

Валидация фармацевтических информационных систем: вычислительное программное обеспечение и персональные компьютеры

К.А. Кошечкин, Е.В. Гладкая, Я.Ю. Кондратьева

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

Резюме: В статье описаны базовые принципы проведения валидации вычислительных информационных систем и персональных компьютеров, используемых в качестве основы фармацевтических информационных систем. Принципы оформлены на основе международных требований системы OMCL и международных стандартов системы ISO. Представлена классификация применяемых в фармацевтических организациях информационных систем. Приведены основные понятия системы валидации информационных систем: управление версиями, валидационное тестирование, управление изменениями, учет требований. Приведены базовые требования к применению системы управления рисками для формирования.

Ключевые слова: валидация; информационные системы; информатизация здравоохранения; автоматизированные информационные системы; вычислительные информационные системы; персональный компьютер.

Библиографическое описание: Кошечкин КА, Гладкая ЕВ, Кондратьева ЯЮ. Валидация фармацевтических информационных систем: вычислительное программное обеспечение и персональные компьютеры. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2015; (2): 45–48.

VALIDATION OF PHARMACEUTICAL INFORMATION SYSTEMS: COMPUTER SOFTWARE AND PERSONAL COMPUTERS

K.A. Koshechkin, E.V. Gladkaya, Ya.Yu. Kondratieva

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Moscow, Russia

Abstract: The article describes common principles for the validation of computer information systems and personal computers used as a basis for pharmaceutical information systems. The principles are elaborated in accordance with OMCL Network international requirements and international ISO standards. The article also provides classification used for information systems in pharmaceutical organizations. It describes common concepts for the validation of information systems: version management, validation testing, change management, requirements traceability. Common requirements for the use of risk management system for the purpose of development are also provided.

Key words: validation; information systems; informatization of public health; automatic information system; computational information systems; personal computer.

Bibliographic description: Koshechkin KA, Gladkaya EV, Kondratieva YaYu. Validation of pharmaceutical information systems: computer software and personal computers. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2015; (2): 45–48.

В фармацевтических лабораториях для вычислений может использоваться как приобретенное коммерческое вычислительное программное обеспечение, так и программные продукты собственной разработки. Требования к ним при проведении валидации различны.

В соответствии с международными стандартами программы, выполняющие функции обработки данных, текста или статистических расчетов и продающиеся в готовом виде, считаются валированными по основным показателям. Однако лабораторное программное обеспечение, которое может быть настроено или алгоритмы работы которого могут быть изменены, должно проходить валидацию. После изучения документации, поставляемой с коммерческим продуктом, возможно принятие решения о сокращении объемов проводимой валидации до оценки только изменений конфигурации и модификаций. Из документации должно следовать, что программное обеспечение удовлетворяет требованиям, предъявляемым пользователями.

Для вычислительных программ, созданных внутри организации, должна быть проведена валидация, проверка, и создана защита от внесения изменений. Например, в случае вычислений, производимых внутри таблиц

Microsoft Excel или подобных программ, все ячейки, задействованные в вычислениях, должны быть закрыты от изменений, чтобы предотвратить случайные исправления в формулах. Доступ на редактирование должен быть только для ячеек, в которые вводятся данные. Также должна быть реализована защита от неправильного типа вводимых данных, например, текста в полях для цифровых значений. Каждый алгоритм вычислений должен быть проверен при помощи другой валированной программы с указанием названия и версии используемой программы в результатах валидации. Также может быть проведена проверка при помощи компактного калькулятора с записью всех вычислений и сравнением результатов с данными, полученными в валидируемой программе. Для проверки должен использоваться заранее обработанный набор данных с известными результатами, которые должны быть получены после всех вычислений.

Для каждой вычислительной программы должен быть собран определенный перечень информации. В него входят базовые параметры: название, версия, уникальный номер сборки программы. Должны быть отобраны исходные файлы, которые были использованы

при установке. Это может быть приобретенный диск с коммерческой программой или адрес размещения исходных файлов на сервере. Должны быть зафиксированы дата установки программного продукта и дата приведения его в рабочее состояние, адрес размещения программного продукта после его установки, данные ответственного за программный продукт сотрудника. Для коммерческих программных продуктов дополнительно необходимо указать наименование разработчика и все доступные данные для его идентификации и связи в случае необходимости. Также указываются настройки программного и аппаратного окружения, используемые при работе системы, данные о сертификате валидации, проведенной разработчиком, если он был предоставлен вместе с коммерческим программным продуктом, руководство пользователя, предоставляемое разработчиком, либо ссылка на его место расположения в электронном виде.

Само проведение валидации начинается с использования тестового примера с заранее подготовленным результатом обработки. На его основе необходимо проверить соблюдение требований к программному продукту по защите формул вычислений от случайных изменений, соответствие форматов полей на входе с данными в используемом примере. Также проверяются соблюдение требований по безопасности доступа к системе, например, наличие защиты паролем. Изучается наличие резервных копий, хранимых в соответствии с информацией о валидируемой системе.

Далее начинается формирование валидационного досье. В него помещают распечатанные формулы, по которым проводятся вычисления в системе. Затем выполняют вычисления для контрольного примера как в валидируемой программе, так и полностью без ее использования, при помощи валидированных программ для калькуляции или вручную с использованием портативного калькулятора. Результаты признаются удовлетворительными, если данные, полученные в коммерческой валидированной программе, совпадают с полученными системой, для которой проводится валидация. Аналогично проводится оценка результатов с использованием портативного калькулятора. Если результаты вычислений совпадают с данными, полученными в программе, валидация на этом этапе признается успешной. Затем необходимо провести несколько повторных вычислений с использованием заведомо невозможных значений исходных данных, а также с пропуском одного или нескольких исходных параметров, т.е. заведомо допускаются возможные ошибки, которые могут возникнуть в ходе использования программного обеспечения. Валидируемая программа должна их корректно обрабатывать и распознавать, исключая возможность формирования ошибочных результатов. Наборы данных, использованные при валидации, а также полученные результаты прикладываются к валидационному досье. После прохождения этого этапа программный продукт признается валидированным.

По окончании процедуры создается сертификат валидации. На нем отражаются название и версия программы, дата валидации, данные ответственного за проведение валидации сотрудника, данные лица, ответственного за допуск программного продукта в эксплуатацию, и их подписи. Сертификат хранится в досье валидируемой программы.

Установка программного продукта на рабочие места возможна только после проведения валидации. После установки оформляется журнал, который отражает название программного продукта, уникальный идентификатор и данные о сотруднике, ответственном за программный продукт. Данный документ заполняется для каждой установки программы, отражая все события ее жизненного цикла. Основными типами записей в журнале являются установка программы, ее валидация, внесение изменений или исправление ошибок.

В случае использования для расчетов таблиц Microsoft Excel возможно не прибегать к установке вычислительных программных продуктов локально. Нужные файлы могут быть выложены на сетевом ресурсе, защищенном от записи для сотрудников, использующих файлы. В файлах также должны быть защищены все ячейки, кроме предназначенных для ввода данных. Таким образом, расчеты будут производиться без внесения изменений в используемый файл.

После валидации регулярно должна проводиться проверка корректности работы вычислительной программы. Проверки проводятся периодически, например, каждые 6 месяцев, или после каждых изменений в программном или аппаратном обеспечении. Также используется тестовый пример с известными результатами обсчета. Проверка выполняется сравнением стандартных результатов с результатами, полученными в системе. Результаты проверки печатаются и подписываются. Оформляется соответствующая запись в журнале вычислительной системы. При использовании сетевых вычислительных систем регулярная проверка корректности работы на каждом рабочем месте не обязательна.

Для вычислительного программного обеспечения, разработанного внутри организации, необходимо наличие расширенного набора документов и данных, объединенных в досье вычислительной программы. Например, дополнительно указываются данные сотрудников, занимавшихся разработкой, а также сотрудников, проводивших валидацию ранее, если валидация производится повторно. Также указываются даты проведения предыдущих валидаций, если ранее они проводились. Для внутреннего программного обеспечения может быть предоставлен исходный код, если это возможно. В случае наличия определенных правил эксплуатации, они также указываются в формируемом пакете. Также указывается перечень ранее выявленных сбоев, выполненных процедур обслуживания, обновления и изменения конфигурации.

В журнале и распечатках из программы должны быть указаны ее название, версия и уникальный идентификатор. Установочные файлы должны быть сохранены на оптическом диске или храниться в виде резервной копии на сетевом диске. В журнале отображаются дата начала эксплуатации, установочный путь, где программа была размещена, ответственное лицо за эксплуатацию, данные о проведенных проверках, выявленных ошибках, проводимых работах по обслуживанию, установке обновлений и установленные настройки программы, если есть возможность ее настройки. Должен быть подготовлен документ, описывающий требуемые условия для работы программы, включающий информацию о необходимой операционной системе и аппаратном обеспечении. Также должен быть валидационный сертификат, содержащий информацию о лице, разработавшем про-

грамму и проводившем валидацию, а также с указанием даты валидации. Если есть техническая возможность, должны храниться распечатки исходного кода программы или вычислительных формул. Правила эксплуатации программного продукта также являются частью пакета документов. Также должна быть подготовлена инструкция по проверке корректности работы, необходимая для регулярных проверок. В ответственном за эксплуатацию системы подразделении должно храниться досье валидации, включающее все материалы, подготовленные при проведении валидации.

В ряде методов испытаний участвует оборудование, которое управляется при помощи персонального компьютера. Как пример, можно привести высокоэффективную жидкостную хроматографию (далее ВЭЖХ) или подсчет частиц. При использовании подобного оборудования, обычно обработка первичных данных происходит при помощи подключенного персонального компьютера. Качество получаемых результатов во многом зависит от корректного использования программного обеспечения и общих функциональных возможностей информационной системы. Информационная система должна оцениваться при квалификации оборудования как его неотъемлемая часть. Должна проводиться валидация программного обеспечения с точки зрения надежности, точности, воспроизводимости результатов. При внесении изменений в информационную систему необходимо проведение повторной валидации в случае, если проводимые изменения могут повлиять на качество получаемых результатов.

Валидация может быть разделена на несколько последовательных этапов.

Первый этап включает в себя оценку программного и аппаратного обеспечения. Выбор и приобретение нового программного обеспечения и необходимого для него компьютерного оборудования должен производиться на основе требований планируемой эксплуатации, подтвержденных тестовыми образцами. Обычно на первом шаге производят выбор программного обеспечения для использования необходимых приложений путем аналитической оценки доступных вариантов. Самые распространенные требования представлены ниже.

- Алгоритмы интеграции с аналитическим оборудованием для определения времени удерживания, спектров и других параметров.

- Алгоритмы калибровки.

- Оценка возможности использования функционала системы на основе технических параметров, например, фактора симметрии, теоретических тарелок, разрешения и т.д.

- Наличие необходимых статистических функций, например стандартного отклонения.

- Контроль аналитической системы.

- Управление пользователями, включающее администрирование пользовательских учетных записей и ограничение возможностей.

- Наличие электронной подписи.

- Совместимость с внешним программным обеспечением.

На втором шаге выбирается подходящее компьютерное оборудование, соответствующее всем требованиям к аппаратному обеспечению для выбранного программного обеспечения.

- Необходимые комплектующие.

- Операционная система.

- Интерфейсы.

Особое внимание должно быть уделено цифрово-аналоговым преобразователям, которые могут оказывать влияние на технические параметры оборудования, такие как разрешение, точность, линейность и частоту взятия пробы.

Для уже используемого программного обеспечения и компьютерных компонент должно проводиться ретроспективное изучение соответствия требованиями спецификаций.

На втором этапе производятся установка и оценка результатов установки. После того как программное обеспечение и компьютерное оборудование были выбраны и приобретены, вся система может быть установлена. Одновременно с установкой производится подключение к аналитическому оборудованию. Все операции должны выполняться обученным персоналом. После установки система должна быть оценена по ряду основных параметров.

- Проверка верности выбора операционной системы, включая сервисные обновления.

- Проверка возможностей программного обеспечения по контролю над аналитическим оборудованием.

- Проверка поступления информации с оборудования в программное обеспечение.

- Проверка корректности настройки прав пользователей.

Третий этап подразумевает проверку функциональных возможностей программного обеспечения. Соответствующие функции проверяются за счет проведения тестов функционирования ключевых возможностей, например, таких как калибровка и количественное определение, как с внутренним, так и с внешним стандартами, идентификация пиков и подсчет параметров системы.

Рекомендуется использовать набор образцов с известными результатами определения проверяемого параметра. Такие наборы образцов часто предоставляются производителем оборудования. Эти образцы вводятся в систему, и результат их обработки сравнивается с ожидаемыми значениями.

Если возможность использовать такие наборы образцов отсутствует, могут быть использованы типовые примеры. Результаты их обработки должны быть проверены с использованием стандартного вычислительного обеспечения или вручную.

Этот этап необходимо повторять каждый раз после установки новых программных модулей, новых версий программного обеспечения, новых системных обновлений, исправлений или значимых изменений в программном обеспечении, архитектуре компьютерной системы и т.д., например, после установки нового антивирусного программного обеспечения. Аналогично действовать необходимо и при смене аппаратной платформы.

Четвертый этап относится к валидации аналитических процедур, где необходимо определять соответствие технического обеспечения используемым алгоритмам. Должны быть проверены вычисления, производимые информационной системой в рамках валидации аналитической процедуры. Особое внимание должно уделяться группировкам данных и статистической обработке результатов. Во многих новых программных продуктах есть возможность назначения контрольных точек при

проведении вычислений. Корректность их прохождения должна проверяться обработкой контрольных примеров. Эти примеры должны быть защищены от случайных изменений, например, закрыты паролем.

Соблюдение международных стандартов обеспечения качества работы информационных систем в сфере оценки лекарственных средств медицинского применения позволит привести отечественную систему фармацевтических лабораторий на уровень выполнения ра-

бот, который необходим для международного признания результатов исследований. Валидация представляет собой непрерывный процесс, подготовка к которому должна начинаться с этапа создания информационной системы и который должен регулярно повторяться на всем протяжении ее эксплуатации. Соблюдение требований к информационным системам позволит повысить общий уровень ответственности при выполнении исследовательских работ в лабораториях.

ЛИТЕРАТУРА

1. OMCL guideline on Validation of computerised systems. Core document (PA/PH/OMCL (08) 69). Available from: https://www.edqm.eu/medias/fichiers/Validation_of_Computerised_Systems_Core_Document.pdf.
2. ISPE Glossary of Pharmaceutical and Biotechnology Terminology - Good Automated Manufacturing Practice (GAMP). International Society for Pharmaceutical Engineering. 25 September 2011. Retrieved 28 February 2012.
3. Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий. ГОСТ ИСО/МЭК 17025-2009.
4. Guidance for the management of computers and software in laboratories with reference to ISO/IEC 17025:2005 (Technical Report № 2/2006, October 2006, eurolab).
5. Меркулов ВА, Сакаева ИВ, Кошечкин КА и др. Опыт создания системы управления качеством в лабораториях на примере практики внедрения Лабораторной информационной системы. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2012; (4): 11–18.
6. Validation of computerised calculation Systems: example of validation of in-house software PA/PH/OMCL (08) 87 2R. Available from: https://www.edqm.eu/medias/fichiers/NEW_Annex_1_Validation_of_computerised_calculation.pdf.
7. Validation of databases (db), laboratory Information management systems (lims) and Electronic laboratory notebooks (eln). Available from: https://www.edqm.eu/medias/fichiers/NEW_Annex_2_Validation_of_Databases_DB_Laboratory_.pdf.
8. Validation of computers as part of test Equipment. Available from: https://www.edqm.eu/medias/fichiers/NEW_Annex_3_Validation_of_computers_as_part_of_tes.pdf.
9. Smith P (1 December 2008). 20th Anniversary Special Feature: Validation and qualification. *Pharmaceutical Technology Europe* 20 (2). Retrieved 28 February 2012.
10. DeSpautz J, Kovacs KS, Werling G (11 March 2008). GAMP Standards For Validation Of Automated Systems. *Pharmaceutical Processing*. Retrieved 28 February 2012.

ОБ АВТОРАХ:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8.
 Кошечкин Константин Александрович. Начальник управления информатизации, канд. биол. наук.
 Гладкая Елена Владимировна. Начальник управления обеспечения качества.
 Кондратьева Ярослава Юрьевна. Заместитель начальника управления обеспечения качества.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Кошечкин Константин Александрович; Koshechkin@expmed.ru

Статья поступила 30.04.2015 г.

REFERENCES

1. OMCL guideline on Validation of computerised systems. Core document (PA/PH/OMCL (08) 69). Available from: https://www.edqm.eu/medias/fichiers/Validation_of_Computerised_Systems_Core_Document.pdf.
2. ISPE Glossary of Pharmaceutical and Biotechnology Terminology - Good Automated Manufacturing Practice (GAMP). International Society for Pharmaceutical Engineering. 25 September 2011. Retrieved 28 February 2012.
3. General requirements for the competence of testing and calibration laboratories. State Standard ISO/MEK 17025-2009 (in Russian).
4. Guidance for the management of computers and software in laboratories with reference to ISO/IEC 17025:2005 (Technical Report № 2/2006, October 2006, eurolab).
5. Merkulov VA, Sakaeva IV, Koshechkin KA, et al. The experience in establishing Quality Management System in laboratories as exemplified by introducing Laboratory Information System. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* 2012; (4): 11–18 (in Russian).
6. Validation of computerised calculation Systems: example of validation of in-house software PA/PH/OMCL (08) 87 2R. Available from: https://www.edqm.eu/medias/fichiers/NEW_Annex_1_Validation_of_computerised_calculation.pdf.
7. Validation of databases (db), laboratory Information management systems (lims) and Electronic laboratory notebooks (eln). Available from: https://www.edqm.eu/medias/fichiers/NEW_Annex_2_Validation_of_Databases_DB_Laboratory_.pdf.
8. Validation of computers as part of test Equipment. Available from: https://www.edqm.eu/medias/fichiers/NEW_Annex_3_Validation_of_computers_as_part_of_tes.pdf.
9. Smith P (1 December 2008). 20th Anniversary Special Feature: Validation and qualification. *Pharmaceutical Technology Europe* 20 (2). Retrieved 28 February 2012.
10. DeSpautz J, Kovacs KS, Werling G (11 March 2008). GAMP Standards For Validation Of Automated Systems. *Pharmaceutical Processing*. Retrieved 28 February 2012.

AUTHORS:

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 8 Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russian Federation.
 Koshechkin KA. Head of Office of informatization. Candidate of Biological Sciences.
 Gladkaya EV. Head of Office of quality assurance.
 Kondratieva YaYu. Deputy head of Office of quality assurance.

Принята к печати 15.05.2015 г.