

Выполнение рекомендаций, содержащихся в нормативных требованиях, с помощью пакета MassHunter для ИСП-МС и OpenLab Enterprise Content Manager (ECM) от Agilent



Общая информация

Фармакопейная Конвенция Соединенных Штатов Америки (USP, ФармСША) и Международный совет по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения (ICH) разработали новые стандарты для испытаний фармацевтической продукции и ее компонентов на наличие неорганических (элементных) примесей: Работа над общими статьями ФармСША <232> («Элементные примеси: пределы») и <233> («Элементные примеси: процедуры») и ICH-Q3D была завершена в феврале 2017 года. Данные статьи и руководство вступили в силу в конце 2017 года. В этих рекомендациях содержатся указания по максимальным значениям суточного воздействия 24 элементов, приведенных в Таблице 1.

Анализ на элементные примеси полного спектра выполняется с использованием ИСП-МС, включая анализ проб небольшого объема и испытание парентеральных и ингаляционных препаратов, для которых действуют более низкие пределы воздействия и, следовательно, требуются более низкие пределы обнаружения.

Таблица 1. Аналиты, определенные в ФармСША <232>/ICH Q3D, и пределы допустимого суточного воздействия (ДСВ) в отношении препаратов для перорального применения. ДСВ парентеральных и ингаляционных препаратов значительно ниже (итоговая редакция от февраля 2017 г.).

Класс ICH/USP	Элемент	ДСВ в пероральных препаратах (мкг/сут)
Класс 1	Cd	5
	Pb	5
	As (неорганический)	15
	Hg (неорганическая)	30
Класс 2A	Co	50
	V	100
	Ni	200
Класс 2B	Tl	8
	Au	100
	Pd	100
	Ir	100
	Os	100
	Rh	100
	Ru	100
	Se	150
	Ag	150
	Pt	100
Класс 3	Li	550
	Sb	1 200
	Ba	1 400
	Mo	3 000
	Cu	3 000
	Sn	6 000
	Cr	11 000

Не только фундаментальные исследования и разработка новых лекарственных препаратов, но и все этапы разработки фармацевтической продукции (от доклинической оценки до производственного контроля и обеспечения качества) регулируются требованиями стандартов GxP. К ним относятся правила по электронному управлению данными, как определено в части 11 раздела 21 Свода федеральных законоположений Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (21 CFR, часть 11), Приложении 11 ЕС (для Европы) и аналогичных нормативных актах в других регионах.

Гибкое обеспечение соответствия

Пакет ПО MassHunter для ИСП-МС компании Agilent можно интегрировать с рядом решений Agilent для обеспечения соответствия лабораторным требованиям разного уровня: от одного прибора до глобального предприятия. При интеграции с системой управления информационными ресурсами OpenLab ECM и использовании в сочетании

с общим лабораторным планом действий по достижению соответствия пакет ПО MassHunter для ИСП-МС, а также дополнительный модуль контроля доступа пользователей к нему (UAC) и общие сервисы OpenLab (OLSS) предоставляет лабораториям технические средства контроля, облегчающие обеспечение соответствия всем нормативным требованиям по электронному управлению данными.

При использовании OpenLab ECM все данные и отчеты после каждого цикла сохраняются в защищенном репозитории данных. Система не только надежно хранит данные на подходящем сервере с архитектурой RAID, но и позволяет легко найти сохраненные данные с помощью простого поиска по ключевым словам. Кроме того, ECM может автоматически удалять файлы по истечении срока хранения.

Доступ к клиенту ECM осуществляется через интерфейс веб-браузера, что позволяет загружать данные для утверждения или обработки. Все необработанные данные, результаты, методы и отчеты хранятся вместе в защищенном zip-архиве, благодаря чему можно легко получить доступ к исходным результатам в целях аудита в течение всего периода хранения.

Система настроена таким образом, что вход в нее осуществляется по уникальному имени пользователя и паролю, а данные всегда хранятся в защищенном репозитории OpenLab ECM. Программный модуль пакета MassHunter для ИСП-МС UAC/OLSS с OLSS включает карту журнала аудита (Рисунок 1), гарантирующую назначение каждому пользователю роли, в рамках которой разрешено выполнение только необходимых действий, соответствующих его должности и квалификации. Более того, систему можно настроить таким образом, чтобы для каждого действия требовалась проверка пользователя по паролю и/или причине; все действия заносятся в журнал аудита.

Система ИСП-МС или ИСП-МС-QQQ от Agilent в сочетании с системой управления данными Agilent — решение для обеспечения наиболее полного соответствия требованиям ICH Q3D и ФармСША <232>/<233> для фармацевтическим лабораториям, руководствующимся данными рекомендациями.

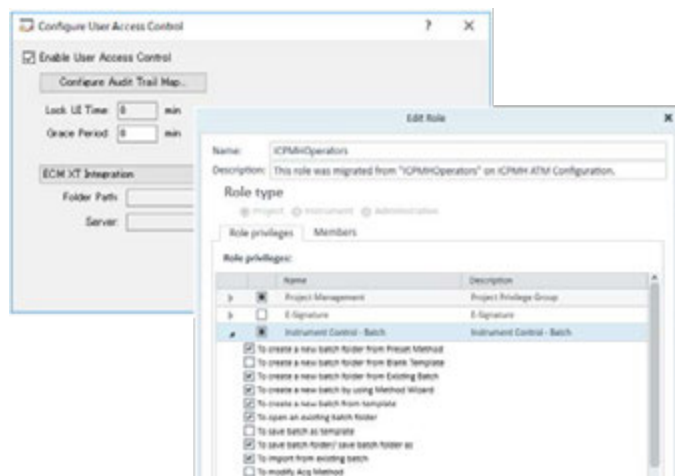


Рисунок 1. Окно контроля доступа пользователей MassHunter для ИСП-МС и раздел карты журнала аудита.

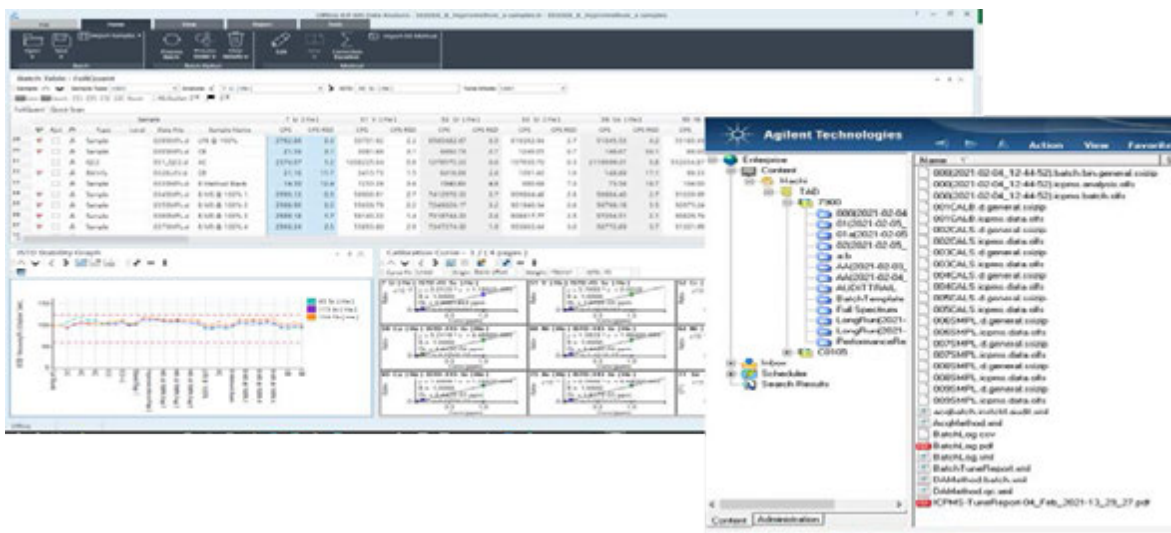


Рисунок 2. Автоматическая загрузка данных ИСП-МС и отчетов в систему OpenLab ECM.

Информация о рабочем процессе

MassHunter для ИСП-МС легко интегрируется с системой OpenLab ECM, при этом загрузка файлов происходит автоматически, без вмешательства пользователя. При подключении к ECM для пользователя ИСП-МС функционирование и рабочий процесс сбора данных MassHunter для ИСП-МС не изменяются.

Пользователь с правами доступа необходимого уровня входит в рабочую станцию MassHunter Workstation для ИСП-МС и затем управляет программным обеспечением точно так же, как и автономными (не интегрированными с OpenLab) системами, в пределах своего уровня прав доступа.

Поскольку контрольные записи (такие как отчеты о настройке, методы, пакеты, файлы данных и отчеты в формате PDF) создаются в MassHunter для ИСП-МС, они автоматически сохраняются в защищенном репозитории OpenLab ECM. Необработанные данные вместе со всеми файлами, необходимыми для обработки пакета данных программой MassHunter для ИСП-МС, хранятся в zip-архиве с защитой контрольной суммой. Это гарантирует включение всех необходимых файлов и настроек при извлечении архива из репозитория для аудита, утверждения или обработки. При изменении и повторном сохранении записи или группы записей (например, пакета данных) новая версия сохраняется наряду с исходной версией, а номер версии увеличивается. Благодаря этой характеристике достигается уверенность, что данные не будут перезаписаны, все изменения будут отслеживаться, а записи можно будет проверять в течение всего периода хранения.

Поиск и извлечение данных

Записи в загруженном zip-архиве OpenLab ECM можно фильтровать, поэтому отдельные записи или результаты легко найти с помощью инструментов поиска. Для поиска и извлечения результатов отдельных проб или всех записей по серии проб можно использовать элементы запроса OpenLab,

такие как название исследования, название серии, имя лаборанта, дату и время получения данных, название прибора, название метода и многие другие. Мощные инструменты поиска OpenLab также позволяют находить данные на основе отфильтрованных метаданных из двоичных файлов.

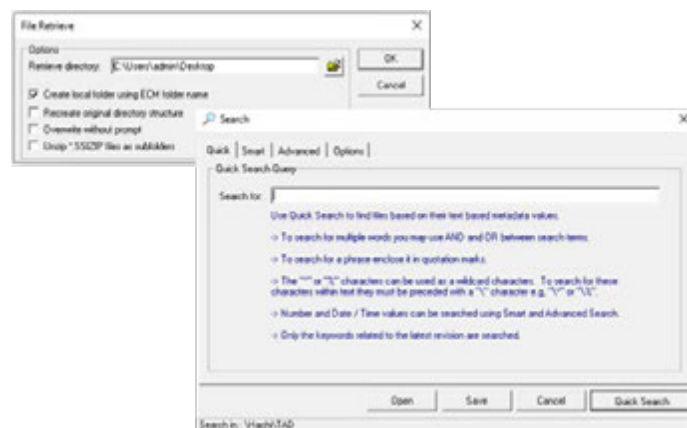


Рисунок 3. Диалоговые окна извлечения файла и элементов запроса быстрого поиска в OpenLab ECM.

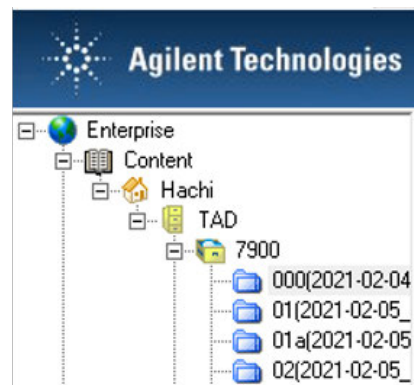


Рисунок 4. Сохранение в OpenLab ECM данных и отчетов с файловой структурой: расположение > шкаф > выдвижной ящик > папка (LCDF).

Выполнение нормативных требований 21 CFR, часть 11, с помощью пакета ПО MassHunter для ИСП-МС и OpenLab Enterprise Content Manager (ECM) от Agilent

Часть 11 и другие	Требования*	Да/нет	Если да, то за счет чего конкретно выполняется требование, или если нет, каковы рекомендации клиентам?
1. Валидация			
Часть 11.10(a)	Была ли выполнена валидация системы для обеспечения точности, надежности, единообразия запланированной работы и возможности различать недействительные и измененные записи?	Да	Компания Agilent провела обширные валидационные испытания функциональных характеристик своих систем, включая MassHunter для ИСП-МС, UAC/OLSS и OpenLab ECM, с помощью тестовых программ, написанных специально для оценки точности, надежности и единообразия работы. OpenLab ECM обеспечивает редакцию файлов по мере их модификации или изменения. Система также записывает все до одного изменения, внесенные в систему с помощью журналов аудита, сформированных компьютером. Компания Agilent рекомендует использовать службы инсталляционной квалификации и аттестации эксплуатации (IQ/OQ) для аттестации системы на месте.
2. Точность копирования и безопасность хранения и поиска записей			
Часть 11.10(b)	Может ли система формировать точные и полные копии записей как в читаемой, так и в электронной форме, подходящей для проверки, анализа и копирования Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США?	Да	Хранение необработанных данных, метаданных и данных результатов, сформированных пакетом ПО MassHunter для ИСП-МС, а также управление ими осуществляются в OpenLab ECM. Набор результатов, содержащий всю эту информацию, можно в любое время загрузить на жесткий диск ПК клиента в качестве копии исходных данных для анализа. Требуется, чтобы пакет ПО MassHunter для ИСП-МС поддерживал чтение электронного формата. Отчеты пакета ПО MassHunter для ИСП-МС (например, отчеты о настройке и отчеты с данными о концентрации), содержащие электронные записи в читаемой форме, могут храниться в виде защищенных файлов PDF, которые можно распечатать или сделать доступными для анализа с помощью средства просмотра без установки исходного приложения на устройстве клиента. Такие отчеты могут включать все данные и журналы аудита.
Часть 11.10(c)	Защищает ли система записи, чтобы обеспечить их точное и своевременное извлечение в ходе всего периода хранения?	Да	Все электронные записи хранятся в защищенной серверной системе ECM OpenLab, что обеспечивает дополнительный уровень безопасности данных по сравнению с решением на базе одного ПК. Данные и записи можно находить с помощью поиска и извлекать в любое время.
3. Разрешенный доступ к системам, функциям и данным			
Часть 11.10(d)	Имеют ли доступ к системе только уполномоченные лица?	Да	Доступ к пакету ПО MassHunter для ИСП-МС и системе OpenLab ECM контролируется с помощью логина и имени пользователя и пароля. Отдельные действия можно защитить с помощью настраиваемых системных ролей и разрешений.
4. Электронный журнал аудита			
Часть 11.10(e)	Имеется ли защищенный, формируемый компьютером журнал аудита с временными метками для независимой регистрации времени и даты введения данных, а также действий по созданию, изменению и удалению электронных записей?	Да	OpenLab ECM и пакет ПО MassHunter для ИСП-МС с UAC/OLSS формируют запись аудита для создания и изменения данных и других файлов, а также прочих важных действий в прикладном ПО. Записи журнала аудита нельзя редактировать и удалять. В системе OpenLab ECM также сохраняются все версии данных, перезапись данных никогда не производится.
Часть 11.10(e)	Остается ли ранее записанная информация без изменений при изменении записей?	Да	Строгие безопасность и контроль версий данных, генерируемых системой MassHunter для ИСП-МС, достигаются за счет автоматического сохранения набора результатов или данных отдельных циклов в OpenLab ECM после получения, автоматической обработки данных или любого другого интерактивного изменения. Все записи в журнале аудита MassHunter для ИСП-МС и OpenLab ECM нельзя редактировать и удалять. Даже удаление записей из OpenLab ECM уполномоченным пользователем не приводит к удалению записей в журнале аудита.
Часть 11.10(e)	Сохраняется ли информация журнала аудита в течение периода времени не менее требуемого для соответствующей электронной записи?		Вся информация журнала аудита хранится в системном репозитории в течение всего периода хранения электронных записей. Журналы аудита неразрывно связаны с записью. Системные действия, такие как вход в систему, также неразрывно связаны с системой.
Часть 11.10(e)	Доступен ли журнал аудита для просмотра и копирования Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США?		Журналы аудита можно просмотреть с помощью пакета ПО MassHunter для ИСП-МС и пользовательского интерфейса OpenLab ECM. Журналы аудита и избранные записи можно включить в отчет в подходящем для печати формате.

Часть 11 и другие	Требования*	Да/нет	Если да, то за счет чего конкретно выполняется требование, или если нет, каковы рекомендации клиентам?
5. Проверки работы и устройств			
Часть 11.10(f)	Могут ли по необходимости проводиться проверки операционной системы для внедрения разрешенной последовательности шагов и мероприятий?	Да	Во всех функциях OpenLab ECM, где требуется последовательность мероприятий, такая последовательность обеспечивается проверками системы. Точно так же во всех функциях пакета ПО MassHunter для ИСП-МС, где требуется последовательность событий, проверки системы обеспечивают такую последовательность. Например, нельзя использовать для данных какой-либо метод, пока этот метод не пройдет валидацию на предмет полноты. Когда шаги выполняются не в нужной последовательности, пользователи получают сообщение об ошибке.
Часть 11.10(g)	Имеют ли место проверки полномочий, гарантирующие, что использовать систему, ставить электронную подпись, получать доступ к работе или входным и выходным устройствам компьютерной системы, изменять записи и выполнять текущие действия могут только авторизованные пользователи?	Да	Пользователь не может получить доступ к рабочей станции Workstation, пакету ПО MassHunter для ИСП-МС и OpenLab ECM, не имея действительного имени пользователя, пароля и учетной записи. После входа в систему доступ к файлам полностью определяется полномочиями, назначенными в UAC/OLSS и ECM.
Часть 11.10(h)	Разрешает ли система применение проверок устройств для определения соответствующим образом действительности источника входных данных или рабочей инструкции?	Да	Идентификационные данные устройства, являющегося источником входных данных, в виде серийного номера прибора передаются с прибора ИСП-МС в ПО MassHunter для ИСП-МС автоматически. Серийный номер может отображаться в программном обеспечении и записывается в файлы данных. Кроме того, для файлов, загружаемых в OpenLab ECM из ПО MassHunter для ИСП-МС, записывается имя компьютера-источника. Перед передачей данных за счет установления соединения с устройством подтверждается правильность связи между прибором ИСП-МС и нужным главным компьютером.

Архитектура

OpenLab ECM от Agilent — это серверная система, которую можно применять на разных уровнях: от защиты данных с одного прибора до управления данными сотен приборов и пользователей по всему миру. При применении организацией OpenLab ECM эта система обеспечивает защищенное централизованное хранение лабораторных данных и других записей, созданных с помощью нескольких приборов ИСП-МС и других приборов, гарантируя соответствующую требованиям работу во всех регионах мира.

Метаданные автоматически извлекаются из файлов при загрузке и доступны для использования в мощных встроенных функциях поиска, чтобы впоследствии легко находить определенные данные или записи. Серверное оборудование, необходимое для работы системы, может быть предоставлено компанией Agilent, если сервер еще не обеспечен вашим ИТ-отделом. Для системы ECM требуется серверная часть базы данных; система поддерживает сервис Oracle или Microsoft SQL. См. документацию по конфигурации ECM для получения полной информации о совместимости. Файлы хранятся в защищенном разделе базы данных и доступны только через приложение ECM или веб-клиент. Пользователь с соответствующими полномочиями может также получить доступ к данным после их загрузки на рабочую станцию ПО MassHunter для ИСП-МС.



Рисунок 5. Схема конфигурации единого сервера OpenLab ECM. Поддерживаются различные варианты конфигурации сервера, от единого типа до гибкой установки с несколькими серверами.

Системные требования

Рекомендуемые технические характеристики серверного оборудования для OpenLab ECM приведены в Таблице 2 в отношении единой системы (с одним сервером). Для получения информации о других поддерживаемых конфигурациях серверов и системы свяжитесь с вашим представителем Agilent.

Минимальные требования к оборудованию для единого сервера OpenLab ECM или сервера рабочей группы

Компонент	Описание	Примечания
Процессор	Частота 4,0 ГГц или выше	Рекомендуется использование двухъядерного или сдвоенного процессора.
Память	16 ГБ	Рекомендуется использование памяти объемом 32 ГБ или больше. Если работа базы данных* обеспечивается тем же компьютером, также ознакомьтесь с рекомендациями Microsoft.
Жесткий диск	2 ТБ	Рекомендуется использование дискового пространства, достаточного для хранения файлов в течение 3 лет.
Привод оптических дисков	Дисковод CD-ROM	Рекомендовано его наличие для установки ПО.
Сетевой интерфейс	1 Гбит/с	

Agilent не поддерживает работу системы Oracle Database на серверах ECM. Базы данных Oracle должны размещаться на отдельном компьютере.