

Ludwig Huber and
Wolfgang Winter

21 CFR 第 11 部分在分析实验室中的实施

第 4 部分：数据迁移和可恢复的数据长期归档保存

这个系列的第四篇文章讲述了如何对数据进行长期归档和电子记录的再恢复，并解释了哪一种类型的数据需要储存。建议对存储介质和软件进行选择，使数据的长期储存和数据的可追溯性符合 FDA 的要求。

***Wolfgang Winter** is worldwide product manager, data systems, and corresponding author **Ludwig Huber** is worldwide product marketing manager, HPLC, at Agilent Technologies GmbH, PO Box 1280 D-76337, Waldbronn, Germany, +49 7243 602 209, fax +497243 602 501, ludwig_huber@agilent.com, www.agilent.com*

这个系列的前三部分讲述了FDA对于电子签名和电子记录的要求。我们将重点放在了数据安全和数据完整性上，具体阐明了如何强化系统使之只有授权的人才可以进入，以及在做数据分析和评估(1-3)的时候，如何确保数据的完整性。我们讨论了如何在计算机生成的审计追踪系统中创建、修改和删除记录。根据 Barbara Immel 所写的文章，在 1998 年(4)国内和国际预先安排的检查中，发现问题最多的还是有关记录和验证。

但 21 CFR 第 11 部分包含的内容比我们讨论的还要多。它还在 GLP、GCP 和 CGMP 中对整个保存期间的数据完整性做出了具体的要求。第 11 部分仅仅涉及电子记录和签名，并不涉及应保留哪些记录和要保留多长时间。这些法规可以在以前出版的法规集(*predicate rules*)中找到，这个合集包括了GLP、GCP和CGMP等法规，规定了必须包含哪些记录，记录的内容，是否需要签名和记录应保持多长时间。在规定的保存时期内，如何按照要求实现长期记录归档和随时恢复也许是最困难的。

归档和恢复

在 21 CFR 第 11 部分的 11.10(b)和(c)提到了长期保存和恢复。

> ... 过程和控制应包括如下内容：(b)有能力生成准确和完整的记录拷贝，并能以人可读和电子形式存在，以便于检查人员检查、回顾和拷贝 ...(c)在记录的整个保存期间，应保护数据确保其安全和随时可以恢复(5)。

实施难点 这部分规范实施的难点主要包括以下三个难点：

- 记录必须以电子方式保存。数据可以被打印，但打印材料不能代替电子记录。电子记录不能被删除。“打印输出”现在是不被接受的(3，6)。
- 记录必须“完整和准确”的存储。一份完整的拷贝应包括*元数据*，例如处理过程参数和审计追踪日志(3)。在色谱中，元数据包括积分参数和校正表(2)。元数据应能够让审核人从原始数据得到原始结果。
- 在整个保存期间，记录必须可靠。

当数据开始生成的时候，检查员希望能够使用与系统操作员同样的方法来重算数据。这在刚开始分析的时候有可能，但几年后却很难。记录保留的时间由当地法规来决定，也许是 10 年或更长。

FDA 的想法：在法规起草阶段，有一些企业建议应将电子拷贝做为可选的内容，例如可以向 FDA 只提供书面文件(5)。反对这项法规的人认为，考虑到目前有很多种计算机系统在使用，向 FDA 提供电子拷贝没有必要、未必合适而且不实际。对于为什么不能用书面打印代替电子记录，FDA 的代表在一些会议上以及在法规的导言部分列举了三个主要原因：

- 不可能所有以电子格式保存的东西都可以用纸打印出来。
- FDA 想采用与操作者创建数据时使用的同样方法来评估数据。例如，FDA想通过用原始的积分参数对色谱图重新积分来检查它是否合理。
- FDA想利用现代化的电子搜索工具，因为这些电子工具可以使检查工作更有效果。没有它们，检查将花更长

的时间，结果会导致批准新药时间的延长。为了提高工作效率，检查人员必须使用与企业一致的技术水平。只要使用同样的计算机硬件、操作系统和应用软件，就很容易在实验室中归档和重算数据。过程参数与原始数据存储在一个目录中。原始数据和过程参数可以被重新使用，数据可以再现。但是当新的应用程序、操作系统或新的计算机代替了旧系统时，就会出现问题。

FDA 的指导原则

FDA已经在第11部分对计算机系统的淘汰做出了明确的规定。例如，FDA在谈到临床试验所使用的计算机时说：

> “如果旧的计算机系统停止使用或被新的系统（也许不兼容）所取代，要必须保证有能力从旧的系统中恢复和回顾数据记录。这可以通过维护旧系统或将数据转移到新的系统中来实现。”
>
> ...FDA希望能够再进行研究，不仅是针对数据，同时还要考虑如何获得和管理数据。因此只要数据或记录需要保留，那涉及到的与这些记录和数据相关联所有版本的应用软件、操作系统和软件开发工具，都必须要保留。要么是公司自己，要么与供货商签定合同来确保有能力运行（不必支持）这些软件。虽然FDA希望公司或供货商具备运行旧版软件的能力，但是检查人员也承认，对于公司或供货商来说在某些情况下也很难作到这一点(7)。

问题是如何恢复取得旧记录的权限。很多人认为将不得不保留旧的计算机硬件。第 11 部分的第 71 节讲到，“检查人员注意到 ... 当通过使用替换技术来具备数据转换能力时，可以不必保留旧的硬件或软件(8)”。

CDER办公室的高级职员Paul Motise，在柏林的一次会议上讲到“检查人员并不希望公司为了单一目的而保存计算机硬件和软件，我们估计有可能为那些旧的电子记录制作准确和完整的拷贝”。

结论 从这些评论我们可以推断出记录必须以电子形式保存，而且还可以恢复，不管用于原始数据保存和评估的计算机是否还存在。确保数据能以原有的形式被恢复是使用者的责任。这可以通过两种方法来实现，保留旧系统的硬件与软件，或将数据转换到新的系统中。如果选择以原有的形式恢复数据，则需要考虑两个问题，一是存储介质的选择（因为存储的数字信息有可能要保存10年或更长），另一个是用于生成原始结果的软件已经被淘汰了，如何确保记录可以被读出，再评估和打印。

这篇文章将讨论一些可选用的方法来满足法规对“随时恢复”的要求。我们将使用色谱数据做为例子，并将分两步来提出解决问题的方法：用于长期保存的存储介质的选择和用于读出并且再评估数据软件的选择。在提出解决方法之前，我们先来讨论一下哪些数据需要归档和恢复，同时我们还将简要地讨论对于保存色谱中信号和光谱检测器的一些要求。

“DATA MIGRATION”

is translating data from one format of storage device to another, It is needed when a company adopts a new system that is incompatible with the one it used previously.

需要保存的记录类型

FDA 在临床试验的计算机使用的指导中，已经讲到了哪一些类型的信息需要被保存和迁移到新的系统中。最重要的是要对数据和与数据完整性相关的所有信息都生成准确和完整的拷贝。例如包括审计追踪信息和用于生成数据的计算方法。所有用于操作、查询和摘录数据所用的软件或查询的逻辑方法都应该生成报告，且这些报告都应该在报告的有效期内以文件化的形式被保存。数据的迁移过程必须经过验证(7)。

数据类型 在分析实验中，我们有三种类型的数据：原始数据、过程数据和元数据。当几年前对计算机系统中*原始数据*的定义进行讨论时，有人建议让用户自己决定是否计算机捕获的数据或第一次打印出来的数据就是原始数据。在那个时候，原始数据可以在纸上被定义和保存。但第 11 部分改变了这种情况。当数据第一次被保存在可持续的存储设备上时，例如计算机硬盘，原始数据才产生。在色谱中，原始数据通常是根据信号的强度和预先定义的时间切片算出来的面积区域（见图1）。根据原始数据，软件能够计算出峰面积和浓度，这个结果就是*过程数据*（在除法中“1000 ÷ 5”是原始数据，在纸上将要进行的四级数学运算是元数据，“200”是过程数据。）用于从原始数据计算出过程数据的参数是元数据。在色谱中元数据是积分参数和校正因子。法规定义了什么样类型的参数需要被归档。例如有一些法规要求归档

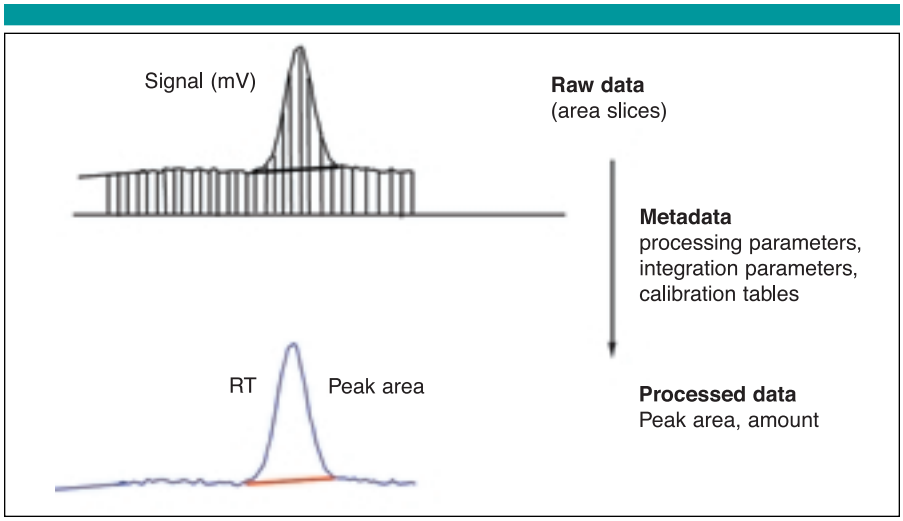


Figure 1. Raw data, metadata, and processed data in chromatography

原始数据，而另外一些法规则不要求。

光谱数据 HPLC 中的紫外可见二极管阵列检测器和质谱仪都属于光谱检测器。在运行和使用时可以得到光谱和质谱的三维信息来鉴定化合物并检查峰的纯度。在运行时会产生大量的数据。虽然硬盘的存储容量不再是个问题，但在数据库中处理全部数据需要有一些创造性的方法。

在一个很长的色谱实验中（例如在1小时中只会出几个峰），在整个实验过程中如果保留全部的色谱图将会是个负担，因为只需要与出峰有关的信息。我们可以通过二极管阵列检测器（DAD）的*固件*（一种将软件固化在只读存储器的硬件）来实现。如果只保留洗脱峰的光谱数据，将大大节省存储空间。例如，如果我们保留整个实验过程的光谱数据，一个色谱图将有 14 兆，但如果只保留洗脱峰的数据，则只有400kb。为了只得到出峰时的光谱数据，需要用DAD的固件来对出峰进行检测，这不可能由计算机软件独立完成。

需要保存的数据类型由具体的规范来决定。第 11 部分要求如果数据保存在可持续的存储设备上，则所有数据都应以电子格式来保留。它包括原始数据、元数据和过程数据。关于原始色谱数据的保存问题，Motise说得很清楚："GMP 要求要保留所有的实验数据直到相关的批记录不需要再保留，这也包括原始色谱数据。"

存储介质

电子记录能被保存到多种媒介中，例如计算机硬盘、磁带、CDROM和DVD中。挑选最合适存储介质的标准有几方面。首先要在信息技术环境中，并且是当前技术可以达到的，存储能力、预期的物理寿命以及最重要的是被淘汰期有多长。

当你考虑保存时间时，被**淘汰**期比物理寿命更重要。根据历史经验，一种存储介质通常在5年之内被淘汰。大部分存储介质的物理寿命都比5年要长，但不能保证5年之后还有效。当市场上推出一种新的存储介质时，旧的通常会被淘汰。短寿命的例子有 8 英寸软盘、5英寸软盘和七轨磁带等等。这些产品不仅从市场上消失了，连可以读取这些介质的配套设备也从市场消失了。

数据的损坏 另一个问题是有时很难判断数据是否被损坏了。由于我们对数字媒介的寿命、相关风险以及驱动器的淘汰缺乏经验，记录应该被拷贝到新的媒介中，或者是同种类型的媒介，或者是公司选用的新媒介。在记录保存的整个期间，这种新旧媒介的交换不能间断。

在存储和恢复数字信息时，更难的问题是如何使软件有能力让信息处于可读的状态。

读写记录用的软件

数字信息是用0或1来记录的，因此只有经过相关的软件，按照一定的顺序将0和1转换成有意义的字符才能让人理解。我们可以从字处理软件和演示程序知道这一点。为了重放一个动态的演示，需要原始的相同版本的软件。如果没有这样的软件，相应的浏览软件将会和要演示的文件一起发布。与之很类似，如果文本文件用不同的文字处理软件再处理后，也许会丢失页眉页脚和一些其它格式，例如段落标记或缩排格式。如果将电子数据表格转换成一般表格，我们需要一些规则来将表格中的单元联系在一起。

从分析仪器得到记录的情况与上面的情况很类似。色谱数据系统的软件通过对比已知标准的供试品对峰面积进行积分并进行计算。如果你想在很多年后获得同样的结果，你需要同样的软件。在第 11 部分发布之前，通常的做法是将信息以普通的文件格式保存，象是分析数据交换格式(ANDI)(10，11)，这样分析员能够读出、展示并打印出有操作者姓名、分析方法和校正数据的色谱图和报告。但有一个不利之处是不能在不同的系统中通过重算数据来得到同样的结果。

由于这个不利之处，使得这种方法不符合第 11 部分的要求。检查员希望用操作者使用过的方法来对数据进行重新处理以得到结果。这意味者我们需

要保存并可以恢复原始数据、处理过程参数和其它的“转换数据”，例如特定计算方法、校正表和再校正历史数据。只要还使用同一种数据系统软件，就基本上不会有问题。仪器设备供货商在进行相关软件升级的时候，通常会保证试验结果的一致性，只要软件是在同样的操作平台上（硬件和操作系统）运行就可以。理想情况下，处理过程参数要与原始数据和结果保存在同一个文件夹中。如果供货商将软件移植到了一个新的操作平台，或者是公司为了满足商业或技术上的要求选择了新的供货商，或者是原有的供货商倒闭了，就会产生问题。如果系统被淘汰了，公司就不再有合适的软件来处理旧的数据。

解决方法 理论上对于处理旧的数据可以有好几种方法。但在实际中每一种方法都有其局限性。在第 11 部分发布之前有四种方法。第一种是将数字信息打印出来。在第11部分生效之后，还剩3种方法：使用标准的数据和软件，这样可以在不同的软件包中共享数据；保留旧的计算机硬件、应用软件和操作系统；在受到监督和控制的状态下将数据迁移到新的系统中。

数据和软件标准

使用数据和软件标准意味着一个用户系统使用特定的工艺参数来生成原始数据和分析结果。数据格式是通用的，并且能够被不同的供货商所接受，因此数据是可互换的。分析仪器联合会(AIA，Alexandria, VA)对处理过程参数的标准化做了一些尝试，制订了ANDI草案。但这些努力对于符合第11部分的要求是不够的－局限性包括被遗忘的光谱功能。例如美国检测和材料协会(ASTM，West Conshohochen, PA)正在制订更详细的定义，但目前还没有任何结果。

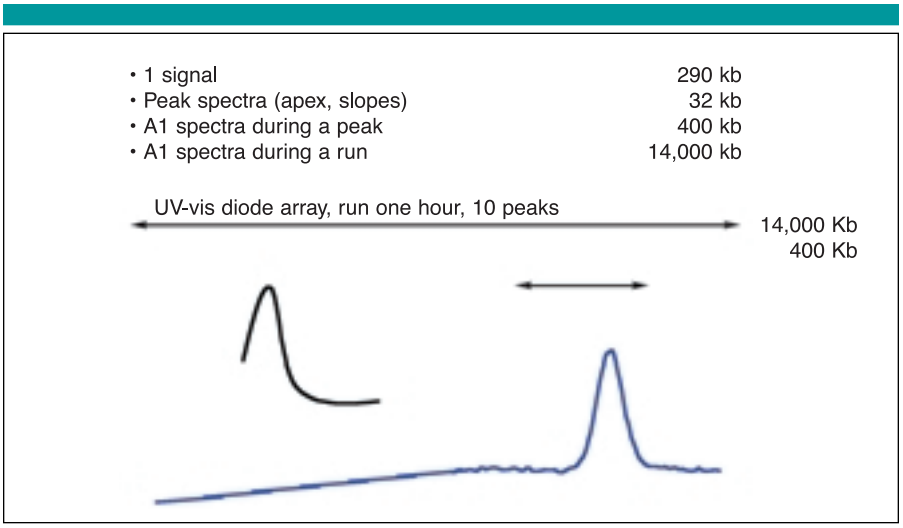


Figure 2. Storage requirements for signal and spectral detectors with different spectral acquisition modes

标准功能：在制订标准时真正的困难在于要找到通用的处理数据的函数，而不是对数据文件的统一性达成一致。只有所有的软件产品有相同的功能和特性，以及具有相同的算法（为解决特定问题而应用的公式或步骤），标准才会起作用。但是为了在市场上生存，产品（包括软件）必须引入具有所有权的功能。如果“随时可恢复”要求所有的软件可以再生成结果，这意味者所有的软件必须要有同样的功能。为了扩大市场份额，供货商通常会根据客户的要求开发新的功能来提高产品的竞争性，但这种自发的行为又违反了通用标准的原则。对于发展成熟和静态的技术，标准可以很好的工作，但对于开发新药而产生的新技术，标准很难实施。

即使设备仪器供货商想要开发新的标准，也没有一般的解决办法。如果没有通用的标准，*系统的可移植性*（程序不用修改就可以在不同的计算机上使用）以及软件供货商对于从*传统系统*（在上一个操作平台使用的旧系统）迁移数据的追踪记录，将成为新数据系统选择的标准。

设计可移植的软件：使用可移植性来解决数据保存的关键问题是数据迁移技术是否可行。Surry 大学的访问学者，R.D.McDowall (McDowall Consulting, Bromley, UK)警告说“虽然许多供货商都使用netCDF格式，但存在一些细小的差别会使得系统和所产生的结果不能完全匹配”(12)。当在不同供货商制作的软件之间转移数据，以及供货商要用新的系统代替旧的系统时，数据迁移需要仔细的考虑。McDowall建议“恢复的数据必须能再分析，并能得到相同的结果。为了能这样做，也许需要原始的软件来确保历史数据能被导入、再处理并得到同样的结果”。

可移植的算法：通过使用巧妙的设计方法，供货商能够克服改变软件和硬件平台所带来的困难。将系统的算法部分从用户界面和依赖系统的操作层中封装（把元素结合到一个新的实体中）出来，减轻了对特定系统环境和操作系统的依赖性。这种编写软件的方法能够编出不同的供货商都可以使用的可移植的算法，来应用于不同的操作系统。

安捷伦科技（以前叫惠普）20 年前在设计通用积分引擎(GENIE)的积分算法以及在1991年安捷伦ChemStations

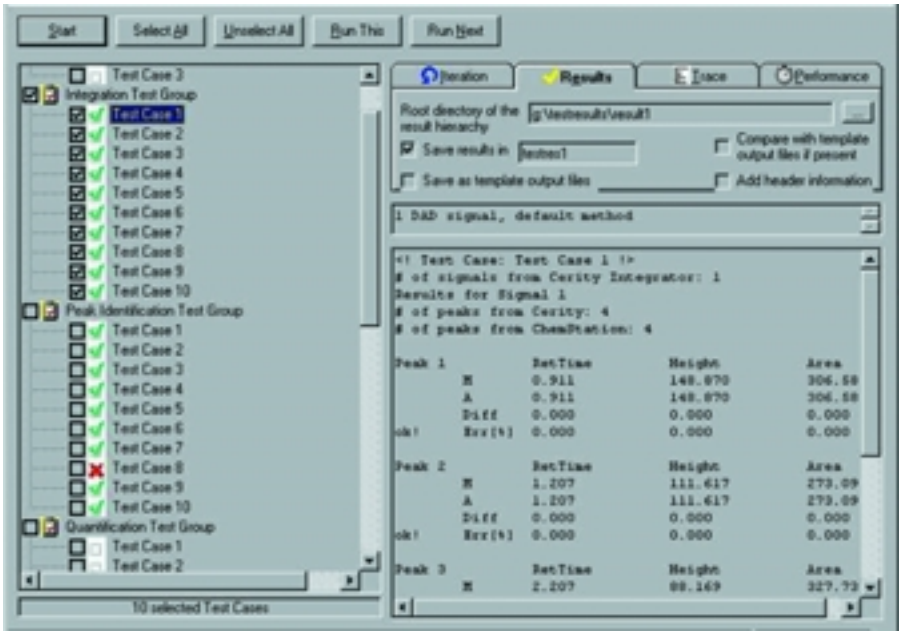


Figure 3. Regression test tool used to qualify results from Cerity (Agilent Technologies) against prerecorded test specifications

上首次使用的出峰定性、定量和校正算法时，就已经成功地采用了这种方法。可移植算法允许供货商对算法本身进行单独测试，以及在不同的操作系统中测试。例如安捷伦在 Windows NT 成为主流之前，在 Windows (Microsoft, Richmond, WA)和 Unix (Bell Labs, Nurray Hill, NJ)系统中测试了其定量算法。在已经成熟的数据系统，象 ChemStations 以及新的 Cerity 网络数据系统中都使用了相同的算法，这是实现旧的电子数据迁移的前提条件。可移植的算法使得供货商能够在现在和将来为用户提供持久的维护工作。在最近的文献(14，15)中讨论了以部件为基础的用于实验室的应用程序。

再验证和回归测试：上述的封装性使得供货商的测试工程师能使用一种基于计算机的自动的*回归检测程序包*(一种测试计算机程序变化的软件，用于确保已更新的老程序能正常工作)。即使在一个软件产品的生命早期，这个检测程序包能让供货商用特定的方法对程序进行扩展测试。

可以在模块化的界面中输入数据，然后输出的结果与预先定义的测试结果相比较（见图 3）。回归测试软件能自动判断结果是否在预先定义的接受范围内，并能标记出偏差。在系统开发和测试中，一个非常有价值的工具能有效一致地用在系统验证的其他方面，特别是系统的再验证和再评估，例如版本的升级。

系统确认工具：对于色谱数据系统，我们的计算机已经在 ChemStation 上安装了“系统确认”工具。这个工具可以使色谱结果用自由定义的色谱图和验证参数来记录。那些结果可以以二进制*校验码*的形式储存，校验码可以记录传送的字节数量，这样接收程序可以检查是否收到了同样的字节数量。在升级之后，需要做运行确认，确认的结果应与先前的结果做对比。这种比较的结果可以用系统确认报告的形式文件化。(见图 4)

将旧的硬件保存在博物馆中

保存数据并使之可恢复的第二种方法是在某种类型的计算机博物馆中保留旧的硬件、应用软件和操作软件。在老的计算机上用原有的软件再评估和展示原始数据。这种方法仅有的好处是可以使你的公司不依赖供货商。如果一个特定的供货商倒闭了，这是一种临时的解决方法。

这种方法的问题众所周知。计算机芯片的寿命是固定的。由于金属迁移和扩散，集成电路会老化。让淘汰的计算机在很长时间内处于可以运行的状态，在经济上是不合算的。即使大公司可以负担，由于这样的地方不多，这种局限性会妨碍数据的随时恢复。因此用这种方法保存数据并使之可恢复是不可靠的。

数据迁移到新的系统

数据迁移后必须确保新系统能处理旧系统生成的数据，或数据可以在新系统上被转换。当只涉及一个供货商，且时间短暂，软件可以在同一个操作平台上使用时，这种方法可以工作得很好。供货商通常可以确保数据具有向下兼容性，这样旧系统的数据可以在新系统中处理。办公软件就采用了这种方法。例如新版本的字处理软件通常可以识别旧版本生成的文本格式的文件。

兼容性：供货商在这方面起了主要的作用。理想的情况是新的软件产品，无论是现有产品的升级版还是全新的软件平台，都应该确保能自动地实现对以前或现在的数据的兼容性。完全兼容性意味着新的产品应具有旧产品所有的功能，可以增加新的功能，但不能去掉旧的功能。

有效性的检查：无论是应用软件或操作系统，都应该对它们每一个版本的记录数据文件进行有效性检查。这最好用实际过程的原始数据和相关的处理过程参数来进行。软件供货商同样可以提供帮助。理想情况下，进行有效性



Figure 4. The system verification test for ChemStations (Agilent Technologies) shows that such tests can include the complete data path, which includes the digital data acquisition using a prerecorded chromatogram stored in the 1100 array detector.

检查的软件应可以自动地对新旧两种产品产生的结果进行对比。当然进行有效性检查的软件本身应经过验证。在有效性检查过程中，应对结果进行计算，并与先前特定的接受标准相比较。制订这样的标准非常重要，因为这样可以防止日后的麻烦。例如色谱图峰面积和数量的标准范围应该在0.05%～0.1%之间，这也是分析结果所能达到的最好精度。如果制订更好的精度标准，例如精确到小数点后七位，则没有这样的必要性而且会在四舍五入运算时引起麻烦。

迁移过程：虽然不是非常完美，但为了保存和随时恢复数据，验证过的迁移过程现在看起来是唯一可行的方法。供货商可以通过提供转换例程和软件来对转换数据的有效性进行检查来降低迁移过程的负担。这些功能都应集成到产品中去，而不应事后再开发。公司在购买软件时应包括用户所要求的功能以及这些功能可以实现的清单。公司还应该开发测试数据系统，通过使用典型数据来测试新旧软件之间的兼容性。在更新现有系统的时候，执行这样的测试应成为变更控制步骤的内容，同时也是迁移策略的组成部分。

系统迁移的处理过程

最近在*生物制药*的姐妹刊物 LCGC Europe 发表了数据迁移和系统淘汰的七个步骤(12)。文章建议公司应调查现存的系统以及哪一些部门在使用，进行风险评估并制订系统淘汰计划，它应该包括参加人员及其相关责任，收集现有硬件和软件信息，写出淘汰系统和数据迁移计划。然后按计划进行，最后写出报告。

工作组的宗旨是要确定系统迁移的需要，包括要决定哪些数据需要迁移，哪些不需要。要做的工作清单中应重点写明淘汰计划以及要进行的工作。

我们建议在数据迁移计划中包含如下内容：

- 制订公司数据迁移的政策和策略。
- 制订带有时间表和检查的实施计划。
- 为所有的系统定义数据和元数据
- 尝试减少归档的数据量。例如只保留有关洗脱峰的色谱数据，而不是整个过程的数据。采用数据系统中使用的计算和报告格式，这样产生的结果适合标准操作过程。防止在迁移到新的系统时出现与实验目的不相关的结果。数据系统需要有一定灵活性。
- 定义要保留的数据类型，例如是否要归档原始数据。
- 在进行实验分析时，将过程参数与数据（原始数据和结果）保存在同一个目录中。
- 通过恢复数据、元数据和再现分析，来验证前一个步骤是否正确。
- 为保证用户需要，在将来的版本中要对数据实现向下的兼容性。
- 要为长期的归档保存选择合适的存储介质。例如，如果选择磁带作为保存介质，需要定期对磁带做维护。
- 建立并实施规程来在规定的时间间隔内检查数据的完整性，一定要将过程参数与数据保存在同一个目录中。
- 在淘汰一个系统之前，确认可以在新的系统中准确地处理数据，并且用原先的分析方法进行分析时得到的结果应在给定的范围内。

旧数据的依从性

一个经常会问到的问题是对于那些在第11部分有关管理和技术控制的要求颁布之前，对于记录的原始数据和元数据应该如何处理。第 11 部分是在1997年8月20日生效。在这之前，计算机生成的数据可以用纸记录，第 11 部分不会去追究。

从1997年8月20日之后，所有计算机生成和保存在可持续存储设备上的记录都必须以电子形式被记录和归档。大部分实验室过去没有，现在还没有建立规程和使用工具来符合第11部分的要求。有一些软件不能将元数据与原始数据和处理过程参数保存在一起。在政策指导中，FDA 明确指出了它所要求的程度(16)。FDA 的代表也在很多讨论会上明确指出他们希望能实现在线管理控制，包括过程和政策。也许

要花长一点的时间实现技术控制，但是实施过程将会有“最好的结果”。FDA 希望能有带时间表和检查的实施计划。

在一个高效的迁移过程中，时间控制是非常重要的。因为在每一个迁移周期，信息量将会成指数增加。

前瞻

“21 CFR第 11部分在分析实验室中的实施”的最后一篇文章将讨论为确保符合第 11 部分的要求，而对分析仪器计算机控制的重要性，随后是生物测定学。在计算机安全中，*生物测定学*指基于可自动检查和测量的物理特征而进行身份鉴别的技术，例如采用指纹、视网膜和虹膜、声音特征和面部特征等来实现进入系统的安全性和进行电子签名。

参考文献

(1) L. Huber, “Implementing 21 CFR Part 11 in Analytical Laboratories: Part 1, Overview and Requirements,” *BioPharm* 12(11), 28–34 (1999).

(2) W. Winter and L. Huber, “Implementing 21 CFR Part 11 in Analytical Laboratories: Part 2, Security Aspects for Systems and Applications,” *BioPharm* 13(1), 44–50 (2000).

(3) W. Winter and L. Huber, “Implementing 21 CFR Part 11 in Analytical Laboratories: Part 3, Ensuring Data Integrity in Electronic Records,” *BioPharm* 13(3), 45–49 (2000).

(4) B. Immel, “GMP Issues: Step Up to the Responsibility of QA and QC,” *BioPharm* 13(2), 58–59,70 (2000).

(5) *Code of Federal Regulations, Food and Drugs*, Title 21, Part 11, Sections 11.10(a) and 11.10(b), “Electronic Records; Electronic Signatures; Controls for Closed Systems” (U.S. Government Printing Office, Washington, DC, 1999). Also *Federal Register* 62(54), 13429–13466. Available at www.access.gpo.gov/nara/cfr/waisidx_99/21cfr11_99.html.

(6) B. Immel, “GMP Issues: An Electronic Eye Opener,” *BioPharm* 12(6), 60–63 (1999).

(7) Center for Biologics Evaluation and Research, *Guidance for industry: Computerized Systems Used in Clinical Trials* (FDA, Washington, DC, April 1999). Also *Federal Register* 64(89). Available at www.fda.gov/ora/compliance_ref/bimo/ffinalcct.htm

(8) *Code of Federal Regulations, Food and Drugs*, Title 21, Part 11, Summary, “Electronic Records; Electronic Signatures; Controls for Closed Systems” (U.S. Government Printing Office, Washington, DC, 1999). Also *Federal Register* 62(54), 13446. Available at www.fda.gov/ora/compliance_ref/part11/.

(9) P. Motise, “FDA Requirements for Computers in Analytical Laboratories,” paper presented at the ECA Conference, Berlin, September 1999. Available at www.labcompliance.com/conferences/august99.htm

(10) *E1947-98 Standard Specification for Analytical Data Interchange Protocol for Chromatographic Data* (American Society for Testing Materials, West Conshohocken, PA, 1999). Available at www.astm.org.

(11) *E1948–98 Standard Guide for Analytical Data Interchange Protocol for Chromatographic Data* (American Society for Testing Materials, West Conshohocken, PA, 1999). Available at www.astm.org.

(12) R.D. McDowall, “Chromatography Data System V: Data Migration and System Retirement,” *LCGC Europe* 13(1), 30–35 (2000).

(13) R.D. McDowall, “Just e-sign on the Bottom Line?” *LCGC Europe* 13(2) 79–86 (2000).

(14) T.A. Rooney, “Computers in Chemistry — Chromatography Data Systems Just Got Easier: New Networked Software Delivers Flexibility and Ease-of-Use,” *Today’s Chemist at Work*, 9(2) (ACS Publications, Washington D.C., 2000), pp. 17–24. Available at http://pubs.acs.org

(15) L. Doherty, J. Welsh, and W. Winter, “A Networked Data System for Specific Chromatography Applications,” *Am. Lab.* 32(3), 50–58 (2000). Also available as Agilent Technologies (Palo Alto, CA) publication number 5980–0231E.

(16) *Compliance Policy Guide: 21 CFR Part 11; Electronic Records, Electronic Signatures* (CPG 7153.17) (FDA, Washington, DC, 13 May 1999). Available at www.fda.gov/ora/compliance_ref/cpg/cpggenl/cpg160-850.htm. ***BP***

©Reprinted from

BioPharm

Volume 13, Number 6
pages 58-64
June 2000

AN ADVANSTAR PUBLICATION
Printed in U.S.A.

Copyright Notice *Copyright by Advanstar Communications Inc. Advanstar Communications Inc. retains all rights to this article. This article may only be viewed or printed (1) for personal use. User may not actively save any text or graphics/photos to local hard drives or duplicate this article in whole or in part, in any medium. Advanstar Communications Inc. home page is located at http://www.advanstar.com.*