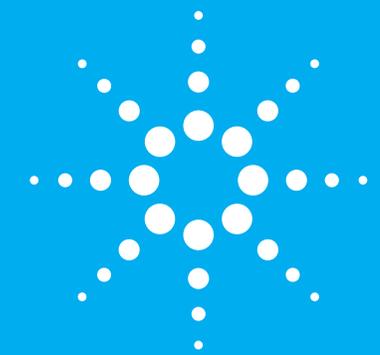


Agilent Technologies

USP <1058>
21 CFR Part 11
GxPcGMP
PIC/S SOP
ISO 17025
QA/QC
GLP^{DQ}
ICH^{IQ}
FDA^{OQ}
OECD^{PQ}
GCP

Пособие для начинающих



Экспертиза
аналитических
приборов
и аттестация
автоматизированных
СИСТЕМ

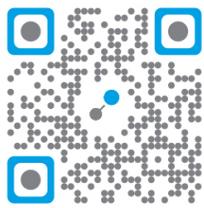


Экспертиза аналитических приборов и аттестация автоматизированных систем

KAMPULAB
Agilent Technologies
Authorized Distributor



<http://campilab.by>



ООО "КАМПИЛАБ"



© Авторское право 2009 Agilent Technologies
Напечатано в ФРГ 1 января 2009 г.
Номер публикации 5990-3288RU



www.agilent.com/chem/

**Экспертиза
аналитических приборов
и аттестация
автоматизированных систем**

Людвиг Хубер

Содержание

Предисловие	III
1 Введение	1
1.1 Обзор литературы	4
1.2 Термины и определения: аттестация и экспертиза	7
1.3 Составляющие качества данных анализа	8
2. Нормативные документы и стандарты качества	11
2.1 Нормативные документы по правилам организации работ в лаборатории	13
2.2 Нормативные документы по действующим правилам организации работ на производстве	14
2.3 Международная конференция по гармонизации	16
2.4 Рабочая группа Конвенции по фармацевтическим комиссиям (РГ КФИ)	17
2.5 Стандарт ИСО-МЭК 17025	18
2.6 Свод федеральных нормативных документов США, гл. 21, ч. 11. Регламент FDA по электронным записям и подписям	19
2.7 Выводы из нормативных документов и стандартов качества ..	20
3. Экспертиза аналитических приборов	21
3.1 Планирование экспертизы	23
3.2 Экспертиза проекта	27
Технические требования	28
Оценка изготовителя	31
3.3 Экспертиза монтажа	32
Испытания на этапе экспертизы монтажа	35
3.4 Экспертиза функционирования	36
3.5 Экспертиза эксплуатации	39
Регламентно-профилактические и ремонтные работы	41
Управление изменениями	43

4. Аттестация программных средств и автоматизированных систем	45
4.1. Генеральный и исполнительный план	47
4.2. Технические требования	48
4.3. Оценка изготовителя	50
4.4. Экспертиза монтажа	52
4.5. Экспертиза функционирования	54
4.6. Экспертиза эксплуатации	57
4.7. Управление конфигурацией и изменениями	57
4.8. Отчет об аттестации	59
4.9. Аттестация существующих (унаследованных) комплексов	59
4.10. Аттестация электронных таблиц	60
5. Внедрение статьи 1058 Фармакопеи США	63
5.1. Группы приборов по статье 1058	64
5.2. Отнесение приборов к группам	66
5.3. Регламенты и протоколы экспертизы по трем группам приборов	67
5.4. Ответственность, информирование и обучение	69
Эксплуатанты	69
Отдел обеспечения качества	70
Разработчики, изготовители, поставщики	70
Деятельность фирмы Аджилент технолоджиз по обеспечению соответствия законам и нормам	72
Литература	75
Аббревиатуры	79

Предисловие

Следует помнить!

Экспертиза аналитических приборов предписана как обязательная нормативными документами и стандартами качества.

Экспертиза аналитических приборов и аттестация автоматизированных систем предписаны множеством нормативных документов отдельных стран и международных организаций, стандартами качества, в частности, ИСО 17025, и корпоративными правилами. При надлежащем проведении они помогают избежать простоев оборудования и случаев выхода за пределы, установленные техническими требованиями (ВТТ) в лабораториях. В настоящем пособии по экспертизе аналитических приборов аналитики, руководители лабораторий и отделов обеспечения качества, специалисты по аттестации найдут сведения, позволяющие провести аттестацию приборов и систем с минимальными издержками.

Идеология изложения, примеры, бланки документов, рекомендованный порядок действий основаны на более чем двадцатилетнем опыте автора на международном уровне и отражают знания об аттестации и экспертизе и их приемы, применяющиеся на фирмах Аджилент технолоджиз и Лабкомплайнс. Читатели получат представление о том, что нужно сделать, чтобы ускорить процесс экспертизы и аттестации, избежать потерь времени на исправление ошибок, чувствовать себя уверенно при ревизиях и проверках.

Ограниченный объем издания не позволил включить всю имеющуюся информацию, которая могла бы представить интерес для читателей. Дополнительные ценные сведения можно найти в следующих трех публикациях:

- 1) P. Coombes, *Laboratory Systems Validation Testing and Practice*, (Кумбз П. Испытания и правила проведения аттестации лабораторных комплексов). DHI Publishing, LTD, Raleigh, USA 2002
- 2) C.C.Chan, H. Lam, Y.C.Lee, X.M. Zhang, *Analytical Method Validation and Instrument Performance Verification* (Чэнь Ч., Лам Г., Ли Я., Чжан С. Аттестация аналитических методик и проверка технических характеристик приборов). Wiley Interscience, Hoboken USA, 2004
- 3) L. Huber, *Validation and Qualification in Analytical Laboratories* (Хубер Л. Аттестация и экспертиза в аналитических лабораториях, 2-е изд.). Interpharm, Informa Healthcare, New York, USA, 1998, Second revision 2007

Часть материалов данного пособия, включая некоторые иллюстрации, с разрешения издателей заимствованы из вышеуказанных источников (2) и (3).

Представленные в пособии идеи и мысли принадлежат автору и не обязательно совпадают с официальной позицией Аджилент и Лабкомплайнс. Действующие законы и нормы, равно как и приемы проверки и принуждения к соблюдению норм постоянно меняются. То, что целесообразно сегодня, может стать неуместным завтра. В каких-то сферах требования ужесточаются, в других – смягчаются. Законы и нормы не меняются столь уж быстро, но методические указания, а особенно приемы проверки, вполне могут.

Поэтому важно своевременно находить новую информацию, а это возможно только с помощью таких новейших средств информационного поиска, как Интернет. Учитывая это, я рекомендовал бы посещать несколько узлов с регулярно обновляемыми сведениями по обеспечению соблюдения законов и норм вообще и в лабораториях в частности:

<http://www.fda.gov>

Это – главный ресурс по соблюдению требований FDA, который ведет само Управление по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств США.

<http://www.agilent.com/chem/pharmaqaqc>

Узел фирмы Аджилент по контролю и обеспечению качества в аналитических лабораториях фармацевтической промышленности. Здесь также публикуется информационный ежемесячник с новейшей информацией.

<http://www.labcompliance.com>

Узел с регулярно обновляемой информацией. Здесь содержатся учебные пособия и множество ссылок по всем вопросам соблюдения законов и норм в лабораториях.

Д-р Людвиг Хубер

Главный международный консультант по соблюдению требований FDA
Фирма Лабкомплайнс (Labcompliance)

ludwig_huber@labcompliance.com

Глава 1

Введение

Введение

Следует помнить!

С целью обеспечения надлежащих рабочих характеристик, приборы должны систематически проходить калибровку, осмотр и проверку в соответствии с программой, оформленной в письменном виде (Документ FDA – гл. 21 Свода нормативных документов США (CFR), ч. 211).

Целью любых измерений в аналитической химии является получение внутренне непротиворечивых, надежных и точных данных. Важнейшую роль в достижении указанной цели играют надлежащие функционирование и рабочие характеристики аналитических приборов и средств вычислительной техники. Поэтому правильная организация работ в аналитической лаборатории должна предусматривать экспертизу* аналитических приборов и аттестацию** автоматизированных систем. Важность экспертизы и аттестации обусловлена еще одним соображением, не менее важным для специалистов, работающих в аккредитованных лабораториях и учреждениях, деятельность которых регламентируется законодательством (поднадзорных). Экспертиза и аттестация обычно необходимы, даже если прямо не предписаны регламентами и руководящими указаниями, например, «Правилами организации работ в лаборатории»*** (ПОРЛ, англ. GLP), «Правилами организации работ в клинике» (ПОРК, англ. GCP) и «Правилами организации работ на производстве» (ПОРП, англ. GMP) или стандартами по качеству, например, стандартом Международной организации по стандартизации (ИСО) 17025. Это подтверждается типичными высказываниями такого рода, как в нормативном документе США «Действующие правила организации работ на производстве» (ДПОРП,

* Наивное применение кальки «квалификация» как перевода термина «qualification», как ни странно, распространено довольно широко и проникло даже в нормативные документы (см. напр., МУ 64-01-001-2002 Минпромнауки РФ). Неразумность его использования становится очевидной, если попытаться перевести по аналогии «personnel qualification» как «квалификация персонала». С другой стороны, в ГОСТ Р 52249-2004 используется термин «аттестация», вследствие чего возникает путаница с «validation», которую здесь именуют «аттестация (валидация)», нарушая таким образом запрет основополагающего ГОСТ 1.5-92 на применение различных терминов для одного и того же понятия.

В традиции русскоязычных нормативных документов мероприятия, имеющие целью установление пригодности объекта для использования по целевому назначению, именуются «экспертизой». В остальном в наименованиях этапов сохранена терминология в/у МУ (примеч. пер.).

** Применение кальки «валидация» также не имеет никаких оправданий. Более того, это понимали составители в/у ГОСТ, поставившие это слово в скобки. Использованный в данном переводе термин «аттестация» нормирован множеством ГОСТов в приложении как к методикам выполнения измерений (здесь главный документ – ГОСТ Р 8.563-96 системы обеспечения единства измерений), так и различного рода устройствам, средствам измерений и испытаний (примеч. пер.).

*** В переводах терминов «GxP» отсутствует даже намек на единообразие, например, в различных публикациях использованы «надлежащие правила», «надлежащая практика» (крайне неудачная калька), «правила организации», «надлежащие условия» и т.д. В данном переводе использован вариант «правила организации работ» (примеч. пер.).

англ. cGMP) [1]: «Аппаратура подлежит систематической калибровке, осмотру и проверке в соответствии с оформленной в письменном виде программой, с целью обеспечения надлежащих рабочих характеристик», или требованиями более общего характера: «Аппаратура должна быть пригодной для использования по целевому назначению». Хотя в 90-х гг. и начале текущего столетия подход к экспертизе аналитических приборов был предметом оживленных дискуссий, положение изменилось после публикации окончательной редакции статьи 1058 Фармакопеи США под заголовком «Экспертиза аналитических приборов» [2].

В начале настоящего пособия содержится обзор литературы и нормативных документов, далее приведены сведения обо всех этапах процесса экспертизы – от планирования, разработки технических условий и экспертизы поставщиков до монтажа, пуска-наладки и эксплуатации.

Рассмотрено следующее:

- обзор литературы по этапам экспертизы приборов и аттестации автоматизированных систем (АС) в лабораториях;
- обзор нормативных документов и стандартов качества, регламентирующих экспертизу аналитических приборов;
- экспертиза аппаратной части приборов, например, спектрометра или жидкостного хроматографа;
- аттестация АС аналитических приборов;
- внедрение статьи 1058 Фармакопеи США.

Особое внимание уделено разъяснению содержания и порядка внедрения статьи 1058 Фармакопеи США. В настоящем пособии конспективно изложен принятый в статье подход к экспертизе приборов. Рассмотрен поэтапно процесс экспертизы, приведены рекомендации по его внедрению.

Пособие не ограничивается содействием в понимании сущности экспертизы приборов. В нем также приведены типовые документы и примеры, призванные упростить внедрение соответствующих процессов. Характер и объем настоящего пособия не позволяют

описать процесс аттестации и экспертизы лабораторного комплекса во всех подробностях. Ряд таких подробностей можно найти в статьях и книгах, приведенных в списке литературы [3-5]. Порядок работ и контролируемые в процессе испытаний параметры в значительной степени определяются типом и целевым назначением прибора. Сведения о рекомендациях и услугах можно получить у поставщиков приборов. В пособии даны рекомендации относительно аттестации типовых серийных комплексов аналитических приборов и АС, не требующих существенной доработки для приведения в соответствие техническому заданию (ТЗ). Вместе с тем, порядок аттестации более сложных комплексов класса автоматизированной системы управления лабораторными исследованиями (АСУ ЛИ, англ. LIMS) и мероприятия по аттестации в процессе разработки программных средств не рассматриваются, их можно найти в литературе [7-11].

1.1. Обзор литературы

Следует помнить!

Методические указания FDA, публикации отраслевых экспертных комиссий и справочники способствуют внедрению экспертизы аналитических приборов.

Вопросы экспертизы приборов, в силу их важности, рассматривались множеством организаций. До 1990 г. нормативы по аттестации приборов и средств вычислительной техники относились, главным образом, к производственной сфере, однако после 1990 г. это положение изменилось. В ответ на требования отраслевых экспертных комиссий компетентные органы выпускали в свет разъяснения, способствовавшие лучшему уяснению требований законодательства в соответствующих отраслях. Помимо этого, в порядке частной инициативы авторов выпускались справочники с практическими рекомендациями по внедрению. Примеры подобного рода изданий приведены ниже.

- Группа по аналитическим дисциплинам в фармацевтике (Великобритания) разработала декларацию по экспертизе аналитических приборов [6]. Данная публикация приобрела характер эталона, поскольку в ней предложена модель 4Э (англ. 4Q), в соответствии с которой экспертиза аналитических приборов реализуется в четыре этапа – экспертиза проектной документации (ЭП, англ. DQ), экспертиза монтажа (ЭМ, англ. IQ), экспертиза функционирования (ЭФ, англ. OQ) и экспертиза эксплуатации (ЭЭ, англ. PQ).

- Лаборатория химиков на государственной службе (Laboratory of the Government Chemist, LGC) и ЕВРАХИМ-Великобритания разработали методические указания по экспертизе приборов, содержащие определения и поэтапный порядок действий [3].
- Управление по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) США разработало принципы аттестации программных средств [7].
- Форум по правилам организации работ на автоматизированном производстве (ПОРАП, англ. GAMP) выпустил методические указания по аттестации вычислительной техники в 2001 [8] и 2008 [9] г. Эти указания относились к АС произвольного назначения. Понимая их важность, их использовали и для аттестации вычислительной техники в лабораториях.
- Кроме того, форум ПОРАП выпустил методические указания по правилам организации работ в части аттестации лабораторных комплексов [10]. В них описаны мероприятия по аттестации и порядок их реализации для семи категорий приборов.
- Два справочника по аттестации в аналитической лаборатории выпустил Л. Хубер [5, 11]. В первом рассмотрены все аспекты аттестации в аналитической лаборатории, в том числе, аттестация приборов, методик анализа, эталонных веществ и персонала. Второй посвящен аттестации лабораторных комплексов, объединяющих аналитические приборы, средства вычислительной техники и вычислительные сети.
- Ассоциация по лекарственным средствам, вводимым парентерально (англ. PDA) разработала документ по техническим вопросам аттестации лабораторного комплекса сбора и обработки данных [12].
- П. Кумбз написал книгу по испытаниям и правилам организации работ в ходе аттестации лабораторного комплекса [4]. В ней введен термин «аттестация лабораторного комплекса», с целью проведения различий с аттестацией АС и экспертизой аналитических приборов.

Следует помнить!

Экспертиза приборов и аттестация АС — не разовое мероприятие. Это — комплекс мероприятий, затрагивающих все этапы — от первичного описания изделия или объекта до вывода из эксплуатации.

Следует помнить!

Модель 4Э рекомендуется применять для серийных приборов, не подвергающихся существенной доработке эксплуатантом.

- Чэнь и др. выпустили книгу под названием «Аттестация методик анализа и проверка корректности рабочих характеристик приборов» [13]. В книге имеется ряд разделов, содержащих рекомендации практического характера по экспертизе приборов.
- Рабочая группа Конвенции по фармацевтическим инспекциям разработала методическое пособие по использованию вычислительной техники в организациях, на которые распространяются требования различных Правил организации работ (GxP) [14]. Данное пособие разработано инспекторами для инспекторов как набор указаний по инспекции автоматизированных лабораторных комплексов.

Во всех вышеперечисленных методических указаниях и других изданиях исповедуется ряд общих принципов.

- Экспертиза приборов и аттестация АС — не разовое мероприятие. Это — комплекс мероприятий, затрагивающих первичное описание изделия или объекта, разработку эксплуатантом технических требований, процесс выбора изготовителя, пуско-наладку, приемосдаточные испытания, эксплуатацию, и управление изменениями.
- Во всех публикациях упоминается та или иная модель жизненного цикла, а также указывается, что важной частью процесса в целом является утвержденный официально порядок управления изменениями.

Для приборов разных типов предлагаются различные модели. Например, Фриман [6] и Бедсон [3] предлагают применять модель 4Э для серийных приборов, не подвергающихся существенной доработке эксплуатантом. Предложенную форумом GAMP4 [8] модель V целесообразно применять разработчикам программных средств и эксплуатантам серийных приборов, выполняющим их доработку.

Существенным шагом вперед стала публикация статьи Фармакопеи США по общим вопросам экспертизы аналитических приборов [2]. Главным достоинством указанной статьи является придание официального характера модели 4Э и разъяснение ряда вопросов, бывших до этого предметом постоянных дискуссий. Например,

указано, что встроенное программное обеспечение прибора должно проходить экспертизу не как самостоятельный объект, а как часть аппаратных средств прибора.

1.2 Термины и определения: аттестация и экспертиза

Термины и их определения играют важнейшую роль для единства понимания экспертизы и аттестации. Автор зачастую отмечал на конференциях по вопросам экспертизы, что докладчики используют различные термины для обозначения одного и того же объекта, и наоборот, один и тот же термин для разных объектов. Чаще всего вопросы возникают по поводу терминов «аттестация» (англ. validation) и «экспертиза» (англ. qualification). Фармакопейный комитет США, отдавая себе отчет в этих разногласиях, посвятил этому абзац на первой странице статьи 1058. Термин «экспертиза» касается приборов, причем как отдельных модулей, так и целостных комплексов, например, аппаратуры для ВЭЖХ, в состав которой входят устройство отбора и ввода проб, насос, отсек для колонок и детектор. Примером мероприятия по экспертизе может быть контроль уровня шума базовой линии детектора и сравнение результатов с паспортными техническими характеристиками. Экспертиза осуществляется независимо от конкретного целевого назначения прибора и характера анализируемой пробы. Обычно технические характеристики содержатся в соответствующей таблице руководства по эксплуатации, выпущенного изготовителем.

Термин «аттестация» относится к вариантам применения, процессам и методикам. Например, в ходе аттестации методики выполнения измерений (МВИ) находят предел количественного определения и предел обнаружения анализируемых соединений в составе пробы. Такого рода характеристики можно оценить только в процессе испытаний всего комплекса приборов и принадлежностей, например, надлежащей хроматографической колонки, стандартных образцов для калибровки и типовых регламентов (ТР, англ. SOP).

К сожалению, термины «аттестация» и «экспертиза» [в англоязычной литературе – примеч. пер.] зачастую используют как взаимозаменяемые. Например, к аппаратным и программным

средствам вычислительной техники постоянно применяют термин «аттестация», хотя в соответствии с приведенными определениями следовало бы применять термин «экспертиза». В силу этого в настоящем пособии термин «аттестация» также будет применяться к программным средствам и АС в целом.

В действительности для органов надзора, например, FDA, не имеет значения, какой термин применяют эксплуатанты – «аттестация» или «экспертиза». Проверяющего всегда интересует один вопрос: как обеспечена точность и правильность данных. Если эксплуатант способен дать на этот вопрос удовлетворительный ответ, например, «посредством аттестации лабораторного комплекса и МВИ», какой термин при этом используется, уже не столь важно. Тем не менее, в рамках фирмы важно применять единообразную терминологию, чтобы у всех сотрудников было единое понимание экспертизы и аттестации. Следовательно, термины и определения должны быть зафиксированы в соответствующих документах.

1.3 Составляющие качества данных анализа

Следует помнить!

Независимо от того, осуществляется ли аттестация методики, комплексные испытания на соответствие показателям назначения или анализ образцов, используемых для контроля качества, в первую очередь следует провести экспертизу приборов.

До выхода статьи 1058 Фармакопеи США необходимость экспертизы приборов в аналитических лабораториях была предметом оживленных дискуссий, в силу того, что качество данных определяется, например, еще и аттестацией МВИ, комплексными испытаниями на соответствие показателям назначения и анализом образцов, используемых для контроля качества.

В начале указанной статьи Фармакопеи США приводится обоснование важности экспертизы приборов. На рис. 1 приведены составляющие качества данных. Его основа, экспертиза аналитических приборов, показана в нижней части.

Независимо от того, осуществляется ли аттестация методики или лабораторного комплекса, комплексные испытания на соответствие показателям назначения или анализ образцов, используемых для контроля качества, начинать работу следует с экспертизы приборов. Это – основа всех остальных составляющих. Экспертиза предполагает получение ряда оформленных документально доказательств того, что прибор демонстрирует характеристики, соответствующие его целевому назначению, а также того, что его регламентно-профилактические



Рис. 1
Составляющие качества данных анализа

работы и калибровка производятся надлежащим образом. Если экспертиза приборов выполнена некачественно, целые недели могут пройти в безуспешных попытках провести аттестацию методики ВЭЖХ, прежде чем будет установлено, что характеристики детектора ВЭЖХ, например линейный диапазон или шум базовой линии, не соответствуют техническому заданию.

Аттестацию методик анализа следует проводить только после экспертизы, на приборах, успешно ее прошедших. Тем самым будет обеспечено надлежащее функционирование методики. Сказанное не зависит от того, какой именно прибор используется. Если предполагается использование методики на приборах разных изготовителей, следует провести аттестацию МВИ на всех этих приборах.

В дальнейшем можно совместно использовать конкретный прибор с конкретной МВИ, проведя испытания на соответствие целевому назначению. Таким образом подтверждается соответствие комплекса в целом ожиданиям аналитика при конкретных условиях испытаний.

Анализ образцов, используемых для контроля качества, — это высший уровень испытаний. При этом производится анализ эталонных веществ или проб с известным содержанием целевых веществ, после чего результаты сравниваются с правильными значениями. И в этом случае необходимым условием надлежащего прохождения испытаний является использование приборов, успешно прошедших экспертизу, и аттестованных методик.

Глава 2

Нормативные документы и стандарты качества

Нормативные документы и стандарты качества

В нормативных документах FDA и аналогичных органов других стран экспертиза приборов и аттестация АС предписаны как обязательные. Игнорирование экспертизы или ненадлежащее ее проведение может повлечь за собой санкции, например, запрет на поставки готовых лекарственных средств или активных фармацевтических ингредиентов (АФИ). Причина здесь в том, что результаты анализов, полученные на приборах, не прошедших надлежащую экспертизу, могут быть неверны. Учитывая важность обеспечения соответствия нормативам, мы посвящаем данную главу нормативным документам и стандартам качества. Назначение нормативных документов и стандартов рассмотрены совместно с основными требованиями.

Нормативные документы являются постоянно действующими и обычно не изменяются в течение ряда лет. Более динамично меняется порядок контроля и методы принуждения к исполнению установленных норм. Сведения по этому вопросу можно найти в инспекционных документах FDA, например письменных предупреждениях, отчетах об инспектировании предприятий (ОИП, англ. EIR) и замечаниях инспекторов по форме 483. Письменные предупреждения FDA представляют собой весьма важные документы. Их направляют фирмам в случае обнаружения серьезных нарушений действующих норм. Фирмы обязаны отреагировать в течение 15 дней. В случае отсутствия ответа или признания его неадекватным, FDA принимает меры, к числу которых могут относиться задержка выдачи разрешений на новую продукцию, предупреждение о возможности запрета или запрет импорта, изъятие продукции из торговой сети. С марта 2003 г. письменные предупреждения FDA ставятся на контроль руководства и отражают текущую позицию FDA. Письменные предупреждения публикуют на двух узлах FDA в Интернете:

**<http://www.fda.gov/cder/warn/index.htm> и
<http://www.fda.gov/foi/warning.htm>.**

Единственный недостаток состоит в том, что опубликованы тысячи письменных предупреждений, подавляющее большинство которых относятся к маркетингу и маркировке. Среди них трудно найти те немногие, которые представляют интерес для лабораторий. Однако существуют более интересные узлы, на которых размещают только

письменные предупреждения, касающиеся нарушений Правил организации работ (GxP). Например, по адресу <http://www.fdawarningletter.com> имеется много документов по экспертизе приборов и аттестации АС.

2.1. Нормативные документы по правилам организации работ в лаборатории

Правила организации работ в лаборатории (ПОРЛ, англ. GLP) нормируют организацию, порядок и условия планирования, проведения, текущего контроля, протоколирования и отчетности доклинических лабораторных испытаний. Назначение ПОРЛ состоит в повышении качества и достоверности данных исследований. Впервые ПОРЛ были предложены FDA США в ноябре 1976 г. Их окончательная редакция приняла силу закона в 1979 г., войдя как ч. 58 в главу 21 свода федеральных нормативных документов США [15]. Организация по экономическому сотрудничеству и развитию (ОЭСР) опубликовала принципы правил организации работ в лаборатории в 1982 г. в издании «Испытания химикатов» [16], впоследствии вышедшем в новой редакции [17] и принятом в странах-участниках ОЭСР. В большинстве промышленно развитых стран и некоторых развивающихся странах действуют собственные ПОРЛ.

Во всех ПОРЛ имеются разделы, нормирующие конструкцию оборудования, калибровку и регламентно-профилактические работы, например, в ПОРЛ США этому посвящены пункты 58.61 и 58.63 [15]:

- Автоматические механические или электронные устройства, используемые для создания, измерения или оценки данных, должны иметь надлежащую конструкцию и обладать возможностями функционирования в соответствии с протоколом, а также размещаться с учетом удобства эксплуатации, контроля, уборки и регламентно-профилактических работ.
- Оборудование, используемое для создания, измерения или оценки данных, подлежит обязательным надлежащим испытаниям, калибровке или проверке.
- В оформленных в письменном виде типовых регламентах должны быть описаны достаточно подробно методики, материалы и графики систематических контроля, уборки, регламентно-профилактических

работ, испытаний, калибровки или поверки оборудования, а также корректирующие действия в случае выхода из строя или неисправности оборудования.

- По всем мероприятиям по контролю должны быть составлены в письменном виде протоколы.

Принципы ПОРЛ ОЭСР включают сходные, хотя и меньшие по объему, пункты по оборудованию [17]:

- Прибор, используемый для создания данных и контроля параметров окружающей среды, имеющих отношение к исследованию, должен быть удобно размещен, иметь надлежащую конструкцию и приемлемые функциональные возможности.
- Прибор и материалы, используемые в исследованиях, подлежат периодическому контролю, уборке, регламентно-профилактическим работам и калибровке в соответствии с техническими регламентами. Все действия подлежат протоколированию.

2.2. Нормативные документы по действующим правилам организации работ на производстве

Правила организации работ на производстве (ПОРП) регламентируют производство и сопутствующий контроль качества. Нормы ПОРП направлены на то, чтобы обеспечить единообразие производства и контроля лекарственных (фармацевтических) средств в соответствии со стандартами качества, соответствующими показателям назначения. В США соответствующий нормативный документ назван действующими правилами организации работ на производстве (ДПОРП, англ. CGMP), чтобы подчеркнуть динамический, а не постоянный характер его положений. Они приведены в главе 21 свода федеральных нормативных документов США, 21 CFR 210, «*Действующие правила организации работ на производстве лекарственных средств. Общие положения*», и 21 CFR 211, «*Действующие правила организации работ на производстве готовых лекарственных форм*» [1]. На рынке США допускается обращение только лекарственных препаратов, изготавливаемых в соответствии с ДПОРП США и разрешенных FDA. Поэтому нормативные документы FDA приняты за своего рода эталон в мировой фармацевтической промышленности.

В ряде стран Европы действуют собственные ПОРП. Все они основаны на директиве ЕС «*Правила организации работ на производстве лекарственных средств в Европейском Союзе*» [18]. ПОРП ЕС необходимы, чтобы обеспечить свободную торговлю лекарственными средствами в странах-членах ЕС. Нормативные документы ЕС допускают продажу новых лекарственных препаратов во всех странах-членах ЕС по получении одного разрешения на продажу. ПОРП ЕС предназначены для установления минимальных нормативных требований к производству для всех стран-членов ЕС.

По аналогии с ПОРЛ, все документы ДПОРП также содержат разделы, нормирующие конструкцию оборудования, калибровку и регламентно-профилактические работы, например, в ДПОРП США по фармацевтическим препаратам это пункты 211-140 b и 211-68 [1].

- Для лабораторий к объектам контроля относится калибровка измерительных приборов, измерительных устройств, датчиков, записывающих устройств, производимая с надлежащей периодичностью и в соответствии с оформленной в письменном виде программой, где приведены конкретные указания, графики, предельные значения точности и прецизионности, а также порядок проведения корректирующих мероприятий, если полученные значения точности или прецизионности вышли за предельно допустимые. Запрещается использовать приборы, измерительные устройства, датчики, записывающие устройства, параметры которых отличаются от заданных в ТУ.
- Для производства, обработки, упаковки и хранения лекарственных средств разрешается использовать автоматическое, механическое или электронное оборудование, а также оборудование других типов, в том числе ЭВМ и АС, функционирующее удовлетворительно. Если оборудование используется указанным образом, оно подлежит систематической калибровке, контролю или проверке в соответствии с оформленной в письменном виде программой, предназначенной для обеспечения надлежащих рабочих параметров. Протоколы калибровки, контроля и проверки подлежат оформлению и хранению.

2.3. Международная конференция по гармонизации

В работе Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных средств для человека (ICH) принимают участие компетентные органы Европы, Японии и США и специалисты фармацевтической отрасли этих регионов. Она посвящена обсуждению научных и технических вопросов регистрации лекарственных средств.

В ее задачи входит выработка рекомендаций по улучшению согласования толкования и применения технических указаний и требований к регистрации лекарственных средств, с целью сокращения или устранения необходимости проведения испытаний, дублирующих ранее проведенные в процессе исследований и разработки новых препаратов.

ICH выпускает методические указания, которые затем приобретают в государствах-участниках либо характер закона, как, например, в странах Европы, либо рекомендательный характер, как методические указания местных органов надзора, например, FDA в США.

Ниже приведены примеры подобных методических указаний.

- Испытания (Q1A)
- Аттестация методик анализа (Q2A, Q2B)
- Примеси в субстанциях новых лекарственных препаратов (Q3A)
- Методические указания по ПОРП активных фармацевтических ингредиентов (Q7A)
- Управление рисками в системе менеджмента качества (Q9)

Одним из важнейших документов ICH являются Методические указания по ПОРП активных фармацевтических ингредиентов [19]. В отличие от других официальных документов, в пп. 5.3 и 5.4 Q7A установлены весьма конкретные требования к приборам и АС:

- калибровку приборов следует производить с использованием эталонных веществ, прослеживаемых до сертифицированных эталонов, если таковые существуют;
- вся калибровка подлежит протоколированию;

Следует помнить!

Соответствие аппаратных и программных средств целевому назначению должно быть подтверждено на этапах экспертизы монтажа и экспертизы функционирования (ICH Q7A).

- текущий статус калибровки важнейших приборов должен быть известен; должна иметься возможность его проверки;
- запрещается использовать приборы, не удовлетворяющие критериям калибровки;
- отклонения от утвержденных нормативов при калибровке важнейших приборов подлежат расследованию с целью установления возможности влияния указанных отклонений на качество промежуточных веществ или АФИ, произведенных на соответствующем оборудовании с момента последней успешной калибровки;
- регламентируемые ПОРП лабораторные комплексы, в состав которых входит вычислительная техника, подлежат аттестации; объем и степень детализации аттестации зависят от неоднородности, сложности и важности автоматизированного комплекса;
- соответствие аппаратных и программных средств целевому назначению должно быть подтверждено в процессе экспертизы монтажа и экспертизы функционирования.

2.4. Рабочая группа Конвенции по фармацевтическим инспекциям (РГ КФИ)

В задачи Рабочей группы Конвенции по фармацевтическим инспекциям (РГ КФИ, англ. PIC/S) входит «руководство международной деятельностью по разработке, внедрению и ведению гармонизированных документов, регламентирующих правила организации работ на производстве (ПОРП) и систему качества, действующую в инспекциях производства лекарственных средств».

Указанная цель достигается разработкой и пропагандой гармонизированных стандартов по ПОРП и методических указаний; обучением сотрудников органов надзора, в частности, инспекторов; оценкой (периодической) инспекций; содействием органам надзора и международным организациям в плане налаживания сотрудничества и обмена информацией. На октябрь 2008 г. в состав РГ КФИ вошли представители 34 государственных органов. Еще несколько, например, FDA США, подали заявки на вступление.

Наиболее тесно связаны с настоящим пособием методические указания по ПОРП РГ КФИ под названием «Использование вычислительной техники в поднадзорных организациях» [14]. Методические указания разработаны с целью логического разъяснения основных требований к внедрению, аттестации и эксплуатации автоматизированных комплексов. Рекомендации, приведенные ниже, изложены в пп. 4.6 и 4.8.

- Эксплуатант, деятельность которого регламентируется законодательством (поднадзорный), отвечает не только за приемосдаточные испытания на соответствие технической документации (этап ЭФ), но и за профилактические испытания и работы по комплексу (этап ЭЭ).
- В аттестационной документации должны быть отражены все стадии жизненного цикла комплекса и соответствующий им требуемый порядок измерений и отчетности (например, отчетность по оценке, подробное описание системы качества и испытаний).
- Кроме того, поднадзорные эксплуатанты должны обосновать и защитить свои эталоны, протоколы, критерии приемки, регламенты и регистрационные документы в свете собственной оформленной документально оценки рисков и сложности.

2.5 Стандарт ИСО-МЭК 17025

Стандарт ИСО-МЭК 17025 в наибольшей степени из всех стандартов ИСО затрагивает химические лаборатории [20]. В нем определены общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий. Данный стандарт широко используется в системе обеспечения качества в испытательных лабораториях в области экологического контроля, пищевой и химической промышленности, медицинских учреждений. Кроме того, на его основе производится оценка лабораторий, желающих получить официальную аккредитацию.

Многие положения стандарта связаны с предметом рассмотрения настоящего пособия. Важнейшие из них приведены в пункте 5.5.

Следует помнить!

Оборудование должно быть калибровано или проверено на предмет установления его соответствия техническим требованиям, действующим в лаборатории (стандарт ИСО-МЭК 17025).

- Должны быть разработаны программы калибровок для основных параметров или характеристик приборов, если эти характеристики оказывают существенное влияние на результаты.
- До ввода в эксплуатацию оборудование (включая оборудование, используемое для отбора проб) должно быть калибровано или проверено на предмет установления его соответствия техническим требованиям, действующим в лаборатории, и применимым стандартам. Проверку или калибровку следует производить до начала использования.
- Каждая единица оборудования и его программные средства, используемые при проведении испытаний и калибровок и оказывающие влияние на результат, должны, если это практически осуществимо, быть однозначно идентифицированы.
- Если оборудование было подвергнуто перегрузке или неправильному обращению, показало подозрительные результаты, оказалось с дефектами или его параметры выходили за установленные пределы, оно должно быть выведено из эксплуатации.

2.6. Свод федеральных нормативных документов США, гл. 21, ч. 11. Регламент FDA по электронным записям и подписям

В 1997 г. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) США издало регламент, содержащий критерии приемлемости для FDA электронных записей, электронных подписей и рукописных подписей [21]. Регламент (ч. 11 главы 21 Свода федеральных нормативных документов США), устанавливает равносильность электронных документов и электронных подписей бумажным документам и рукописным подписям. Действие регламента распространяется на все отрасли промышленности, поднадзорные FDA и исполняющие Правила организации работ в лаборатории (ПОРЛ), в клинике (ПОПК) и Действующие ПОР на производстве (ДПОРП).

Ч. 11 указанной главы предписывает обязательную аттестацию средств вычислительной техники в организациях, поднадзорных FDA. В статье 10 (а) указано следующее.

- Средства вычислительной техники подлежат аттестации на предмет установления точности, надежности и единообразия обеспечения требуемых характеристик.

Больше никаких указаний по порядку аттестации средств вычислительной техники регламент не содержит.

2.7. Выводы из нормативных документов и стандартов качества

Как отмечалось в данной главе, во всех важнейших нормативных документах и стандарте ИСО 17025 по меньшей мере одна глава посвящена оборудованию и средствам вычислительной техники. Документы различаются по формулировкам и степени детализации. Например, термины «калибровка» и «экспертиза» используются как взаимозаменяемые. Невзирая на различия в терминологии, смысл требований совпадает: приборы и средства вычислительной техники должны быть пригодны для использования по назначению.

Соответственно, эксплуатанты обязаны:

- определить показатели назначения в виде оформленных в письменной форме технических требований;
- провести официальную оценку системы качества изготовителя;
- официально задокументировать пуско-наладку; в методических указаниях ИСН Q7A это называется «экспертизой монтажа»;
- провести испытания приборов в условиях эксплуатанта на предмет установления соответствия техническим требованиям; в документах ИСН и РГ КФИ это называется «экспертизой функционирования».
- производить текущие проверки характеристик посредством систематических контрольных испытаний в ходе регламентно-профилактических работ;
- применять к приборам систему управления изменениями, с целью обеспечения сохранения аттестованного состояния после изменений.

Глава 3

Экспертиза аналитических приборов

Экспертиза аналитических приборов

Экспертиза приборов и аттестация автоматизированных систем (АС) — комплексный процесс, распространяющийся на весь жизненный цикл изделия. Он начинается в момент возникновения потребности в конкретном изделии и заканчивается после его вывода из эксплуатации. Аттестация АС прекращается после того, как весь объем информации перенесен на новую АС и проверен на предмет точности и полноты. Поскольку указанный процесс чрезвычайно длителен и сложен, его разделили на более короткие этапы, называемые стадиями жизненного цикла. К задачам экспертизы и аттестации приложимы несколько моделей жизненного цикла. Наиболее широкое применение нашли модели V и 4Э (англ. 4Q). Модель V включает этапы написания текста и испытаний программного средства, что важно, если аттестации подлежит и разработка программ. Однако поскольку настоящее пособие посвящено серийным приборам и системам, мы используем модель 4Э, включающую следующие этапы: экспертиза проекта (ЭП), экспертиза монтажа (ЭМ), экспертиза функционирования (ЭФ) и экспертиза эксплуатации (ЭЭ). Процесс иллюстрирует рис. 2.

Следует помнить!

Все мероприятия сводят в план аттестации или план экспертизы, результаты оформляют в виде сводного отчета.



Рис. 2.
Этапы экспертизы. Модель 4Э

На этапе ЭП требования эксплуатанта сравнивают с техническими условиями изготовителя. Кроме того, эксплуатант проводит оценку

изготовителя. На этапе экспертизы монтажа осуществляют контроль рабочей среды на объекте эксплуатанта на предмет соответствия указаниям по эксплуатации в ТУ изготовителя. Производят монтаж прибора в соответствии с рекомендациями изготовителя; корректность монтажа проверяют и документируют. На этапе экспертизы функционирования проверяют соответствие характеристик прибора техническим требованиям, определенным на этапе ЭП. Экспертиза эксплуатации обеспечивает соответствие комплекса в целом целевому назначению. К этому относятся профилактические испытания, регламентно-профилактические работы и управляемые изменения. Все мероприятия сводят в план аттестации или план экспертизы, результаты оформляют в виде сводного отчета. Рис. 3 иллюстрирует последовательность четырех этапов экспертизы.



Рис. 3.
Порядок экспертизы

3.1. Планирование экспертизы

Мероприятия по экспертизе следует свести в генеральный план. В плане описывается подход фирмы к конкретным мероприятиям, например, порядок экспертизы аналитических приборов, порядок оценки изготовителей, объем испытаний серийных АС. Генеральный

план позволяет решать два класса задач: при надлежащем выполнении с его помощью обеспечивается согласованная и эффективная экспертиза оборудования, при этом он позволяет отвечать на вопросы проверяющих касательно принятого на фирме подхода к экспертизе приборов и аттестации АС.

Генеральный план аттестации признан обязательным в Приложении 15 [22] Директивы ЕС по ПОРП: «Все мероприятия по аттестации должны иметь плановый характер. Основные составляющие программы аттестации должны быть четко сформулированы и оформлены в виде генерального плана аттестации (ГПА, англ. VMP) или аналогичного документа». В регламентах и методических указаниях FDA требований к наличию генерального плана аттестации не содержится. Однако проверяющие задают вопросы касательно подхода к аттестации на фирме. Генеральный план экспертизы является наилучшим средством доведения этого подхода до сведения как собственных сотрудников, так и проверяющих. Генеральный план должен содержать ответы на любые возможные вопросы по поводу того, почему что-то делается или не делается.

Следует помнить!

Согласно Приложению 15 Директивы ЕС по ПОРП, наличие генерального плана аттестации обязательно.

В пределах организации генеральный план аттестации может быть разработан на следующих уровнях:

- фирмы в целом, т. е. на корпоративном уровне;
- объекта или нескольких объектов;
- подразделений;
- типов систем.

Генеральный план оформляют в максимально укрупненной форме и берут за основу для разработки исполнительных планов по отдельным темам. Таким образом, обеспечивается единообразие реализации в масштабах всей организации.

В планы аттестации оборудования и вычислительной техники должны входить следующие разделы.

1. Введение, в котором указывается предмет планирования, например, объекты, системы, процессы.
2. Ответственные, например, подразделения эксплуатанта, отдел обеспечения качества, отдел информатизации.

3. Ссылочные документы, например, генеральный план по рискам.
4. Изделия и процессы, подлежащие аттестации или экспертизе.
5. Подход к аттестации и экспертизе.
6. Оценка рисков.
7. Этапы экспертизы оборудования и аттестации АС с примерами типов и объемов испытаний.
8. Оценка изготовителя.
9. Порядок обращения с существующими системами.
10. Порядок управления изменениями и образцы документов.
11. Моральное устаревание и вывод из эксплуатации приборов.
12. Планы повышения квалификации персонала (эксплуатация, ПОРП).
13. Образцы типовых регламентов и ссылки на них.
14. Термины и определения.

По каждой теме следует разрабатывать отдельный исполнительный план аттестации. Исполнительные планы разрабатывают на основе генерального плана аттестации.

На рис. 4 показана привязка исполнительного плана к генеральному. В идеале генеральные планы разрабатывают на корпоративном уровне. Исполнительные планы разрабатывают в подразделениях для конкретных приборов или АС. В зависимости от масштабов, структуры организации и территориальной распыленности ее объектов, на основе генерального корпоративного плана разрабатывают генеральный план по объекту с привязкой к специфике объекта и относящимся к нему требованиям или по стране, соответственно, с привязкой к специфике страны.

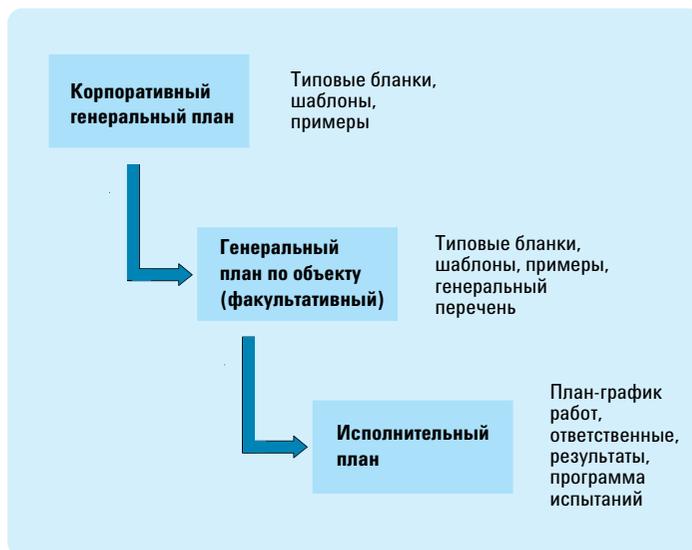


Рис. 4.
Привязка исполнительного плана к генеральному

Исполнительный план содержит перечень мероприятий, которые должны быть реализованы, чтобы обеспечить соответствие конкретного комплекса требованиям. Для проверяющих наличие такого плана является первым свидетельством того, что эксплуатация того или иного прибора или комплекса в лаборатории имеет управляемый характер, а содержание плана позволяет создать представление о качестве экспертизы.

Для экспертизы простого оборудования план может составляться как перечень мероприятий в табличной форме. Примерный план такого рода показан на рис. 5. Левый столбец может иметь один и тот же вид для всех приборов одного типа; в этом случае эффективность всего процесса экспертизы весьма высока.

Объект планирования	
Наименование прибора	
Стратегия аттестации	
Ответственные	
Оценка изготовителя	
Оценка рисков	
Стратегия испытаний	
ЭП	
ЭМ	
ЭФ	
ЭЭ	
Матрица трассируемости	
Регламенты	
Контроль документации	
Утверждаю	

Рис. 5.
Примерный исполнительный план аттестации прибора

3.2. Экспертиза проекта

«Экспертиза проекта (ЭП) представляет собой документированный комплекс мероприятий, в ходе которых на основе целевого назначения прибора разрабатывают технические требования и указания по эксплуатации в ТУ на прибор и определяют критерии выбора изготовителя» [2].

Ответственность за экспертизу проекта делят между собой изготовитель и эксплуатант прибора.

В сферу ответственности изготовителя входят:

- проектирование, конструирование и изготовление приборов при наличии системы управления качеством;
- разработка технических требований и указаний по эксплуатации в ТУ на прибор;

- предоставление сведений о порядке аттестации программных средств и приборов в процессе разработки и о техническом сопровождении в течение всего срока службы изделий;
- по требованию эксплуатанта – допущение его представителей для контроля и обсуждения подходов к проектированию и испытаниям.

В сферу ответственности эксплуатанта входят:

- описание задачи и выбор метода анализа;
- описание целевого назначения оборудования;
- описание предполагаемых рабочих условий (в том числе, рабочей среды АС);
- выбор и документирование технических требований по функциям и характеристикам (техническим, окружающей среды, безопасности);
- выбор и оценка изготовителя.

Технические требования

На этапе ЭП следует обеспечить наличие в приборе всех необходимых функций и выбрать характеристики, используемые в качестве критериев, соответствие которым позволит успешно эксплуатировать прибор в соответствии с целевым назначением и требованиями хозяйственной деятельности. Ошибки на этапе ЭП могут иметь огромные технические и хозяйственные последствия, поэтому данному этапу следует посвятить достаточное количество времени и привлечь необходимых сотрудников. Например, если неправильно сформулировать технические требования к аппаратуре для ВЭЖХ, это приведет к значительному увеличению трудоемкости приемо-сдаточных испытаний на этапе ЭФ; выбор изготовителя с недостаточными возможностями технического сопровождения может привести к значительным простоям приборов, что отрицательно скажется на хозяйственных показателях.

На рис. 6 показан примерный вариант экспертного заключения по проекту. В технических требованиях эксплуатанта к аппаратуре для ВЭЖХ должны быть предусмотрены разделы с определениями не только хроматографических функций и параметров, но и требований

Функция или характеристика	Технические требования эксплуатанта	Технические характеристики изготовителя	Соотв./ Не соотв.
Функция 1			
Функция 2			
Физические характеристики			
Конструктивные особенности			
Требования к изготовителю			

Рис. 6.
Примерный вид документа по экспертизе проекта

к физическим параметрам, конструктивным особенностям и изготовителю. Примером требования к физическим параметром может служить требование равной площади опирания всех блоков прибора, с целью экономии места на лабораторном столе за счет установки блоков друг на друга. Примером требования к конструктивным особенностям является требование возможности доступа к лампе детектора и проточной кювете с передней панели прибора, обеспечивающее упрощение регламентно-профилактических работ.

На рис. 7 показан пример некоторых технических требований к функциональным возможностям и характеристикам аппаратуры для ВЭЖХ. Эксплуатант разрабатывает технические требования и сравнивает их с содержащимися в ТУ изготовителя. ТУ изготовителя в части технических требований могут быть взяты за основу при разработке технических требований к функциональным возможностям и характеристикам. При этом не рекомендуется ограничиваться копированием технических требований из ТУ изготовителя, т.к. соответствующие требования и характеристики подлежат в дальнейшем проверке на этапе ЭФ и при последующей повторной экспертизе. Излишняя широта в описании функциональных возможностей и строгость в задании параметров приводят к значительному повышению трудоемкости ЭФ. Например, если фирма нуждается в аппаратуре для ВЭЖХ

Функция или характеристика	Технические требования эксплуатанта	Технические характеристики изготовителя	Соотв./ Не соотв.
Емкость автосамплера	Не менее 90 флаконов по 2 мл	100 флаконов по 2 мл	Соответствует
Погрешность объема пробы	Не более 1 % при объеме пробы 10 мкл	Менее 0,5 % при объеме пробы 10 мкл	Соответствует
Диапазон значений расхода	От 1 до 5 мл/мин	От 0,1 до 10 мл/мин	Соответствует
Шум базовой линии	Не более $\pm 2 \times 10^{-5}$ ед.	Менее $\pm 4 \times 10^{-6}$	Соответствует
Управление с клавиатуры	Управление через локальный пользовательский интерфейс	Управление через локальный пользовательский интерфейс	Соответствует

Рис. 7.
Характеристики ВЭЖХ, используемые при экспертизе проекта

с изократическим насосом, но планирует приобрести градиентный насос для будущих задач, в официальном документе, рассчитанном на предъявление органам надзора, следует ограничиться характеристиками изократического насоса. Благодаря этому испытания в градиентном режиме не будут нужны, пока не возникнет потребность в анализах в градиентном режиме. Впоследствии, когда будет предполагаться использование аппаратуры для анализа в градиентном режиме, будет необходимо изменить технические требования в соответствии с регламентом управления изменениями.

Технические требования следует составлять так, чтобы с большой вероятностью соответствие им прибора было подтверждено не только на этапе ЭФ, но и при повторной экспертизе, например, через год. В противном случае эксплуатант будет вынужден начать расследование, чтобы определить, не оказал ли прибор, не прошедший экспертизу, отрицательного влияния на качество продукции, характеристики которой контролировали с его помощью. Возможность такого рода описана, например, в методических указаниях ICH Q7A [19]: «Отклонения от утвержденных нормативов при калибровке важнейших приборов подлежат расследованию»

с целью установления возможности влияния указанных отклонений на качество промежуточных веществ или АФИ, произведенных на соответствующем оборудовании с момента последней успешной калибровки».

Следует помнить!

К изготовителям важнейших аналитических приборов должен применяться официальный порядок экспертизы.

Оценка изготовителя

К изготовителям аналитических приборов должен применяться официальный порядок экспертизы. Целью экспертизы является установление того, что изготовитель производит высококачественную продукцию и способен обеспечить надлежащее техническое сопровождение. Для простейшего оборудования типа рН-метров или весов допустимо составлять акт, где на одной странице обосновывается выбор данного изготовителя. Кроме того, для простых приборов достаточно наличия сертификата одной из признанных систем качества. Сертификат прилагается к официальному акту оценки. На рис. 8 показан примерный документ с некоторыми критериями оценки изготовителя аналитических приборов.

Требования	Результаты	Соответствует
Лидер сегмента рынка		<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
Положительный опыт сотрудничества		<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
Обеспечение качества		
Сертификация по ИСО		<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
Документирование ПО при разработке		<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
Техническое сопровождение		
Предоставление технических характеристик		<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
Услуги по монтажу		<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
Услуги по ЭМ и ЭФ		<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
Сопровождение по телефону и на объекте эксплуатанта		<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет

Рис. 8.
Некоторые критерии оценки изготовителя

Более сложные комплексы, в особенности такие важнейшие АС, как комплексы сбора и обработки данных хроматографического анализа, требуют более подробной оценки изготовителей. В зависимости от сложности и важности комплекса можно использовать запросы по почте, результаты анализа хозяйственной деятельности изготовителя сторонними организациями и собственными силами эксплуатанта.

Цель оценки изготовителя состоит в том, чтобы установить, осуществлялись ли проектирование, конструирование и производство продукции в условиях системы документируемого обеспечения качества. Кроме того, в ходе оценки следует установить, оказывает ли изготовитель соответствующие услуги по техническому сопровождению приборов посредством телефонных консультаций и командирования специалистов по месту установки.

3.3. Экспертиза монтажа

Следует помнить!

Ответственность за ЭМ несет эксплуатант, при этом мероприятия проводятся при поддержке изготовителя. Допускается реализация указанных мероприятий изготовителем.

«Экспертиза монтажа (ЭМ) представляет собой документированный комплекс мероприятий, в ходе которых устанавливается, что комплект поставки прибора соответствует проекту и ТУ, монтаж в заданных условиях выполнен надлежащим образом, при этом указанные условия пригодны для эксплуатации прибора» [2].

Ответственность за ЭМ несет эксплуатант, при этом мероприятия проводятся при поддержке изготовителя. Допускается реализация указанных мероприятий изготовителем. Например, до поставки прибора изготовитель должен предоставить эксплуатанту требования к условиям эксплуатации, чтобы эксплуатант получил возможность соответственно подготовить объект, на котором будет осуществляться монтаж прибора.

В ходе ЭМ выполняются следующие работы:

- подготовка помещения лаборатории в соответствии с требованиями изготовителя к условиям эксплуатации;
- если условия окружающей среды имеют важное значение, — их контроль и регистрация; например, измеряют и регистрируют температуру и относительную влажность воздуха;

Следует помнить!

Фирма Аджилент технолоджиз предоставляет документацию и оказывает услуги по экспертизе монтажа.

- проверка комплектности при доставке на предмет соответствия наряду-заказу (в том числе, запасные части и принадлежности);
- проверка оборудования на предмет отсутствия повреждений;
- проверка прибора на предмет соответствия требованиями эксплуатанта к физическим параметрам и конструктивным особенностям;
- проверка документации на предмет полноты (руководства по эксплуатации, руководства по регламентно-профилактическим работам, типовые регламенты и свидетельства об аттестации);
- монтажные работы (прибор, фитинги и трубопроводы подачи жидкостей, колонки в ВЭЖХ и ГХ, кабели питания, кабели для передачи данных и управляющих сигналов);
- включение приборов с целью подтверждения наличия питания на всех модулях и прохождения самодиагностики электронной части;
- составление перечня руководств по эксплуатации и типовых регламентов оборудования;
- регистрация версии встроенного программного обеспечения;
- составление отчета о пуско-наладке;
- занесение данных прибора в базу данных материальных ценностей;
- оформление, пересмотр и подписание официальной документации по этапу ЭМ.

На рис. 9 показан примерный акт проверки полноты комплекта документации при поставке с примерами заполнения. На рис. 10 показан пример проверки соответствия требованиям к конструктивным особенностям, например, возможности установки блоков друг на друга и доступа к проточным кюветам.

Позиции по наряду-заказу	Комплектность (да/нет), примечание
УФ детектор	
Проточная кювета 10 мкл	

Позиции по РЭ	Комплектность (да/нет), примечание
Руководство по эксплуатации (РЭ)	Да
Лампа	Да
Шнур электропитания	Да
Кабель локальной сети	Да
Трубопровод с фитингами, 2 шт.	Да

Рис. 9.

Бланк проверки комплектности при поставке на этапе ЭМ с примерами заполнения

Требование	Ожидаемый результат	Соотв./Не соотв.
Доступ к проточной кювете и лампе с передней панели	Должен иметься доступ к проточной кювете и лампе с передней панели	Соответствует
Должна иметься возможность установки блока детектора на другие блоки ВЭЖХ серии 1200	Все блоки имеют одинаковую ширину и одинаковую глубину	Соответствует

Рис. 10.

Контроль требований к конструктивным особенностям на этапе ЭМ

Данные всех приборов следует занести в протокол ЭМ или базу данных. Пример заполнения соответствующего бланка показан на рис. 11. В случае внесения изменений в любую из позиций, отраженных в документации по ЭМ, следует выпустить новую редакцию указанной документации. Примерами изменений такого рода могут служить установка следующей версии встроенного программного обеспечения и перемещение прибора в пределах здания или объекта.

Идентификация	
Изготовитель	Завод «Красный хроматограф»
Модель	D4424A
Версия встроенного ПО	1.00
Серийный номер	E4431A
Внутренний идентификатор (инвентарный номер)	D33243
Текущее местонахождение	Лаборатория Г-4
Габариты, мм (высота, ширина, глубина)	300 x 220 x 70
Состояние на момент монтажа	Новый
Телефон отдела обслуживания изготовителя	1+541-64532

Рис. 11.
Идентификационный документ прибора на этапе ЭМ

Испытания на этапе экспертизы монтажа

На этапе ЭМ следует убедиться в том, что монтаж аппаратуры и установка программных средств выполнены надлежащим образом. Это не является подтверждением соответствия техническим требованиям в части функций и характеристик. Проверка на этот предмет осуществляется позднее, на этапе ЭФ. Испытания отдельных блоков ограничиваются прохождением самодиагностики после включения питания и протоколированием результатов.

Для аппаратуры, состоящей из нескольких блоков, подлежит проверке правильность соединения блоков. Для блочной аналитической аппаратуры проще всего произвести такую проверку путем ввода испытательной пробы и сравнения результатов со справочными. Пример условий и результатов испытаний показан на рис. 12.

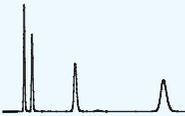
Действия	Ожидаемый результат	Соотв./Не соотв.
1) Задать в соответствии с руководством по монтажу (РМ) рабочие параметры прибора для анализа испытательного пуско-наладочного образца.	Получена хроматограмма, сходная с приведенной в РМ. 	
2) Ввести пробу пуско-наладочного образца.	1. На хроматограмме должны иметься четыре пика. 2. Высота первых двух пиков должна быть больше, чем последних двух. 3. Время удерживания третьего пика должно быть от 2,5 до 3,5 мин.	1) Соотв. 2) Соотв. 3) Соотв.

Рис. 12.
Проверка правильности монтажа аппаратуры на этапе ЭМ

3.4. Экспертиза функционирования (ЭФ)

Следует помнить!

Эксплуатант или его квалифицированные уполномоченные обязаны провести на этапе ЭФ приемосдаточные испытания с целью установления соответствия прибора техническим требованиям изготовителя или эксплуатанта в условиях объекта эксплуатанта (Фармакопее США, ст. 1058).

«Экспертиза функционирования (ЭФ) представляет собой документированный комплекс мероприятий, в ходе которых устанавливают, что прибор работает в соответствии с эксплуатационными характеристиками в заданных условиях» [2]. Здесь следует подчеркнуть «в заданных условиях». Испытания аппаратной части прибора на объекте эксплуатанта необходимы в силу того, что характеристики прибора могли измениться в процессе транспортировки от изготовителя к эксплуатанту, например, под действием механической вибрации.

Типичные вопросы по приемо-сдаточным испытаниям на этапе ЭФ таковы: что именно подлежит испытаниям, каковы критерии приемки и кто должен проводить испытания. В Фармакопее США ответ на все эти вопросы содержится в одном предложении: «Эксплуатант или его квалифицированные уполномоченные обязаны провести указанные испытания с целью установления соответствия прибора техническим требованиям изготовителя или эксплуатанта в условиях объекта эксплуатанта. Допускается назначать уполномоченными, например, представителей изготовителя».

Следует помнить!

Если в лаборатории эксплуатируются однотипные приборы различных изготовителей, более эффективно испытывать их все по одной программе, а не использовать различные программы испытаний для приборов разных изготовителей.

Если в состав приборного комплекса входит несколько блоков, рекомендуется производить испытания комплекса в целом (комплексные испытания) а не отдельных блоков (автономные испытания). Автономные испытания блоков следует производить для целей диагностики, если комплексные испытания не предусмотрены. В Фармакопее США не дается подробного ответа на вопрос, что именно подлежит испытаниям: «Объем испытаний прибора определяется целевым назначением. По этой причине никакие конкретные испытания в рамках ЭФ приборов и целевых назначений в данном разделе не приводятся».

Мы рекомендуем принять за основу программу испытаний, предложенную изготовителем, и вносить в нее изменения, только если для это имеются конкретные основания. Если в лаборатории эксплуатируются однотипные приборы различных изготовителей, более эффективно испытывать их все по одной программе, а не использовать различные программы испытаний для приборов разных изготовителей. Мы также рекомендуем использовать одну и ту же программу испытаний для конкретного прибора во всей организации, независимо от местонахождения прибора. Это позволяет сравнивать характеристики приборов в масштабах организации и упрощает обмен приборами и методиками анализа.

Периодичность повторения ЭФ зависит от типа прибора, устойчивости его характеристик в эксплуатации, а также от критериев приемки. В общем случае периодичность следует выбирать так, чтобы с большой вероятностью все параметры на момент повторения ЭФ оставались в пределах, заданных техническими требованиями. В противном случае придется поставить под сомнение результаты анализов, полученные на данном приборе. Из этого со всей очевидностью следует важность правильного выбора регламента и предельных значений измеряемых характеристик. Например, если в качестве критерия приемки задать минимальное возможное значение шума базовой линии фотометрического детектора УФВ диапазона, приведенное в ТУ изготовителя, лампа будет подлежать замене чаще, чем если задать в пять раз большее значение.

Прибор		Весы «Передовые»			
Заводской номер	55235А				
Взвешиваемая масса, не более	110 г				
Контрольный разновес 1	10 000 мг				ПДО: ± 10 мг
Контрольный разновес 2	1 000 мг				ПДО: ± 1 мг
Контрольный разновес 3	100 мг				ПДО: ± 0,1 мг

Дата	Масса 1	Масса 2	Масса 3	Успешно	Испытания провел Фамилия И.О. Подпись	
2/3/06	9999,8	999,9	100,0	Да	Петров А.В.	

Рис. 13.
Пример протокола приемо-сдаточных испытаний на этапе ЭФ

Проверяющие требуют, чтобы в процессе испытаний на этапе ЭФ производились количественные измерения. Это означает, что в протоколе испытаний должны указываться ожидаемые и фактические результаты. На рис. 13 показан пример протокола испытаний весов. В головке таблицы указаны три значения массы контрольных разновесов и допустимые предельные отклонения показаний весов. В протоколе регистрируются фактические показания весов, указывается фамилия и ставится подпись лица, производившего испытания.

3.5. Экспертиза эксплуатации

Следует помнить!

Единообразие рабочих характеристик прибора обеспечивается регулярными регламентно-профилактическими работами, управляемым характером внесения изменений в комплекс и регулярными испытаниями.

Следует помнить!

Профилактические испытания на этапе ЭЭ могут сводиться к комплексным испытаниям на соответствие целевому назначению или анализу образцов, используемых для контроля качества.

«Экспертиза эксплуатации (ЭЭ) представляет собой документированный комплекс мероприятий, в ходе которых устанавливают, что прибор работает единообразно в соответствии с техническими требованиями эксплуатанта и пригоден для использования по назначению» [2].

Здесь следует подчеркнуть слово «единообразно». Единообразие рабочих характеристик прибора обеспечивается регулярными регламентно-профилактическими работами, управляемым характером внесения изменений в комплекс и регулярными испытаниями. Периодичность профилактических испытаний в рамках ЭЭ значительно выше, чем в рамках повторной ЭФ. Еще одно отличие состоит в том, что ЭЭ следует проводить всегда при условиях, близких к типичным условиям анализов проб. Для хроматографической аппаратуры это означает использование при испытаниях той же колонки, тех же условий анализа и тех же или сходных анализируемых соединений.

ЭЭ следует производить ежедневно или всякий раз при использовании прибора. Периодичность испытаний зависит от их важности, выносливости прибора, а также любых элементов комплекса, которые могут повлиять на надежность результатов анализа. В случае жидкостного хроматографа это может быть колонка или лампа детектора.

На практике ЭЭ может сводиться к комплексным испытаниям на соответствие целевому назначению или анализу образцов, используемых для контроля качества. Такой подход основан на положениях статьи 1058 Фармакопеи США: «Для установления того, что прибор работает надлежащим образом, можно использовать комплексные испытания на соответствие целевому назначению или проверки в соответствии с системой качества, производимые параллельно с анализом исследуемых проб». В процессе комплексных испытаний на соответствие целевому назначению важнейшие рабочие характеристики аналитической аппаратуры измеряют и сравнивают с документированными предельно допустимыми значениями. Например, можно ввести 5 – 6 проб эталонного вещества с хорошо известными характеристиками и сравнить стандартное отклонение полученных значений с заранее заданным значением. Если важен предел обнаружения или количественного определения, следует

провести измерение спектрального распределения интенсивности излучения лампы или шума базовой линии. В статье 621 Фармакопеи США [23] рекомендуется проводить комплексные испытания на соответствие хроматографической аппаратуры целевому назначению.

При постоянном контроле качества контрольные пробы с известными количествами целевых веществ анализируют попеременно с рабочими пробами с периодичностью, определяемой количеством проб, стабильностью аппаратуры и заданным значением прецизионности. Достоинство такого порядка действий состоит в том, что количественные параметры аппаратуры измеряют почти параллельно с анализами рабочих проб при условиях, максимально приближенным к условиям, соответствующим целевому назначению. На рис. 14 показан примерный протокол профилактических испытаний в рамках ЭЭ.

Испытания	Контр. пример	Ожидаемый результат	Фактический результат	Соотв./ Не соотв.
Шум базовой линии	T10	$<0,5 \times 10^{-4}$ ед.	$<0,5 \times 10^{-5}$ ед.	Соотв.
Разрешение соединений А и В	T11	Не менее 2,0		
Коэффициент удлинения среза пика	T12	Не более 1,3		
Прецизионность колич. определения соед. А, 6 проб	T13	Не хуже 1 %		
Прецизионность колич. определения соед. В, 6 проб	T14	Не хуже 1 %		

Рис. 14.
Пример протокола профилактических испытаний на этапе ЭЭ

Регламентно-профилактические и ремонтные работы

Для обеспечения постоянства надлежащих рабочих характеристик аналитических приборов необходимо соответствующее качество регламентно-профилактических работ. Должны иметься программы периодических регламентно-профилактических работ на аппаратуре, направленных на обнаружение и устранение отклонений от штатного режима, прежде чем это скажется на данных анализа. В программе должно быть отражено следующее.

- Содержание работ.
- Даты и время проведения работ.
- Порядок и объем повторной экспертизы по окончании работ. Например, по окончании регламентно-профилактических работ прибор должен пройти повторные профилактические испытания в рамках ЭЭ.
- Порядок протоколирования работ.

На приборах должны иметься этикетки с датами последних и следующих плановых регламентно-профилактических работ.

Планируемые работы должны соответствовать документированному плану регламентно-профилактических работ. Некоторые изготовители предлагают заключать договоры на техническое обслуживание, на основании которых с плановой периодичностью проводят регламентно-профилактические работы. С целью обеспечения надлежащего уровня надежности, определяемого коэффициентом эксплуатационной готовности, выполняется комплекс диагностических процедур и замена важнейших элементов прибора.

В случае если в дополнение к плановым мероприятиям необходимы внеплановые, эксплуатант прибора или лицо, ответственное за прибор, подают официальную заявку. Пример бланка заявки показан на рис. 15.

Ответственный за прибор	
Идентификатор	
Местонахождение	
Заявку подал	
Дата	
Обоснование внеплановых работ (описать ситуацию)	
Приоритетность	Высокая <input type="checkbox"/> Средняя <input type="checkbox"/> Низкая <input type="checkbox"/>
Примечание	

Рис. 15.

Запрос на внеплановые регламентно-профилактические работы

В заявке следует указывать основание для запрашиваемых работ и уровень приоритетности. Все регламентно-профилактические работы должны регистрироваться в журнале обслуживания прибора. Примерный вид журнала показан на рис. 16.

Идент. зап.	Дата	Вид работ	Исполн. работ	Отв. за прибор	Примеч.
	Начало Окончание	Напр., плановые или внеплановые	ФИО (разб.) Подпись	ФИО (разб.) Подпись	Напр., повторная калибровка
	Начало Окончание		ФИО (разб.) Подпись	ФИО (разб.) Подпись	

Рис. 16.

Журнал обслуживания прибора**Следует помнить!**

Неисправные приборы следует либо изымать из лаборатории, либо четко маркировать как таковые.

Неисправные приборы следует либо изымать из лаборатории, либо четко маркировать как таковые. Должны иметься регламенты работ по устранению наиболее типичных неисправностей, например, отказа лампы УФ фотометрического детектора. Указанные регламенты должны также содержать сведения о том, подлежит ли прибор

повторной экспертизе после устранения неисправности и если да, в каком объеме. Для реже встречающихся нештатных ситуаций например, отказа насоса ВЭЖХ без видимых причин, должен иметься особый регламент, предписывающий порядок действий оператора при ремонте и послеремонтной пуско-наладке. В подобных случаях подлежит оценке влияние отказа на данные, полученные в предшествующий ему период.

Управление изменениями

Аналитические приборы и комплексы в течение срока службы претерпевают многочисленные изменения. Для расширения функциональных возможностей могут монтироваться новые блоки, например, для работы в отсутствие оператора узел ручного ввода пробы может быть заменен на автоматическое устройство отбора и ввода. Изготовители могут предлагать новые версии встроенного программного обеспечения, в которых устранены замеченные ошибки; может осуществляться модернизация прикладных программ с целью обеспечения совместимости с новыми операционными системами. Аппаратуру могут перемещать в лабораторию, организованную по новому проекту. Иногда изменения обусловлены появлением новой техники. Например, с целью обеспечения большей пропускной способности ВЭЖХ, типовой насос заменяют на насос серии Rapid Resolution.

Все изменения в аппаратных и программных, в том числе, встроенных, средствах прибора должны выполняться в соответствии с документированными регламентами и регистрироваться в письменной форме. Запросы на изменения подают операторы, утверждают их непосредственные руководители, руководители соответствующих подразделений, согласует отдел обеспечения качества. До утверждения запроса на изменения должно быть выполнено сравнение возможных преимуществ для основной деятельности с рисками, связанными с реализацией изменения. В статье 1058 Фармакопеи США указано: «Реализация изменений не обязательно обеспечивает полезный эффект. Поэтому эксплуатанту следует не только реализовать изменения, сочтенные полезными или

Следует помнить!

Все изменения в аппаратных и программных, в том числе, встроенных, средствах прибора должны выполняться в соответствии с документированными регламентами и регистрироваться в письменной форме.

необходимыми, но и оценивать влияние изменений и определять, повлекут ли они за собой необходимость в повторной экспертизе, и если да, то в каком объеме».

Кроме того, в Фармакопее США рекомендуется применять к изменениям ту же модель 4Э, что и к первоначальной оценке пригодности. Это означает следующее:

- при замене, например, ручного устройства ввода пробы на автоматическое следует внести изменения в технические требования;
- в случае установки новой версии встроенного программного обеспечения следует внести изменения в документацию по ЭМ; в случае перемещения аппаратуры в новую лабораторию следует также внести изменения в документацию по ЭМ;
- в случае модернизации программных средств с расширением их функционала следует внести в документацию по ЭФ новые контрольные примеры и протоколы испытаний;
- в случае монтажа насоса ВЭЖХ серии Rapid Resolution следует внести в регламент профилактических испытаний по ЭЭ изменения, обеспечивающие проверку аппаратуры на соответствие целевому назначению.

Утверждению и реализации каких бы то ни было изменений должна предшествовать тщательная оценка на предмет необходимости повторения профилактических испытаний по ЭЭ. В зависимости от характера изменений, повторные испытания могут не потребоваться, потребоваться в объеме части приборного комплекса или комплекса в целом.

Глава 4

Аттестация программных средств и автоматизированных систем

Аттестация программных средств и автоматизированных систем

Следует помнить!

Экспертиза аппаратуры на объекте эксплуатанта включает экспертизу встроенного программного обеспечения. Производить отдельную экспертизу встроенного программного обеспечения на объекте не следует (Фармакопея США, статья 1058).

Аттестация программных средств и автоматизированных систем (АС) должна быть организована по тем же принципам, что экспертиза приборов. В статье 1058 Фармакопеи США аттестации программных средств посвящен небольшой раздел. Программные средства делятся на три категории:

1. Встроенные программные средства микропроцессорного базирования, с помощью которых осуществляется управление приборами через локальный пользовательский интерфейс.
2. Программные средства управления приборами, сбора и обработки данных. Примером может служить программный комплекс сбора и обработки данных хроматографии.
3. Автономные программные средства, например, программный комплекс «Автоматизированная система управления лабораторными исследованиями» (АСУ ЛИ).

Наиболее важно положение о встроенном программном обеспечении: «Встроенное программное обеспечение считается частью аппаратных средств прибора. Действительно, экспертиза приборов невозможна, если встроенное программное обеспечение не работает. Поэтому экспертиза приборов на объекте эксплуатанта включает оценку пригодности встроенного программного обеспечения. Производить отдельную экспертизу встроенного программного обеспечения на объекте не следует». Далее в статье рекомендуется на этапе ЭМ зарегистрировать версию встроенного ПО и дальнейшие изменения производить по регламенту управления изменениями.

Вторую и третью категории программных средств статья Фармакопеи относит к объектам 4Э с отсылкой к методическим указаниям FDA [7] по аттестации программных средств.

Как правило, трудоемкость аттестации АС выше, чем прибора. В зависимости от состава, затраты на аттестацию программных средств и АС могут составлять 50 % и более от стоимости программных средств, причем данный показатель имеет тенденцию к увеличению. Главная причина такого явления в том, что функциональные возможности программных средств постоянно расширяются. Аттестации подлежат все функции программного средства, оказывающие существенное влияние на качество

производимых лекарственных средств или АФИ. Из этого не следует, что в лаборатории эксплуатанта должен проходить испытания функционал программного комплекса в полном объеме, однако, как минимум, должен быть составлен полный перечень функций и произведена оценка необходимости их испытаний.

В данной главе подробно рассмотрены важнейшие моменты аттестации программных средств и АС. Так же, как для аппаратуры, будет использована модель жизненного цикла 4Э. Основное внимание будет уделено относительно небольшим и несложным АС. В качестве примера будет использоваться АС сбора и обработки данных хроматографии (АСДХ), не требующая или почти не требующая доработки на предмет соответствия ТЗ эксплуатанта. Сведения по аттестации более сложных АС, АС, требующих значительной доработки, а также аттестации в процессе разработки программного обеспечения можно найти в литературе, например, [7 – 12].

4.1. Генеральный и исполнительный план

Следует помнить!

Класс риска определяется обоснованно и в соответствии с документированным процессом.

Аттестация программных средств и АС должна иметь плановый характер. В генеральном плане аттестации АС следует не только описать подход к аттестации, но и привести в приложении перечень всех средств вычислительной техники, используемых в лаборатории. Обычно проверяющие запрашивают такой список в ходе проверки данных, созданных с помощью АС. В перечне должны содержаться неповторяющиеся идентификаторы всех средств вычислительной техники. В него следует также включить краткое описание АС, указать ее местонахождение, целевое назначение и сообщить, является ли объект, где используется АС, поднадзорным. Проверяющих будет также интересовать класс риска АС. АС может быть отнесена, например, к высокому, среднему или низкому классам риска. Класс риска должен определяться обоснованно и в соответствии с документированным процессом. Критериями отнесения к тому или иному классу являются степень сложности АС и ее влияние на качество продукции (лекарственных средств). С наибольшей вероятностью в ходе проверки главное внимание будет уделяться АС, отнесенным к высокому классу риска.

На рис. 17 показан пример документа, используемого в системе учета АС. В перечень требуется включать также информацию о статусе аттестации. Для АС, не прошедших аттестацию, должен быть указан срок ее проведения. Отсюда очевидна важность отнесения к классу риска: если АС не аттестована, но имеет высокий класс риска, ее не следует использовать для поднадзорных работ.

Идент. или инв. №	Наимен.	Место-нахожд.	Целевое назначение	ПОР	Риск В, С, Н	Отв.:	Период аттест.
RV3212	АС документо-оборота	Лаб. 4А, СПб	Контроль результ. обучения	Да	С	Сергеев Н.М., тел. 43-21-23	Январь – апрель 2009 г.

В – высокая степень риска, С – средняя, Н – низкая

Рис. 17.

Бланк идентификации АС в системе учета материальных ценностей

Содержание исполнительных планов аттестации АС сходно с содержанием аналогичных планов аттестации приборов. Однако в силу большей сложности и трудоемкости аттестации данный документ будет иметь больший объем. Использовать бланки в табличной форме в данном случае не целесообразно. Более объемные исполнительные планы составляются в текстовой форме. Для ускорения поиска разделов и пунктов целесообразно предусмотреть содержание с гиперссылками. В исполнительном плане должен иметься раздел по оценке рисков. В нем следует изложить порядок планирования и документирования оценки рисков, а также увязать уровни риска с объемом аттестации.

4.2. Технические требования

Технические требования на программные средства и АС должны быть привязаны к контрольным примерам с помощью матрицы трассируемости в той или иной форме. Матрица может быть представлена отдельной таблицей либо существовать в виде

Следует помнить!

Технические требования привязываются к контрольным примерам с помощью матрицы трассируемости.

совокупности ссылок в таблице технических условий. Примерный вид таблицы технических условий показан на рис. 18. Каждому пункту ТУ должен быть присвоен неповторяющийся идентификатор. Степень важности функций может быть высокой, средней и низкой. Важнейшие вопросы, подлежащие рассмотрению, таковы: что произойдет, если та или иная функция не будет осуществляться или будет давать ложные результаты. В следующем столбце отображается степень приоритетности теста. Степень важности играет решающую роль, однако необходимо учитывать и то, как могут повлиять на правильность функционирования рабочая среда пользователя или сам пользователь, например, в случае неправильной настройки параметров его учетной записи.

Идентиф. требования	Требование	Важность	Приоритетность испыт.	Идентиф. испытаний
4.1	Должна иметься возможность управления хроматографами в количестве до четырех и сбора данных с них с помощью одного компьютера.	В	В	21
4.2	До начала и в процессе сбора данных должен быть обеспечен постоянный контроль состояния прибора с выводом на монитор. Кроме того, должно отображаться время с начала анализа.	В	В	22
4.3	Все операции в процессе анализа, а также ошибки и параметры прибора в начальный и конечный моменты анализа, должны регистрироваться в системном журнале.	С	Н	Не прим.

Рис. 18.
Пример технических требований на АС сбора и обработки данных хроматографии

Технические условия на АСДХ должны отражать не только возможность управлять хроматографическим анализом с помощью данной АС, но и другие требования, в основном к защите и целостности данных в АС. Данные требования нормируют регламент FDA по электронным записям и электронным подписям (ч. 11 главы

21 Свода федеральных нормативных документов США [21]) и Приложение 11 Директивы ЕС по ПОРП [24]. Весьма важно, чтобы АС обеспечивала ведение контрольного журнала в электронной форме. Некоторые показатели, подлежащие регистрации в контрольном журнале, показаны на рис. 19.

Идентиф. требования	Требование	Важность	Приоритетность испыт.	Идентиф. испытаний
12.02	В АС сбора и обработки данных компьютер должен генерировать контрольный журнал с отметками времени, в котором регистрируются дата и время ввода данных оператором и действия по созданию, изменению и удалению электронных записей.	В	В	6.1
12.03	В системе должны регистрироваться все пользователи, отвечающие за создание, изменение и удаление записей.	В	В	6.2
12.03	Должна иметься возможность просмотра на экране и вывода на печать информации из контрольного журнала.	В	С	Не прим.

Рис. 19.
Некоторые показатели, подлежащие регистрации в электронном контрольном журнале

4.3. Оценка изготовителя

Тщательная оценка изготовителя еще важнее в случае АС, чем в случае аппаратуры. По прибытии аппаратуры в лабораторию можно произвести проверку ее физического состояния на предмет отсутствия повреждений и всеобъемлющие испытания, благодаря чему эксплуатант получит достаточное представление о ее качестве. Однако в случае программных средств всё не так просто. Обложки дисков с программами выглядят привлекательно, но по ним невозможно судить о качестве этих программ. Кроме того, крайне маловероятно, чтобы эксплуатант оказался в состоянии провести испытания всего функционала сложной серийной АС. Ошибки могут остаться незамеченными на начальном этапе эксплуатации, но проявиться позднее, при совместной работе некоторых функций.

В процессе оценки изготовителя эксплуатант должен убедиться в том, что программные средства были спроектированы, разработаны и аттестованы в процессе и по окончании разработки. Кроме того, подлежат проверке возможности изготовителя организовать техническое сопровождение до установки программных средств, в процессе установки и в процессе эксплуатации, а также то, насколько изготовитель реализует эти возможности.

№	Оценка	Примечание
1	На основании собственного опыта сотрудничества с изготовителем	Опыт может относиться как к рассматриваемому изделию, так и к другим изделиям. Критерии: качество изделий (частота отказов); реагирование в случае нарушений работы (телефонная консультация, выезд на объект, устранение неисправности).
2	По отзывам сторонних лиц и организаций	Полезно, если опыт сотрудничества фирмы с изготовителем отсутствует. Критерии: место изготовителя в сегменте рынка; репутация изготовителя как поставщика программных средств; репутация изделий по качеству.
3	Сбор сведений по почте: анкетирование.	Можно использовать корпоративные анкеты, анкеты общественных организаций (например, PDA) и разработанные частными лицами.
4	По результатам анализа хозяйственной деятельности изготовителя сторонними организациями	Позволяет получить независимую оценку системы качества или разработки продукции.
5	Анализ хозяйственной деятельности изготовителя собственными силами	Позволяет получить полное представление о системе качества и подходе изготовителя к испытаниям.

Рис. 20.
Способы оценки изготовителя

Различные способы оценки приведены на рис. 20. Способы с 1 по 5 расположены в порядке возрастания затрат. Анализ хозяйственной деятельности изготовителя собственными силами эксплуатанта – наиболее дорогостоящий способ оценки, но его применение может оказаться оправданным, если фирма планирует приобретение сложных АС для ряда лабораторий или объектов. Окончательное решение об

использовании того или иного способа должно основываться на оценке рисков. Критериями выбора являются уровень риска изготовителя и изделия.

Критерии оценки риска изделия таковы:

- сложность АС;
- количество приобретаемых экземпляров АС;
- степень технической зрелости АС;
- степень влияния на другие системы;
- степень влияния на качество продукции (лекарственных средств);
- степень влияния на бесперебойность основной деятельности;
- степень доработки для конкретного заказчика.

Эксплуатанту, приобретающему программные средства класса АСДХ, необходимо долгосрочное техническое сопровождение изготовителя для обеспечения возможности считывания и совместимости формата данных в течение ряда лет. Поэтому важно оценить перспективы фирмы-изготовителя и возможности поддержки данных. Для оценки такого рода можно выяснить, за какой прошлый период может обрабатывать данные АС в ее текущей комплектации. Полученный результат в совокупности со сведениями о масштабах фирмы и ее положении в соответствующем сегменте рынка позволяет получить достаточно достоверную оценку риска изготовителя. Решение о выборе конкретного изготовителя должно быть обосновано и задокументировано.

4.4. Экспертиза монтажа

Основным содержанием этапа ЭМ АС является проверка корректности установки программных средств и документирование всех настроек аппаратных и программных средств в виде исходной базовой конфигурации. Пуско-наладку АС рекомендуется производить в такой последовательности:

- установить программные средства на ЭВМ в соответствии с рекомендациями изготовителя;

- проверить корректность установки программных средств, включая корректность установки всех файлов; для этого целесообразно использовать программы проверки контрольных сумм на основе алгоритма хэширования MD5;
- выполнить резервное копирование программных средств;
- произвести настройку периферийных устройств, например принтеров и блоков приборов;
- присвоить идентификаторы и составить список с описаниями всех аппаратных средств, программ операционной системы и прикладных программ; идентификатор программного средства должен содержать номер версии;
- при необходимости, составить схемы АС;
- если в АС используется вычислительная сеть, проверить связь с сетеобразующей аппаратурой.

На этапе пуска-наладки АС должны быть зарегистрированы в виде документа:

- аппаратные средства – изготовитель, модель и пр.;
- встроенные программные средства – версия и пр.;
- операционная система – изготовитель, идентификатор изделия, версия;
- прикладные программы – изготовитель, идентификатор изделия, версия;
- периферийные устройства – принтеры, считыватели компакт-дисков и пр.;
- сетеобразующие средства – аппаратные, встроенные программные, программные средства, кабели;
- документация – руководства по эксплуатации, технические условия.

Информацию следует занести в базу данных и обеспечить доступ к ней на случай обращения к изготовителю при возникновении нештатных ситуаций при эксплуатации. Пример бланка протокола пуска-наладки показан на рис. 21.

Проверка комплектности при поставке	
Программное обеспечение	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
Руководства по эксплуатации	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
Проверка корректности установки программных средств	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
Документация на элементы АС	
Компьютер	
Монитор	
Принтер(ы)	
Прочие периферийные устройства	
Программные средства для хроматографии	
Прочие программные средства	

Рис. 21.
Документация по АС этапа ЭМ

4.5. Экспертиза функционирования

Следует помнить!

Пользовательские настройки подлежат испытаниям и документированию.

Испытания программных средств и АС могут оказаться сложной задачей. Объем испытаний следует определять, исходя из обоснованной и документированной оценки рисков. Трудоемкость зависит в основном от следующих факторов:

- степени важности АС для качества продукции (лекарственных средств) и целостности данных;
- степени сложности АС;
- информации изготовителя об объеме испытаний и использованной при испытаниях рабочей среде;
- уровня доработки и настройки.

Если АС разрабатывалась для конкретного заказчика, требуются более объемные испытания. В этом случае эксплуатанту следует провести испытания всех функций. В случае серийных готовых АС, поставляемых со свидетельством об аттестации, следует ограничиться испытаниями функций, наиболее важных для эксплуатации или подверженных влиянию рабочей среды. Примером такого рода функции может служить сбор данных с аналитических приборов на сравнительно большом расстоянии с высокой частотой



Рис. 22.
Пример испытаний при повышенной нагрузке

выборки. Подлежат испытаниям и документированию пользовательские настройки, например, в ходе испытания взаимодействия элементов АС следует проверить правильность настройки сетевых IP-адресов.

Если с помощью АС можно управлять несколькими аналитическими приборами и снимать с них данные, при испытаниях следует использовать как можно больше приборов, передающих данные в АС. В примере, показанном на рис. 22, АС, в соответствии с техническими условиями, может использоваться для управления четырьмя приборами. Для проверки правильности функционирования АС следует подключить все четыре прибора и обеспечить передачу данных с высокой частотой выборки.

Результаты испытаний должны быть оформлены документально. На рис. 23 показан бланк протокола испытаний. Он состоит из трех частей. В заголовке приводятся наименование испытуемой АС, цель испытаний и технические требования. В средней части – программа испытаний по этапам, ожидаемые и фактические результаты. Кроме того, в протоколе испытаний имеется графа для ссылок на документацию. Документация может прилагаться в виде распечаток, снимков экрана ЭВМ или рукописного отчета о результатах наблюдений. В нижней части протокола указываются фамилии и проставляются подписи инженера, проводившего испытания, и лица, проверившего документацию.

Идент. испытаний _____ Идент. объекта испытаний _____
 Цель испытаний _____
 Характеристика _____

Этап	Регламент испытаний	Ожидаемый результат	Фактический результат	Необходимые документы	Соотв./ Не соотв.
1					
2					

Исполнитель: настоящим подтверждаю, что все испытания провел в соответствии с вышеизложенным.
 Фамилия И.О. _____ Подпись _____ Дата _____
 Испытания прошли успешно Да Нет Примечание _____

Проверяющий: настоящим подтверждаю, что документацию по испытаниям проверил.
 Фамилия И.О. _____ Подпись _____ Дата _____

Рис. 23.
Бланк протокола испытаний

4.6. Экспертиза эксплуатации

Следует помнить!

Профилактические испытания на этапе ЭЭ должны затрагивать характеристики АС в целом.

ЭЭ должна обеспечивать определение характеристик АС в целом. Применительно к АС аналитических приборов, этап ЭЭ может включать комплексные испытания на соответствие целевому назначению, в ходе которых основные рабочие характеристики приборного комплекса измеряют и сравнивают полученные значения с заданными в документации предельно допустимыми.

Для АСДХ в программу ЭЭ могут входить:

- полные комплексные испытания, с целью установления соответствия функционирования целевому назначению; могут включать комплексные испытания на соответствие целевому назначению или проведение анализа образца с хорошо известными характеристиками и сравнение результатов с полученными ранее;
- регрессивное тестирование: повторная обработка данных из файлов и сравнение результатов с полученными ранее;
- регулярное удаление временных файлов;
- регулярная проверка на вирусы;
- контрольная проверка АС.

Для регрессивного тестирования целесообразно использовать специальные программные средства. В обычном режиме с помощью ряда прикладных программ выполняется обработка массивов данных с использованием заданных пользователем параметров, после чего результаты расчетов сохраняются. При регрессивном тестировании массивы данных обрабатываются повторно, результаты сравниваются с ранее сохраненными. Как правило, эти испытания занимают не более пяти минут, но при этом позволяют убедиться в том, что основные функции АС работают надлежащим образом.

4.7. Управление конфигурацией и изменениями

Цель управления конфигурацией состоит в том, чтобы точно знать состав АС на всех стадиях ее жизненного цикла от планирования до вывода из эксплуатации. Исходная или базовая конфигурация АС документируется на этапе ЭМ.

Какие бы то ни было изменения технических характеристик, текстов программ и начальных настроек аппаратных средств допускаются только в соответствии с оформленным в письменном виде

Идент. бланка	Идент. изменения	Идент. объекта
Инициатор	Дата	Местонахождение
Описание изменения	<i>(должно содержать обоснование изменения)</i>	
Приоритетность	<input type="checkbox"/> Высокая <input type="checkbox"/> Средняя <input type="checkbox"/> Низкая	
Оценка влияния	<i>(основная деятельность, техническая часть, аттестация)</i>	
Оценка рисков	Риск, вероятность, серьезность, преодоление последствий	
Требуется ли извещать органы надзора? <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет		
Программа испытаний		
План отмены изменения	<i>(на случай серьезных осложнений)</i>	
Изменение утверждено	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	
	Примечания	
Утвердил	_____ Фамилия И.О. Подпись Дата	

Рис. 24.
Бланк запроса на изменение

регламентом управления изменениями и подлежат регистрации. Изменения могут быть затребованы в случае обнаружения ошибок в программах или желательности реализации дополнительных или отличных от имеющихся функций программных или аппаратных средств. Запросы на изменения подают операторы, утверждают их непосредственные руководители или руководители соответствующих подразделений.

На рис. 24 приведен бланк запроса на изменения. В бланк заносится информация о степени приоритетности и полезном эффекте для основной деятельности, а также издержках, связанных с

дополнительными работами по аттестации. Эти сведения важны, поскольку позволяют оценить степень полезности изменения для основной деятельности и на этой основе разрешить или запретить его.

Кроме того, в бланке следует указать, требуется ли извещать об изменениях органы надзора, и привести план отмены изменений. План отмены изменений представляет собой своего рода план действий в нештатной ситуации. Его задействуют, если вследствие изменений возникает ошибка, приводящая к отказу АС. План отмены изменений обеспечивает возможность возврата АС к последней работоспособной конфигурации.

4.8. Отчет об аттестации

Следует помнить!

Отчет об аттестации должен быть построен так, чтобы включать все элементы плана аттестации и иметь аналогичную структуру.

По окончании аттестации следует оформить сводный отчет. Он должен точно отражать исполнительный план аттестации. Отчет должен быть построен так, чтобы включать все элементы плана аттестации и иметь аналогичную структуру. Этим упрощается проверка полноты и успешности выполнения всех пунктов плана. Если имеются какие-либо отклонения от плана, они должны быть описаны в отчете. Кроме того, должны быть описаны корректирующие мероприятия или обходные решения. К отчету должен прилагаться акт прохождения прибором или АС экспертизы или аттестации. Изделие допускается к эксплуатации после подписания акта и отчета руководством.

Как правило, при проверке темы по аттестации проверяющие в первую очередь требуют план и отчет. При надлежащей организации и документальном оформлении не исключено, что после изучения обоих документов у проверяющих сложится настолько положительное впечатление о работах по аттестации, что они сосредоточат дальнейшую проверку на других сферах деятельности.

4.9. Аттестация существующих (унаследованных) комплексов

Зачастую имеющиеся приборы и системы не подвергают официальной аттестации, если объект, где они эксплуатируются, не является поднадзорным. В некоторых случаях такие приборы и системы называют «унаследованными». Если предполагается их использование на поднадзорных объектах, следует провести их аттестацию, которая

в этом случае называется ретроспективной. Проверяющие будут требовать такого же документального подтверждения соответствия подобных систем целевому назначению, как и новых систем.

Для их аттестации мы рекомендуем ту же модель 4Э, что и для новых систем. Различия проявляются в основном на этапе ЭП. Скорее всего, в данном случае сведения об изготовителе могут быть недостаточными, а связаться с ним будет трудно. Кроме того, нет необходимости разрабатывать с нуля технические требования. Преимущество системы, находящейся в эксплуатации, состоит в наличии большого количества ретроспективных сведений и полной изученности основных функций.

При аттестации эксплуатируемой системы важнее всего задокументировать ее функции и привести все замечания о нештатных ситуациях при их использовании. Далее следует оформить все документы по ЭМ, как для новой системы.

На этапах ЭФ и ЭЭ следует уделить особое внимание функциям, при использовании которых в прошлом имели место нештатные ситуации. После успешного прохождения приемо-сдаточных и профилактических испытаний на этапах ЭФ и ЭЭ оформляется сводный отчет, который подписывает руководство. Далее систему можно эксплуатировать на поднадзорном объекте.

4.10. Аттестация электронных таблиц

Электронные таблицы нашли широкое применение в лабораториях как средство сбора и оценки данных, а также разработки отчетов. Их можно использовать, например, для вычисления коэффициента корреляции данных анализа одной и той же пробы на разных приборах или для получения статистической информации по пробам одного типа за длительный период. Различные процессы, например, перенос, оценку данных и составление отчета на их основе, можно автоматизировать. Во всех программах такого рода данные анализа преобразуются по определенным математическим формулам.

В настоящее время считается, что сами программы, например, MS Excel, аттестации эксплуатантом не подлежат. Однако расчеты по пользовательским формулам и программные модули, написанные в лаборатории, следует аттестовать. При этом должен быть составлен

документ, в котором указывается, какие операции должна выполнять прикладная программа, разработанная эксплуатантом как дополнительный модуль к основному программному средству, кто составил и ввел формулы и что это за формулы.

При разработке и аттестации электронных таблиц следует придерживаться типового регламента. Основные этапы перечислены ниже.

- Оператор разрабатывает предложение на новую электронную таблицу. В предложении должно содержаться описание задачи, которую предполагается решать с помощью таблицы, текущий порядок ее решения и повышение эффективности в случае перевода на электронную таблицу.
- Ответственный за АС разрабатывает исполнительный план.
- Ответственный за АС собирает исходные данные от предполагаемых пользователей для разработки ТЗ и разрабатывает ТЗ.
- Программист описывает и документирует требуемые функции. Пользователи согласуют указанные функции.
- Программист разрабатывает технические условия, например, указывает, какие формулы будут использоваться и в каких ячейках помещаются исходные данные и результаты. Для сложных таблиц и таблиц со сценариями на языке VBA технические условия утверждает непосредственный руководитель программиста.
- Программист разрабатывает электронную таблицу и функциональные контрольные примеры. В случае таблиц, содержащих сценарии VBA, непосредственный руководитель программиста выполняет согласование (проводит структурные испытания).
- Программист разрабатывает руководство пользователя.
- Ответственный за АС разрабатывает протокол испытаний для пользователей.
- Пользователи загружают электронную таблицу на свои компьютеры.
- Пользователи проводят испытания таблицы и оформляют результаты документально.

Глава 5

**Внедрение статьи
1058 Фармакопеи
США**

Внедрение статьи 1058 Фармакопеи США

Статья 1058 Фармакопеи США представляет собой руководящие указания по экспертизе аналитических приборов. Впрочем, как фармакопейная статья с номером свыше 1000 она не имеет обязательного характера и допускает иные подходы. Тем не менее, мы рекомендовали бы ее внедрение в организациях, поднадзорных FDA, по ряду причин.

- Обязательность применения данной статьи регламентируется в других статьях Фармакопеи США, предписывающих использование для конкретного анализа приборов, успешно прошедших экспертизу.
- Проверяющие из FDA считают, что для поднадзорных испытаний следует использовать приборы, прошедшие экспертизу.
- Предложенная модель экспертизы 4Э апробирована на основе более чем десятилетнего опыта и известна во многих лабораториях.
- Модель применима к приборам любого типа, от простейших до сложных комплексов аппаратуры.
- Модель оставляет лабораториям значительную свободу маневра в разработке регламентов испытаний и критериев приемки в соответствии с целевым назначением приборов.

Учитывая важность и достоинства данной статьи мы хотели бы посвятить последнюю главу пособия рекомендациям по внедрению статьи 1058 Фармакопеи США.

5.1. Группы приборов по статье 1058

Как правило, в аналитических лабораториях используется широкий спектр аппаратуры — от простейших азотных испарителей до сложных автоматизированных измерительных комплексов. Объем экспертизы определяется сложностью ее объекта. Идеология экспертизы остается неизменной, меняются объем испытаний и документации. Например, экспертиза простейшего прибора сводится к двухминутному осмотру и постановке отметки в бланке проверки, тогда как исчерпывающая экспертиза сложного комплекса может занять несколько дней.

Поскольку приборы, а следовательно, и требования к экспертизе и документации, весьма разнообразны, если с приборами каждого типа

работать по-разному, это может сильно усложнить задачу. Чтобы упростить процесс экспертизы, в Фармакопее США рекомендуется разделить все приборы на три группы, А, В и С, и для каждой группы определить свой объем работ по экспертизе.

Из перечня типовых примеров по каждой из групп становится ясно, что отнесение к той или иной группе определяется не только типом прибора, но и целевым назначением. Рис. 25 иллюстрирует разбиение приборов на три группы.

- Три группы приборов: А, В, С.
- Уровень экспертизы зависит от типа и целевого назначения прибора.
- Группу и уровень экспертизы определяет эксплуатант.

**Магнитные мешалки
Вихревые смесители**



Внешний осмотр.
Официальная
экспертиза может
не требоваться

**Весы
рН-метры**



Проверка
соответствия
технических
характеристик
требованиям

**Аппаратура для ВЭЖХ
Масс-спектрометры**



Полная экспертиза

Рис. 25.
Группы приборов А, В и С

В группу А входят типовые устройства, не являющиеся измерительными приборами. К примерам такого рода относятся азотные испарители, магнитные мешалки, вихревые смесители и центрифуги. В группу В включают типовые приборы и устройства, позволяющие измерять значения величин, например весы. В эту же группу включают средства регулирования таких физических величин,

как температура, давление и расход. Примерами последних являются водяные бани и термостаты. В группу С включают приборы и автоматизированные приборные комплексы. Примерами приборов этой группы являются ИК спектрометры, ВЭЖХ, масс-спектрометры.

5.2. Отнесение приборов к группам

В Фармакопее США рекомендуется делить аналитические приборы на группы, но точная таблица отнесения того или иного прибора к соответствующей группе не приводится. Вместе с тем, для любой организации такая таблица чрезвычайно важна, т.к. при ее отсутствии споры по поводу правильности отнесения будут возникать всякий раз, как только возникает необходимость в экспертизе прибора. Мы рекомендуем следующее.

- 1) Составить список всех аналитических приборов и разнести все их по группам А, В и С.
- 2) Для каждой группы составить список регламентов, которые должны иметься и использоваться при экспертизе приборов.
- 3) Для каждой группы составить список работ, которые должны выполняться при экспертизе приборов.

Следует помнить!

Список регламентов и работ по экспертизе по группам приборов должен быть составлен на фирме в укрупненной форме.

Подобный список приборов, регламентов и работ по группам А, В и С должен быть составлен на фирме в укрупненной форме. Желательно иметь только один такой список. При наличии такого согласованного подхода устраняется субъективизм в подходе к экспертизе; он обеспечивает не только высокую эффективность, но и единообразие. Мы предложили бы внести примеры групп приборов и целевых назначений в генеральный план аттестации оборудования. Согласованный подход обеспечивает ряд преимуществ в случае внешней ревизии или проверки, особенно если в один и тот же период один проверяющий посещает несколько лабораторий.

5.3. Регламенты и протоколы экспертизы по трем группам приборов

Количество требуемых регламентов возрастает от группы А к группе С. В организации следует оформить документ, в котором будет указано, какие именно регламенты должны быть разработаны. Примерный вид перечня регламентов показан на рис. 26. Главное, чтобы в организации имелся такой перечень, при этом он может отличаться от показанного выше, так как не регламентирован Фармакопеей.

Количество требуемых документов увеличивается от группы А к группе С. Для приборов группы А достаточно руководства по эксплуатации и регламента оповещения о нарушении работы. Для группы В требуются регламенты экспертизы, управления изменениями, регламентно-профилактических и ремонтных работ. Наконец, в группе С появляются регламенты, относящиеся к автоматизированным системам, например, по резервному копированию, безопасности и системному администрированию.

А	В	С
Эксплуатация	Эксплуатация	Эксплуатация
	Экспертиза	Экспертиза
	Управление изменениями	Управление конфигурацией
		Резервное копирование, восстановление и архивирование
		Защита данных
		Системное администрирование
	Регламентно-профилактические и ремонтные работы	Регламентно-профилактические и ремонтные работы
Отчетность о нарушениях работы	Отчетность о нарушениях работы	Отчетность о нарушениях работы
		Периодический анализ информации
		Вывод из эксплуатации

Рис. 26.
Рекомендованные регламенты для групп А, В и С

Кроме того, на фирме должна иметься информация о том, какие этапы экспертизы подлежат осуществлению. Соответствующие примеры приведены на рис. 27. Некоторые рекомендации заимствованы из статьи Фармакопеи США. Например, для группы А указано: «Допускается в качестве технических требований эксплуатанта использовать перечень функций из технической документации изготовителя. Проверка оборудования группы А на предмет соответствия техническим требованиям эксплуатанта может осуществляться путем внешнего осмотра, по результатам которого оформляется соответствующий документ». Иными словами, документ может представлять собой бланк, в котором проставляются отметки.

Различие групп В и С относится, главным образом, к части экспертизы изготовителя и оценки рисков. Для приборов группы В достаточно получить и сохранить копию сертификата системы качества изготовителя. Для АС группы С следует разработать программу оценки изготовителя. Для группы С также рекомендуется оценка рисков. Количество обязательных документов для групп В и С отличается незначительно. Однако объем и форма этих документов совершенно различны. Например, план экспертизы приборов группы В может представлять собой бланк из одной-двух страниц. Для приборов группы С это будет текстовый документ объемом около 20 страниц.

A	B	C
	План экспертизы (в табличной форме на бланке)	План экспертизы (в текстовой форме)
Технические характеристики изготовителя	Технические требования эксплуатанта	Технические требования эксплуатанта
		Оценка рисков
Сертификат соответствия стандартам ИСО серии 9000	Сертификат соответствия стандартам ИСО серии 9000	Оценка изготовителя
Анкеты, использованные при начальной оценке	ЭП, ЭМ	ЭП, ЭМ, базовая конфигурация
	Испытания на этапах ЭФ и ЭЭ	Испытания на этапах ЭФ и ЭЭ
	Журналы регистрации регламентно-профилактических и ремонтных работ, а также изменений	Журналы регламентно-профилактических и ремонтных работ, резервного копирования и изменений
	Отчет об экспертизе	Отчет об экспертизе

Рис. 27.
Рекомендованные работы по экспертизе для групп А, В и С

5.4. Ответственность, информирование и обучение

О внедрении статьи 1058 Фармакопеи США следует сообщить всем сотрудникам, участвующим в экспертизе и аттестации приборов и систем. В порядке повышения квалификации сотрудники должны изучить положения указанной фармакопейной статьи, причины принятия решения о ее внедрении в организации и последствия для повседневной деятельности. Прохождение повышения квалификации следует задокументировать, руководителям оценить его эффективность.

Кроме того, о внедрении упомянутой статьи следует поставить в известность изготовителей и порекомендовать им изучить ее положения и продумать меры по обеспечению соответствия требованиям к изготовителям. В статье 1058 Фармакопеи США имеются разделы, посвященные ролям и ответственности эксплуатантов, отделов обеспечения качества и изготовителей.

Эксплуатанты

Эксплуатанты аналитических приборов непосредственно отвечают за работу на них и качество данных. В соответствии с ПОРП FDA, лица, производящие анализы и испытания, обязаны заверять их результаты

Следует помнить!

Независимо от того, кто проводит экспертизу, эти лица должны быть соответственно обучены, а их свидетельства об обучении приложены к документам экспертизы.

своей подписью. Именно поэтому ответственность за обеспечение экспертизы и аттестации приборов и АС возлагается на эксплуатантов. Операторы должны быть обучены эксплуатации приборов. Обучение может проводить любое лицо с подтвержденной компетенцией, например, представитель изготовителя, сторонней организации или собственный сотрудник.

То, что эксплуатанты непосредственно несут ответственность за экспертизу приборов, не означает, что они обязаны проводить ее полностью своими силами. Например, работы на этапах ЭМ и ЭФ могут быть делегированы изготовителям приборов или сторонним организациям. С другой стороны, этап ЭЭ должен осуществляться эксплуатантом, поскольку испытания привязываются к целевому назначению и требуют хороших знаний конкретного варианта применения. Преимуществом привлечения изготовителей к работам по ЭМ и ЭФ является наличие у них необходимого опыта, регламентов и, что еще важнее, возможности использования собственных калиброванных приборов, необходимых для экспертизы. Транснациональные корпорации-изготовители обычно предлагают услуги по экспертизе в разных странах. Это важно для компаний, также являющихся транснациональными. Независимо от того, кто проводит экспертизу, эти лица должны быть соответственно обучены, а их свидетельства об обучении приложены к документам экспертизы.

Отдел обеспечения качества

Роль отдела обеспечения качества та же, что в любых других поднадзорных видах деятельности. Штат отдела отвечает за то, чтобы процесс экспертизы соответствовал требованиям нормативных документов и регламентов предприятия. Кроме того, сотрудникам отдела обеспечения качества следует обучать или консультировать операторов по действующим нормам, а также оказывать содействие в процессе оценки изготовителя или руководить этим процессом.

Разработчики, изготовители, поставщики

Разработчики и изготовители отвечают за конструкцию прибора или структуру программного средства, а также за предоставление эксплуатанту технических условий. Они обязаны аттестовать процессы,

используемые при разработке и производстве, а также в течение всего периода технического сопровождения. Изготовители обязаны допускать представителей эксплуатанта на свои объекты для контроля, а также предоставлять поднадзорным эксплуатантам доступ к процессам аттестации, регламентам и результатам испытаний. Изготовители и поставщики обязаны извещать всех эксплуатантов о дефектах аппаратных и программных средств, выявленных после выпуска изделия в обращение. Кроме того, изготовители и поставщики должны обеспечивать обучение персонала эксплуатанта, оказывать содействие пуско-наладке и экспертизе и услуги по ремонту.

Деятельность фирмы Аджилент технолоджиз по обеспечению соответствия законам и нормам

Фирма Аджилент технолоджиз разрабатывает и производит аппаратно-программные комплексы с самым полным набором встроенных средств обеспечения соответствия законам и нормам. Тем самым обеспечивается возможность проведения аттестации систем, методик и данных в кратчайшие сроки и при весьма низких затратах.

Предлагаемые Аджилент «пять этапов успешной аттестации» для приборов ЖХ, ГХ и КЭ и детекторов приведены ниже.

Этап 1. Экспертиза проекта (ЭП)

Этап 2. Экспертиза монтажа (ЭМ), экспертиза функционирования и приемо-сдаточные испытания (ЭФ и ПСИ)

Этап 3. Аттестация методики

Этап 4. Экспертиза эксплуатации (ЭЭ)

Этап 5. Защита электронных записей с целью обеспечения соответствия ч. 11 гл. 21 Свода федеральных нормативных документов США

Более подробные сведения можно найти в Интернете:

www.agilent.com/chem/validation

Дополнительные информационные ресурсы

- Регулярные электронные семинары по основам и новинкам аттестации и обеспечения соответствия законам и нормам в лабораториях.

Подробнее: **www.agilent.com/chem/eseminars**

- С целью дальнейшего упрощения обеспечения соответствия законам и нормам, фирма Аджилент технолоджиз предлагает экономичные и проверенные практикой услуги по экспертизе с учетом рисков, удовлетворяющие растущим требованиям предприятий-потребителей. Независимые опросы специалистов аналитических лабораторий показали, что приборы фирмы лучше всех прочих приспособлены к аттестации.

Подробнее: **www.agilent.com/chem/compliance**

- Периодическое издание по обеспечению качества и управлению качеством со сведениями по новым нормам FDA и других органов надзора.

Подробнее: [**www.agilent.com/chem/pharmaqac**](http://www.agilent.com/chem/pharmaqac)

Подробнее о продукции Аджилент: [**www.agilent.com/chem**](http://www.agilent.com/chem)

Литература

- 1 U.S. FDA, Title 21 of the U.S. Code of Federal Regulations: 21 CFR 211- Current good manufacturing practice for finished pharmaceuticals (FDA. Глава 21 Свода федеральных нормативных документов США. Действующие правила организации работ на производстве готовых лекарственных средств).
- 2 Unites States Pharmacopeia, Chapter <1058>, Analytical Instrument Qualification (Фармакопея США, статья 1058. Экспертиза аналитических приборов), Rockville, USA, **2008**
- 3 P.Bedson and M.Sargent, The development and application of guidance on equipment qualification of analytical instruments (Бедсон П., Сарджент М. Разработка и применение методических указаний по экспертизе аппаратной части аналитических приборов), Accreditation and Quality Assurance, 1 (6), 265-274, **1996**
- 4 P. Coombes, Laboratory Systems Validation Testing and Practice (Кумбз П. Испытания и правила проведения аттестации лабораторных комплексов), DHI Publishing, LTD, Raleigh, USA **2002**
- 5 L. Huber, Validation and Qualification in Analytical Laboratories (Хубер Л. Аттестация и экспертиза в аналитических лабораториях, 2-е изд.), Interpharm, Informa Healthcare, New York, USA, 1998, Second revision **2007**
- 6 M. Freeman, M.Leng, D.Morrison and R.P.Munden from the UK Pharmaceutical Analytical Sciences Group (PASG), Position Paper on the qualification of analytical equipment (Фриман М., Лэн М., Моррисон Д., Манден Р.П., Группа по аналитическим дисциплинам в фармацевтике. Декларация по экспертизе аналитического оборудования), Pharm. Techn. Europe, 40-46, November **1995**
- 7 United States Food and Drug Administration (FDA), General Principal of Software Validation: Final Guidance for Industry and FDA Staff (Управление по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA). Общие принципы аттестации программных средств. Окончательная редакция методических указаний для сотрудников промышленных предприятий и FDA), Rockville, MD, Jan **2002**
- 8 GAMP Good Automated Manufacturing Practice, Guide for Validation of Automated Systems, Version 4 (Правила организации работ на автоматизированном производстве. Методические указания по аттестации автоматизированных систем. Редакция 4), **2001**

- 9 GAMP Good Automated Manufacturing Practice, A Risk-based Approach for Compliant GxP Computerized Systems, Version 5 (Правила организации работ на автоматизированном производстве. Учет рисков при обеспечении соответствия законам и нормам автоматизированных систем на предприятиях, подчиняющихся ПОР. Редакция 5): **2008**
- 10 GAMP Good Practice Guide for Validation of Laboratory Systems (Пособие по правилам организации работ по аттестации лабораторных комплексов), **2005**
- 11 L. Huber, Validation of Computerized Analytical and Networked Systems (Хубер Л. Аттестация автоматизированных и сетевых аналитических комплексов), Interpharm, Englewood, CO, USA, April **2002**
- 12 Parenteral Drug Association (PDA), Validation and qualification of computerized laboratory data acquisition systems (LDAS), Technical paper 31 (Ассоциация по лекарственным средствам, вводимым парентерально. Аттестация и экспертиза автоматизированных систем сбора данных в лабораториях. Технический документ 31), **2000**
- 13 C.C.Chan, H. Lam, Y.C.Lee, X.M. Zhang, Analytical Method Validation and Instrument Performance Verification (Чэнь Ч., Лам Г., Ли Я., Чжан С. Аттестация аналитических методик и проверка технических характеристик приборов), Wiley Interscience, Hoboken USA, **2004**
- 14 Pharmaceutical Inspection Convention Scheme (PIC/S), Good practices for Computerised Systems in Regulated 'GxP' Environments (Рабочая группа Конвенции по фармацевтическим инспекциям. Правила организации работ с использованием автоматизированных систем на объектах, подчиняющихся ПОР), **2003**
- 15 U.S. FDA GLP, Good laboratory practice regulations for non-clinical studies, Final rule (Нормы и правила организации работ в лаборатории для внеклинических испытаний. Заключительная редакция), U.S. FDA, Rockville, Md., USA, Title 21 CFR, Part 58, **1979**
- 16 Organization of Economic Co-operation and Development, Good laboratory practice in the testing of chemicals, final report of the Group of Experts on Good Laboratory Practice (ОЭСР. Правила организации работ в лаборатории при исследовании химикатов. Заключительный отчет экспертной группы по ПОРЛ), **1982** (тираж исчерпан).

- 17 Organization of Economic Co-operation and Development, The OECD principles of good laboratory practice, Series on principles of good laboratory practice and compliance monitoring, number 1, GLP consensus document environment monograph No. 45 (ОЭСР. Принципы правил организации работ в лаборатории ОЭСР. Серия публикаций по контролю ПОРЛ и соответствия законам и нормам, вып. 1. Монография № 45 по экологическому контролю. Согласительный документ по ПОРЛ), Paris, **1998**
- 18 Commission of the European Communities, The rules governing medicinal products in the European Union, Volume 4, Good manufacturing practices: Medicinal products for human and veterinary use (Комиссия европейских сообществ. Законы и нормы по лекарственным средствам в Европейском Союзе. Том 4. Правила организации работ на производстве. Лекарственные препараты для человека и ветеринарии), **2003**
- 19 ICH Q7A Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients (Методические указания по правилам организации работ на производстве активных фармацевтических ингредиентов).
- 20 ISO/IEC 17025, General requirements for the competence of testing and calibration laboratories (Стандарт ИСО-МЭК 17025. Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий [ГОСТ Р-ИСО/МЭК 17025-2000]), **2005**
- 21 U.S. FDA, Title 21 of the U.S. Code of Federal Regulations: 21 CFR 11 "Electronic Records; Electronic Signatures (Глава 21 свода федеральных нормативных документов США, ч. 11. Электронные записи, электронные подписи).
- 22 Qualification and validation, Annex 15 to the EU Guide to Good Manufacturing Practice (Экспертиза и аттестация. Приложение 15 к МУ ЕС по Правилам организации работ на производстве), **2001**

Аббревиатуры

АСДХ (CDS)	Автоматизированная система сбора и обработки данных хроматографии (Chromatographic Data System)
ДПОРП (сGMP)	Действующие правила организации работ на производстве (Current Good Manufacturing Practice)
CFR	Свод федеральных нормативных документов США (Code of Federal Regulations)
ЭП (DQ)	Экспертиза проекта (Design Qualification)
ЕС	Европейский Союз (European Union)
FDA	Управление по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration)
ПОРАП (GAMP)	Правила организации работ на автоматизированном производстве (Good Automated Manufacturing Practice)
ПОРК (GCP)	Правила организации работ в клинике (Good Clinical Practice)
ПОРЛ (GLP)	Правила организации работ в лаборатории (Good Laboratory Practice)
ПОРП (GMP)	Правила организации работ на производстве (Good Manufacturing Practice)
ВЭЖХ (HPLC)	Высокоэффективная жидкостная хроматография (High Performance Liquid Chromatography)
ICH	Международная конференция по гармонизации [технических требований к регистрации лекарственных средств для человека] (International Conference for Harmonization)
ЭМ (IQ)	Экспертиза монтажа (Installation Qualification)
ИСО (ISO)	Международная организация по стандартизации (International Organization for Standardization)
АСУ ЛИ (LIMS)	Автоматизированная система управления лабораторными исследованиями (Laboratory Information Management System)
ОЭСР (OECD)	Организация по экономическому сотрудничеству и развитию (Organization for Economic Co-operation and Development)

ВТТ (OOS)	Выход за пределы, установленные техническими требованиями (Out of specification)
ЭФ (OQ)	Экспертиза функционирования (Operational Qualification)
ГДФ (PASG)	Группа по аналитическим дисциплинам в фармацевтике (Pharmaceutical Analytical Sciences Group; Великобритания)
РГ КФИ (PIC/S)	Рабочая группа Конвенции по фармацевтическим инспекциям (Pharmaceutical Inspection Convention Scheme)
ЭЭ (PQ)	Экспертиза эксплуатации (Performance Qualification)
ОК (QA)	Обеспечение качества (Quality assurance)
КК (QC)	Контроль качества (Quality control)
ТР (SOP)	Типовой регламент (Standard operating procedure)
ИСЦН (SST)	Испытания на соответствие целевому назначению (System suitability testing)
ФСША (USP)	Фармакопея США (United States Pharmacopeia)