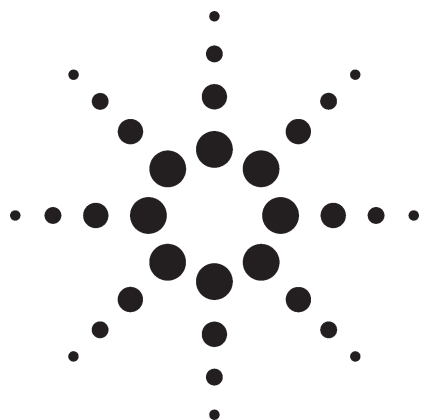




在符合 FDA21CFR 第 11 部分规范的实验室中计划和实施 ChemStation 和网络化数据系统时需要考虑的事情

Application

介绍

当分析实验室使用数据系统来满足 FDA 对于电子签名和电子记录的要求时，他们发现他们的供货商准备了不同的产品、产品组合或完整的系统配置。数据系统的选择应不仅仅局限于满足规范的要求，而且还要考虑使用性、可管理性、可靠性和操作成本。

网络化的色谱数据系统会对企业产生影响，不仅仅对实验室的管理，而且对 IT、质量保证和进行决策的高级管理层也会产生影响。

这篇文章讨论了在符合 21CFR 第 11 部分要求的环境中数据系统所要考虑的一般问题，同时也讨论了影响安捷伦网络数据系统配置的一些特殊问题。

这篇文章不是要提供详尽的分析，而是讨论以下 4 个方面的内容：

- 数据的安全性
- 数据的完整性和可追踪性
- 文件的管理
- 分析结果的管理



Agilent Technologies

数据的安全性

商业媒体不断讲述有关计算机安全的威胁和如何阻止未经授权系统登录的故事。计算机安全专家已经开发了许多工具，它们可以创建能够持续不断地提供安全性和安全管理的操作系统。

21CFR第11部分和分析仪器对于软件的安全有一些特殊的考虑。Microsoft® Windows® NT® 是基于每个用户使用一台计算机的概念而开发的。当另一个用户想使用同一台PC，他或者以相同的身份继续操作，或第一个用户关闭所有的应用程序并注销以便下一个用户重新登录。

21CFR第11部分不允许用户使用他人身份进行操作，但实验室空间和费用的限制使得大家渴望可以通过同一台PC对几台仪器进行操作，见图1。

为了保证实验结果有效，自动序列分析要求操作不能间断。几位实验员也许要结合正在进行的序列分析来向一个序列过程中加入样品。

这些要求将禁止使用NT所带的标准安全功能。这意味着用于分析的程序必须有内置的安全功能。要在

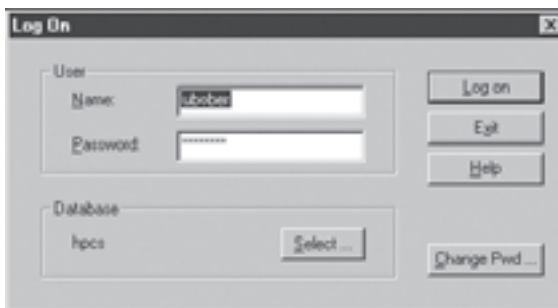


表1
安捷伦有符合21CFR第11部分所要求的密码保护登录

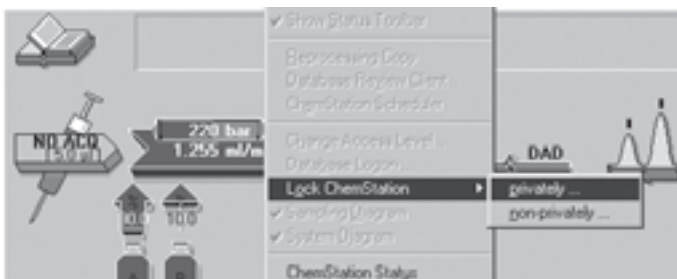


表2
安捷伦 ChemStation 附加的安全模块包括了类似于 Windows 的私锁，只允许管理员和加锁的人来解锁。而非私锁允许每一个授权用户来解锁应用程序。非私锁对于一星期工作7天、1天工作24小时的工作环境来说是非常重要的。它允许在换班的时候进行用户的授权变更，而不会打断分析仪器的的工作。

分析程序内部进行安全管理的另一个原因是要对登录的级别进行控制。换句话说，每位用户只能使用某些特定的功能。21CFR第11部分要求要对用户进行培训，培训内容只能是他们被允许使用的功能。例如，一个用户也许有权恢复和打印结果，但不能对他进行有关修改数据查询或产生报告模板的培训。

安全机制必须能够在应用程序内部控制明确的功能，来实现对系统登录的控制。

安捷伦的网络数据系统，ChemStation Plus 包括法规所要求的安全功能，例如基于任务的超时操作和锁定，请见表2。

可以在一台 PC 机的单机系统配置 ChemStation Plus，或在一个带有用于鉴别用户的 Oracle 数据库的客户-服务器系统中进行配置。两种方法都可以通过对 Windows NT 和 Windows 2000 进行正确的系统安全设置来提供足够的安全性。

对于最多8台仪器和5个用户的实验室，推荐使用多个单机系统。应根据仪器和用户的数量以及系统的管理级别来在多个单机系统和客户-服务器系统之间进行选择。

选择多个单机系统增加了需要进行管理的系统数量，因为在每一个 ChemStation 上都要重复进行用户配置。如果有新的雇员，就要给他们帐号，如果有人离开，就要禁用这些帐号。如果他们接受了额外的培训，准备获得更高的系统级别，那就要修改他们的帐号。这些帐号的设立和修改必须在每一个 ChemStation 上进行。

这也将会增加帐号设置错误的可能性，例如在特定的 ChemStation 上给了某个用户不该有的权限，或者阻断了一个重要功能的进入，这些错误直到管理员纠正了帐号配置文件才可以解决。

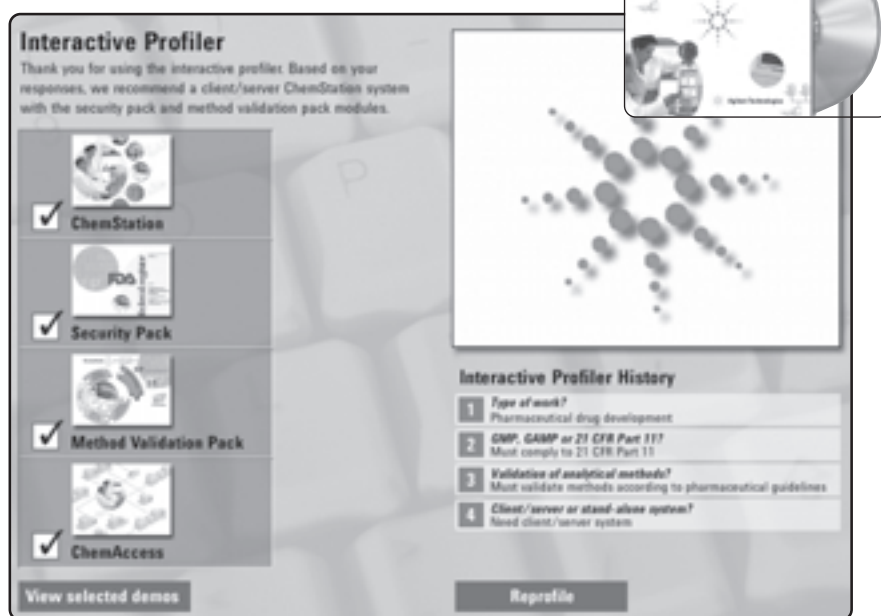


图3
安捷伦新的多媒体 CD-ROM 包括了一个配置文件管理器。根据 5 个问题的简单回答，配置文件管理器能帮助用户选择合适的数据系统组件，并决定是单机系统还是客户-服务器系统能最好的满足要求。

但是很低的购买成本和数据库的易上手性-例如，Microsoft Access-可以影响作出的决定。如果仪器和用户数量符合系统的规定，那就使用单机系统就比较有利。

对于一个客户/服务器系统，只有一个用户管理点。在一个操作中，只需要对一个用户配置文件进行修改。只存在一个能记录帐号管理活动的系统日志，这样可以直接审计用户帐号管理。也可以使用系统日志来关联培训记录，并在用户的系统登录中进行改变。

用户配置和用户管理是数据系统配置影响实验室日常工作的一个例子。在单机系统和客户-服务器系统的安全性之间作出选择，不仅仅是有关 21CFR 第 11 部分的问题，也不仅仅是成本或 Oracle 数据库管理问题，而且是与安全管理和记录保留的质量、资源和成本有关的问题。

安捷伦提供了一个交互工具，能帮助实验室决定是单机系统还是客户-服务器系统能最好的满足要求（见图 3）。

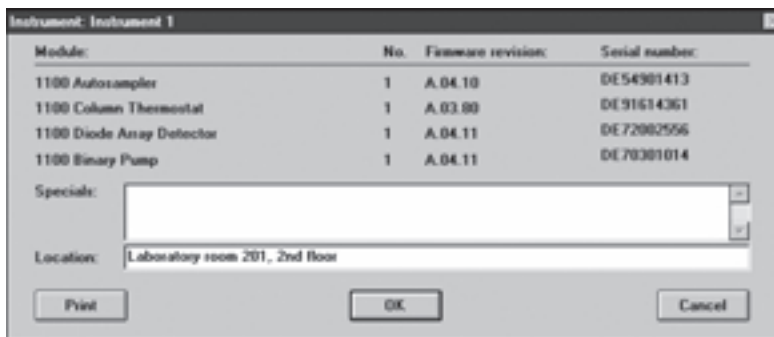
数据的追溯性

可追溯性需要清晰的应用程序和系统的审计追踪，应用程序例如个人数据处理，系统例如登录、登录错误和改变用户许可等。当追踪特定结果或系统本身的完整性时，可以看出这两种审计不是相互独立的。

每一台仪器都必须被认证，它的操作也要被认证。这意味着仪器本身记录了所有它所执行的自动操作（见图4）。为确保数据的完整性，报告每一步操作状态是非常重要的。由安捷伦出版的编号为 5988-2907-EN 的文章，“色谱数据系统的仪器控制级别和符合要求的含义”，详细讨论了这方面的内容。

对于每一种需要分析的原辅料，最后都会得到很多结果，必须将这些结果结合在一起才能得到质量的整体情况和完整的分析数据。这些结果通常是由多个用户在台仪器上，对多个批号的原辅料进行较长一段时间分析产生的。

在数据库中用来描述完整性和可追溯性的元素叫做参照完整性。



Module:	No.	Firmware revision:	Serial number:
1100 Autosampler	1	A.04.10	DE54901413
1100 Column Thermostat	1	A.03.00	DE91614361
1100 Diode Array Detector	1	A.04.11	DE72902556
1100 Binary Pump	1	A.04.11	DE70301014

Specials:

Location:

图4

安捷伦为最新生产的仪器提供级别4的仪器控制-目前来说是最高级别，例如LC1100系列或GC6890系列。关键功能包括双向通讯和握手协议、完善的错误报告和处理、先进的控制和维护，例如EMF，诊断以及其它功能。这个级别的另一个很重要的方面是追踪仪器序列号和固件的版本号。这些信息不仅对于仪器调查非常重要，而且对于完成21CFR第11部分所要求的设备检查也非常重要。

关系型数据库在数据库内部不同的地方和结构中储存了一个数据记录的不同元素。参照完整性能确保一条完整记录的每一个元素都得到维护，并确保不同元素之间的关系是正确的。

数据完整性

根据GLP/GMP和21CFR第11部分的规定，如果以SOP作为基础，不同的标准和控制都需要一个良好质量结果。作为SOP要求的一个例子，大部分政府法规都需要特定的校正过程。现代化的校正是动态的和自动的，特别是分类(bracketing)标准已被广泛使用了。

符合实验室要求的数据系统必须接受这些标准和相关的修改措施，并将其作为基本功能的一部分。其它的要求也许包括系统的适用性标准、校正标准、样品控制和检查标准。

由于实验过程的修改，每一种结果也许会有多种版本。对于每一种版本，操作者使用特定的参数和操作来得到特定的结果。所有的中间结果，例如积分值和相关的元数据(采用的积分参数)，都必须维护，同时还要储存每一种版本的结果。为确保数据完整性，原始数据、元数据和结果需要紧密地联系在一起。

为了判断一个给定结果的完整性，必须要知道当前版本的结果和随后版本的结果。每一个版本的所有相关元素都必须仔细维护。应将记录版本功能作为应用软件功能的一部分。由于以下原因，使用独立的外部应用程序不能够记录带所有相关元素的版本：

- 外部应用程序不能及时将过程中发生的变化记录到文件中，特别是在自动序列分析的再处理过程。
- 与外部应用程序对比，分析应用程序也许要使用仅能被特定工具捕获的短暂存在的中间结果（例如每一个积分参数）。
- 法规也许要求记录备注，并在仪器应用的环境中对采取的特定行动使用电子签名。

由于这些限制措施，使得要想保证数据的完整性和可追溯性，就必须使用特定的仪器和工具。

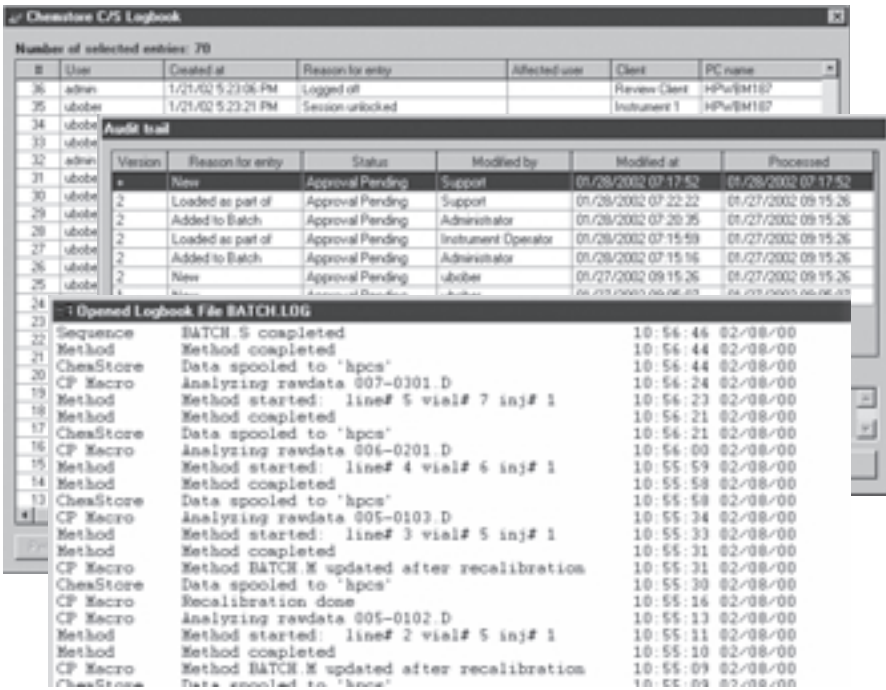


图5 安捷伦ChemStation内置的安全模块使用三种不同级别的审计追踪来确保数据的可追溯性。第一种级别可以在运行中获取相关数据以及方法日志。第二种级别涉及到数据分析变更和结果版本的控制，它们在运行过程中被储存在单独的审计追踪中。第三种级别涉及到所有与应用程序有关的事件。这些事件包括登录错误、数据归档和用户管理。所有变更都被储存在数据库日志中。审计追踪是系统生成的、且不受用户干预、并带当地时间标记和用户ID，或者带有结合实际变更设置的命令标记。

数据完整性和可追溯性：是单机系统还是客户-服务器型系统？

单机系统与客户-服务器型系统的不同之处在于服务器可以提供单独数据库，可以通过实验室网络的任何一个客户端，通过递交查询从这个数据库得到想要的结果、版本历史或可追溯的审计追踪。单机系统意味着信息分散在不同的PC机上，每台机器可以在线维护的数据量是很少的。

在单机配置中，建立一种原材料的历史也许需要从几台PC机上恢复和打印信息。如果需要一两个月前的数据，也许还得从每台PC机的不止一个已归档的数据库中恢复数据。然后不得不将这些信息汇总在一起才能得到完整的历史。

在 ChemStation Plus 的客户 - 服务器系统中的中央数据库是一个 Oracle 关系型数据库。通过专门设计, 它可以很灵活地满足每一次安装时的在线储存需要。一个典型的配置可以储存 6 个月的数据 — 而且可以根据用户的需要很容易进行扩展 — 包括相关的原始数据结果、元数据、审计追踪和日志, 请见图 5。

进行系统和结果的审计将会很容易, 同时会很方便地调查超标结果。为了对长期结果进行比较, 数据可以很容易地从归档它们的媒介中恢复, 并被加入到一个存在的数据集中, 因此可以维护可追溯性和将审计追踪文件化。

完整性: 完整数据的额外好处

系统应用程序与分析仪器的紧密结合能够自动将以前不能获取的数据文件化。一个集成数据管理的例子是自动将色谱柱信息的文件化, 见图 6。

当一个用户使用仪器来进行与前一天不同的分析实验时, 他们也许会

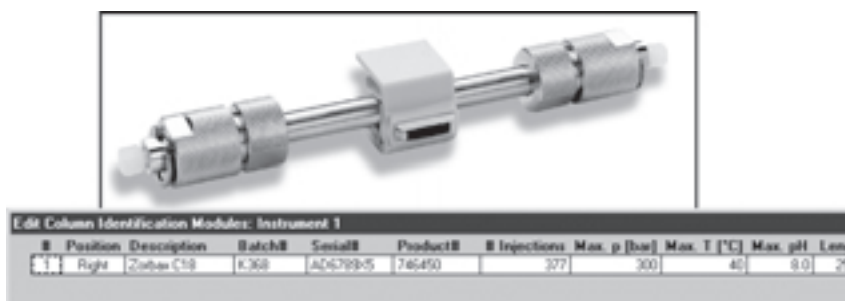


图 6
安捷伦色谱柱鉴定模块能最大限度地实现数据的可追溯性, 一个微处理器芯片包含了电子 ID 号码和所有重要参数, 包括自动记录进针数量。这些参数能通过 ChemStation 来获得。

忘记在开始新的分析实验前更换色谱柱。如果发生这种情况, 很可能会得到不同的结果。如果系统没有能力识别和记录柱子, 用户也许会觉得使用了错误的柱子, 但如果在进行数据检查的时候, 系统已经被重新配置了, 那将没有办法确认是否使用了错误的柱子。

如果数据系统能够自动记录所有使用的色谱柱的信息, 只需要鼠标轻轻一点就可以进行确认, 那就可以大大减少错误调查时间。

与之类似, 经过一星期 7 天 1 天 24 小时的使用磨损, 自动追踪色谱柱的

进针数量能帮助理解和预测由于柱子老化而导致的性能下降。

通过与一个应用程序相结合, 所有的分析结果和它们的所有版本、相关的元数据、结果的审计追踪、系统的审计追踪、仪器的鉴别和操作记录、所有与结果和那个时间段相关的系统活动信息都可以很容易地恢复。在大多数情况下, 可以获得所有与结果有关的系统配置错误或由于结果超标而关联的仪器性能问题的信息, 通过向后扫描, 也许可以很确切地判定起点、问题的范围, 并清楚地明白有哪些数据存在问题。

长期数据管理：通则

应重点考虑从现在实验室使用的PC机中恢复和归档数据文件。从日常操作和调整中准确可靠地归档结果数据是非常关键的。

更复杂的操作需要复杂昂贵的网络基础设施。有许多系统已经将数据归档应用程序进行了分类，数据归档应用程序可以将文件归档到中心数据库中，并为归档过程提供审计追踪。

很不幸，大家很少注意参照完整性的问题。先前的章节说明了不仅要维护完整记录的每一个元素，而且要清楚地理解所有现存元素的含义，同时还说明了这些已确认元素之间的关系。

外部应用软件也许能够捕获带有原始数据的方法文件，但却没有能力知道一种方法有效期内某个特定时刻与一个确切结果之间的关系。

完整文件管理工具的用途

由于安捷伦 ChemStation 增加了安全模块，维护参照完整性的全套功能已放在了一个数据库中。

因为这些元素由ChemStation创建，并自动转移到数据库中，因此可以确保包括了所有必要的元素，并且它们之间的关系都已得到了维护。

在符合21CFR第11部分要求的情况下，随着处理不同数据类型的网络和数据库数量的不断增加，导致很多供货商尝试在PC级别上使用单机解决方案，并将它们与网络归档结合在一起。这种方法比另外一种方法更昂贵并更消耗资源，另一种方法是用一个网络和数据库管理色谱数据，用另一个网络来归档企业中所有类型的数据。

单机系统文件管理的要求

对于单机ChemStation Plus而言数据库是单机版本，数据和结果都保存在每台PC机中的Microsoft Access的.MDB文件中。对于这些文件有一个限制，即最大容量不能超过1GB。如果将来还要再处理这些数据，那就要为升级以及审计预留20%的空间。根据原始数据文件的数量和种类不同，对于每台PC机来说，也许几个星期或几个月就需要一个新的数据库文件。

可以用归档工具来实现这些.MDB文件的备份和内容索引。但是这种单机设计只能满足有少量分析数据

的小规模应用。它不需要高深的数据库专业知识，但需要一系列的手工维护工作，这些工作在大型的应用中会成为一种负担。

例如，每一个新的数据库都必须单独创建。它们可以通过先前的数据库文件来创建，并包括相同的用户以及相应的权限和报告模板。但是研究(studies)不能被转移到新的数据库中，因此必须要重新创建。这意味着如果要更换数据库文件，就需要在每一台PC机上进行大量的重新配置工作。用户管理上的变化——例如增加新的用户或根据密码策略改变密码——都必须要每台PC机上逐个进行。

更关键的内容也许是数据库文件内置的安全设置。如果数据库文件在归档时安全设置没有变化，那在归档时就要维护安全设置。

这意味着当从归档文件中恢复数据时，用户必须要先登录系统然后进入到数据库中，因此用户必须要知道密码。这也许是个问题，因为人员会经常变更，而且密码也会经常变化。

客户 / 服务器型系统的管理

Oracle数据库能处理数据的完整性,并使归档过程更加顺利。标准的Oracle工具能够备份中心数据库。ChemStation Plus 客户 / 服务器的配置提供了一套归档和维护工具来管理中心 Oracle 数据库的数据。

这些工具可以将一个单独文件归档在可持续存储介质上。这些归档单元是基于查询,并包括所有版本的结果。为了节省数据库的空间,在确认归档完成后,可以从中心数据库的在线数据集中删除已归档的数据。不仅可以根据数据保存的时间,也可以根据选择的项目或特定的用户来删除归档后的数据。系统也可以维护这些归档过程的审计追踪和电子签名。

可以不用把归档文件恢复到在线数据库的情况下,对归档单元的内容进行审查。通过这些归档过程,系统为归档过程维护了参照完整性,并确保某个特定结果内的记录都作为完整单元的一部分加以保存。

长期数据保存的结论

需要不断的努力来正确实现多个单机系统的维护工作。维护过程中出错的可能性随着系统数量以及总体要求增加而增加。当超过 5 个 ChemStation 需要在 21CFR 第 11 部分的要求下进行管理的时候,为了避免数据丢失的潜在可能性,使用客户-服务器配置进行数据管理是一种比较好的选择。

分析结果管理

大家通常认为,为了使实验室符合规范的要求就要承受规范所带来的负担。法规总是使生活更加复杂,这句话也有一定道理。

安捷伦已经注意到了 21CFR 第 11 部分对实验室操作的影响。可以肯定地讲,法规会导致额外费用的产生,但如果数据库进行了参照完整性的维护,那使用这样的数据库会提高信息处理的效率和质量。

在一个现代化的关系型数据库中,为结果制订查询,然后以复杂的方法进行过滤和组织,确实可以改善结果管理。

在那些没有完全符合 21CFR 第 11 部分的实验室中,最终报告的汇总经常需要使用电子表格进行数据收集,并手工进行统计。这种方法破坏了电子记录的完整性,并有可能产生抄写错误。

ChemStation Plus 提供了工具来创建复杂的最终报表。与用户合作,安捷伦已开发出完整的序列报告模板,这个模板能在一个单独的操作中创建带有系统适用性、控制和样品信息的报告。它包括统计结果和诸如重复进针的单个数值和平均值的选项。

当对一种样品的结果进行分析的时候,通常要将多种实验方法或分析技术得到的结果结合起来。ChemStation Plus 支持广泛的分析技术,并可以在一个单独数据库内将结果结合起来。通过对信息进行精心挑选,可以建立合适的查询来组合结果,并在报告中进行汇总。

溶出度和稳定性研究会大量报告结果。因为稳定性实验的结果是通过几个月甚至是几年的数据总结

出来的。用户也许需要对选定的结果进行作图，例如化合物溶出时的浓度变化。如果可以对任何数据进行查询，并汇总成一份报告，可以消除由不同分析员、不同分析仪器、不同时间、不同实验室得到的数据之间的界限。

在网络色谱数据系统中使用数据库之前，可以通过使用LIMS或其它信息管理系统来解决这个问题。但是，要想使结果顺畅自动地转移到这些系统中是很困难的。更重要的是，LIMS被设计成作为最终处理结果的仓库。虽然LIMS能产生复杂的修改过的报告，但通常不把它与交互工具设计在一起来进行结果调查。如果对原始结果有疑问，例如积分结果，那可以对数据进行再处理，然后重新输入到LIMS中。

结论

21CFR第11部分迫使供货商扩展他们所开发的分析软件的功能，例如应用数据库来进行结果管理，增加先进的结果检查，及批准的功能，同时具备长期数据管理和归档的工具。

安捷伦 ChemStation Plus 为符合 21CFR 第 11 部分的要求，提供了所有的工具，包括结果检查和只有 LIMS 才能实现的管理功能。对于所有安捷伦的仪器来说，例如GC、LC、CE 和 MS，ChemStation 是一种比

较完善的解决方案。在那些有多个供货商提供的分析仪器实验室中，Chem-Station 能很容易地为外部的 LIMS 应用程序提供接口，来实现企业规模的结果管理。

通过 ChemStation Plus，数据可以重新回到 ChemStation 中进行再处理，带着新版本结果的数据库可以自动升级。

如果结果保存在每一台PC单机上归了档的.MDB数据库文件中，而且结果已经从数据库中删除了，那就需要人工汇总结果。如果存在LIMS或其它信息管理系统，那可以在这些应用程序中进行结果汇总，但是原始数据的调查和再处理的大部分过程仍旧是手工过程。

使用带有Oracle数据库的客户-服务器型的 ChemStation Plus 系统，可以在进行结果检查和归档时最大限度地减少手工汇总。ChemStation Plus 包括一个单独的归档工具，用于中心在线仓库中所有客户的数据归档，这个仓库用于所有用户的管理和安全措施，这使得在数据库生命周期内，可以很容易地追溯每一次变化。对于那些需要进行完整性归档，并最大限度减少手工用户追溯和手工安全措施的实验室来说，ChemStation Plus 可以很好地解决这些问题。

总结

这篇文章描述了21CFR第11部分对于数据安全性、完整性、可追溯性和长期数据与结果管理的基本要求。通过对 ChemStation Plus 进行评估，说明了与客户—服务器型系统相比，单机系统的差别和局限性。安捷伦能够提供工具来帮助用户决定是选择单机系统还是选择客户—服务器型系统。不论是否使用外部文件管理程序或是 LIMS 作为最终数据的容器，单机系统主要的局限性在于仪器之间的结果检查，特别是归档数据之间的连接。

对于分析结果使用集中式（经常用术语过程表示）的数据库，可以真正提高数据分析处理的效率和准确性。一旦得到结果，就可以很容易地纳入到企业的信息系统中。

www.agilent.com/chem/nds

安捷伦对本文中存在的错误，以及因使用本材料造成的任何损失和后果不承担法律责任。

本文中的信息、说明及规格如有更改恕不另行通告。

© 安捷伦科技公司，2004

中国印刷
2004 年 4 月 13 日
5988-4743CHCN



Agilent Technologies