

部署符合法规的系统

完全的GMP法规解决方案——Empower软件

沈晓峰

沃特世（科技）上海有限公司

前言

时至今日，符合法规已经变成了一些分析实验室所面临的巨大挑战。时刻关注法规的最新动态，例如cGMP/ GLP, GAMP, EU Annexes, 21 CFR Part 11, 并解释FDA、ICH、美国、欧洲和日本药典的规定同样也是一个艰巨的工作。并且，如果试图通过手动设置的方式执行法规，对于以提高生产力为主要目标的实验室，这就是种灾难性的工作流程。如果通过选择一个灵活的和可扩展的符合法规的解决方案，例如Empower软件，企业就可以解决法规符合性问题，并可从中受益。

面对药品监督管理的严峻形势，根据国内制药工业技术的发展以及药品生产企业自身发展的需求，2010年10月19日卫生部部务会议审议通过了《药品生产质量管理规范（2010年修订）》，并于2011年3月1日起施行。

《药品生产质量管理规范》(以下简称药品GMP)是药品生产和质量管理的基本准则。此版本主要参照了WHO、欧盟、美国FDA的GMP要求，并结合国内实际情况，尝试提升标准并与国际接轨。新版的药品GMP中对色谱数据的相关要求不但在以前的版本中没有出现过，而且明显接近了FDA 21CFR Part 11中有关电子记录（Electronic record）的要求。

第八章 文件管理

第一百六十条 应当尽可能采用生产和检验设备自动打印的记录、图谱和曲线图等，并标明产品或样品的名称、批号和记录设备的信息，操作人应当签注姓名和日期。

第一百六十三条 如使用电子数据处理系统、照相技术或其他可靠方式记录数据资料，应当有所用系统的操作规程；记录的准确性应当经过核对。使用电子数据处理系统的，只有经授权的人员方可输入或更改数据，更改和删除情况应当有记录；应当使用密码或其他方式来控制系统的登录；关键数据输入后，应当由他人独立进行复核。

用电子方法保存的批记录，应当采用磁带、缩微胶卷、纸质副本或其他方法进行备份，以确保记录的安全，且数据资料在保存期内便于查阅。

Empower 软件是如何帮助客户符合以上规定的呢？

强大的数据报告功能

通过使用 Empower 交互式创建和修改报告的内容和设计，可以在整个实验室内以一致的方式轻松地共享数据。如果需要符合“现行药品生产质量管理规范”（Current Good Manufacturing Practice, cGMP）、“药品非临床研究质量管理规范”（Good Laboratory Practice, GLP）以及 21 CFR Part 11 等法规，报告是一项重要功能。

使用者可以使用 Empower 创建包含同结果有关的统计信息的单个报告或综合报告，也可以根据自己的需要，对报告的内容、格式、显示方式等细节进行全面的调整或设计。图1中就是根据药品GMP规定编辑的报告。

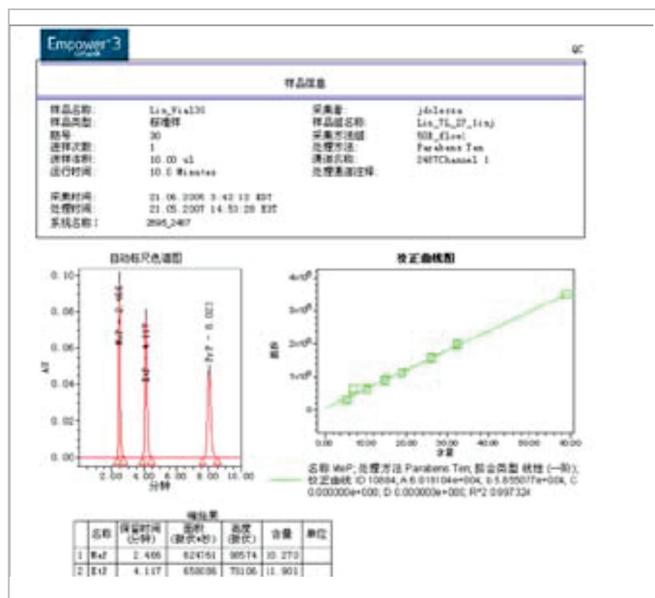


图1 可用于药品GMP环境下的数据报告。

Empower的报告功能同时也支持电子签名(ES)。如果实施CFR 21 Part 11的电子签名部分的法规,则可以完全替代传统的纸张形式报告签署。

全面的审计追踪功能

在Empower软件中预置了很多法规符合性方面的选项,因此可称之为“Compliance Ready”。这些选项均可通过系统策略(System policy)进行查看与设置。如果在法规环境下工作,Waters推荐选中带有[GXP/ER]的选项,如果执行FDA电子签名法规,Waters推荐选中带有[ES]的选项。

第一百六十三条的要求,“只有经过授权的人员方可输入或更改数据”,则可以根据授权的分级在Empower软件内设置不同的用户类型,同时授予“管理”“方法”“采集”三个类别中相应的权限。图2所显示的就是如何设置用户类型:



图2 Empower 软件创建用户类型。

一旦创建了不同的用户类型,就可以在创建用户帐号时指定用户类型而赋予相应的权限(图3),或者编辑已有的用户帐号,重新分配用户类型。

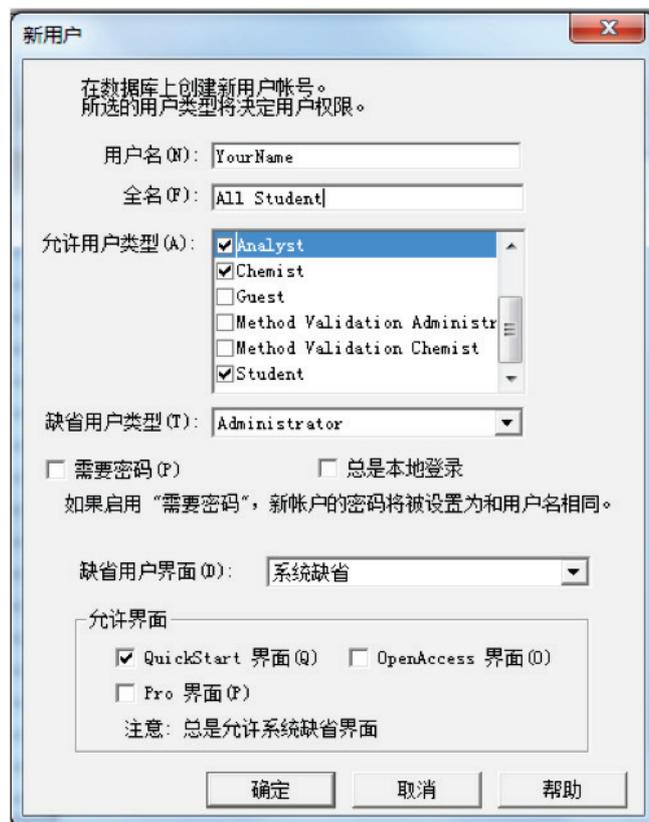


图3 在创建新用户账号时指定权限。

“更改和删除情况应当有记录”则通过审计追踪完成。所谓审计追踪,就是对于可重建的历史中事件(可以被计算机执行的动作)序列的记录。[A record of a sequence of events (as actions performed by a computer) from which a history may be reconstructed.]它记录操作人员的登录以及创建、修改和删除的动作,是关于人员、事件、时间和原因的文档,并且,最关键的是审计追踪是独立地由操作者的计算机系统自动创建的。GXP要求所有的信息均具有可追溯性,通过审计追踪可以提供详细的操作记录,便于监督检查。

在Empower软件中,可以记录的审计追踪信息有以下几种类型:

- 样品审计追踪
 - 记录关于每个样品的输入数据的改变
- 结果审计追踪
 - 链接到仪器、样品组、方法、校正

曲线、以及校正曲线中使用的标样

- 也记录任何手动操作的数据

■ 方法审计追踪

- 保留创建结果的方法的所有版本
- 审计追踪检测每一个改变，改变之前和之后的值，谁，何时以及为何要改变
- 不同的版本可以通过比较而确认彼此的差异

■ 项目审计追踪

- 提供遍项目中所有个改变的浏览
- 包括方法/数据删除的详细信息

■ 系统审计追踪

- 显示系统对象和系统策略的变化
- 归档活动的详细信息
- 记录所有安全性相关的改变(用户, 用户类型等)
- 文档化记录所有成功与不成功的登录
- 任何人在任何时间登录应用程的历史

图4中即显示了在系统策略中如何设置项目的审计追踪，我们不仅可按照药品GMP的要求选择相应的审计追踪记录项，也可以更加严格地设置，当一些重要操作发生时，例如删除数据时，需要再次输入密码以确认身份，防止误操作。

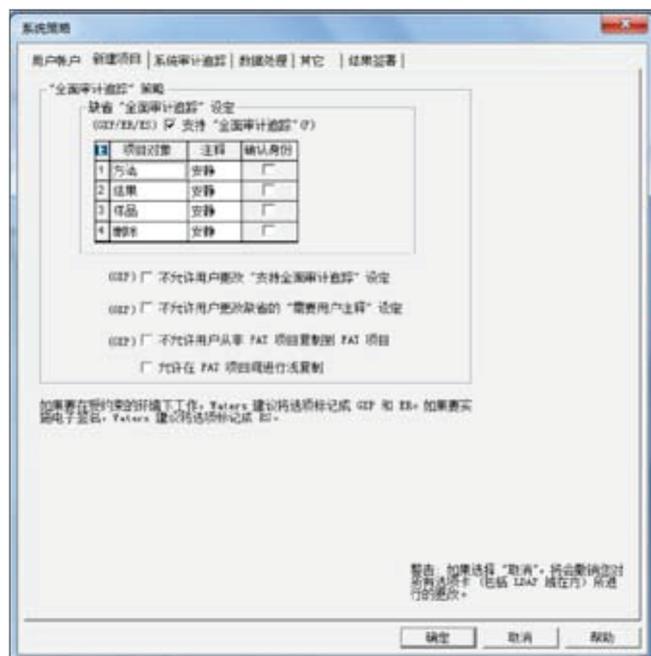


图4 系统策略中有关项目审计追踪的设置。

对于“用密码或其他方式来控制系统的登录”这一要求，在Empower 软件的系统策略中有专门的“用户帐户”策略(图5)可以进行参数设置。



图5 用户账号策略。

通过“密码过期”、“限制尝试登录次数”以及“强制使用密码最小长度”等一系列选项，可以确保帐号与密码组合的完整性和安全性，从而完全达到药品GMP的要求。

安全的数据备份功能

用电子方法保存的批记录，应当采用磁带、缩微胶卷、纸质副本或其他方法进行备份，以确保记录的安全，且数据资料在保存期内便于查阅。

Empower 软件有完整的数据备份功能，可以根据需要在任何时候进行数据的备份/还原。由于数据是通过项目进行管理的，所以，数据的备份主要是通过项目的备份而进行，且备份的项目可以在任何Empower软件上还原，所有信息均可完好恢复。备份和还原的数据和信息包括：

- 原始谱图
- 样品信息
- 方法
- 结果

- 校正曲线
- 历史记录信息
- 审计追踪信息

为了数据的安全，Empower 在备份/恢复数据时，将对文件执行完整性测试。这些测试可确定是否已备份或还原了项目的所有数据文件。对于给定项目中的每个原始数据文件“通道 ID”，“原始数据文件完整性”测试可确定能否读取该原始数据文件，还可确定每个通道数据文件的日期、时间以及大小信息是否正确。

此外，如果使用的是Empower 软件工作组版或者企业版，还可以通过软件中预先写好的脚本文件进行数据以及数据库的完整备份。备份的方式和频率可以根据备份SOP进行设置。结合工作组版或企业版特有的物理安全性，数据的安全更有保障。



图6 数据完整性检查结果报告。

综上所述，可以通过Empower 软件的简单设置即可实现药品GMP的相关要求。当然Empower的强大功能绝非仅此而已，如果需要，可以根据cGMP/ GLP, GAMP, EU Annexes, 21 CFR Part 11的要求进行更全面、严格的设置。除此之外，通过Empower 软件内置的计算与自定义功能，使用者可以消灭数据手工传递的抄写错误，减少对第三方电子表格软件的依赖，进一步保证数据的安全性与可追溯性，从而提高实验室效率并确保完全符合法规。

结语

随着科学技术的发展，法规的要求也在不断发展，例如欧洲药品质量管理局（EDQM）已正式颁布第2011/62/EU号指令，再次提高了药品进口门槛。完全预知今后五年的法规遵从性需求变化是非常困难的，不过，如果能在现在就实施一套完整法规解决方案，将实验室乃至整个企业的管理置于高点，例如将实验室的管理完全纳入法规要求的规范中，并且实现数据的中心化管理，将多个独立的系统合并成一个完整的系统而进行验证……您将发现，这样不但能够节省时间和金钱，而且应对法规的最新要求也会变得轻而易举。