

Медушевський С.В.

Черкаський національний університет імені Богдана Хмельницького

ПРАКТИЧНИЙ ПРИКЛАД ПІДХОДУ ДО ВАЛІДАЦІЇ АВТОМАТИЗОВАНИХ ЛАБОРАТОРНИХ ІНФОРМАЦІЙНИХ СИСТЕМ

У статті проведено критичний аналіз існуючих науково-практичних публікацій із розроблення і впровадження автоматизованих лабораторних інформаційних систем (LIMS). Розглянуто фізичний макет і архітектуру потоку даних LIMS, проаналізовано функціональні можливості системи. Визначено фази валідації і відповідна їм проектна діяльність. Наведено приклади змісту протоколів тестування стадії кваліфікації інсталяції та стадії функціонування. Визначено особливість протоколу стадії експлуатації. Зроблено висновок, що запропонований уніфікований підхід можна застосувати до валідації LIMS, яка буде відповідати очікуванням регулюючих органів.

Ключові слова: валідація, інформаційна система, проект, тестування, якість, GMP, LIMS.

Постановка проблеми. Для розроблення і реалізації обґрунтованих конструкторсько-технологічних рішень щодо забезпечення якості продукції на всіх етапах її життєвого циклу (далі – ЖЦ) необхідно мати щоденну актуальну інформацію з усіх технологічних параметрів [1]. Повинна бути забезпечена можливість оперативного аналізу всієї зібраної інформації. Таке завдання може бути вирішене тільки за наявності на підприємстві інтегрованої автоматизованої системи збирання та аналізу інформації про якість процесів і продукції на всіх етапах її ЖЦ. Оскільки система управління якістю (далі – СУЯ) тісно пов'язана з усією управлінською інфраструктурою підприємства, то для інформаційного забезпечення слід використовувати автоматизовані інформаційні системи. СУЯ повинна базуватися на інформаційній системі, що підтримує автоматизоване оброблення даних, документування процесів забезпечення якості на всіх стадіях ЖЦ виробу і автоматизованого управління цими процесами, даними і документацією. У цьому сенсі СУЯ стає невід'ємною частиною інтегрованої автоматизованої інформаційної системи (ІАСУ) [2].

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Для більшості виробничих компаній актуальні проблеми забезпечення випуску продукції стабільної якості й зниження відсотка браку і забезпечення відповідності виробництва міжнародним нормам належної виробничої практики Good Manufacturing Practice (далі – GMP) [3].

Для автоматизації лабораторної практики розробляються лабораторні інформаційні системи

LIMS (англ. Laboratory information management systems). Ці системи охоплюють весь спектр потреб лабораторно-дослідних комплексів і забезпечують інтеграцію даних і процесів лабораторії в загальне інформаційне середовище підприємства [4].

Науковцями [5; 6] представлено результати розроблення і впровадження лабораторної інформаційної системи контролю якості. Автор роботи [7] розкриває можливості інформаційних технологій, які спрямовані не тільки на рішення лабораторних й організаційно-методичних завдань діяльності сучасних лабораторій фармацевтичних виробництв, але і представляє розроблену інформаційну систему адміністратора, яка забезпечує управління окремими виробничими блоками. У роботах [8; 9; 10] авторами практично доведено, що інтеграція LIMS і інших зовнішніх інформаційних систем забезпечує значні переваги в бізнесі для будь-яких сучасних фармацевтичних виробництв.

Постановка завдання. Мета статті полягає у формуванні уніфікованого підходу до валідації автоматизованих лабораторних інформаційних систем, для забезпечення виконання вимог регуляторних органів.

Виклад основного матеріалу дослідження. Системи управління лабораторною інформацією (LIMS) широко використовуються в лабораторіях фармацевтичних і суміжних галузей. LIMS зазвичай ґрунтується на технології клієнт-сервер, що підтримується реляційною системою управління базами даних (RDBMS) (Рис. 1). Вони можуть

використовуватися для управління і оброблення великої кількості електронних аналітичних даних у межах лабораторії або всієї компанії в цілому.

Упровадження LIMS у лабораторію заохочується керівниками лабораторій забезпечення якості (QA)/контролю якості (QC). Система забезпечує автоматизований, ефективний і нормативно-сумісний засіб оброблення електронних даних, отриманих у лабораторії. Потік даних у систему LIMS показаний на рис. 2.

Експериментальним шляхом доведено, що впровадження LIMS сприяє зменшенню ймовірності помилок через проблеми, що виникають у персоналу, що виконує повторювані заплановані завдання. У зв'язку із зростанням потреби в забезпеченні цілісності даних, забезпечення безпеки даних і перевірки LIMS на відповідність чинним

положенням і керівним принципами, LIMS стає предметом інтересу для багатьох фармацевтичних регуляторних органів.

Сучасний пакет LIMS може бути налаштований для задоволення потреб більшості лабораторних аналізів і обробки даних. Ця конфігурація складається з програмних модулів, призначених для забезпечення стандартних функцій (наприклад, вхід у систему, управління тестуванням, розподіл роботи, введення результатів, оброблення даних і звітність).

Успіх повної інтеграції LIMS у лабораторії частково залежить від надійності інтерфейсів між основним елементом LIMS і широким спектром аналітичних інструментів і системних інтерфейсів (наприклад, прості інструменти, зокрема пристрої, які створюють єдину точку даних, складні

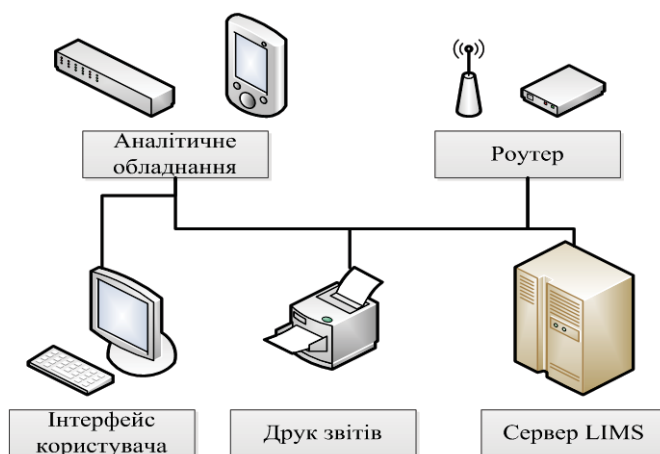


Рис. 1. Фізичний макет LIMS

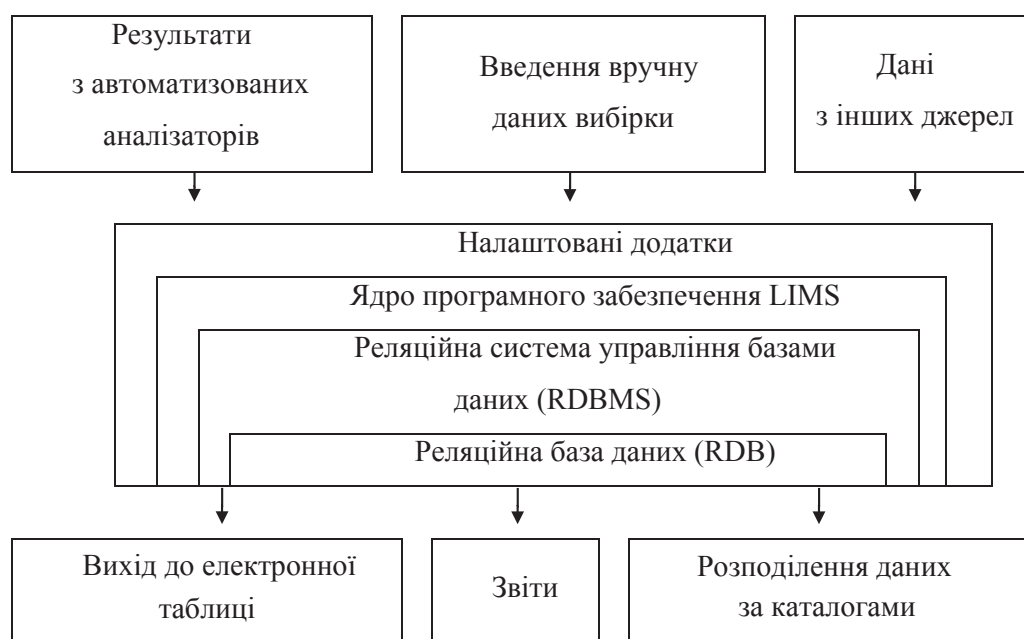


Рис. 2. База даних і потік даних LIMS

інструменти, що виробляють спектри або файли результатів, комп'ютерні системи, зокрема системи даних хроматографії і системи планування виробничих ресурсів MRP-II).

Валідація реалізації процесів і управління інформацією в лабораторії повинна управлятися згуртовано цілим, щоб гарантувати, що всі частини LIMS розроблені і підтверджені відповідними стандартами.

Типова LIMS має такі функціональні можливості, пов'язані з управлінням життєвим циклом проміжного/готового продукту:

- реєстрація зразків і відстеження надходження;
- призначення тестів для зразків;
- формування таблиць і графіків аналітиків;
- введення даних у режимі реального часу;
- взаємодія з аналітичним обладнанням;
- виконання визначених користувачем складних розрахунків;
- моніторинг результатів зі специфікації (OOS) з використанням запрограмованих користувачем граничних значень;
- огляд і звітність аналітичних результатів;
- порівняння результатів аналізу зі специфікацією;
- підтримання статусу зразка;
- аудиторський слід подій, пов'язаних із результатами.

Більшість сучасних LIMS – це налаштовані додатки, створені на основі стандартних модулів. На ранніх етапах валідації важливо визначити, що всі прикладні модулі були розроблені відповідно до нормативних стандартів якості. Якщо модулі не входять до стандартного продукту постачальника, необхідно підтвердити, що вони були розроблені з використанням стандартів якості постачальника. Якщо аналіз коду або аналіз проекту не були виконані, клієнту необхідно буде винести рішення щодо потенційного ризику (з урахуванням результатів оцінки GxP) і, за необхідності, задокументувати огляд коду.

Ускладнюючим фактором при валідації LIMS є широке розмаїття масштабів реалізації системи. LIMS може варіюватися від програми на базі персонального комп'ютера (ПК) в одній лабораторії до системи на основі клієнт-сервер, що працює на декількох серверах у корпоративній мережі із загальним доступом до серверів і декількома інтерфейсами для інших бізнес-систем.

Життєвий цикл валідації зазвичай ділиться на 11 основних етапів кваліфікації (табл. 1), вони виконуються під контролем валідаційного

майстер-плану [11]. Необхідно чітко продемонструвати, що функція забезпечення якості (QA) фармацевтичного виробника підтверджує підхід до валідації для впровадженої LIMS, як описано в плані валідації.

LIMS вважається формою автоматизованої системи, і тому визнається, що розроблення і впровадження LIMS має проводитися відповідно до певного життєвого циклу [12].

У таблиці 1 показаний взаємозв'язок між проектною діяльністю і процесом атестації, яка буде знаходитися під контролем плану валідації.

Через критичний характер даних, що зберігаються в базі LIMS, необхідно забезпечити цілісність. Сучасні технології дозволяють створювати дзеркала дисків для забезпечення того, щоб будь-які додавання і зміни бази даних (і отже, зміни в електронних записах) копіювалися в додаткові і, можливо, віддалені сховища.

Типові критичні елементи даних GxP містять: номер серії; номер предмета; термін придатності; ідентифікацію тестера; специфікацію матеріалу; номер зразка; приклад дати; час вибірки; стан зразка; методологію тестування; дні повторного тестування; результати тесту.

Специфікація вимог користувача (URS) – мета, яка полягає в зіставленні вимог клієнтів про те, як LIMS повинна працювати як в лабораторії, так і в корпоративному та виробничому середовищі.

Проектна документація складається з специфікації функціонального проектування (DS), щоб забезпечити огляд пропонованої LIMS із більш докладними специфікаціями для апаратного забезпечення, програмного забезпечення і конфігурації.

Увесь сенс застосування підходу життєвого циклу, як визначено в GAMP, полягає в забезпеченні структурованого підходу до розроблення і перевірки інтерфейсів LIMS і пов'язаних аналітичних пристроїв. Мета всіх заходів до впровадження LIMS полягає в тому, щоб точно оцінити й перевірити те, що система буде відповідати вимогам клієнтів, а також очікуванням регуляторних органів. У результаті цього процесу ретельне тестування може бути сфокусовано там, де це необхідно, тим самим зменшуючи загальний обсяг необхідного тестування.

Стратегія тестування. Тестування LIMS – це інтенсивна діяльність, яка виконується до випуску LIMS у виробниче середовище. Стратегія тестування показує те, які випробування необхідні для пом'якшення потенційного ризику збою LIMS, що впливає на пацієнта і/або бізнес, і для забезпечення

високого ступеня впевненості в тому, що LIMS буде постійно працювати відповідно до проекту.

Тестування зазвичай охоплює два основні аспекти:

– функціональність модуля і стрес-тестування, щоб продемонструвати те, що необхідна конфігурація LIMS була успішно реалізована для задоволення очікуваних результатів проектування;

Таблиця 1

Фази валідації і проектна діяльність

№	Фаза валідації	Проектна діяльність
1	Визначення вимог	Бізнес-вимоги і розроблення бізнес-кейсів
		Розроблення вимог користувачів (початкова)
		Планування проекту (планування якості постачальника)
		Оцінка GxP
2	Планування валідації	Визначення меж об'єкта валідації
		Розроблення специфікації вимог користувача (версія 1)
		Оцінка постачальників і вибір системи/інтегратора
		Оцінка електронних записів і електронного підпису
3	Розроблення й налаштування пакета LIMS	Розроблення функціональної специфікації
		Детальне проектування (специфікація проекту)
		Налаштування пакета LIMS
		Огляд конфігурації
4	Дизайн і код/ Індивідуальне програмне забезпечення	Огляд дизайну
		Розроблення функціональної специфікації
		Технічні характеристики програми
		Розроблення індивідуального програмного забезпечення
5	Передкваліфікаційна діяльність	Огляд вихідного коду
		Тестування користувачем
		Установлення апаратних засобів для виробничої системи (сервери, клієнтські ПК, периферійне обладнання)
		Установлення програмного забезпечення (операційної системи, стандартних програмних модулів й індивідуального програмного забезпечення)
6	Кваліфікація інсталяції	Впровадження інфраструктури (наприклад, мереж і зв'язку)
		Розроблення наборів тестових сценаріїв
		Перевірка правильності встановлення обладнання
		Перевірка установки програмного забезпечення
		Перевірка правильної установки мережевої інфраструктури
		Перевірка імпорту тестових даних
7	Кваліфікація функціонування	Перевірити наявність документації постачальника підтримки
		Перевірка середовища обладнання підходить із точки зору температури, вологості і електричних/магнітних перешкод
		Функціональне тестування
		Безпека
8	Випуск для експлуатації	Створення резервних копій та відновлення
		Перевірка безперервності роботи
		Перевірка перенесення статичних даних
9	Кваліфікація експлуатації	Перевірка системи підтримки (наприклад, довідкова служачи, управління інцидентами)
		Підтвердження для використання LIMS у виробничому середовищі
		Поточна перевірка функціональності
10	Звітність	Перевірка відповідності та ідентичності даних
		Моніторинг продуктивності
11	Використання	Звіт про валідацію
		Технічне обслуговування
		Моніторинг продуктивності
		Контроль змін
		Періодичний огляд

– інтеграційне тестування для перевірки успішності інтеграції/взаємодії LIMS з іншими системами.

У процесі тестування оформлюються відповідні документи (протоколи). Протокол кваліфікації інсталяції (IQ) охоплює все поєднане апаратне і програмне забезпечення в межах LIMS, а також середовище, в якому встановлені обладнання LIMS й інтерфейси, які, можливо, необхідно

контролювати з точки зору температури/вологості, електричних перешкод і т.д. Типовий вміст протоколу IQ показано в таблиці 2.

Тестування функціонування (OQ) є засобом для надання документальних доказів працездатності заявленої функціональності LIMS для незалежних частин LIMS до повної інтеграції. Рекомендується, щоб структура протоколу OQ відповідала структурі функціональної специ-

Таблиця 2

Приклад вмісту протоколу IQ

Об'єкт	Апаратні засоби	Програмне забезпечення
Версії програмного забезпечення для операційних систем, службового програмного забезпечення, прикладного програмного забезпечення	-	✓
Ліцензії на основне програмне забезпечення і багаторівневі програмні продукти	-	✓
Збирання операційної системи сервера	✓	-
Деталі апаратної платформи з унікальною ідентифікацією	✓	-
Маркування обладнання апаратної платформи	✓	-
Діагностика інтерфейсів аналітичного обладнання	✓	-
Мережева сумісність периферійних пристроїв	✓	✓
Тести Power-Up/Power-Down	✓	✓
Установлення служб (наприклад, блоки живлення)	✓	-
Установлення внутрішньої проводки і маркування кабелів для обслуговування	✓	-
Тестування середовища в приміщенні (температура, вологість, радіочастота, інтерференція, електромагнітні перешкоди)	✓	-
Мережеві підключення до LAN/WAN	✓	✓
Тестування доступу і безпеки	✓	✓

Таблиця 3

Приклад протоколу OQ

Об'єкт	Ядро LIMS	Індивідуальний код
Спеціальні функції конфігурації	✓	✓
Тестування розробленого на замовлення/конфігурованого ПЗ	✓	✓
Діагностика сигналів з інтерфейсу пов'язаного аналітичного обладнання	✓	✓
Спеціальні обчислення й алгоритми	✓	✓
Перевірка керівництва з експлуатації	✓	✓
Перевірка даних зразка і параметрів системи, тобто перевірка на відповідність вихідних записів для забезпечення точності даних	✓	✓
Створення резервних копій та відновлення даних	✓	✓
Навчання користувачів	✓	✓
Звичайні процедури обслуговування/калібрування	✓	✓
Надання угод про рівень обслуговування (SLA)	✓	✓
Перевірка міграції й даних	✓	✓
Перевірка цілісності даних (наприклад, перевірка діапазону, входів)	✓	✓
Тести драйверів зв'язку	✓	-
Структура бази даних	✓	-
Архівування та отримання документів і записів	✓	-
Призначені для користувача результати введення і відображення	✓	-
Генерація аналітичного звіту	✓	-
Перевірка аудиторського сліду	✓	-
Демонстрація функцій, що підтримують використання електронних записів і підписів	✓	-

фікації, щоб забезпечити принцип простежуваності. Типовий вміст протоколу OQ показано в таблиці 3.

На стадії кваліфікації експлуатації (PQ) документується, що інтегрована система й інтерфейси LIMS ефективно й відтворено використовують живі дані і взаємодіють із користувачем у виробничому середовищі.

Відповідно до нормативних вимог вважається, що при впровадженні LIMS, ручна система повинна працювати паралельно протягом певного періоду часу. Очікується, що цей період буде досить тривалим, щоб підтвердити те, що LIMS підходить для використання в автоматичному режимі.

Після завершення стадії PQ буде підготовлено звіт, у якому підсумовується безперервна робота LIMS на початковому періоді після запуску у виробничому середовищі. Очікується те, що протягом періоду PQ LIMS стабілізується з точки зору запитів користувачів, продуктивності системи і змін, реалізованих унаслідок процесу валідації.

Висновки. У результаті виконання критичного аналізу специфіки автоматизованої лабораторної інформаційної системи, розробленої та впровадженої на реальному фармацевтичному виробництві, сформовано єдиний уніфікований підхід до валідації LIMS із метою забезпечення виконання вимог регуляторних органів та забезпечення якості випущеної продукції.

Список літератури:

1. Соболев А.С., Вайтекунене Е.Л. Актуальность создания интегрированных систем управления на предприятии. Актуальные проблемы авиации и космонавтики. 2010. № 6. С. 441-442.
2. Сопов Р.А., Вайтекунене Е.Л. САПР (Системы автоматизации управления). Актуальные проблемы авиации и космонавтики. Информационные технологии. 2010. № 6. С. 442-443.
3. Буценин М.А., Козлов А.И., Матасов А.В. Способ автоматизации процесса контроля качества продукции химико-фармацевтических предприятий на примере производства твёрдых лекарственных форм. Успехи в химии и химической технологии. 2010. № 1 (106). С. 11-14.
4. Фролов А.П. Характеристики АСУ, влияющие на степень автоматизации. Вестник МГУП. 2011. № 1. С. 206-212.
5. Бутылин Е.В., Михайлова П.Г. Разработка лабораторной информационной системы контроля качества нефтепродуктов. Успехи в химии и химической технологии. 2011. № 1 (117). С. 61-66.
6. Андрюков Б.Г., Андрюков И.Б., Гельман Е.А., Ларичев В.Г., Логинова Т.В., Федосеева И.Н. Опыт создания и внедрения лабораторной информационной системы в практику клинико-диагностической лаборатории многопрофильного ведомственного лечебного учреждения. Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2015. № 5. С. 62-68.
7. Золотарев П.Н. Информационные менеджмент-системы в лабораторной медицине. Информационный менеджмент. 2016. № 5. С. 47-54.
8. Софиев А. Э., Рылов М. А. Интеграция pi System и LabVIEW. Известия МГТУ. 2013. № 1(15). С. 155-160.
9. Хакимова А.К. Современные системы управления промышленным предприятием. Символ науки. 2016. № 5-1. С. 234-237.
10. Егорова О.С. Управление внедрением корпоративных информационных систем в организациях. Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии. 2010. № 4. С. 22-23.
11. Медушевський С. В., Єфіменко Н. А. Ключові елементи методики планування валідації, для забезпечення та контролю якості проекту розробки та впровадження автоматизованої інформаційної системи. Nauka i Studia. Технічні науки. 2017. № 19. С. 6-12.
12. Медушевський С. В., Єфіменко Н. А. Аналіз фаз життєвого циклу автоматизованої інформаційної системи в межах виконання валідаційних робіт. Вісник Черкаського державного технологічного університету. Технічні науки. 2016. № 3. С. 50-56.

ПРАКТИЧЕСКИЙ ПРИМЕР ПОДХОДА К ВАЛИДАЦИИ АВТОМАТИЗИРОВАННЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ ИНФОРМАЦИОННЫХ СИСТЕМ

В статье проведен критический анализ существующих научно-практических публикаций по теме разработки и внедрения автоматизированных лабораторных информационных систем (LIMS). Рассмотрено физический макет и архитектуру потока данных LIMS, проанализированы функциональные возможности системы. Определены фазы валидации и соответствующая им проектная деятельность. Приведены примеры содержания протоколов тестирования стадии квалификации установки и стадии функционирования. Определено особенность протокола стадии эксплуатации. Сделан вывод, что предложенный унифицированный подход можно применить к валидации LIMS, которая будет соответствовать ожиданиям регулирующих органов.

Ключевые слова: валидация, информационная система, проект, тестирование, качество, GMP, LIMS.

PRACTICAL EXAMPLE OF THE APPROACH TO THE VALIDATION OF AUTOMATED LABORATORY INFORMATION SYSTEMS

The article analyzes the existing scientific and practical publications on the development and implementation of automated laboratory information systems (LIMS). The physical layout and architecture of the LIMS data flow are considered, and the functional capabilities of the system are analyzed. The phases of validation and the corresponding project activity are determined. The resulted examples of the contents of test protocols of the stage of qualification of the installation and the stage of functioning. The peculiarity of the operation stage protocol is determined. It is concluded that the proposed unified approach can be applied to LIMS validation, which will correspond to the expectations of regulatory bodies.

Key words: validation, information system, project, testing, quality, GMP, LIMS.