

Ludwig Huber and
Wolfgang Winter

21 CFR 第 11 部分 在分析实验室中的实施 第 5 部分：分析仪器控制和数据 采集的重要性

现在开始要实行 21 CFR 第 11 部分，需要制订计划使各种不同类型的实验室仪器符合规定。在这个系列的第五篇文章中我们将重点讨论不同水平仪器控制的优缺点以及对分析仪器和数据传输系统的反馈意见。

Wolfgang Winter is worldwide product manager for networked 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 +49 7243 602 501, ludwig_huber@agilent.com, www.agilent.com.

这个系列的前四篇文章总结了 FDA 法规 (21 CFR 第 11 部分) 对电子签名和记录 (1) 的有关要求。我们的重点是数据安全与完整性、长期归档保存和数据随时可恢复 (2-5)。我们说明了如何进入系统以及如何让关键性的功能只能被授权人使用。我们还说明了当数据被分析和评估的时候，如何保证数据的完整性，如何在计算机生成的审计追踪中将记录的创建、修改和删

除日志化。我们展示了对若干年后数据归档和准确恢复的最好方法。

在前 4 篇文章中，我们的重点是系统产生的数据。但经常会有人提出这样的问题：那些控制实验仪器但不获得数据的计算机是否需要符合第 11 部分的要求？答案很简单，“是的，如果 FDA 想要将实验参数打印出来”。如果没有对仪器控制参数进行文件化，就很难证明给定的结果是通过正确的规程产生出来的。如果在过程中使用计算机，而且控制参数是储存在可持续存储设备上（一般是计算机的硬盘或分析仪器本身带的存储卡），那就要符合第 11 部分的规定。

控制级别

由于历史或采购策略原因，分析实验室通常拥有多个供货商的多种分析仪器。因为大部分现代化仪器都是计算

机控制，因此仪器控制参数被认为是元数据的一部分。（请参见“学习 21 CFR 第 11 部分的语言”）。

级别 1：根据复杂程度仪器控制可以进行不同级别的实施（表 1）。使用仪器本身的控制面板和键盘来进行手工参数设定。并通过数模转化器记录信号（级别 1），这是一种将不同供货商提供的仪器整合成为一个系统的解决办法。在这种情况下，分析过程中要想得到设定参数的打印输出常常是不可能的。分析员不得不手工记录仪器的参数设置。另外，数模转化器不总是支持二进制编码的十进制 (BCD) 或来自于自动取样机的条码信息。通过使用样品名称和容器数量，自动取样机可以将给定的样品与进样相关联。经过有关部门的同意，我们观看了 BCD 与自动取样机的通讯，这种通讯可以保证取样的连续性 (6)。

级别 2：许多系统通过逆向工程来实施一种基本的仪器控制级别。通过分析其他供货商的最终产品来摸索出所使用通讯协议的设计方法（级别 2）。这种方法支持一种仪器的基本参数（例如溶剂组成、流量、柱温箱温度或检测器波长）。如果特定的设备供货商没有正式公开控制代码，要想得到厂家正式的技术支持是非常困难的。另外对于这样的系统还要进行操作认证和其它相关验证，因为原设备厂家既不知道也不会对通讯的实施负责。仪器固件的升级也许会导致与数据系统的通讯失灵。在这个级别下，错误处理能力与日志是薄弱环节。当仪器与控制系统从不同供货商采购时，应确认仪器控制代码是从供货商那里通过正规途径得到的，而不是通过逆向工程得到的，这是非常重要的。

级别 3：大部分情况下，供货商能够完全控制他们的仪器（级别 3）。这使得创建完整的原始数据和元数据以及正确

的文件变得很容易。在这一级别中，错误报告与处理很完善，这样很容易确认分析是否在顺利完成，而且当出现技术错误时，很容易进行诊断。

更好的级别：一些供货商能够实施另外一种级别的仪器控制，即由数据系统控制仪器。数据系统可以进行仪器详细全面的诊断和一些其它功能。这种控制还可以对仪器进行预防性维护和早期维护反馈 (EMF)。这是一种用在航空工业的技术（它可以提示技术人员预先进行维护工作），这项技术已经被诸如安捷伦科技 (Palo Alto, CA) 等公司采纳。

这一级别的系统控制能够进行完善的仪器序列号和固件的修订追踪。这种信息在做固定资产审查时非常有用。它同时可以执行第 11 部分所要求的功能检查。

级别4：在第 4 级的仪器控制中，所有通讯，包括命令和数据传输，通过握手协议来进行。一个握手协议需要接收者在收到数据后，要向发送者发确认以表明数据收到。例如控制者发送“启动”命令来启动机器，机器接收这条命令，然后作出反应：“好，启动”。如果机器不能执行这条命令，它将发送一条出错信息：“不行，不能启动”。这将防止出现这样一种情况：即控制者认为它已经发出指令给设备，但设备实际上并没有执行。

数据完整性协议

通过了解一些广泛使用的仪器通讯协议的优缺点，可以确保数据完整性和可追踪性符合 21 CFR 第 11 部分的要求。可以从传统世界中找到这样的例子：一个通用接口总线 (GPIB)，其中的“IEEE488”标准广为人知并被广泛使用。将 GPIB 与时下流行的网络协议（例如用于网络内部和网络间通讯的 TCP/IP 协议）进行了比较（表 2 和表

表 1：仪器控制的级别，相关的参数和这种级别符合 21 CFR 第 11 部分的情况

级别	参数	符合第 11 部分的情况
级别 1： 在仪器上设定参数使用外部同步联系来启动和停止一个分析过程，获得模拟信号	启动/停止（没有数字化仪器的控制或数据的获得）	元数据：仪器参数必须手工进行文件化 设备检查：取样容器的 ID 无效（使用条形码或 BCD 输入）
级别 2： 基本的数字化仪器控制（例如 LAN，RS232 或 GPIB）	基本的仪器参数，例如一台 HPLC 用的流量或 HPLC 检测器的波长	审计追踪：没有仪器出错信息记录，需要额外的检查方法来确定方法的有效性； 验证：如果采用逆向工程，将会很难得到技术支持并进行验证
级别 3： 全套数字化仪器控制（例如通过 LAN，RS232 或 GPIB）	所有的控制参数，包括内置程序和方法，波长校正和错误记录	审计追踪和元数据：所有产生结果的仪器参数都可以文件化
级别 4： 具备一些先进的功能	在控制器和设备之间存在握手协议（收到正确信息后的确认）；自我诊断和早期维护反馈 (EMF) 自动追踪序列号和产品标号，电子日志，支持柱识别标志，实时数据的接收，独立计算机的同步	先进的错误预防和检测； 验证：使得仪器资格认证和预防性维护更容易；法规要求进行设备检查，确保数据的获得独立于当前的数据系统，并可重复（使数据的完整性和可追溯性确认更容易）

3 详细说明了这两种协议各自的优缺点）。我们并不打算提供技术本身的详细介绍，有许多刊物已经对这些内容进行了准确和详细的介绍（7-9）。

使用 GPIB 进行通讯：GPIB 是一种并行通讯接口。在一个普通接口上可以连接多达 15 个设备。所有使用 GPIB 的通讯，包括命令和数据，每一个字节都通过硬件来完成。所有连接在总线上的设备都参与握手的过程。因此总线上的所有设备都会影响正在进行的通讯过程或造成严重的通讯故障，象线路障碍或数据损坏。造成这些故障的原因可能是其中某一台设备的固件出错或硬件问题，例如打印机。但是如果在通讯过程中，接上或拔掉一台表面上“空闲”的设备同样可能会带来问题。即使 GPIB 的电子特性不禁止这样的一些行为，但是结合了特定芯片固件

的应用软件通常会导致这类故障的发生。

使用 TCP/IP 的局域网通讯

通过使用被称为“网络语言”的传输控制协议/网络协议 (TCP/IP) 进行通讯，仪器可以通过局域网 (LAN) 在网络间交换信息。TCP/IP 中的一个重要概念是使用数据包。这种具有特殊结构的数据包通过使用冗余机制，例如校验和来进行检错和纠错。在先进系统和使用 GPIB 系统中的一个主要不同就是是否采用冗余机制。

从原理上讲，校验和就是放在数据包中的所有传输数据的总和，接收者用它来进行反算，并和发送者提供的原始校验和比较。如果出现一项不匹配，就会产生一个重发请求。这种技术保证了传输过程中不会有错误的数

表 2: 使用 GPIB 进行仪器通讯的优缺点, 以及符合 21 CFR 第 11 部分有关仪器控制要求的一些建议

优点	缺点	建议
可以高速度获取数据(例如从二极管阵列或质谱获得色谱数据)	在同一总线上只能连接有限的设备(最多 15 个)	无
GPIB 允许双向发送信息(可根据 21 CFR 第 11 部分执行设备检查)	在进行通讯时, 标准并没有定义“空闲”设备电源的开和关。因为所有的设备都必须参与握手, 如果在通讯过程中将一台设备断电, 将会使整个系统出现故障, 从而导致数据丢失	在其它设备接收数据的时候, 避免关闭“空闲”设备的电源, 以避免数据丢失或损坏
无	需要一台计算机(仪器控制者)作为“信息中介”, 远程监视仪器功能是否正常	对于仪器控制, 需要单独的操作确认

表 3: 使用 TCP/IP 进行仪器通讯的优缺点, 以及符合 21 CFR 第 11 部分有关仪器控制要求的一些建议

优点	缺点	建议
适合高速数据接收(例如从二极管阵列或质谱获得光谱数据)	无	预先计划网络结构, 特别是在有很多仪器的大型实验室里
内置检错和纠错机制(对于数据完整性和符合 21 CFR 第 11 部分的设备检查来说非常重要)	无	在系统认证时, 应确认仪器通讯的可靠性; 在使用中可以将“空闲设备”断电
可以直接从仪器得到远程状态信息, 不需要类似于“信息中介”的额外仪器	无	已包括系统认证

这对于实施 21 CFR 第 11 部分所要求的“设备检查”和“系统检查”是非常适合的。

使用 TCP/IP 进行通讯是高度动态的。正在进行的通讯不受网络上“空闲”设备添加和移去的影响。对于从系统中移去当前不用的仪器, 与 GPIB 正相反, TCP/IP 可以保证操作是安全的(没有丢失数据的危险)。

选择一个好系统

当选择并启动一个仪器控制并进行数据采集时, 下面的建议会提供一些帮助。

1. 对当前实验室所使用的仪器控制级别进行评估(级别 1、2、3、4)。
2. 从不同硬件供货商中选择适合的控制级别。
3. 对于不受数据系统直接控制的仪器, 将其参数文件化。
4. 决定是否可以从仪器制造商的授权和技术支持中获得通讯协议。
5. 如果是通过逆向工程开发的通讯协议, 应进行附加的验证和测试, 来确认使用这种通讯协议仪器之间的通讯是可靠和正确的。
6. 充分利用系统附加的诊断、维护和追踪功能, 对系统进行认证、维护

并用文件记录测试结果, 来改善公司内部的规程。

7. 定义需要测试的情况: 系统能够可靠地同步分析过程中所使用的所有仪器吗? 接点闭合问题是否导致在不被察觉的情况下, 一台设备(例如检测器)不能启动? 仪器是否需要一个本地用户界面? 当正在获取数据的时候, 是否可以通过本地界面来追踪参数的改变? 与之相对, 当获得数据的时候, 本地界面“锁住”了吗? 系统能够快速检测到一台连接设备的电源故障吗? 或者是当“操作超时”情况发生时, 数据会丢失吗? 如果你想要将你的实验室仪器控制和数据获取系统符合 21 CFR 第 11 部分, 这些都是必须要回答的问题。

前瞻

在下一篇文章中, 我们将讨论基于生物测量学的鉴别系统和电子签名。在计算机安全中, 生物测量学是通过自动检测可测量的物理特征, 来进行身份鉴别的技术。生物测定学的例子包括指纹分析、视网膜与虹膜、声音特征、脸部特征、手的特征测量以及电子签名。

学习 21 CFR 第 11 部分的语言

总线: 计算机中所有负责传输数据的电线的集合体。在本文中,总线是指用于外部设备(例如连接、电缆和通讯协议)的界面和通讯系统。

字节: 是一种二进制的缩略语。它是一个八位长的存储单元或是一个字母、数字或字符的存储单位。

校验和: 就是放在数据包中的所有传输数据的总和。接收者用它来进行反算,并和发送者提供的原始校验和比较。如果出现一项不匹配,就会产生一个重发请求。这种技术保证了传输过程中不会有错误的数

芯片组: 一块集成电路,设计被用来执行一项或多项相关任务。例如,一块 GPIB 卡上的集成电路。

设备: 任何与计算机相连接的仪器或部件。例如驱动器、打印机、鼠标和调制解调器。这些特殊的设备都属于外部设备因为它们与计算机是分开的。显示器与键盘也属于设备,但因为它们是计算机的一部分,所以它们不是外部设备。大部分的设备,不论是

否为外部设备,都需要驱动程序。它是一种翻译器,可以将来自应用程序的普通命令转换成设备能够理解的特殊指令。

可持续的存储设备: 一般指计算机的硬盘或仪器本身带的存储卡。

早期维护反馈(EMF): 是一种自动提示技术人员事先执行维护工作的技术。

固件: 一种硬件和写入只读存储器的软件的结合体。

握手: 要求数据记录的接收者在收到数据后,要向数据发送者发送确认。

IEEE: 电气和电子工程师协会,他们为计算机和电子工业制订标准。

传统系统: 公司已经花费很多时间和金钱的软件和硬件。即使传统系统的技术已经过时,一般来说,公司使用传统系统的时间会很长,并一般执行关键任务。更换传统系统很容易出问题,因此需要周详的计划,并需要供货商提供技术帮助。

局域网(LAN): 由地域上比较靠近的计算机组成的网络(也就是说,在同一座建筑物中),广域网(WANs)是由距离更远的计算机组成的网络,一般由电话线或无线电波相连接。

元数据: 带有过程参数和审计追踪日志的整套数据。

网络: 由两台或更多台计算机连接在一起的系统。

包: 一个带有数据和目的地址的传输数据的片段。在 TCP/IP 网络中,包又被叫做 datagrams。当你发送一个电子邮件时,里面的信息可以被拆成几个数据包,每一个数据包可以使用不同的路径单独传输,在接收者那里又可以拼在一起。

逆向工程: 通过分析最终产品来再现硬件和软件的设计。

TCP/IP: 传输控制协议/网络协议,能够使设备通过网络间交换信息。

参考文献

- (1) Office of Regulatory Compliance, *Code of Federal Regulations, Food and Drugs: Electronic Records; Electronic Signatures*, Title 21, Part 11 (U.S. Government Printing Office, Washington, DC), issued March 2000. Available at www.fda.gov/ora/compliance_ref/part11.
- (2) L. Huber, "Implementing 21 CFR Part 11 in Analytical Laboratories: Part 1, Overview and Requirements," *BioPharm* 12(11), 28-34 (1999).
- (3) 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).
- (4) 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).
- (5) L. Huber and W. Winter, "Implementing 21 CFR Part 11 in Analytical Laboratories: Part 4, Data Migration and Long-Term Archiving for Ready Retrieval," *BioPharm* 13(6), 58-64 (2000).
- (6) R. D. McDowall, "Chromatography Data Systems: Part 1, The Fundamentals," *LCGC North America* 18(1), 56-67 (2000).
- (7) W. Winter, "Dynamic Interprocess Communication between a Spectrophotometer and a Spreadsheet," diploma thesis and presentation for faculty for physical electronics, University of Karlsruhe (31 July 1989).
- (8) M. F. Arnett et al., "Understanding Basic Network Concepts," *Inside TCP/IP* (New Riders Publishing, Indianapolis, 1994) pp. 51-54.
- (9) *ANSI/IEEE Std. 488.1-1987: Standard Digital Interface for Programmable Instrumentation* (The Institute for Electrical and Electronics Engineers, New York, 1987). **BP**