。

仅供个人使用。 ©版权所有ISPE 2011. 保留所有权利。

表14.1 (续)

组件标签号	描述	P & ID号	评估问题是/否 (是/否)							11 A\评论 (如果适用)	
			1	2	3	4	5	6	7		
PE-3	制冷剂压缩机吸入压力传感器		N	N	N	N	N	N	N	NC	这个传感器是用于提供设备的控制设置；然而，整个房间和制冷的表现由环境监测系统独立监测。
LS-1	油分离器液位开关		N	N	N	N	N	N	N	NC	这个传感器提供压缩机控制系统用来关闭它的数据 如果读数超出正常的操作范围 - 即设备损坏保护，则下降。
注1: 产品或工艺关键 (C) ； 非GMP关键 (NC) 。											

仪器校准策略示例

对于一个系统，可以生成校准策略，涵盖GMP安全和环境要求。 这种校准策略可以通过工程生产，作为一个中小企业，它应该被质量部门批准。

14.2 环境监测系统

EMS系统用于监测冷藏室的状况。

传感器位置是根据系统映射来确定的，以表示在正常情况下发现的更差的情况。操作，即最热门和最酷的地点。

EMS系统是冷室内质量临界条件 (本例中为温度) 的质量“记录系统”。

因此，EMS温度测量仪器被认为是过程关键的，并且将在安装时进行校准，测试至少三个覆盖设备操作范围的点，然后通过校准管理系统进行常规校准。

14.3 冷室控制系统

该示例系统有两组控件：

14.3.1 制冷控制面板 (RCP)

RCP用于管理哪些可用的压缩机滑橇正在运行，提供基于时间的自动转换，以及在任务系统出现故障或异常高温时启用备用单元。控制面板还为各个制冷设备的入口电磁阀提供控制。

面板有两组温度传感器。

14.3.1.1 控制温度传感器

它们用于为温度控制提供室内条件的指示，并用于控制制冷剂流向冷却单元的电磁阀。

这些在初始安装时的三点进行校准。

14.3.1.2 放电温度监测传感器

这些在调试或维护期间用于指示冷却器的排放温度。

这些在初始安装时的三点进行校准。

14.3.2 压缩机控制面板

制冷压缩机拥有自己的专有控制系统，可监控各个点的压力和温度，并提供控制和系统监控以保护设备。

系统可以设置为以不同的模式运行，具体取决于应用。在此安装中，系统设置为保持恒定的吸入压力。

如果任何传感器输入失效开路或闭路，控制系统将发出警报，并且在单点处提供内部校准验证。

所有的温度传感器都是电阻器件，不可能在非线性模式下发生故障。

专业供应商的经验将表明压力传感器具有相同的特性；因此，建议定期进行单点检查就足够了。

还应该指出，这些传感器的大部分都用于提供设备保护功能。控制传感器用于将系统控制到设定点。

14.3.3 结论

EMS传感器被认为是过程关键的，并且会进行常规校准。

按照制造商的建议检查和维护带有相关仪表的制冷机组。

机组冷却器排气温度传感器将根据需要进行检查 - 这些传感器用于工程监控系统性能。

控制传感器将按照“按要求”进行检查，管理如下：

将编写一个维护程序，以确保系统运行性能的定期比较，正如EMS系统调试过程中从EMS系统获取的参考数据集中所看到的那样。

这些数据将作为相关校准工作说明的附件。

数据将由经验丰富的工程师审核，他们将评估整个系统的性能，并确定性能是否与预期一致，或者是否有任何性能下降的迹象，

如果有迹象表明工作指示将要求系统进行工程评审。（注意：所有质量行为都独立于EMS系统）。

工程评审将覆盖系统所需操作，维护和校准。

Example Commissioning Strategy

© 1999 by The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or by any information storage or retrieval system, without prior written permission from The McGraw-Hill Companies, Inc.

仅供个人使用。 ©版权所有ISPE 2011. 保留所有权利。

15 附录4 – 调试策略示例

定位热图传感器的原理以及XYZ中2至8°C冷室的负载测试。 文件号码。 _____ 版本A

日期 _____

认证

编制: _____
已批准bv: _____
系统所有者 _____ 日期 _____
Engineering _____ 日期 _____
验证/ Quality _____ 日期 _____

修订记录

调整	日期	通过	描述
A			发行审核XXX
XXX	XXX	XXX	

目录

1.0	介绍	
2.0	途径	
3.0	外部热量收益和损失	
4.0	内部热量收益和损失	
5.0	映射传感器布局	
6.0	监控系统传感器放置	
7.0	负载测试	
8.0	夏季/冬季条件	

1.0 介绍

编写本文档是为了提供用于选择用于冷藏室xyz温度映射的传感器位置的基本原理的记录。

如果在测试执行过程中发现有必要进行任何更改，则会在本文档中附上显示最终安排和支持原理图的图纸。

根据结果可以减少传感器的数量，以简化数据分析。

¹⁵请注意，预计初始映射将确认symmetrica！ 设计的本质将显示类似的区域性能趋势。

仅供个人使用。 ©版权所有ISPE 2011. 保留所有权利。

基于在模拟正常使用过程中经历最大和最小温度条件的产品存储位置，映射wifi可用于确定永久温度监测传感器的位置和数量。

应该注意的是，存放在冷藏室内的产品没有湿度要求；因此，湿度将不会被监控或映射。

2.0 途径

考虑了以下几点：

3.0 外部热量收益和损失

寒冷房间的主要热量收益和损失是由于外部环境的影响，最重要的是通过门/门密封件，墙壁和天花板。

这些结构是一致的，因为结构是均匀的，并且封闭在受控制的室温区域中，但以下情况除外：

在装货/卸货过程中，影响会有所不同，具体取决于门窗是否因温暖的空气渗入门帘而打开，尤其是在门窗在入口和出口处移动时。这是系统运行的重要因素。

4.0 内部热量收益和损失

照明 - 照明来自工作日期间留下的低能量荧光灯。

产品 - 储存在冷藏室中的产品在储存温度下供应，因此不会对冷藏室产生明显的冷却负荷。

设备 - 寒冷房间使用的设备包括一个堆叠叉车 - 相对较小的间歇性负载。

人们 - 这个地区大约有两个人工作 - 因此热量收益被认为是小而短暂的。

制冷 - 冷室由两个制冷系统中的一个制冷，一个值班待命。

对于Forxyz冷藏室，每个制冷系统提供9个双线圈蒸发器单元，共同连续运行风机，一套来自制冷系统A，一套来自系统B，见图15.1和15.2。

5.0 映射传感器布局

考虑映射的区域只是产品将被存储的区域。建议的传感器位置已考虑到以下因素而

产生：

a根据冷却要求可以选择操作风扇，但预计它们会持续运行，除非最初的映射表明这不是有利的。

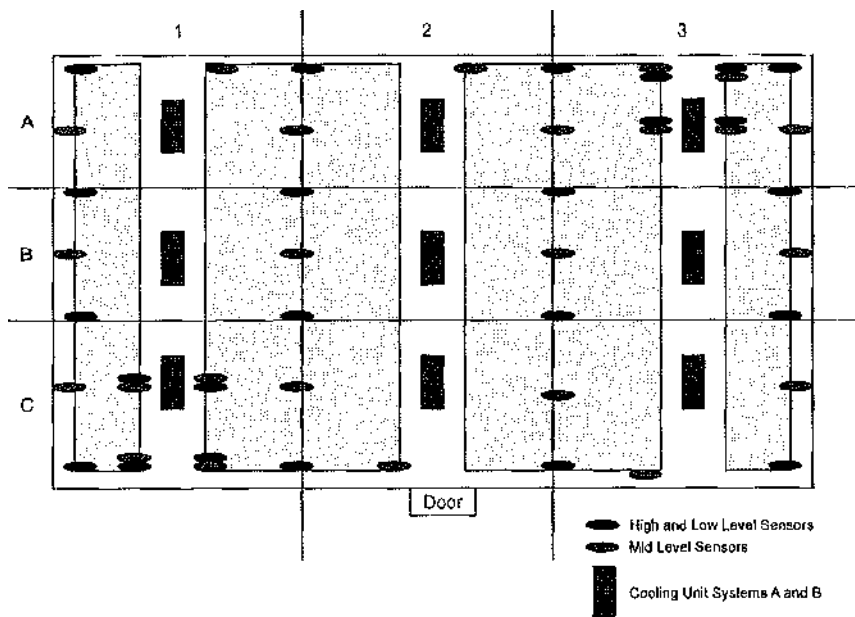
仅供个人使用。 ©版权所有ISPE 2011. 保留所有权利。

请注意，调试报告将提供传感器位置的尺寸。 传感器将位于单元冷却器控制传感器附近。

在这种情况下，冷藏室和冰柜位于空调空间内，与任何外墙的空气间隙大约为4英尺；因此，外部条件的影响非常有限 - 监测系统

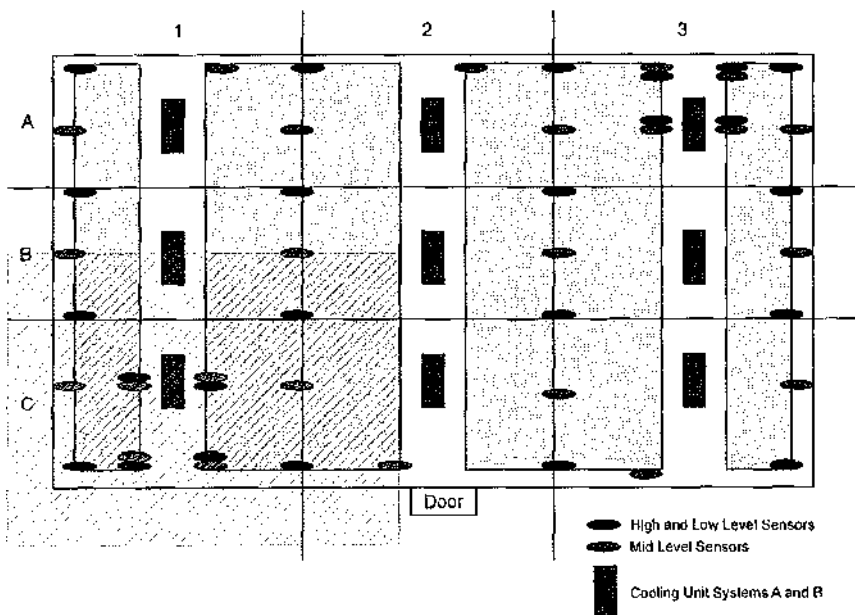
无论外部条件如何，传感器都能准确指示内部条件；因此，它不打算映射在夏季/冬季条件。

图15.1：显示“冷藏室”概念和冷室建议的传感器位置的平面图



请注意，传感器位置显示在区域的外侧，高/低位置代表最高和最低的产品存储位置。在初始映射期间，将对这些位置进行检查以确定是否正在映射最坏情况的情况 - 请参见简介。

图15.2：冷室“负载”的建议位置



仅供个人使用，©版权所有ISPE 2011. 保留所有权利。

仅供个人使用。 ©版权所有ISPE 2011. 保留所有权利。

附录5

Ref

;

16 附录5 – 参考文献

1. (CH协调三方指南, 新药物和产品稳定性测试, Q1a (R2), 2003年2月6日, www.ich.org.
2. ICH统一三方指导原则, 药物活性成分良好生产规范指南, 第7版, 2000年11月10日, www.ich.org.
3. ICH统一三方指导原则, 药物开发, Q8 (R2), 2009年8月, 国际会议关于统一人用药品注册技术要求的国际会议, 万维网。 ich.org。
4. ICH统一三方指导原则, 质量风险管理, 第9版国际协调统一人用药品注册技术要求国际会议第4步, 2005年11月9日, www.ich.org.
5. 国际协调人用药品注册技术要求国际会议, ICH协调三方指南, Q10, 药品质量体系, 2008年6月4日第4步, www.ich.org.
6. 世界卫生组织: 世卫组织药物制剂规格专家委员会 - 2006年第四十次报告, www.who.int.
 - * E1: 冷藏室和冷冻室的设备性能规格
 - * E3: 冰箱和冷冻机的设备性能规范
 - * E4和E11: 绝缘容器的设备性能规范
 - * E5: 冰袋的设备性能规格
 - * E6: 温度监控设备的设备性能规格
 - * E7: 冷链配件的设备性能规格
7. 美国联邦法规, 标题21, 食品和药品, www.fda.gov.
 - * 21 CFR第11部分 - 电子记录, 电子签名
8. 美国药典, USP总章要求, www.usp.org.
 - * USP 34-NF 29 (2011年5月1日正式发布)
9. 欧洲药品管理局 (EMA), www.ema.europa.eu.
 - * 欧盟GMP Annex 11对欧盟良好生产规范指南
 - * 欧盟良好生产规范指南的GMP附件15
 - * EEC/94 / C 63/03: 人用医药产品良好分配规范准则
10. 治疗性国家行政管理局 (TGA): 澳大利亚良好的人类治疗用品批发守则, www.tga.gov.au,
11. 澳大利亚标准AS 2853-1986: 外壳 - 温度控制 - 性能测试和分级。

12. 法国标准 (NF X15-140 2002年10月空气湿度测量 - 气候和恒温室 - 表征和验证)。
13. 德国标准DIN 12880电气实验室设备 - 加热炉和培养箱。
14. 国际安全运输协会 (ISTA), www.ista.org.
 - * ISTA Resource Book2009
 - * 程序5B
 - * 程序7D
 - * 过程7E
 - * 标准20建立绝缘集装箱性能的全球标准
15. EPC全球标准, www.gs1.org/epcglobal.
16. 国际电工委员会 (IEC), www.iec.ch
 - * IEC出版物584, 热电偶
 - * IEC出版物751, 电阻温度检测器
17. 良好的分销实践: 指导和立法, 医药和保健产品监管机构 (MHRA), [www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Medicines/Inspectionandstandards/GoodDistributionPractice/Guidanceandlegislation / index.htm](http://www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Medicines/Inspectionandstandards/GoodDistributionPractice/Guidanceandlegislation/index.htm)的
18. ANSI / ASHRAE标准34“制冷剂的名称和安全分类”, www.ansi.org.
19. ASTM国际组织, www.astm.org.
 - * ASTM D4169-08运输集装箱和系统性能测试标准操作规程
 - * ASTM E2500-07制药和生物制药生产系统和设备规范, 设计和验证标准指南
 - * ASTM E2537制药和生物制药生产连续质量验证标准指南
20. ATP用于这种运输的“国际运输易腐食品和特种设备协定” www.unece.org/trans/main/wp11/atp.html.
21. CPMP / GWP / 609/96 / Rev2关于储存条件声明的指导方针A - 药品B - 用于活性物质的产品信息, www.ema.europa.eu.
22. 储存和运输药品温度控制指南, GUI-0069, 加拿大卫生部/健康产品和食品部门检查员, 2011年4月28日, www.hc-sc.gc.ca.
23. IMB草案: 关于药物产品储存和运输温度条件控制和监测的指导性说明, 爱尔兰药物管理局 (IMB), www.imb.ie.
24. ISPEBaseline®制药工程指南系列, 国际制药工程学会 (ISPE), www.ispe.org.
 - * 第5卷 - 调试和资格, 第1版, 2001年3月
25. ISPE良好实践指南: 调试和资质的应用风险管理, 国际制药工程学会 (ISPE), 在出版时正在制定中, www.ispe.org.

26. ISPE良好实践指南：包装，标签和仓储操作（PACLAW），国际制药工程学会（ISPE）在发布时正在制定中，www.ispe.org.
27. ISPE指南：国际制药工程学会（ISPE）提供设施，系统和设备的科学和基于风险的方法，正在制定中，万维网。ispe.org,
28. ISPEGAMP®5：一种基于风险的方法来符合GxP计算机化系统，国际制药工程学会（ISPE），第五版，2008年2月，www.ispe.org.
29. ISPEGAMP®良好实践指南，国际制药工程学会（ISPE），www.ispe.org.
 - * 基于风险的合规电子记录和签名方法，第一版，2005年2月。
 - * 基于风险的校准管理方法，第二版，2010年11月。
30. 美国国家海洋和大气管理局（NOAA）国家气象局，www.noaa.gov.
31. PIC / S GMP指南PE 009-9（第一部分：药品的基本要求）2009年9月1日，万维网。picscheme.org.
32. PDA技术报告，www.pda.org.
 - * 技术报告39（TR39），温度控制药品指南
 - * GDP良好分配实践
 - * 冷藏仓库AA / alk-1n冷藏室
 - * 温控卡车/拖车
 - * 温控运输集装箱（托盘尺寸小）
 - * 有源系统的温度控制培训
 - * TSA货物筛选指南
 - * 支持新药物分销的稳定性测试
 - * 主动系统：温控海运集装箱
 - * 可重复使用的被动式运输系统的制药标准
 - * 温控分布的风险管理
33. 世界卫生组织（WHO）指南，www.who.int,
 - * WH 460 - 血液冷链设备的管理，维护和使用手册
 - * WHO / V&B / 01.05 - 疫苗国际包装和运输准则
 - * 世卫组织技术报告丛书，第957号；附件5 - 世卫组织药品良好分配惯例
 - * WHO / BS / 10.2129 - 时间和温度敏感药物产品储存和运输示范指南
34. GS1全球卫生保健追溯标准（GTSH），www.gs1.org/docs/gsmpt/traceability/Global_Traceability_Standard_Healthcare.pdf.

仅供个人使用。 ©版权所有ISPE 2011保留所有权利。

Appendix 6

Glossary

仅供个人使用。 ©版权所有ISPE 2011保留所有权利。

17 附录6 – 词汇表

17.1 缩略语

ASTM	美国材料试验学会
点	运输部（美国）
欧洲联盟	欧洲联盟
FDA	食品和药物管理局（美国）
HDMA	医疗保健分销管理协会（美国）
HPRG	健康产品监管组织（新加坡） IATA 国际航空运输协
会 IEC	国际电工委员会
ISO	国际标准化组织
ISTA	国际安全运输协会
MOH	卫生部（新加坡）
NFPA	全国消防协会（美国）
NOAA	国家海洋和大气管理局（美国）
OPPI	印度药品生产商组织
PDA	肠胃外药物协会（美国）
PIC / S	药品检验公约和药品检验合作计划
TGA	治疗用品管理局（澳大利亚）
谁	世界卫生组织

17.2 缩略语

ADR	记录的授权分销商
AHU	空气处理机组
API	活性药物成分
BAS	楼宇自动化系统
BDS	Bulk药物

BMS	建筑物管理系统
CCT	受控低温
CFC	氯氟烃
中央情报局	组件影响评估
CPP	关键过程参数
CQA	关键质量属性
CRT	受控室温
CTC	受控温度室EMS环境监测系统EPC 电子产品代码
EPCIS	电子产品代码信息服务
EPS	发泡聚苯乙烯
ERP	企业资源规划
脂肪	工厂验收测试
FEFO	第一Expsred先出
FG	完成品
FIFO	首先输出
GDSN	Global数据同步网络
全球定位系统	全球定位系统
GSM	全球移动通信系统GTSH 全球卫生保健GWP 的全球追溯标准 全球变暖潜力
良好规范	包含： GCP良好临床实践GDP良好分配实 践GEP良好工程实践GLP良好实验 室规范

	GMP良好生产规范
	GQP优质实践
HAZOP	危害和可操作性（研究）
HC	烃
HCFC	氢氯氟烃
HFC	氢氟烃
HIBC	健康产业条形码
HID	高强度放电
HVAC	加热，通风和空调
国际	国际海运危险品
IPA	Iso丙醇
IQ	安装资质
IT	信息技术
IV	安装验证
二	许可和检查
LIFO	后进先出
MES	制造执行系统
MFL	最大可预见损失
MHE	物料搬运设备
NIKT	Mean Kinetic Temperature
NFO	下一次飞行
ODP	臭氧消耗潜力
OQ	运营资质
P&ID	管道和仪表图
PDF	便携式文档格式
PPE	个人防护设备
PQ	性能认证

仅供个人使用。 ©版权所有ISPE 2011. 保留所有权利。

PTFE	聚四氟乙烯
PUR	聚氨酯
QA	质量保证
QC	质量控制
RCP	制冷控制面板
RF	无线电频率
RFID	射频识别
RT	电阻温度
RTD	电阻温度检测器
SAT	现场验收测试
SCADA	监督控制和数据采集
中小	主题专家
SOP	标准作业程序
TA	技术协议
TEWT	总等价加温影响
TLV	阈值限制值
TWA	时间加权平均
UL	美国保险商实验室
UPS	不间断电力供应
VIP	真空绝热面板
WIP	工作在制品
WMS	仓库管理系统
年初	今年迄今为止

17.3 定义

冷

任何不超过8°C（46°F）的温度都是冷的。 冰箱是温度保持在T和8°C（36°和46°F）之间的温度场所。

仅供个人使用。 ©版权所有ISPE 2011. 保留所有权利。

凉

8°到15°C（46°和59°F）之间的任何温度都很冷。 或者，除非单独专着另有规定，否则可以将储存在阴凉场所的物品储存并分配到冰箱中。

受控低温（CCT）

受控冷温度定义为温度保持在2°至8°C（36°和46°F）之间的温度，允许在0°至15°C（32°和59°F）的温度范围内进行偏移在储存，运输和分配过程中，允许的平均动能温度不超过8°C（46°F）。

受控室温（CRT）

受控室温表示温度保持恒定，包括20°至25°C（68°至77°F）的常规和常规工作环境；这导致计算出的平均动力学温度不超过25°C；并且允许在药房，医院和仓库中经历15至30倍（59°和86°F）的偏移。

低温

低温现象和过程的研究，任意定义为低于150K（-190°F）。 在低温下发生的现象包括液化和环境气体的凝固。

干燥的地方

术语干燥表示在控制室温下平均相对湿度不超过40％的地方或在其他温度下的相当水蒸汽压力。

过热

过热意味着高于40°C（104°F）的任何温度。

冰箱

冷冻箱指示温度保持在-25°到-10°C（-13°和14°F）之间的地方。

注意：冰点被定义为液体物质变成固体的温度。 术语冷冻适用于固体产品。

平均动力学温度

平均动力学温度（MKT）被定义为单个计算温度，在该温度下，特定时期的总降解量等于在各种温度下将发生的各个降解的总和。

包出

封装过程用于描述包装如何与产品和冷却介质组装在一起。

防冻

除了容器破裂的风险之外，冻结还会使物品受到强度或效力的损害或破坏性改变其特性，容器标签带有适当的指令以保护
文章从冻结。

室内温度

室温表示工作区域的温度。

暖

30°到40°C（86°和104°F）之间的任何温度都是温暖的。

Printed from the ISPE Good Practice Guide

ISPE Good Practice Guide
2013-2014
All rights reserved

www.ispe.org.uk 07471 5 1000

仅供个人使用。 ©版权所有ISPE 2011. 保留所有权利。



医课汇
公众号
专业医疗器械资讯平台
WECHAT OF
HLONGMED



hlongmed.com
医疗器械咨询服务
MEDICAL DEVICE
CONSULTING
SERVICES



医课培训平台
医疗器械任职培训
WEB TRAINING
CENTER



医械宝
医疗器械知识平台
KNOWLEDG
ECENTEROF
MEDICAL DEVICE



MDCPP.COM
医械云专业平台
KNOWLEDG
ECENTEROF MEDICAL
DEVICE