

制药 4.0 和数字化法规 实验室

第 2 部分：数字实验室自动化 战略和流程图

当前流程

系统和仪器评估

重新设计流程

规划数字化战略

前言

让我们以一个直白的问题作为开头，一起探讨关于法规监管实验室数字化的第二本电子书：您实验室的效率如何？

从我多年来参观、咨询和审计的大量实验室来看，答案不容乐观。发布在 FDA “耻辱墙” 上的警告信和 483 观察报告进一步印证了我的观点^[1]。“您未通过认证” 这一可怕结果的背后是一系列不进行实验室现代化转型而导致的失败案例：

- 依赖纸质记录
- 使用混合型系统
- 未能备份电子记录或将电子记录链接至打印结果
- 使用未经验证的电子表格
- 未能充分利用现有系统的潜力
- 使用能够存储电子记录的仪器，却仅依靠打印结果^[2]

这些审计报告均来自不涉及造假和欺诈的实验室。这些报告的主要问题在于“隐形工厂” (Hidden Factory)。

您实验室中的“隐形工厂”

问任何一个分析人员实验室的功能是什么，他们为什么在那里工作，会得到以下两种答案。第一种答案看起来很无聊，但却是事实，那就是他们可以玩一些神奇的玩具。抱歉，“玩具”指的是分析仪器。第二种答案是分析样品、解析数据并生成结果，帮助做出决策，以及玩一些神奇的玩具。没有人会说实验室的功能是生成大量的纸质记录。

欢迎来到“隐形工厂”。

您实验室中的“隐形工厂”其实非常显眼，它们无处不在。这个工厂只有一种产品：纸质文件。

在许多实验室中，纸质文件构成了大部分的分析记录。虽然有电子记录生成并存储在仪器数据系统中，但许多实验室仍然出于习惯和惯例或按照 QA 部门“虐待狂”的命令打印纸质记录。欢迎来到由纸质记录和混合型系统构成的“隐形工厂”噩梦世界。

纸质记录的优点

这部分内容很短：纸质记录的优点是什么？

- **灵活**

纸质记录很容易创建，并且非常灵活。如果修改了流程，只需要重新设计相关的纸质表格或加一张纸。不用调整软件配置，也不用担心计算机验证。

- **错误更正可见**

可以轻松更正错误，并且审查人员不必费力地浏览大量的审计追踪条目就可以发现它们。更正非常显眼，尽管可能需要眯着眼睛才能从某些人的笔迹中看出更改的原因。

- **存档属性已知**

纸张是一种相对稳定的记录媒介，数据丢失的可能性较小，除非您试图将溶剂洒在页面上进行无记录色谱分析。如果环境条件得到维持和监测，则很容易确定纸张的存档属性。

这部分内容很快便结束了，接下来我们将花更多的时间来探讨纸质记录的问题。

纸质记录的缺点

显然，纸质记录存在诸多弊端：

- **空白表格**

空白表格可能是数据造假的核心，因此需要通过对每个表格进行唯一编号，将表格分配给个人或团队使用，并根据数据可靠性指南^[3-5]的要求在工作完成时进行核对，从而加以控制。如需深入了解如何实现受控空白表格，请参见 Burgess 和 McDowall 发表的文章^[6]。

- **管理成本**

空白表格的管理成本较高，但由于这些成本来源于普通员工的工资，而不是特定的预算项目，所以管理人员并不知晓。长期记录存储成本高昂，无论是现场建筑和相关工作人员，还是非现场存储的租赁费用。

- **记录访问**

想想您的实验室记录本。当它放在您的办公桌上时，任何人都可以查看。但如果它被锁在办公桌抽屉里，就谁都看不了。再想想产品分析的 QC 批次记录。纸质记录只有一份，很难与多人共享所有信息。而且，您的实验室一定也丢失过批次记录吧？

- **限定条件搜索功能**

尽管 EU GMP 第 6.9 章^[7] 要求对一些分析数据进行趋势分析，但这很难通过纸质记录实现。它要求从纸质记录中提取信息，并按时间将其输入信息学应用程序，从而对结果进行趋势分析。这个过程缓慢、繁琐且易于出错。通过搜索纸质记录来提取年度产品评审^[8] 或产品质量评审^[9] 数据也同样如此。

- **存储**

显而易见的是，纸张是一种物理记录媒介，在受控环境下，数量众多、体积庞大且重量惊人的纸质记录需要大量的存储空间。通常情况下，纸质记录在现场存储长达两年，然后转移到非现场记录管理设施，直到保存期结束时正式销毁。在非现场存储过程开始时，必须对所有记录进行整理并编入索引，这项工作需要手动进行并且容易出错。因为如果需要进行检查、审计或投诉调查，根据与记录管理公司签订的服务协议，必须快速检索记录。

不断给予的礼物

“隐形工厂”有一个额外的“好处”：如果审查人员在任何数据中发现错误。纸质记录将返给分析人员进行更正。更正之后，您猜会发生什么？没错，部分或全部更正后的记录集会重新打印，并添加到批次记录中，这是一种环保的方法。“隐形工厂”是不断给予的礼物。

需要做什么？

因此，数字化的目标之一是拆除“隐形工厂”，并将其替换为自动化流程，大幅减少构成分析批次记录的纸质记录输出。注意，我说的不是无纸化，而是减少用纸。原因是可能无法淘汰所有的纸质记录。要么成本太高，要么在技术上不可行。

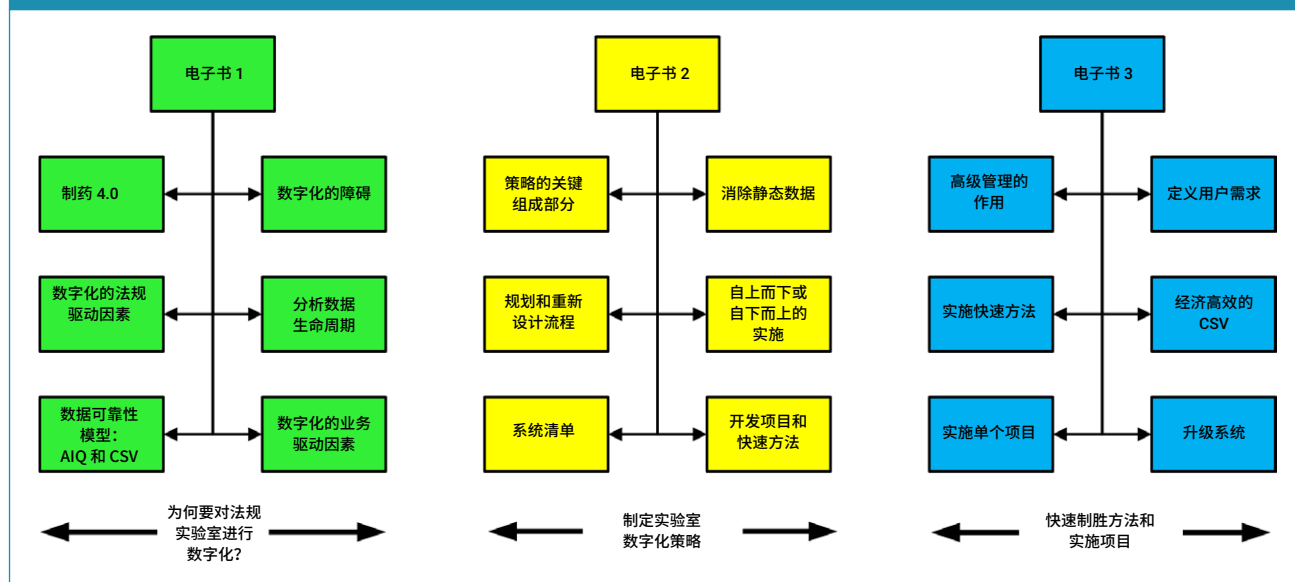
继续推进数字化之旅

这是关于规划和实现数字化法规监管实验室的三本电子书中的第二本（图 1）。该系列主要针对药品生产质量管理规范 (GMP)，但此处概述的原则也适用于遵守药物非临床研究质量管理规范 (GLP) 的实验室。这三本电子书着眼于根据当前您实验室的现状，评估系统和流程，规划如何分阶段实现实验室自动化，最后实施快速制胜方法和项目。

电子书 1：迄今为止的故事

[第一本电子书](#)考虑了当前的监管背景，包括紧跟技术进步为何非常重要，了解合规和不合规的成本以及 FDA 的一些主要违规报告。然后讨论了关键的分析仪器确认 (AIQ) 和计算机化系统验证 (CSV) 如何确保合规和数据可靠性。采用的方法必须目标明确、基于风险且科学合理。讨论的数字化障碍包括电子表格、混合型系统、制药行业的极端保守性质和静态数据。

图 1：三本实验室自动化电子书的内容概述



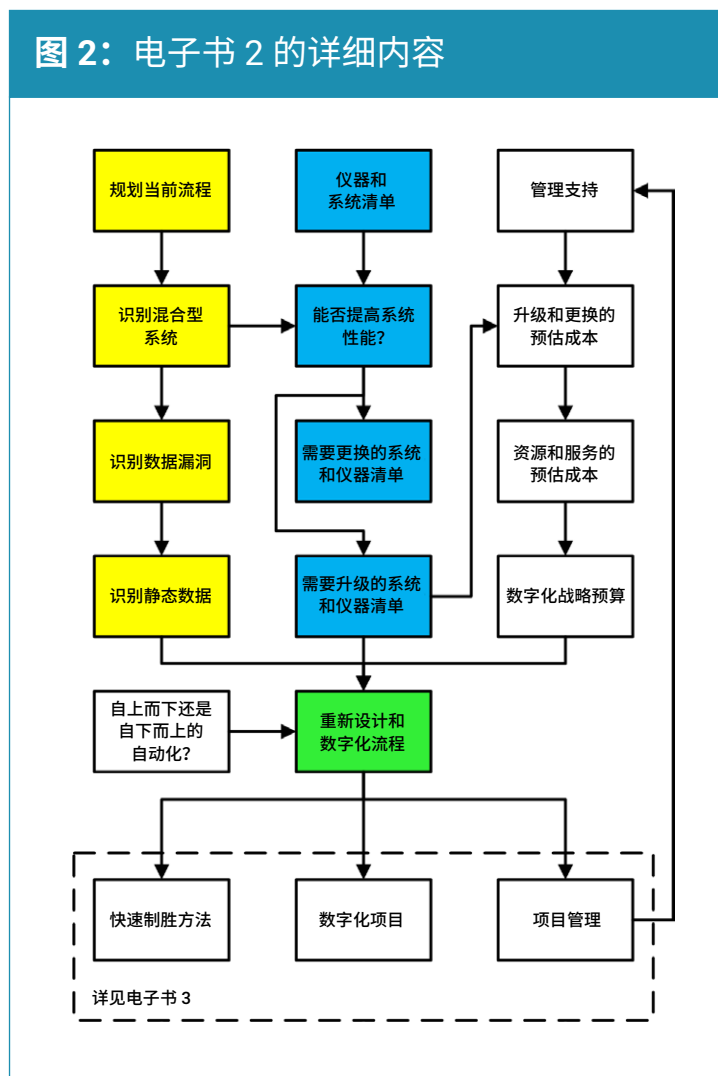
这引发了关于灵活的分析数据生命周期的讨论，以及淘汰静态数据为何非常重要。最后，数字化的业务驱动因素和对整个实验室策略的需求对于管理支持和资源利用至关重要。

电子书 2：数字实验室自动化战略和流程图

本电子书的核心话题是：实验室的现状与目标。

首先，我们将分析实验室当前或现状 (As Is) 流程。在这一过程中，我们需要识别每个流程的瓶颈和问题。此外还需要当前计算机化系统的清单。我们需要审查它们目前的使用情况，查看它们未得到利用的功能，并确定它们是否可用于实现流程的自动化。某些系统可能无法针对工作新方式进行自动化，需要更换。本电子书将介绍实验室自动化的三条规则，并将其用于实验室的数字化转变，以实现更高效和有效的电子工作方式。这需要人力和财力资源，高级管理层人员是支持该方法的关键。实验室自动化战略概述了项目的时间表和资源（以及针对两者的应急计划），这对于实现实验室的数字化战略至关重要。本电子书的详细内容见图 2。

图 2：电子书 2 的详细内容



电子书 3：快速制胜方法和实施项目

下一本电子书将讨论由数字化项目和快速制胜方法组成的实验室自动化战略。

快速制胜方法是一种小规模和改进，实现起来相对快速、经济，并且可以带来一定的商业利益。这些项目应该首先启动，因为它们提高了整体自动化战略的可靠性和可见性。高级管理层应从第一个快速取胜项目开始鼓励实施战略。

数字化项目规模更大，需要更多的时间和资源才能实施，但可能带来更大的商业利益。第一个数字化项目对于实验室的成功和策略的可信度至关重要。为确保成功，不仅需要尽可能降低项目风险，还需要降低监管和实施风险。无需进行定制软件开发的更简单轻松的项目是确保成功的候选项目。验证是法规实验室的关键要求，但公司经常采取保守的方法，造成项目推迟。我们需要利用供应商的软件开发和管理风险方法，并应用健全的科学技术将稀缺资源集中在最需要的地方。

随着战略的推进，可能会出现新的技术，需要在实施主要系统后，或每隔 12–18 个月对整体战略进行一次修改。这种情况是正常的，也是意料之中的。

参考文献

1. *FDA Warning Letters*. Available from: <http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/default.htm>
2. *FDA Warning Letter BBC Group Limited*. 2021; Available from: <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/bbc-group-limited-614659-08042021>
3. *FDA Guidance for Industry Data Integrity and Compliance With Drug CGMP Questions and Answers* 2018, Food and Drug Administration: Silver Spring, MD
4. *WHO Technical Report Series No.996 Annex 5 Guidance on Good Data and Records Management Practices*. 2016, World Health Organisation: Geneva
5. *PIC/S PI-041 Good Practices for Data Management and Integrity in Regulated GMP / GDP Environments Draft*. 2021, Pharmaceutical Inspection Convention / Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme: Geneva
6. Burgess, C. and R.D. McDowall, *Paper, Paper Everywhere but None of it Controlled*. LCGC Europe, 2016. **29**(9): p. 498–504

7. *EudraLex - Volume 4 Good Manufacturing Practice (GMP) Guidelines, Chapter 6 Quality Control*. 2014, European Commission: Brussels
8. *21 CFR 211 Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceutical Products*. 2008, Food and Drug Administration: Silver Spring, MD
9. *EudraLex - Volume 4 Good Manufacturing Practice (GMP) Guidelines, Chapter 1 Pharmaceutical Quality System*. 2013, European Commission: Brussels



R D McDowall 博士

主管

R D McDowall Limited



实验室现状 了解当前的流程

大多数实验室流程都随着时间的推移而演变。工作实践的变化可能缘于实验室管理层（例如，“现在由我负责，这是我们的工作方式”）的变动、质量保证法规的不同解读以及审计或检查结果。如前所述，纸质流程只需要生成新的表格就可以解决问题。这也造成了新员工在缺乏完整、全面的文档记录的情况下可能无法解释的遗留问题。然而，纸质方法为了确保数据可靠性和合规性，只会加剧流程效率低下和成本增加的问题。

自动化的前提条件

正如第一本电子书的结尾所述，实现一个完整实验室的自动化不能操之过急，需要将以下前提条件纳入整个实验室的数字化方法：

- 主动管理支持（这个主题将在第三本电子书中进行讨论）
- 资源（员工和资金）
- 流程规划和重新设计
- 解读监管要求和有效的风险管理
- 识别或解决数据可靠性漏洞
- 整个实验室的策略规划，以及实施特定应用的单个项目规划的快速制胜方法
- 集中的计算机验证，利用供应商开发来减少内部工作
- 积极的用户参与和培训
- 由具有 IT 知识的员工进行质量监督

规划当前流程

在理想情况下，我们只需要阅读当前的 SOP、作业指导书和分析程序，了解如何工作。这就是您的预期流程。

遗憾的是，我们所处的并非理想情况，许多书面说明往往为艺术虚构，与现实存在天差地别的巨大差距。因此，我们需要分析流程，找出现状工作实践。问题在于，我们如何做到这一点？

如果实验室要实现数字化，必须采用结构化方法。第一部分是了解实验室现状。如图 1 的左侧一列所示，这将涉及：

- 规划当前的流程
- 确定混合型系统的使用位置
- 识别任何数据漏洞
- 识别静态数据

让我们先看看您的**实际**工作方式。

图 1：电子书 2 的详细内容

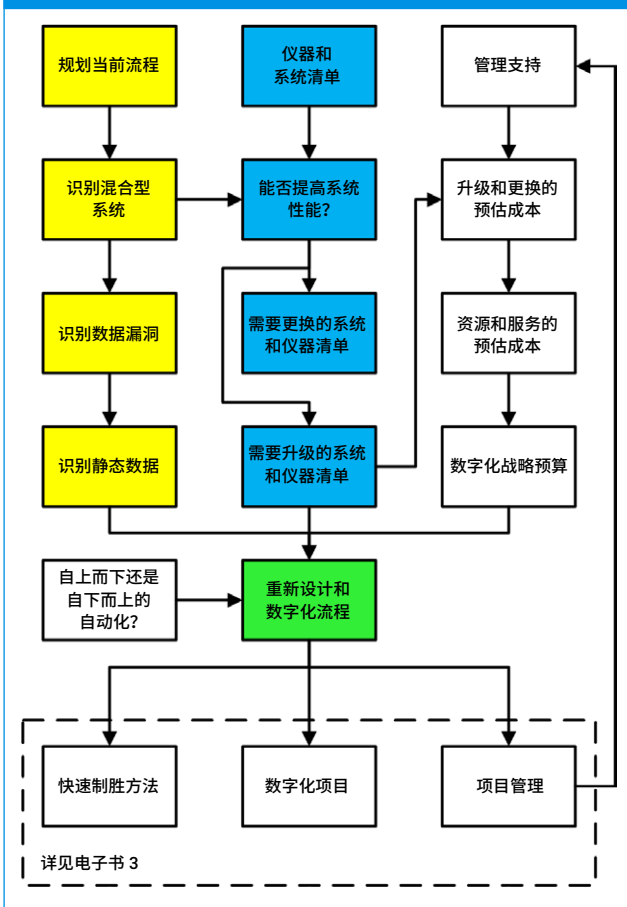
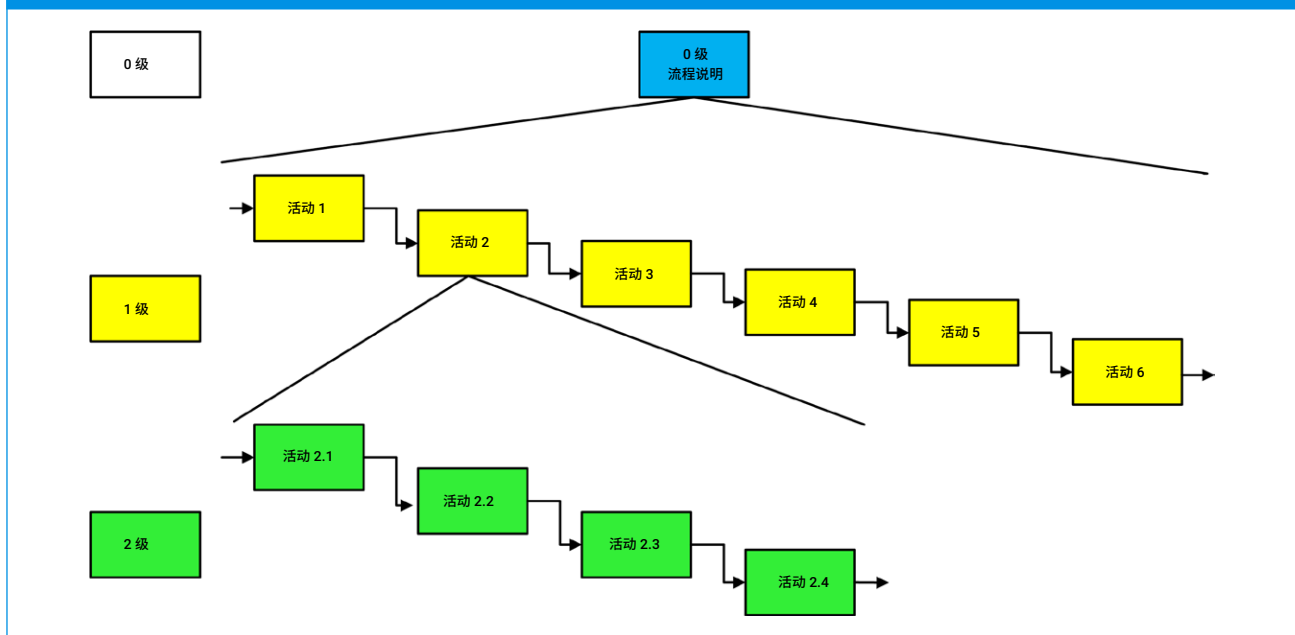


图 2：IDEF 流程图规划 — 流程的逻辑分解



IDEF 流程图规划方法

我使用了近 30 年的主要流程图规划方法名为集成定义 (IDEF)。它是一个逻辑过程，将流程从 0 级定义自上而下分解为 1 级的高阶主要流程，再分解为更详细的 2 级流程，如图 2 所示。

该方法是对流程进行逻辑上的自上而下分解，如下所示：

- **0 级流程说明**

定义流程及其边界，以及输入、输出、所需资源和任何限制

- **1 级流程定义**

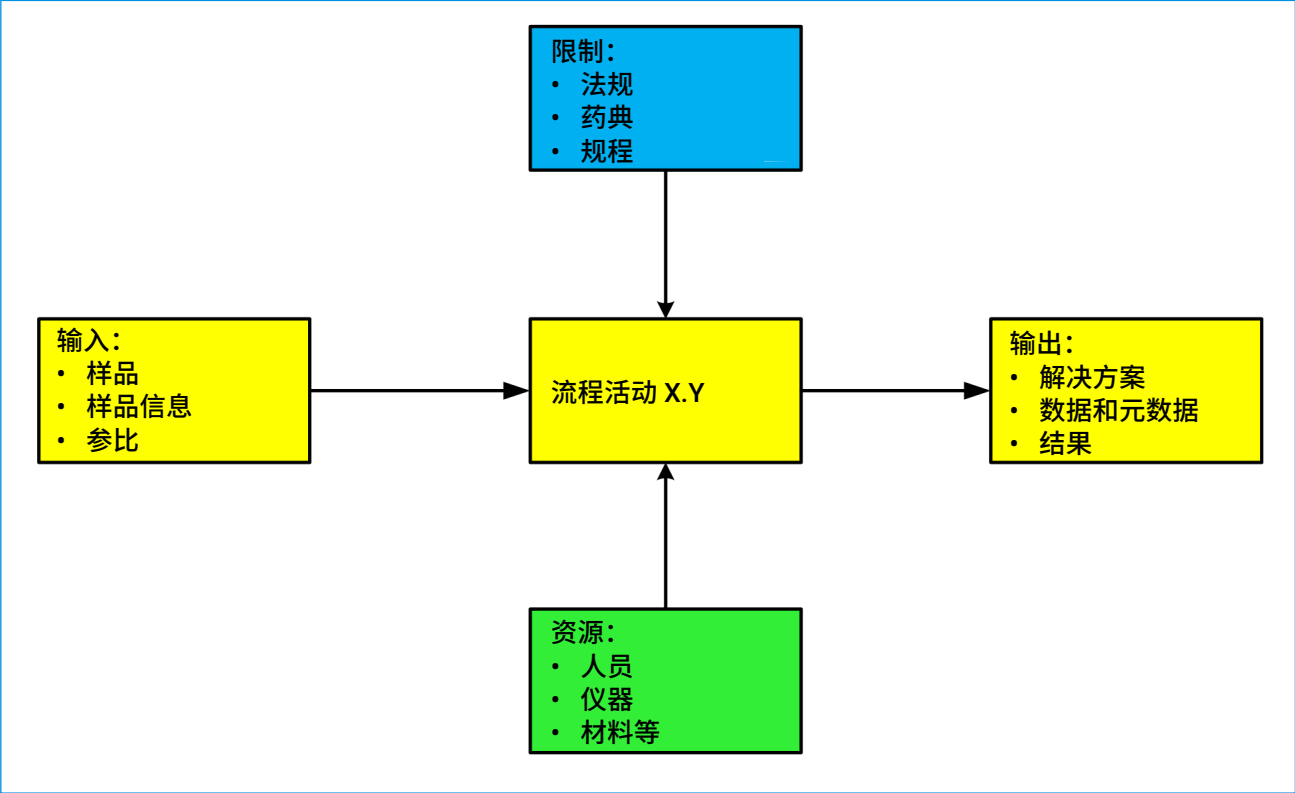
这是对主要流程的定义，其中说明被分为 **6–12 项主要活动**。为简明起见，图 2

显示了 6 项活动。重要的是不要把所有的实验室活动都塞进这个级别，因为还有许多辅助流程，例如仪器维护/确认、标准管理、方法验证、稳定性测试等。单独的流程需要单独的流程图，并标明各流程之间的相互作用。

- **2 级细分流程**

将每项 1 级活动进一步细分为 4–8 项活动。虽然可以创建更进一步的级别，但并非必需。通过级别 2 可以获得足够的流程信息，从而了解流程中哪些地方存在问题和瓶颈。

图 3：IDEF 活动输入、输出、资源和限制



根据我的经验，只有在两个系统联用的情况下，才需要在级别 2 的基础上进一步细分。这有助于确定两个系统之间如何以及何时进行数据传输。

在这个阶段，我们有一个流程概览，但需要了解所需内容的细节。如图 3 所示。流程活动显示于图的中央，左侧为输入，右侧为活动完成后的输出。这些是 IDEF 图中所有活动所需的 key 要素。

图 3 还显示了活动的商业和法规限制。这些内容必须要在各 0 级活动中必要的地方进行描述。没有必要将 GMP 作为每个活动的限制列出。仅在必要时输入限制来帮助理解活动。

图 3 中的其他项目是活动所需的资源。此处也将采用类似的方法。

规划流程

这个步骤应该在一个安静的地方进行，远离电话和电子邮件，以便主持人和来自实验室

的行业专家，以及相关的 IT 和 QA 可以在不受干扰的环境下开展工作。不过，这只是理论。现实有时是不同的。

“在研讨会结束时还应该收集与会者提出的改进意见。他们每天都参与流程。”

使用白板和记号笔或带有便利贴和铅笔的大型挂图纸描述并定义流程。使用铅笔的原因是，任何规划过程都是迭代的，因为预计会出现错误或遗漏。用铅笔画的活动连接线比用钢笔画的更容易擦掉。是的，我知道这不符合 GMP 的要求，但没有相关的监管记录。别忘了准备一些胶带，确保便利贴不会从纸上脱落。否则会让主持人非常尴尬。

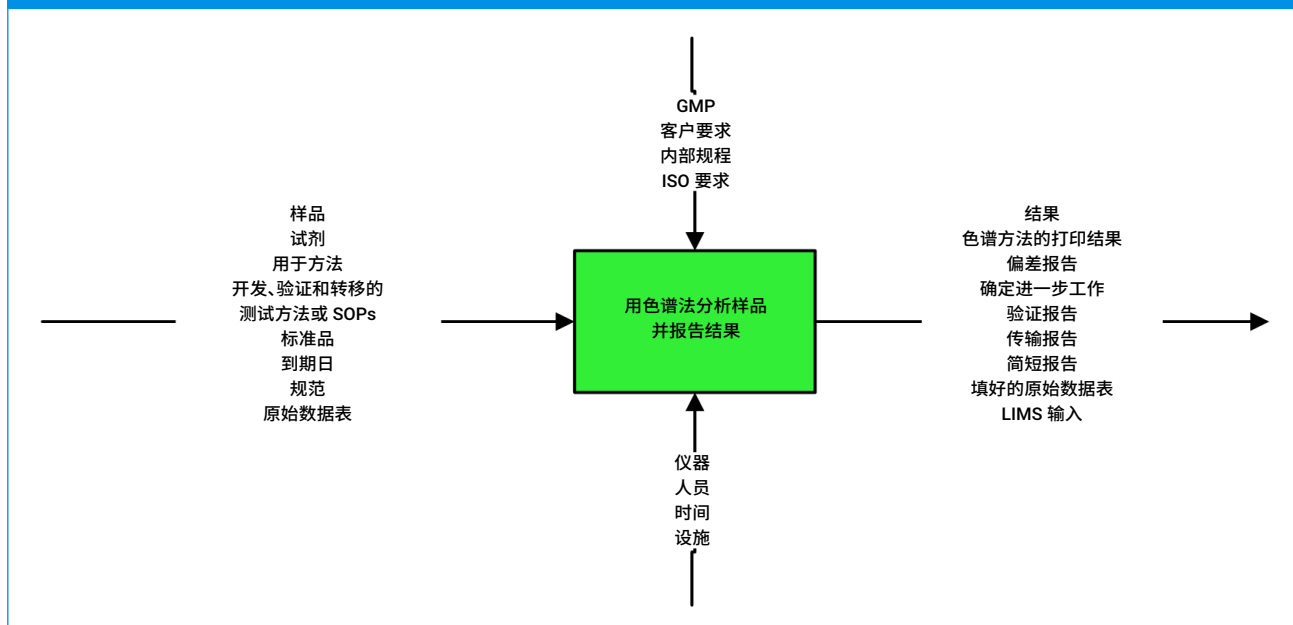
如果实验室具备相关的技术，另一种选择是使用带有虚拟便利贴的虚拟板。就我个人而言，物理方法在进行规划时速度更快，但在将物理便利贴转换为电子图表时则较慢。

在研讨会结束时还应该收集与会者提出的改进意见。他们每天都参与流程，可以提供一些改进意见。改进意见应与现状流程图中的具体活动相关联。

无论采用何种规划方法，都需要绘制 IDEF 流程图，并将其输入到现状报告中。Visio® 是一款可用于绘制流程图的应用程序。就个人而言，我不使用该应用程序中的 IDEF 模板，因为标准流程图模板在绘图方面提供了更大的灵活性。接下来将流程图复制并粘贴到现状规划研讨会的报告中。然后将相关的输入、输出、资源和限制添加到报告草案中供与会者审查。预计会对流程图进行修正。尽管在研讨会结束时所有人都会达成一致，但深思熟虑后会产生更客观、理智的看法，修正是不可避免的。无论采用何种规划方法，在下一篇文章[实验室目标 — 重新设计流程](#)中重新设计流程时，我们都会将流程图作为输入。

“预计会对流程图进行修正。尽管在研讨会结束时所有人都会达成一致，但深思熟虑后会产生更客观、理智的看法，修正是不可避免的。”

图 4：现状 0 级流程说明



案例研究示例：0 级流程说明

图 4 所示为色谱分析 0 级流程说明的一个案例研究示例。内容看起来相对简单且易于开发，但对流程图不熟悉的与会者需要花些时间才能习惯。开发这张图耗时近一个小时，主持人鼓励参与者积极挑战。理解 IDEF 规划后可以更快进行流程图规划。

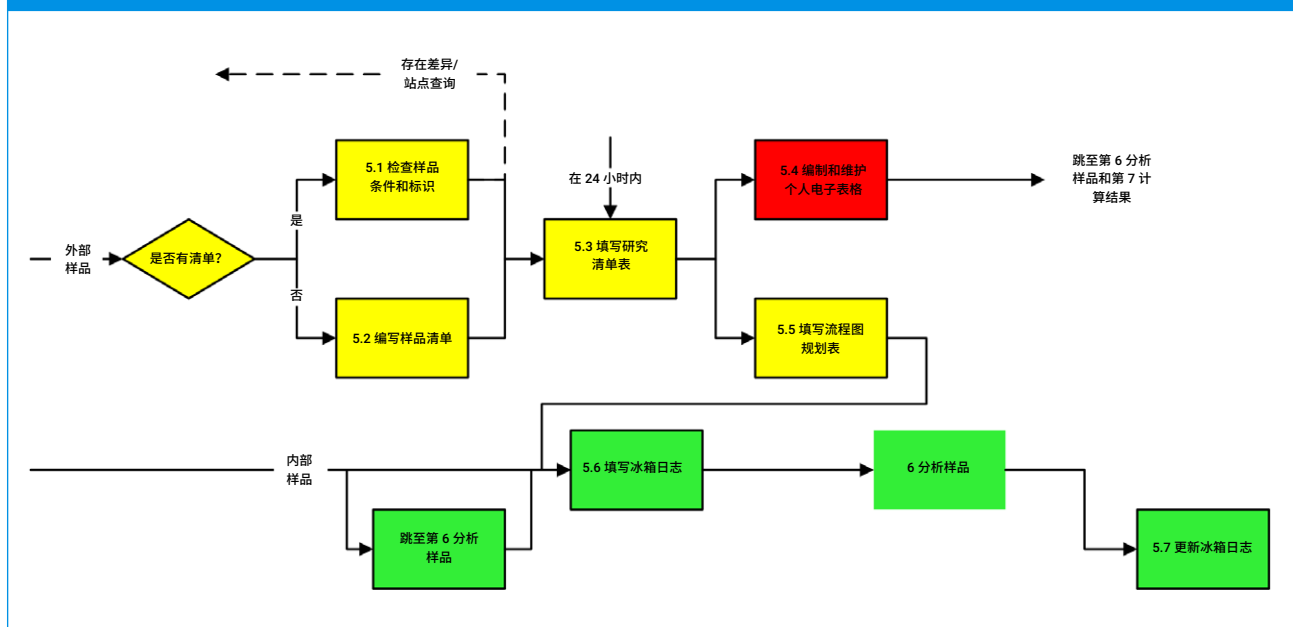
案例研究示例：现状样品管理流程

图 5 显示了处于流程分解 2 级的**现状**流程的案例研究样品接收和管理。您会发现以下特征：

- 内部生成样品的流程较为简单（绿色），样品在接收后可进行分析，也可以记录并冷冻起来用于后续分析

- 外来样品的流程更为复杂（黄色）。清单要么以电子方式提交，要么由实验室生成
- 活动 5.3 有一个限制，要求在 24 小时内完成库存清点并记录样品。这是在实验室丢失一批外部样品后，管理层强制要求的
- 保存所有样品的纸质冷冻日志
- 除了上述正式流程之外，还有一个非正式流程（红色），它比正式流程更简单、轻松

图 5：样品接收和管理的现状流程图



流程分析：您无法将“一团乱麻”自动化

图 5 中描述的流程有几个“特征”：

- **三个子流程：**两个正式纳入 SOPs，一个不受控、无文档记录且不合规范
- **纸质记录：**样品库存和冷冻日志
- **活动 5.3（管理层强制要求的活动）：**放下手头的其他工作，在 24 小时内完成外来样品的库存清点和记录。这一点说明了流程的逐步改进，而不是流程的设计

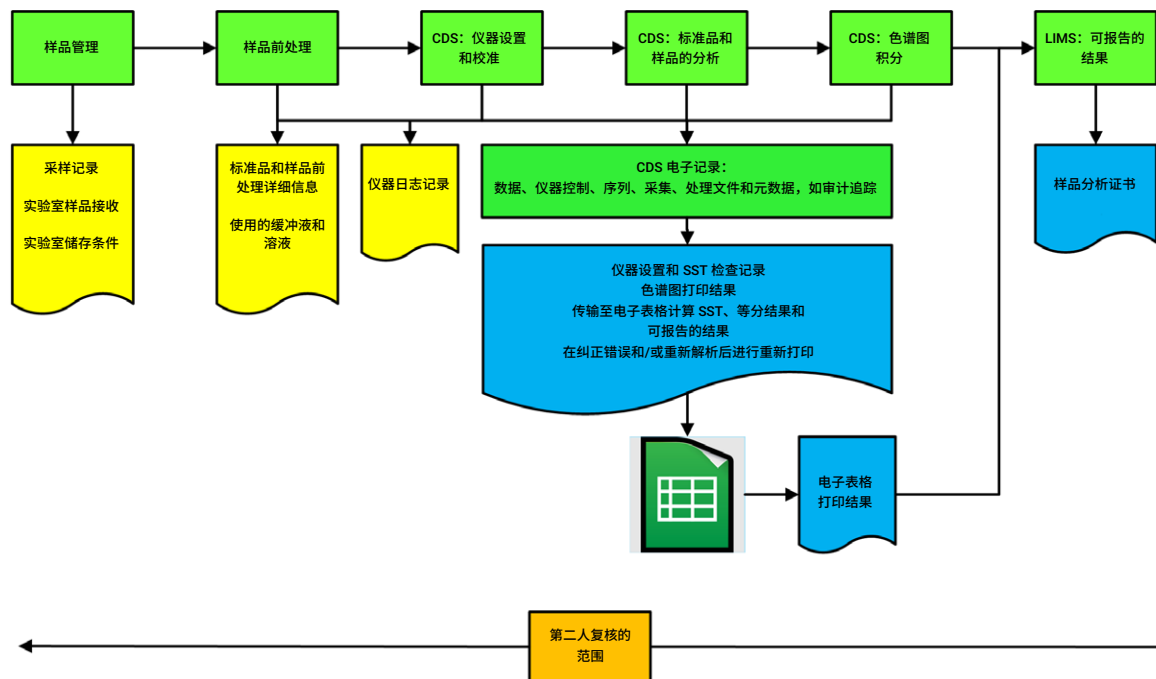
现在我们回到本电子书开头提出的问题：您实验室的效率如何？

许多读者可能会避而不答。那么请思考另一个问题：如何实现这部分分析流程的数字化？答案很简单，这实施起来并不容易。此外，自动执行三个流程的效率很低，且它们的验证成本远高于单个一体化流程。

案例研究示例：现状流程 — 确定混合型系统的使用

从样品接收和管理开始，让我们探讨一下端到端色谱分析从样品管理到报告结果的流

图 6：色谱分析和混合记录



程，如图 6 所示。整个流程以绿色显示，并附有来自 CDS 的电子记录。但正如我们现在看到的那样，该流程缓慢且效率低下。

- 样品接收和管理基于纸质形式
- 使用图表记录仪监测冷藏和冷冻储存柜
- 包括天平和 pH 计的仪器打印结果在内的样品前处理记录以及相关的日志均为纸质记录
- 样品信息必须手动输入到 CDS 中
- 流程中包括三套混合型系统：使用 CDS 作为电子尺对峰进行积分，然后打印色

谱图，将峰面积键入电子表格，计算得到 SST 参数和可报告结果并打印，然后将电子表格的结果手动输入 LIMS，生成分析证书

这只是分析人员的工作。现在想想另一个可怜的人，他必须审查这些乱七八糟的记录。成堆的纸质文件，匹配电子记录与打印结果，以及多次抄录错误检查。在许多情况下，审查所耗费的时间比分析时间还要长，这难道不奇怪吗？

现状流程：识别数据漏洞

在思考图 6 中的数据漏洞时，该从哪里入手？我们主要关注这三种混合型系统及其使用方式。由于篇幅的原因，我们将不考虑 LIMS 或 CDS 本身存在的任何数据漏洞，例如记录保护或用户角色的利益冲突。

- **CDS**

电子记录和纸张打印结果。CDS 的功能没有得到充分利用。它仅用于采集数据，以及积分峰生成峰面积。所有通过电子表格进行的计算都可以由 CDS 完成，但实验室中的色谱工作者却忽略了这一点。

- **电子表格**

主要的数据漏洞存在于电子表格中。峰面积、样品信息、样品重量和参比标样重量、纯度、含水量等采用手动输入方式。这个过程容易出错。在审查过程中进行检查，可能会发现必须返回给分析人员纠正的错误。如果将计算纳入 CDS，这一切都可以避免。

- **LIMS**

手动输入结果是一个潜在的数据漏洞，因为必须仔细检查，才能确保结果与对应的样品相关联，并且不存在抄录错误。

再次强调，应将淘汰混合型系统作为首要任务。

“对当前流程的执行情况进行基准度量至关重要。为此需要生成有意义的指标。”

当前流程的指标

对当前流程的执行情况进行基准度量至关重要。为此，需要生成有意义的指标。一些组织已经这样做了（例如，许多实验室将周转时间 [TAT] 作为关键性能指标 (KPI)）。周转时间被定义为从样品接收到出具分析证书的时间。将提供一个目标时间，指标应显示在此时间范围内分析的样品数量，以及在此时间范围外分析的样品数量。这可以与实验室提交的样品数量相结合。其他指标也非常有用。Newton 和 McDowall 从数据可靠性的角度发表了一篇关于指标的文章，但其中一些指标也可以作为监测实验室性能的有效手段^[1]。

指标的目的在于评估当前实验室性能。可以使用现状流程图对周转时间进行分解，尤其是 1 级流程。其中可以显示整个流程的总时间，以及流程中每项活动的估计值。在设计“目标”流程时，可以使用时间估计值了解资源的节约

量，从而定量分析组织的资源节约量。

需要注意的是，这么做不是为了节省资源。需要现有员工对新系统的支持。在稍后的电子书 3 中会对此进行讨论。

现在我们需要考虑的是对实验室现有的分析仪器和计算机化系统进行评估。

参考文献：

1. M.E.Newton, R.D.McDowall., *Data Integrity Metrics for Chromatography*. LCGC Europe, 2017. **30**(12): p. 679–685.

R D McDowall 博士

主管

R D McDowall Limited



提高工作流程的灵活性

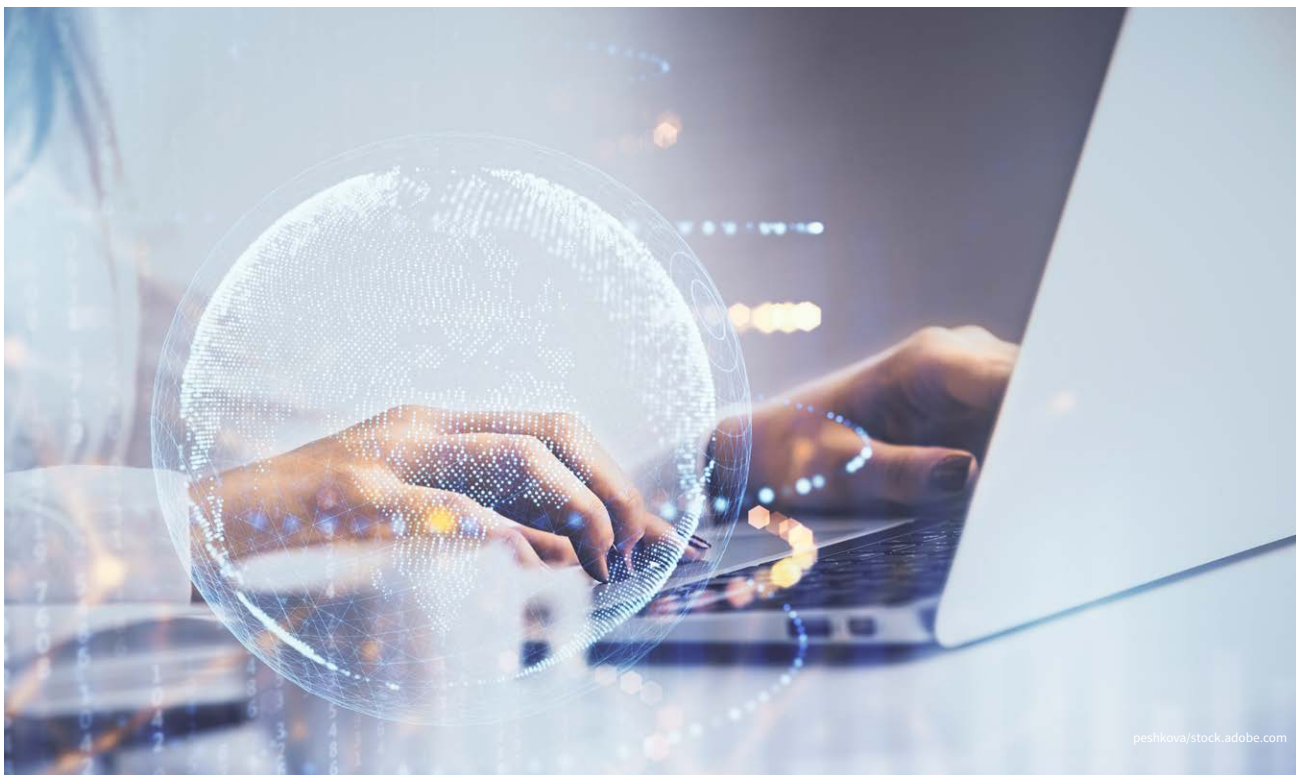
了解安捷伦 SLIMS 如何推动制药实验室数字化

现在，推动实验室完成数字化转型有了一种切实可行的方法。SLIMS 将 LIMS 和 ELN 的优势融入一个单独的数字系统，支持您实验室独特的流程和要求。

了解 SLIMS 如何尽可能降低无纸化过渡过程中的成本及复杂性。访问安捷伦网站获取更多信息，并联系我们申请演示。

如需了解有关安捷伦 SLIMS 的更多信息，请访问：

[用于制药实验室的 SLIMS | 安捷伦](#)



peshkova/stock.adobe.com

实验室现状 当前系统和仪器评估

这一阶段的数字化战略开发可以与流程图规划和重新设计同时进行，也可以在其之前或之后进行。我个人倾向于在其之前进行，这样它就可以作为稍后在[实验室目标 — 重新设计流程](#)中讨论的流程重新设计阶段的输入。

与众不同的监管指南

我们为什么要对当前的计算机化系统和分析仪器进行评估？

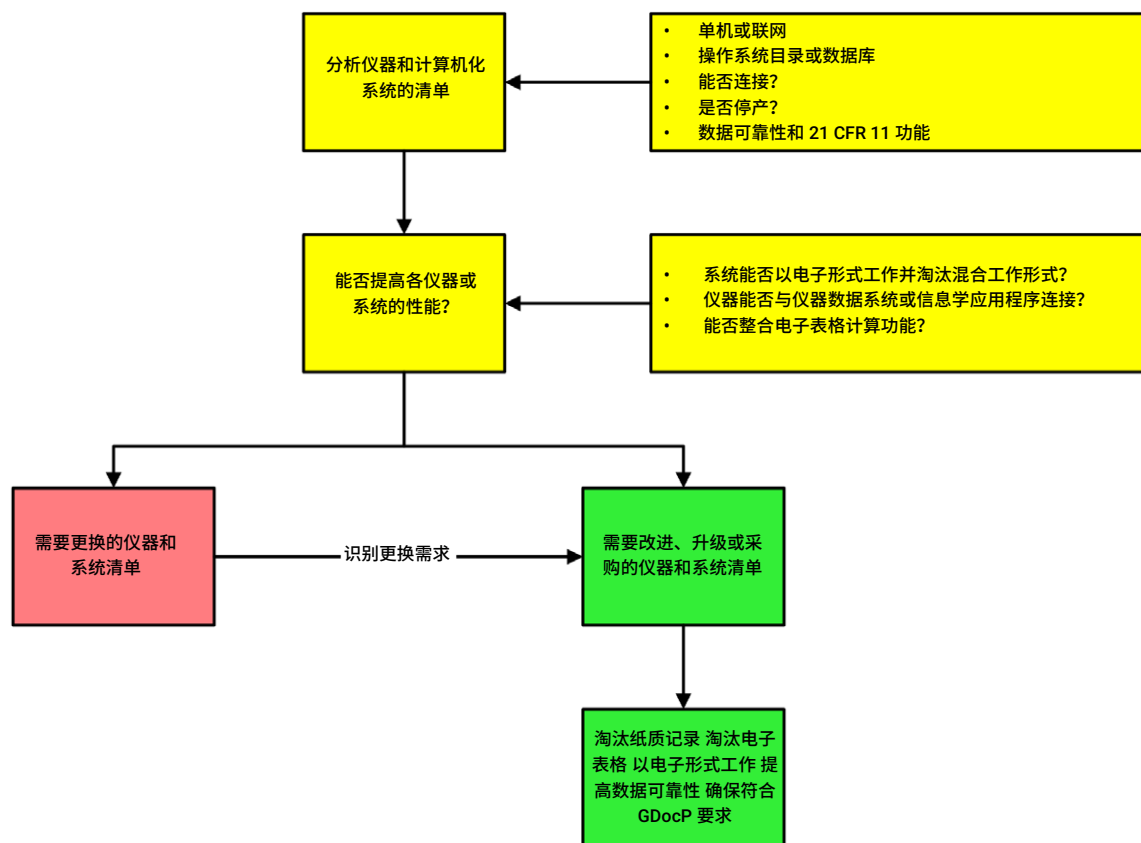
在电子书 1 “数字化的商业驱动因素”中，我们讨论了 2016 年 WHO 指南的第 5.6 节：

§5.6 基于合理的 QRM 原则开发和实施的数据管理项目有望**充分利用现有技术的潜力**。

反过来，这将**精简数据处理流程**，不仅**改善数据管理**，而且**提高业务流程的效率和有效性**，从而**降低成本并促进持续改进**^[1]

请参阅电子书 1，了解关于法规指南文件中鼓励简化数据处理、提高业务效率和降低成本的重要语句的详细讨论。现在我们开始将该指南付诸实践。整个流程如图 1 所示。

图 1：计算机化系统和分析仪器的评估



计算机化系统和分析仪器的清单

我们这部分战略的出发点是您的计算机化系统和分析仪器清单。您有这个清单吧？作为提示，这是 欧盟 GMP 附录 11 4.3 条款的具体要求^[2]。

通常情况下，清单会列出各个计算机化系统，包括电子表格和分析仪器的状态、GMP 影响等。这是我们评估流程的输入，如图 1 所示。

通过这张图您会看出，实验室是否像当地科学博物馆的延伸一样不具备实操性。它还会让管理层明白，如果不与时俱进，数字化的成本将比他们在系统和仪器上进行适当投资的成本更高。

分析仪器

清单中的每台分析仪器都将列出生产厂家和型号。还需要扩展包括以下信息：

- **数据输出**
仪器的数据输出方式是什么？观察还是打印？不得使用无打印功能的分析天平，应立即更换。数据可靠性风险的影响太大，不得考虑任何其他操作。

- **仪器可靠性**

每台仪器的性能如何？是否可靠？如果发生过故障，是缘于实验室的使用和维护还是其他因素？

- **连接功能**

这一点非常重要，因为不具备连接功能的仪器在数字化实验室中几乎没什么用处，应该立即列入更换清单。

- **过时或停产**

即使具备连接功能，该仪器的支持期限是否只有 5 年（中期）？或者是否有被供应商更换的计划？使用寿命也是一个决定因素，因为任何连接功能都可能过时或即将过时。

- **供应商支持**

与供应商的合作体验能够决定您是否希望继续与他们合作，或者从支持和服务的角度来判断他们是否存在问题。

计算机化系统

对于计算机化系统，包括独立控制仪器和应用程序的系统，也需要采用类似的方法。我们将在下一部分单独讨论电子表格。

仪器数据系统必须包含由应用程序控制的仪器信息以及以下信息：

- **单机或联网**

存储在实验室独立 PC 上的数据存在重大数据漏洞，如果发生故障可能会导致数据丢失。当实验室负责备份时，它排在待完成任务的第二位，可能未被执行，如 Ohm 实验室警告信中所示^[3]。将数据直接采集到网络是首选的解决方案。

- **混合型系统**

正如[第一本电子书](#)中提到的，混合型系统是最糟糕的选择，因为在整个记录保留期间需要同步和管理两种不兼容的记录格式。正如 PIC/S 和 WHO 指南明确指出的那样，不鼓励使用混合型系统，更换混合型系统应该是一个优先选择^[1,4]。

- **平台**

运行应用程序使用的是哪个版本的操作系统？制药公司通常采取的做法是，如果系统经过验证，就不要动它！因此，许多系统的运行基于过时和易受攻击的操作系统。需要对它们进行鉴定。过时或停产的操作系统可能导致 IT 部门拒绝将此类系统连接到网络，或将其置于孤立的网络中，让实验室备份数据，并向监管审计开放^[3]。

- **架构**

系统如何存储数据？在操作系统的目录中还是在数据库中？前者导致用户有机

会在应用程序及其审计追踪之外删除数据。因此，可能需要 IT 部门花时间保护操作系统。

- **过时或停产**

应用程序使用了多长时间？供应商是否仍提供相关支持？一些供应商只会通过为已知的软件漏洞提供补丁来支持过时的系统。

- **数据可靠性评估**

数字化战略评估还应与系统已执行的数据可靠性评估相关联。您已经执行过这项评估了，对吧？

这一信息对下一阶段的评估流程至关重要。

“您的清单必须列有实验室中使用的所有电子表格及其验证状态。”

电子表格：函数和计算

您的清单必须列有实验室中使用的所有电子表格及其验证状态。此外的一些要求如下：

- **电子表格使用情况**

如果清单中没有列出，请提供关于电子表格在实验室中使用情况的详细信息。

- **数据输入**

电子表格的数据输入方式是什么？是手动输入？还是通过 csv 文件从应用程序输出并导入电子表格？

- **执行的计算**

列出由电子表格执行的计算。

- **文件保存**

输入数据后是否保存电子表格文件？

如果没有，则无法确保按照 21 CFR 211.194(a)^[5] 和 FDA 数据可靠性指南问题 12^[6] 的要求保留完整数据。

- **记录签名链接**

按照 21 CFR 11.70^[7] 的要求，已签署的纸质打印结果必须与生成它的电子记录相关联。每个电子表格是否满足这一要求？

- 能否将电子表格计算纳入另一种应用程序，从而避免使用电子表格？

您可能认为实验室已经充分利用分析仪器的潜力。事实并非如此。我举三个案例研究示例，基于 GMP 监管实验室最近的咨询和审计项目，这些系统的使用情况过于简单：

案例研究 1： 全自动溶出测试

49 种不同的方法均采用全自动溶出系统，该系统由溶出杯以及自动将溶出杯液体转移到 UV 分光光度计系统的吸液系统组成，用于计算溶出百分比。但是...

- 只有一种方法使用系统的全部功能，操作人员每个溶出杯中放入一个胶囊，然后在实验结束时检查计算得到的数据并打印结果
- 还提供电子签名功能，但这并不足以掩盖即将列出的“灾难性”漏洞
- 其余 48 种方法均以手动方式使用该系统。一名分析人员每隔两分钟将胶囊放入溶出杯中。从溶出杯手动取样，将液体手动移入比色皿并在分光光度计中进行读数。然后将读数输入电子表格中计算溶出百分比。您能相信吗？！

案例研究示例：能否提高系统性能？

墨菲定律的一个推论是 Cahn 格言：*如果所有其他方法均失败，请阅读手册*。我们现在将此付诸行动，确定现有应用程序是否具备满足 WHO 要求“充分利用现有技术的潜力”^[1] 的功能。这里提出的一些问题是：

- 哪些未使用的功能可用于淘汰纸质记录？
- 系统能否以电子形式工作并淘汰混合工作形式？
- 仪器能否与仪器数据系统或信息学应用程序连接，从而确保采集的完整性并淘汰静态数据打印结果？

案例研究 2:**通过傅立叶变换红外 (FT-IR) 进行鉴定测试**

两个不同组织中的两个不同实验室使用两种不同的 FT-IR 系统对来料的活性药物成分 (API) 进行鉴定测试。但他们使用各个系统的方式都一样糟糕。

- 获得样品谱图，打印谱图并与参比谱图打印结果进行比较。在这两种情况下，所有谱图的打印结果都必须签名并注明日期
- 实际工作中缺乏鉴定确认的客观标准，只能由当天的分析人员判断样品和参比谱图是否相同。SOP 或分析程序缺乏细节，对比非常主观。这无疑是审计员或检查员的“盛宴”
- 两种应用程序均具备对比功能。采集参比谱图，并在对比功能中列出化合物的 4-6 个关键鉴定峰的波数。将样品谱图与参比关键峰进行比较，系统自动判断鉴定结果是否正确。非常简单！只需打印一张纸，谱图保留在光谱仪中
- 此外还有更多问题。两套系统均具备电子签名功能。如果实施了电子签名功能，就可以不使用纸张

注，可以理解您会假设与这些系统相关的问题很少。然而，正如我们在最后一个案例研究中将看到的那样，这种假设是错误的。

案例研究 3:**案例研究 1: 色谱分析**

如本电子书的前文所述，实验室使用 CDS 作为电子尺，只是为了积分峰和计算峰面积。打印色谱图和峰表，将峰面积和样品重量以及标准品纯度和含水量等其他因素输入电子表格（当然未经认证），根据可接受标准和可报告结果计算 SST 参数。

- 这种方法使运行后分析速度较慢，容易出错，并成为 GMP 合规性噩梦
- 第二人复核需要更多的时间来匹配一个系统的打印输出和另一个系统的输入。纠正发现的输入错误需要时间，而且会生成更多的纸质文件
- 令人震惊的是，CDS 会自动计算每次进样的任何 SST 参数，因此实验室甚至不需要打印 SST 色谱图并将结果输入电子表格！
- 阅读手册或查看供应商的网站或在线视频，可以计算进样量和平均结果，从而生成可报告的样品结果。这将避免使用电子表格和相关的打印结果
- 更令人惊讶的是，该系统具备电子签名功能，完全可以避免生成纸质文件

鉴于自 Able Laboratories 造假案^[8]以来，检查员对色谱数据系统 (CDS) 的监管日益关

通过这三个案例研究，您会知道利用现有系统和现有功能可以实现哪些目的。您需要遵守 Cahn 格言阅读手册，了解利用已有软件可实现的目的。

第二人复核过程还涉及其他需要考虑的问题：

- 如何简化审计追踪审查？系统能否识别数据更改？
- 如 PIC/S 指南关于数据可靠性的建议^[4]，如果数据没有更改，我们是否可以使用异常值审查来避免审计追踪审查？
- 任何用户都不得拥有删除权限。这意味着审查不需要查找删除的数据
- 应用程序是否可以强制执行工作实践，并且只有一个位置可以存储数据？

您实验室中安装的旧版应用程序可能不具备数字化实验室所需的所有功能，但当前发布的版本具备。因此，您应该认真考虑升级应用程序，从而提高商业利益和流程效率。

该评估过程有两种结果：

- 系统和仪器需要更换
- 系统使用现有功能进一步数字化流程，以及系统和仪器需要升级，或采购在实施后可带来数字化效益的新系统和仪器

列出需要更换的分析仪器和计算机化系统

评估过程的一种结果是，列出由于评估中确定的原因而必须更换的计算机化系统和分析仪器的清单。

预算限制以及用于了解如何使用替换项目的资源可防止大规模更换，因此该流程必须分阶段进行。购买新仪器和系统以及相关专业服务（例如根据需要进行的确认、培训、验证）的预估成本将是下一篇文章[实验室目标一 重新设计流程](#)必不可少的输入。

优先考虑更换，在适当的情况下，将采购与本电子书和电子书 3 中讨论的流程改进项目同步。

列出需要升级的分析仪器和计算机化系统

评估的输出将包括以下内容：

- 需要与信息学应用程序连接的分析仪器
- 将使用现有附加功能的计算机化系统。虽然不需要购买软件，但使用新功能需要重新验证系统。程度需要视具体情况而定
- 因现有版本的支持服务已到期，或不具备数字化所需的功能，而需要使用新的

软件进行升级的计算机化系统。同样还需要重新验证，但更新现有文档是最好的方法

- 如上一节所述，需要估计预算

我们将在下一篇文章[规划数字化战略](#)中再次讨论分析仪器和计算机化系统的清单，研究数字化战略的预算和管理支持。

参考文献：

1. WHO Technical Report Series No.996 Annex 5 Guidance on Good Data and Records Management Practices.2016, World Health Organisation: Geneva
2. EudraLex - Volume 4 Good Manufacturing Practice (GMP) Guidelines, Annex 11 Computerised Systems. 2011, European Commission: Brussels
3. FDA Warning Letter Ohm Laboratories 2009, Food and Drug Administration: Rockville, MD
4. PIC/S PI-041 Good Practices for Data Management and Integrity in Regulated GMP / GDP Environments Draft. 2021, Pharmaceutical Inspection Convention / Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme: Geneva
5. 21 CFR 211 Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceutical Products. 2008, Food and Drug Administration: Silver Spring, MD
6. FDA Guidance for Industry Data Integrity and Compliance With Drug CGMP Questions and Answers 2018, Food and Drug Administration: Silver Spring, MD
7. 21 CFR 11 Electronic records; electronic signatures, final rule, in Title 21 1997, Food and Drug Administration: Washington, DC
8. Able Laboratories Form 483 Observations.2005; Available from: <https://www.fda.gov/media/70711/download>

R D McDowall 博士

主管

R D McDowall Limited



积极确保实验室 中的数据可靠性

了解如何使用 Agilent OpenLab 软件保护和管理数据

您实验室结果的可靠性取决于其所依据的数据。但是，无论您身处哪个行业，如今保护并管理实验室数据要面临的复杂性都令人生畏。

欢迎访问我们的网站，了解如何采取前瞻性方式确保数据可靠性。

www.agilent.com/chem/data-integrity



提高质量



管理记录



安全的数据



随时应对
审计



掌握最新
动态



验证系统



Agilent

Trusted Answers



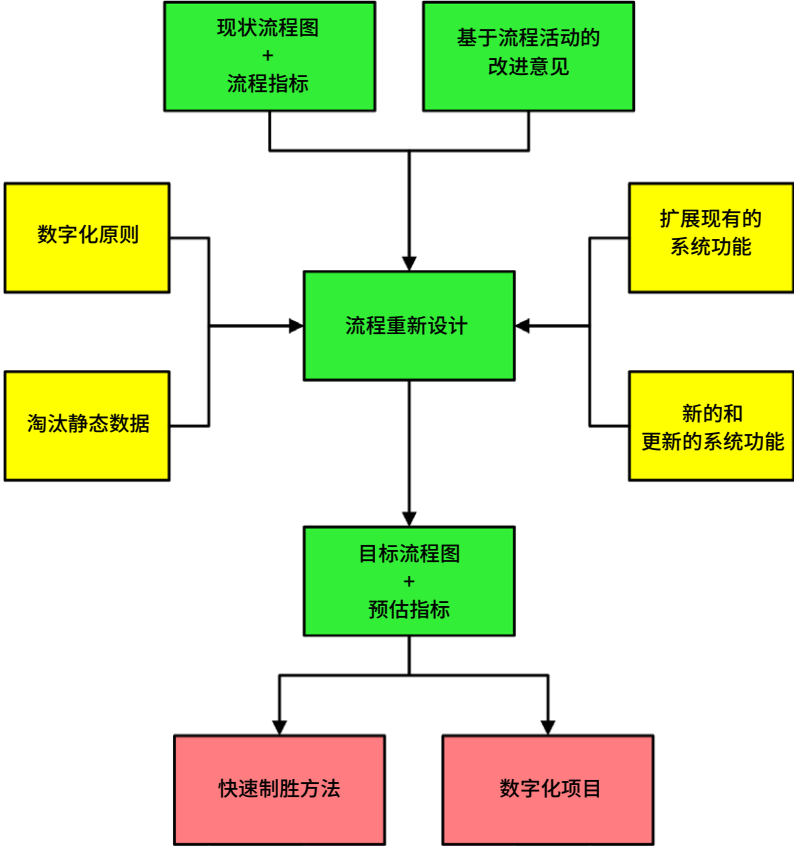
实验室目标 — 重新设计流程

本

章的出发点是前面一篇文章[实验室现状 —了解当前的流程](#)中的现状流程图、实验室指标和改进意见，它们将用于重新设计流程。

请注意“重新设计”一词的使用。在 20 世纪 90 年代，人们非常重视组织的重组，裁员导致工作方式发生重大变化。我们并不打算彻底改变实验室的运营方式，因为我们身处一个受监管的行业，必须按照法规、适用的药典通则和指南文件开展工作。此外，数字化实验室需要实验室管理员来支持这些新系统，因此需要对人员进行重新分配。我们将在电子书 3 中对此进行讨论。

图 1：流程重新设计研讨会的输入



设计目标流程

我们将在本文中讨论的重新设计流程的总体方法如图 1 所示。右侧的输入（黄色）在前一篇文章中已有讨论，因此在讨论流程重新设计之前，我们将讨论范围限制在左侧的两个输入。

第二场研讨会的主要输入是现状研讨会的报告草案，第一阶段是纠正流程图中的任何错误。由于现在这些图都采用电子形式，因此

可以通过在屏幕上投影和更新每张图来实现交互。使用更新后的现状流程图，用户可以看到：

- 在第一场研讨会结束时收集的重要改进意见
- 当前系统的信息，它们以电子方式运行的潜力，以及纸质打印结果的淘汰
- 避免生成后来变成动态数据的静态数据，如[电子书 1](#) 所述

与会者中的实验室用户必须充分参与，因为研讨会后的口头交流提供的建议将有助于传播关于整体战略开发的信息。

如果用户不使用，即使拥有世界上最出色的数字化实验室也没有意义。技术只是解决方案的一部分，赢得并保持用户的信任同样重要。我们将在电子书 3 中对此进行详细讨论。

一旦完成重新设计的流程图和预估指标的开发，就能获得快速制胜方法和数字化项目组合。这些都将纳入扩展的流程重新设计报告，其中包括**现状**和**目标 (To Be)** 流程图，以及快速制胜方法和改进项目的概要。后两项将在本电子书中简要讨论，并在本系列的第三本电子书中更详细地讨论。

警告 — 在实施系统时确保商业利益

除非产生切实的商业利益，否则实施任何计算机化系统都毫无意义。

太多的资金和资源被浪费在可能提高合规性但无法带来商业利益的项目上。首先应关注的是商业利益。然后再考虑需要满足的法规认证要求，以及存在哪些数据漏洞，并进行解决。我的《色谱数据系统验证》一书第一

版的副标题是“满足业务和法规要求”^[1]。请注意顺序：商业利益在前。第二版将数据可靠性放在商业利益之前，但这只是一种营销手段 — 抱歉^[2]。

如果我是用户 — 我能从中获得什么？

这一点尤其需要考虑，要让用户群体积极参与数字化流程。您需要让用户相信任何更新或新的分析仪器或计算机化系统所能带来的好处。如果用户认为对他们有好处，他们就会接受这个系统。如果使用新系统会在当前流程的基础上增加额外的工作，用户会不愿意使用。永远不要承诺用户只需点几下鼠标就能完成所有工作，因为这根本不可能。在实验室中，您必须进行样品前处理和仪器维护等，这些工作无法靠点击鼠标来完成。

数字化的三条原则

在重新设计任何流程以实现电子形式工作时，必须遵循三条数字化原则^[3]。它们分别为：

- 数据采集从原点开始
- 永远不得重新键入数据
- 知道数据的去向

现在我们依次进行讨论。

数据采集从原点开始

如果您要以电子形式工作，数据从一开始就必须采用电子形式，即第一次生成或第一次观察到这些数据时。不要在正规的介质或实验服的袖子上记录数据。正如我们在第一本电子书中讨论分析数据生命周期时所看到的那样，数据类型多种多样，包括：

- 观察性数据（如气味、外观、颜色）：这些都是静态数据，分析人员将结果直接记录到批次记录或实验室笔记本。将这些观察结果直接采集到信息学应用程序中，不仅提供了数字化的好处，还可确保满足 ALCOA 原则（例如，同时性、可追溯性和可追责性^[4]）
- 仪器数据（如 pH 计、天平）：避免打印机生成后来变成动态数据的静态数据，如电子书 1 所述。而应以电子形式采集数据，如图 2 所示，后面会展开讨论
- 电子记录由实验室信息学应用程序生成，例如色谱或光谱数据系统，但这些系统是否被用作混合型系统？

这些思考都必须纳入数字化战略，因为数字化的主要目的是从一开始便从任何可用的电子源采集数据。

永远不得重新键入数据

第二条原则旨在确保在以电子方式采集数据后，不得打印数据并将其重新手动输入到另一个计算机系统中。在用户阅读手册时，电子表格是否执行仪器数据系统可以执行的计算？

所有数据传输都必须使用经过验证的流程以电子方式进行，并进行适当的检查（例如审计追踪、文件完整性校验和），以确保数据不被破坏。理想情况下，只有使用网络化系统才能尽可能减少数据丢失以及有效共享数据和信息。这一原则的推论是，原始数据必须定义为电子记录。纸质文件只能是电子流程的副产物，用于未定义为原始数据^[5] 或完整数据^[6] 的信息。这些工作流程产生的电子记录应指定为用于存档的记录或原始数据。

应将连接系统和应用程序作为主要目标，但必须与经济有效的方法相平衡。例如，样品数量和体积是否足以证明连接的成本和验证的合理性？

知道数据的去向

需要为数字化法规监管实验室设计可能分布于多个应用程序（例如 LIMS、CDS、LES 或简单的安全网络驱动器）的数据存储库。为了帮助确定存储库的大小，需要对数据量进

行估算。此外，在实施存储库之前，必须制定关于如何存储数据的预定计划（例如，按研究编号、药物项目或产品等）。该数据存储计划还将包括数据的任何文件命名规则，确保能够以较少的工作量快速检索各个文件、分析运行或研究。为了确保在这个电子环境中无数据丢失，关键硬件必须具有较强的适应性和容错性，备份和恢复过程必须稳定且经过验证。还需要制定备份策略，确保备份失败时数据不会丢失。考虑每个工作日执行的差异备份，而不是增量备份或完全备份。

在设计电子工作流程时，关键在于确保从原点开始采集数据后，不会对其进行打印或再次抄录，而是在系统之间使用经过验证的过程进行电子传输。纸张不能用作传输机制。只有在需要时（例如审计、检查等）才应打印相应信息。数据存储必须联网且稳定。必要时，需要考虑文件命名规则，对数据进行唯一识别。根据需要，应按项目或研究保存数据。

整理用于提交或年度评审的数据

不要只关注产品发布的数据存储，还要考虑您需要为产品提交（分析开发）或年度产品评审/产品质量评审（质量控制）做些什么。

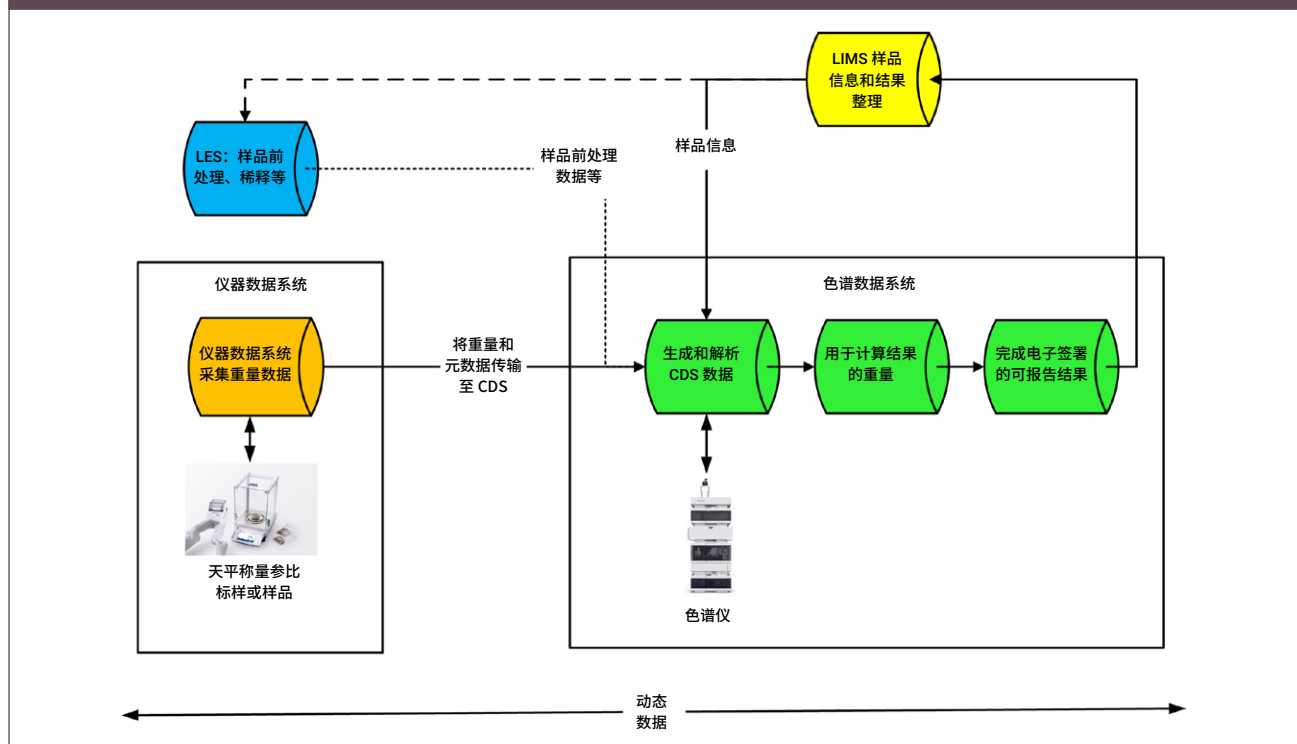
您需要整理数据，以便检索、搜索以及提取（如适用）用于进一步的数据分析。如果整理和分组得当，未来任何搜索过程作为 ML/AI 程序的输入都将受益。

专有数据与 FAIR 数据

大多数分析数据采用专有数据格式，将实验室与特定的系统和供应商联系在一起。在 20 世纪 80 年代末和 90 年代曾有过一些关于光谱和色谱数据标准化的尝试，但都失败了，因为它们没有处理背景元数据，而只是处理数据文件。目前有两种实验室数据标准化方法：基于 XML 的分析信息标记语言 (AnIML) 和 Allotrope Foundation（开发二进制数据格式）。这些标准相互冲突。

两种标准都试图遵循 FAIR 数据原则：可查找、可访问、可互操作、可重复使用。标准非常重要，因为来自分析仪器和计算机化系统的数据比生成这些数据的仪器和系统的寿命更长。然而，当前的数据和元数据必须转换，而不是以特定的数据格式获取。放眼制药行业之外，所有长期的数字化归档项目都以 XML 为基础。

图 2：淘汰静态数据的一种方法



识别和淘汰静态数据

在第二本电子书中，我们讨论了静态数据（例如天平打印结果的重量）在输入计算机化系统（例如 CDS、ELN 或 LIMS）时会变为动态数据。这个过程效率低下且容易出错。它还破坏了数字化的第二条原则：永远不得重新键入数据。为了淘汰静态数据，必须在源系统采集数据以及相关的元数据。

图 2 显示了一种与现有技术保持同步的方法。所使用的信息学应用程序包括：

- 实验室信息管理系统 (LIMS)，以黄色显示，用于管理样品信息和整理测试结果
- 仪器数据系统，以橙色显示，与分析天平连接（也可以连接其他类型的仪器）
- 色谱数据系统，以绿色显示
- 实验室执行系统 (LES)，以蓝色显示，可用于记录样品前处理以及将数据传输至 CDS

将样品和批次信息传输到 LIMS，然后下载到 LES 和 CDS 应用程序。使用 LES 自动进行样品前处理，稀释倍数等信息通过电子方式传输到 CDS。以前，来自分析天平的重量数据通过手动方式输入仪器数据系统，速度较慢且容易出错。现在，如图 2 所示，我们拥有采用电子工作流程的仪器数据系统，它可以采集天平样品重量并将其传输到 CDS。进一步的技术控制确保使用正确的天平类型，甚至可以通过序列号识别特定仪器。提供审计追踪，确保不涉及不断进行样品称量直至满足要求。

CDS 目前拥有所需的全部数据。运行序列，解析色谱数据文件并生成可报告的结果。第二人复核在各种信息学系统中以电子方式完成。审查范围受限于经过验证的技术控制在应用程序内是否得到有效使用：

- 没有用户具有删除权限，因此审查人员不需要查找删除的数据
- 数据只能存储在一个位置。因此，不需要搜索系统其余部分的孤立数据
- 应用程序中的审计追踪突出显示修改后的数据，使审查人员能够进行异常值审查^[7]

信息学应用程序确保所有数据完整、一致且准确。该方法还利用现有技术，符合前文讨论的 WHO 数据可靠性指南^[8] 的提倡以及当前 cGMP^[9,10] 的期望。

如果需要，可以根据 EU GMP 第 6.9 章^[11] 的要求，对许多结果集的值进行趋势监测，或将其用于识别错误。如果不进行大量的手动操作，将数据输入到电子表格，这项工作就不可能产生静态数据。

重新设计流程：将原理转化为实践

在约定的现状流程图的 1 级开始重新设计实验室流程。目前的工作方式应受到实验室工作人员改进意见的挑战，从而更好地使用现有系统或使用新的计算机化系统。约定新的 1 级流程后，就可以对所有 2 级现状活动采用相同的方法。

流程的重新设计旨在：

- 避免不必要的活动
- 修改流程和活动，使其更加简单高效
- 引入更简单且更易执行的新活动
- 通过实施未使用的功能或使用具有更出色功能的新应用程序来利用现有的计算机化系统，从而获得商业利益

案例研究示例：样品管理流程重新设计

您将回忆起图 3 中所示并在[实验室现状 — 了解当前的流程](#)中讨论的现状样品接收和管理流程是流程重新设计的起点。流程重新设计

(图 4) 的目的是提出适用于任何来源的所有样品的单一、简化、通用流程。现状流程采纳了几种改进意见，从 3 个流程转变为适用于所有样品的单一流程。

图 3：样品接收和管理的现状流程图

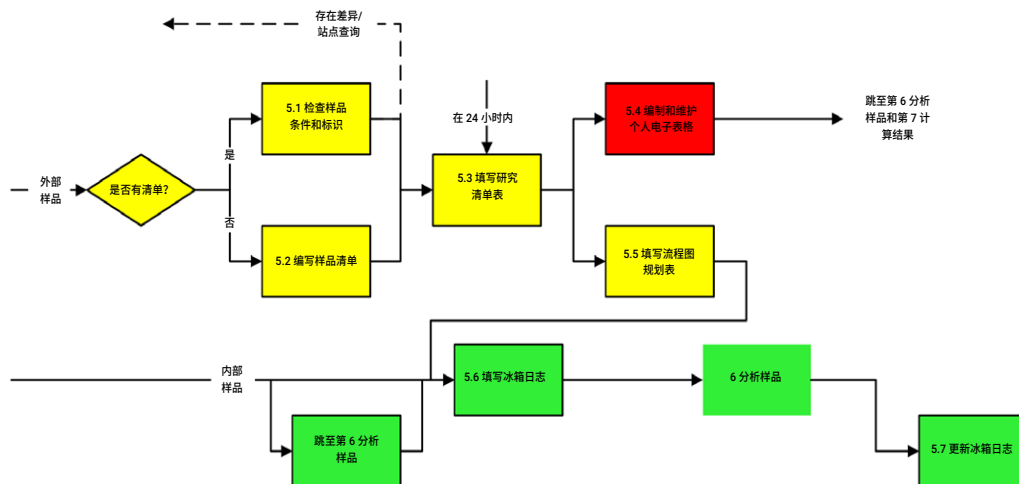
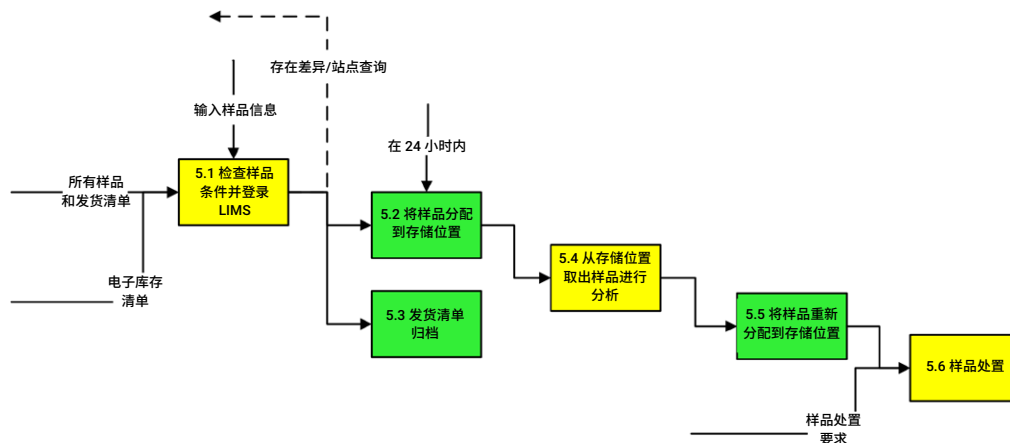


图 4：经过重新设计和简化的样品接收和管理流程



样品容器不仅带有条形码，而且内部都标有样品存储位置和货架。这淘汰了现状流程中使用的纸质日志。送检单位被要求向实验室发送一份电子样品清单，而不是像现状流程一样由实验室编写。流程中剩下的唯一一份纸质文件是供货代理商的装箱单，该文件在样品接收完成后归档。

案例研究示例：色谱流程重新设计

类似地，重新设计了图 5 所示的 3 个混合型系统色谱流程，将电子表格执行的所有样品计算纳入 CDS 并使用电子签名。未打印任何

纸质记录。这种方法简化了分析记录的第二复核人员需要完成的工作：更少的抄录错误检查和更快的审查过程。如果 CDS 突出显示更改的数据，这将进一步加快审查过程。还记得本文开头的提醒吗？用户需要看到使用计算机化系统的好处。对分析人员和审查人员都有好处，因为无需打印色谱图，也无需在电子表格中键入峰面积、权重因子。

然而，正如图 6 的左侧所示，仍然采用纸质方式记录样品前处理过程。CDS 无法自动执行这一任务，在第二阶段的工作中，将使用 ELN 或 LES 淘汰样品前处理过程的纸质记

图 5：色谱分析和混合记录

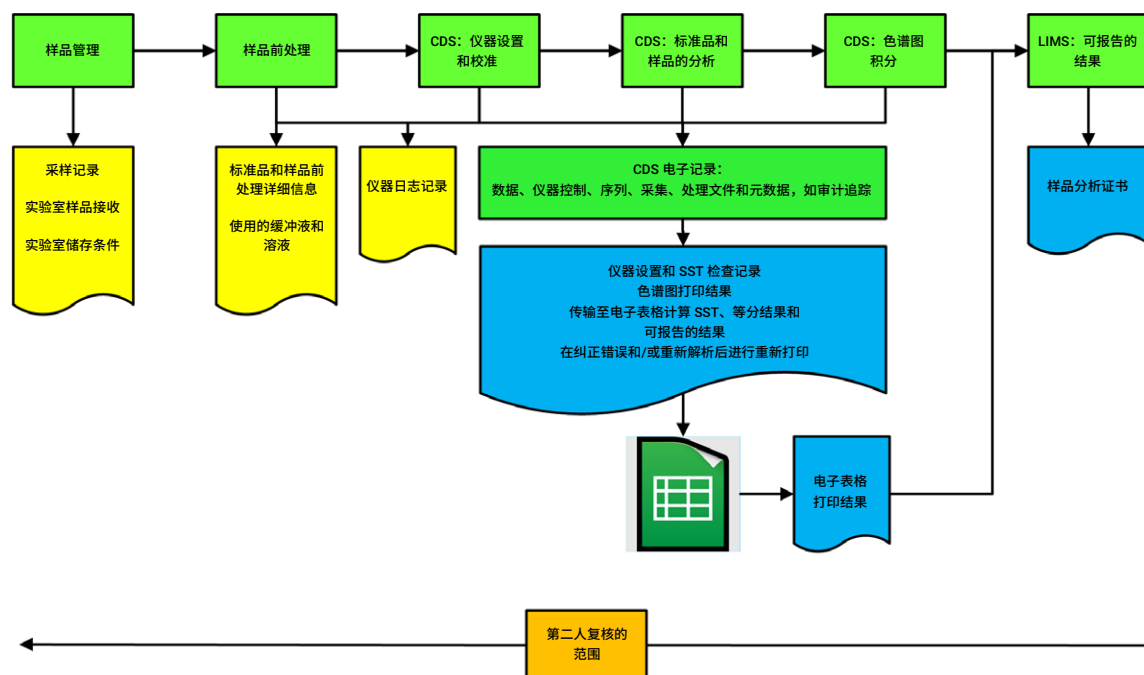
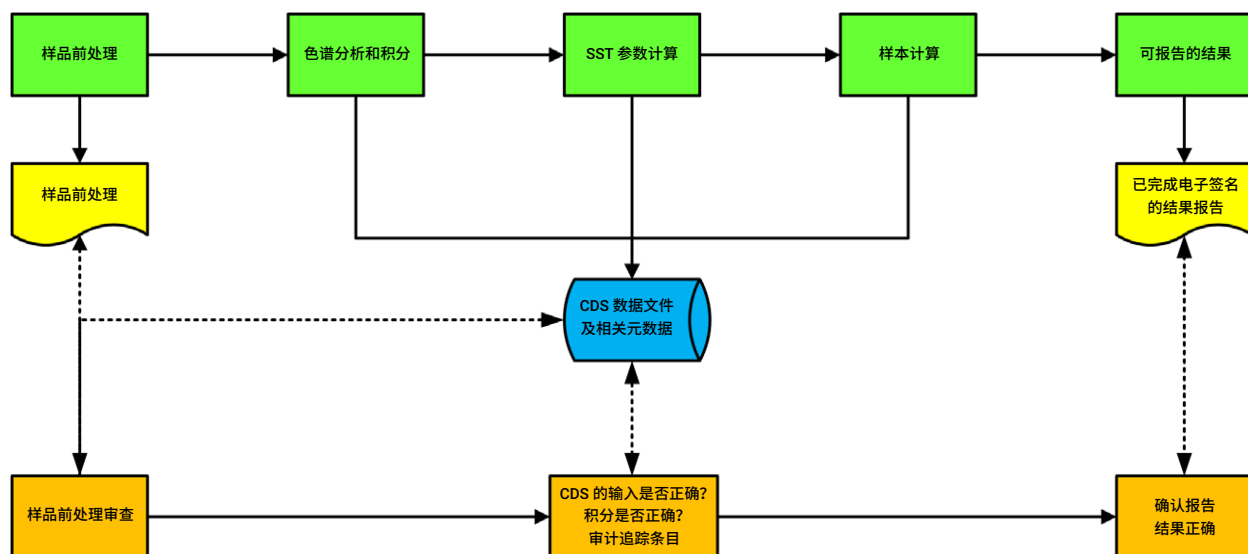


图 6：重新设计的色谱流程，淘汰了电子表格计算并大幅减少纸质打印结果



录。因此，使用提出的目标流程可以带来商业利益。但分析人员仍然必须手动将样品信息、权重因子等输入 CDS，并且审查人员必须对其进行检查。如果实现样品前处理的自动化，手动记录的工作量就会少得多。

快速制胜方法和改进项目

在流程重新设计的最后，是目标流程图以及多个快速制胜方法和改进项目，它们将促成数字化实验室。

快速制胜方法

这是一些小型工作，实施起来既简单又经济，可以快速完成（顾名思义），但也可以带来商业利益。它们用于提高整体数字化战略的可靠性。

改进项目

这些项目通常规模较大、时间较长，需要管理层批准，可能需要几个月的时间。

案例研究：快速制胜方法示例

在文章[实验室现状 — 了解当前的流程](#)中，“能否提高系统性能？”一节中介绍了 FT-IR 光谱仪和自动溶出系统。

• 自动溶出系统

在使用该系统的 49 个分析程序中，只有一个程序的使用方式符合系统的全自动预期用途：在每个溶出杯中放入片剂或胶囊，然后数据系统在程序结束时提供计算得到的结果。其余 48 个程序仅使用该系统的单个仪器功能：溶出杯、UV 分光光度计和电子表格。快速制胜方法旨在确保 48 种方法在全自动模式下使用该系统，包括使用电子签名。这将避免使用电子表格，避免转录错误检查，并加快分析和审查速度。

• FT-IR 光谱仪鉴定测试

提到的其中一个实验室每年仅使用聚苯乙烯参比标样校准 FT-IR 光谱仪。但必要时，内置测试可以在每天分析之前检查仪器，同时还实施对比功能。这样所需的时间略长于溶出系统，因为需要进行短暂的验证，确认对比功能发挥作用。但实验室拥有谱库，它不涉及验证，只是检查样品谱图是否与参比谱图匹配。

改进项目组合

从流程重新设计中产生的几个改进项目将形成一个组合。其中一个项目可能是 CDS 分析流程的修改，如图 6 所示。其他改进项目可能为：

- 湿法化学的自动化
- 实施 LIMS 进行样品管理、测试和结果管理和报告
- 淘汰混合型系统（如热分析、光谱技术）

定义每个项目并确定其范围

需要准确定义和确定每个项目的范围：

- 标题
- 范围和界限（包含和不包含什么）
- 列出现状的问题
- 列出目标流程下会发生的变化
- 变化产生的影响
- 项目的优势
- 技术可行性

项目组合的成本将在下一篇文章[规划数字化战略](#)中进行讨论，但优先顺序将在电子书 3 中进行讨论。

是应用程序适应实验室，还是实验室适应应用程序？

一个有趣的哲学问题是，是应用程序适应实验室，还是实验室适应应用程序？请记住，您可能会在重新设计了流程后，发现它与要使用的应用程序并不匹配。这时您该做什么？不要惊慌是最好的建议。供应商可能在参观了几个实验室后实施了他们的软件，并且可能已经开发了可配置的通用工作流程。

我们需要对配置和定制的条款格外小心。

GAMP 5 第二版附录 M4^[12] 定义了软件类别，在本讨论中非常重要的三个类别是：

软件类别 3

- 市售的不可配置产品
- 软件自动进行的业务流程无法更改
- 软件可配置运行（例如用户角色和访问权限、报告模板等）。但无法更改业务流程
- 有人认为设置 UV 分光光度计的扫描范围是一种配置。不，这是参数化，因为业务流程没有改变：分光光度计的扫描与用户输入的扫描范围无关

软件类别 4

- 市售的可配置产品
- 可以更改软件以匹配和自动化业务流程。这可以通过多种方式实现，例如启

动或关闭功能，以图形方式通过拖动图标来形成业务流程，或者使用产品供应商提供的语言。最后一个选项介于第 4 类和第 5 类之间，必须更多地作为定制软件处理

软件类别 5

- 定制应用程序或模块
- 针对特定用途编写并且独一无二的软件。这是风险最高的软件，与通过供应商购买相比，需要进行更多的开发
- 避免定制软件，除非是**非常**有说服力的商业案例需要这样做。“我们是 X”和“这是我们的工作方式”这样的说法只是公司在美化自己，而公司的银行余额却可能存在异常大的窟窿。这也是一场无尽的噩梦。所以，千万不要相信

第一种选择是产品适应实验室。

假设如果产品适应实验室，您的流程是高效的。这种方法的问题在于，并非许多流程都是高效的，正如我们之前看到的，流程随着时间的推移而改变，特别是在检查员曾对您发出过法规认证警告的情况下。如果采用这种方法，可能会导致大量的配置，甚至是更糟糕的情况 — 软件定制。这既耗时又昂贵，并导致验证成本飙升。

第二种选择 — 实验室适应产品，是更好的方案。

更改实验室流程是更好的选择。尽管您已经采用纸质方式重新设计了流程，但与您以前没有考虑过的应用程序相比，它仍然可以改进。如果可能，在满足业务目标的前提下，保持流程尽可能接近标准产品功能是加快实施和降低验证成本的理想选择。确保任何配置都能保护电子记录并消除数据可靠性漏洞。还可以利用供应商测试来缩短验证时间并降低成本，我们将在电子书 3 中对此进行讨论。

“尽管您已经采用纸质方式重新设计了流程，但与您以前没有考虑过的应用程序相比，它仍然可以改进。”

缺少的拼图碎片

到目前为止，我们的讨论都集中在实验室上。然而，还有一个隐藏的部分是数字化实验室的重要基础，即 IT 功能的 IT 基础设施和服务。它的目的不是讨论内部 IT 还是外包 IT，也不是考虑本地化部署是否优于 IaaS 或 SaaS。无论采用何种方式，稳定、适应性强且网络

安全的 IT 基础设施都必不可少。一旦数字化，就不能再采用纸质方式，即使在紧急情况下也不行。因此，网络需要足够的容量将文件从源位置传输到存储位置。如果您在多年前就开始使用网络化 CDS 工作，对于常规色谱应用，其数据文件大小介于 50 KB 和 200 KB 之间，可能看起来微不足道。如果开始转移 1–5 MB 的大量二极管分析谱图，IT 部门可能会认为还可以接受，但会监测容量使用情况。然而，如果开始转移几 GB 量级的高分辨率谱图数据，就有可能出现带宽问题。类似地，IT 部门需要考虑各种数字化项目对存储、备份和故障转移计划的影响。

本讨论的重点是确保 IT 部门参与到数字化项目中，并清楚各个项目对基础设施的影响，以便与实验室一同规划。

参考文献：

1. R.D.McDowall, *Validation of Chromatography Data Systems: Meeting Business and Regulatory Requirements, First Edition*. 2005, Cambridge: Royal Society of Chemistry
2. R.D.McDowall, *Validation of Chromatography Data Systems: Ensuring Data Integrity, Meeting Business and Regulatory Requirements Second Edition* ed. 2017, Cambridge: Royal Society of Chemistry
3. S.Jenkins, *Presentation at a seminar on The Paperless Laboratory, in Pittsburgh Conference on Analytical Chemistry and Applied Spectroscopy*. 2004: Chicago

4. R.D.McDowall, *Is Traceability the Glue for ALCOA, ALCOA+ or ALCOA++?* Spectroscopy, 2022. **37**(4): p. 13–19.
5. *EudraLex - Volume 4 Good Manufacturing Practice (GMP) Guidelines, Chapter 4 Documentation*, E. Commission, Editor. 2011: Brussels.
6. *21 CFR 211 Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceutical Products*. 2008, Food and Drug Administration: Silver Spring, MD.
7. *PIC/S PI-041 Good Practices for Data Management and Integrity in Regulated GMP / GDP Environments Draft*. 2021, Pharmaceutical Inspection Convention / Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme: Geneva.
8. *WHO Technical Report Series No.996 Annex 5 Guidance on Good Data and Records Management Practices*. 2016, World Health Organisation: Geneva.
9. *Facts About the Current Good Manufacturing Practices (CGMPs)*. 2021; Available from: <https://www.fda.gov/drugs/pharmaceutical-quality-resources/facts-about-current-good-manufacturing-practices-cgmps>.
10. *European Union Directive 2001/83/EC on Medicinal Products for Human Use*. 2001, European Commission: Brussels.
11. *EudraLex - Volume 4 Good Manufacturing Practice (GMP) Guidelines, Chapter 6 Quality Control*. 2014, European Commission: Brussels.
12. *Good Automated Manufacturing Practice (GAMP) Guide 5, Second Edition*. 2022, Tampa, FL: International Society of Pharmaceutical Engineering.

R D McDowall 博士

主管

R D McDowall Limited



更快的周转时间，更高的工作质量。可以兼顾。

使用 OpenLab 软件能够全方位兼顾并改善实验室运营

当涉及到运营效率时，没有理由妥协。使用 OpenLab 软件，您可以同时提高分析工作流程的分析效率和质量。

获得从根本上改进工作流程每个阶段所需的全方位高级功能 – 从样品提交到数据采集，再到数据分析、报告和数据库管理。访问我们的网站获取更多信息，然后联系我们进行免费咨询。

www.agilent.com/chem/transform-your-lab



提交样品



报告生成



数据采集



数据库管理



数据分析



Pixels Hunter/stock.adobe.com

规划数字化战略

本文作为电子书 3 的链接，简要介绍了对确保实验室数字化项目成功至关重要的话题。

管理支持

这是实验室数字化的关键成功因素。如前所述，这是一个过程，而不是一个事件。在项目开始和整个过程中都需要高级管理层的批准。支持有不同的形式：

- 承认实验室需要改进
- 支持流程图规划和重新设计工作，并提供开展这些工作所需的设施和资源
- 审查快速制胜方法和项目实施及相关预算，包括内部和外部的预估成本和资源需求
- 实验室与提供样品和使用分析数据的部门之间的沟通

当快速制胜方法和项目实施开始时，需要获得以下重要支持：

- 所有项目的公开和公共支持，包括为每个项目提供资金和资源
- 高级管理层、项目团队成员、实验室人员、QA 与 IT 之间的沟通

如果高级管理层采用走动管理方式查看组织如何运作，例如数据可靠性计划的一部分，那么可以使用类似的方法讨论数字化项目。

升级、资源和专业服务的预估成本

流程图规划和重新设计中确定的每个改进项目都需要制定以下方面的预算（如适用）：

- 应用软件
- 硬件，包括物理 IT 硬件（如果不使用虚拟架构）、带任何附件的分析仪器以及数据服务器等实验室硬件
- 确认文件，包括任何执行成本。请在购买前进行检查，确保质量合格

- 培训要求（这部分通常被忽略或采用培训讲师的方法进行培训）。应根据具体项目的性质和规模来确定（例如，与可能需要用户、主管和管理员培训的网络化计算机系统相比，仪器可能只需要使用和维护）
- 供应商、承包商或顾问提供的专业服务，帮助设置、连接、配置或验证系统
- 预算中必须包括内部资源。这部分常常被忽略。如果期望能有关键资源继续履行项目团队的日常职责，而不是与他们并肩工作，会严重影响预期结果。对于大型项目，可能需要用临时员工填补职位空缺

流程重新设计的一个结果是考虑将特定供应商提供的仪器与使用他们的仪器数据系统软件相协调。同样，在整个组织范围内对特定应用软件进行标准化将降低确认和验证的成本。在这样的情况下，重要的是赢得所有相关组织部门的人心，而不是通过管理命令。

在为每个项目生成预算时，重要的是要同时考虑到完成每个项目的时间和资金方面的应急计划。对于后者，它取决于组织的应急方法，如果资金必须隐藏在其他项目中或作为一个项目。但根据个人经验，应急资金往往必不可少。

生成数字化预算

由于数字化是一个过程，所有项目不会在一个财年内完成。项目将持续数年，预算也是如此。每个项目都必须证明科学合理，并表明有可观的投资回报。凭借符合 GMP 法规要求这一点不会获得首席财务官的批准。而现金回报会。

完整的数字化方案必须包括科学合理以及由业务驱动的证明。在这些许多数字化项目中，

许多都需要获得公司董事会成员的批准。我参与的一个这样的项目是一个耗资数百万欧元的项目，它的目的是实现全球 7 个 QC 实验室的自动化。其项目资金需要得到董事会的批准。

下一本电子书

在这三本电子书的最后一本中，我们将更详细地介绍如何实施快速制胜方法和运行改进项目，包括管理项目（而非法规）风险。这包括如何更好地定义用户需求和经济有效的计算机化系统验证，无论是针对全新的系统还是对现有系统的升级。

我们将更详细地讨论管理在这些项目中的作用，同时还要考虑用户在制定或破坏战略方面的作用。



作者简介

R D McDowall 博士

主管

R D McDowall Limited

Bob McDowall 是一位拥有 50 年经验的分析化学家，他在制药行业工作了 15 年，随后在该行业担任顾问 29 年。他在自动化实验室和计算机化系统方面拥有超过 35 年的经验，主要涉及分析系统和实验室信息学。1987 年，Bob 编辑了第一本关于实验室信息管理系统 (LIMS) 的书，他是 LIMS 研究所 1997 年 LIMS 奖得主，该奖用于表彰 LIMS 课题的进步和培训。

他是分析仪器确认 USP <1058> 修订版的合著者，该修订版集成了仪器鉴定和计算机化系统验证，并于 2017 年进行了更新。Bob 还参与了计算机化系统的验证工作 30 多年，并且于 2017 年出版了《色谱数据系统验证》（第二版）。他的最新著作是《数据可靠性和数据管理：法规实验室的实际应用》，由英国皇家化学学会于 2019 年出版。

他是 GAMP 数据可靠性特别兴趣小组的成员，为 2017 年的记录和数据可靠性指南以及两份关于数据可靠性关键概念和数据可靠性设计良好操作规范指南做出了贡献。Bob 是《LCGC Europe》杂志“质量问题”专栏和《Spectroscopy》杂志“关注质量”专栏的作者。