

Proces validacije računalniško podprtih sistemov: primer farmacevtske industrije

Tomaž Sallubier, Ljubljana

Borut Rusjan, Univerza v Ljubljani, Ekonomska fakulteta, Kardeljeva ploščad 17, 1000 Ljubljana

tsallu@gmail.com; borut.rusjan@ef.uni-lj.si

Izvleček

Članek določa in prikazuje proces validacije računalniško podprtega sistema na praktičnem primeru v farmacevtski industriji. S pomočjo procesnih diagramov so predstavljene faze planiranja, specificiranja, izgradnje/razvoja, verifikacije in poročil, ki predstavljajo pet aktivnosti projektne faze/validacije računalniško podprtega sistema. Glavni namen validacije računalniških sistemov sta njihov ustrezen razvoj in delovanje, na področju farmacevtske industrije pa je računalniško podprte sisteme treba validirati skladno z zahtevami regulatornih organov. Kot temeljno izhodišče smo uporabili metodologijo V-modela pristopa k validaciji. S primerom procesa poteka validacije računalniško podprtega proizvodnega sistema v farmacevtski industriji zagotavljamo temeljitejšo razumevanje same izvedbe validacije v praksi, s poudarkom na upoštevanju regulatornih zahtev farmacevtske industrije.

Ključne besede: računalniško podprti sistemi, validacija, V-model, farmacevtska industrija, življenjski cikel.

Abstract

Process of computer system validation: Example from the pharmaceutical industry

This paper identifies and illustrates the process of computer system validation on a practical example in the pharmaceutical industry. Planning, Specification, Development/Building, Verification and Report represent the key five activities of the project/validation phase of computer-assisted system and are presented via the process diagrams. The basic purpose of computer system validation is to assure the appropriate computer system development and operation. In the pharmaceutical industry, a computer system should be validated in accordance with regulatory requirements. As a starting point, we employed the V-model approach towards validation. Based on the example of computer-assisted production system validation process in the pharmaceutical industry, we have made possible the profound insight of the execution of computer system validation in practice, with an emphasis on meeting the regulatory requirements of the pharmaceutical industry.

Keywords: computerized systems, validation, V-model, pharmaceutical industry, life cycle.

1 UVOD

Validacija je dokumentiran postopek preizkušanja in potrjevanja, da vsi procesi, materiali, oprema in sistemi v vseh fazah (razvoj, proizvodnja, kontrola, distribucija) dosegajo predpisane in želene rezultate (Velkovich Remec, 2007; Silva, 2013, str. 6). Pojem validacije je širok in zajema tako rekoč vse ravni v združbi, v članku pa se bomo posvetili področju validacije računalniško podprtih sistemov.

V današnjem svetu, ko operiramo z elektronskimi zapisi, je možnosti za spreminjanje ali kopiranje vsebin elektronskih zapisov, ne da bi to bilo mogoče dokazati, izjemno veliko. Že sama funkcija kopiranja namreč ne pušča nobenih vidnih sledi. Kot

navaja European Compliance Academy (2011a, str. 8), tudi v primeru uporabe računalniško podprtih sistemov regulatorni organi želijo zagotoviti integriteto podatkov s pomočjo zanesljivih sistemov, ki odkrijejo in prikažejo napake. Da bi zagotovili integriteto podatkov, regulatorni organi zahtevajo validacijo računalniško podprtih sistemov skladno s svojimi zahtevami.

Vodilna regulatorna organa v svetu, ki postavljata minimalne pogoje in omejitve tako v splošnem kot tudi na področju računalniško podprtih sistemov v farmacevtski industriji, sta ameriška organizacija Food and Drug Administration (v nadaljevanju

FDA) in Evropska agencija za zdravila (angl. European Medicines Agency, v nadaljevanju EMA) (European Commission, 2013; U. S. Food and Drug Administration, 2013, 2013a).

Regulativa je po eni strani zelo splošna, po drugi pa precej jasno navaja, kaj od združbe zahteva. Kot navaja Velkovrh Remec (2007), zakonodaji ZDA in EU zahtevata validacijo vseh kritičnih postopkov, procesov in sistemov ter izobraženost vseh posameznikov v procesu. Regulatorni organi podajajo tudi številna priporočila za izvajanje validacij posameznih sistemov. Poznamo več vrst validacij, ena od njih je validacija računalniško podprtih sistemov, druge pa so, kot navaja Pharmacists Pharma Journal (2010), validacija čiščenj, validacija procesov in validacija analitskih metod. Na področju validacije računalniško podprtih sistemov v farmacevtski industriji je skozi čas nastal stroki dobro poznani priročnik International Society for Pharmaceutical Engineering – ISPE GAMP5 (2008), ki regulatorne zahteve na področju validacije računalniško podprtih sistemov dobro interpretira in zagotavlja pomoč pri postavitvi sistema kakovosti za validacijo računalniških sistemov.

V farmacevtski industriji in drugih reguliranih organizacijah uporabljajo veliko število različnih tipov računalniško podprtih sistemov, ki variirajo od preprostih samostojnih sistemov do velikih, zelo kompleksnih sistemov (PIC/S 2007, str. 8), zato je računalniško podprte sisteme zaradi lažjega obvladovanja smiselno razdeliti na računalniško podprte proizvodne sisteme in računalniško podprte laboratorijske sisteme.

1.2 Računalniško podprti proizvodni sistemi

To so sistemi, ki s svojim delovanjem (nadzorom, krmiljenjem) podpirajo proizvodnjo, npr. naprave, kot so granulirna naprava, tabletirka, oblagalna naprava, tehcnice, ki imajo lastno krmiljenje, ter računalniški sistem za nadzor proizvodnih procesov in zbiranje podatkov (angl. Supervisory Control and Data Acquisition, v nadaljevanju SCADA). Med računalniško podprte proizvodne sisteme spadajo tudi sistemi za obvladovanje pogojev okolja (angl. Heating, Ventilation, Air Conditioning, sistem za ogrevanje, prezračevanje in klimatizacijo, v nadaljevanju HVAC) in alarmiranja (angl. Alarm Monitoring System, v nadaljevanju AMS). V to kategorijo uvrščamo proizvodne informacijske sisteme in računalniško podprte sisteme za avtomatizacijo procesov.

1.3 Računalniško podprti laboratorijski sistemi

Med računalniško podprte laboratorijske sisteme uvrščamo podatkovne sisteme, sisteme, ki so v omrežju in povezani z drugimi sistemi in/ali laboratorijskimi instrumenti, računalniško krmiljene instrumente in merilne naprave, ki so krmiljene z mikroprocesorjem ali krmilnikom in/ali procesirajo in hranijo elektronske zapise ali izvajajo manipulacije s podatki. Med računalniško podprte laboratorijske sisteme spadajo na primer naprave za podporo laboratorijskih analiz, recimo sistem za visoko ločljivo tekočinsko kromatografijo (angl. High-Performance Liquid Chromatography), sistem za ultra ločljivo tekočinsko kromatografijo (angl. Ultra-Performance Liquid Chromatography), sistem za plinsko kromatografijo (angl. Gas Chromatography) ipd.

Namen članka je določiti in prikazati proces poteka validacije računalniško podprtega sistema na praktičnem primeru. S primerom procesa poteka validacije računalniško podprtega proizvodnega sistema v farmacevtski industriji zagotavljamo temeljito razumevanje same izvedbe validacije v praksi ter povezave le-te z regulatornimi zahtevami. Kot osnovno izhodišče smo uporabili metodologijo V-modela pristopa k validaciji, ki je na področju validacij računalniško podprtih sistemov v farmacevtski industriji najbolj razširjen.

Osnovno raziskovalno vprašanje članka je, kako izvesti validacijo računalniško podprtega sistema ob upoštevanju regulatornih zahtev farmacevtske industrije. Proučujemo torej, kateri so osnovni elementi procesa poteka validacije računalniško podprtega sistema, s katerimi zadovoljimo zahteve evropske in ameriške zakonske ureditve farmacevtske industrije. V teoretičnem delu s pomočjo metode deskripcije prikažemo splošni V-model validacije. V praktičnem delu uporabimo metodo akcijskega raziskovanja v povezavi s študijo primera. Z njo na konkretnem primeru testiramo uporabo splošnega V-modela in določimo podprocese za vse faze procesa poteka validacije računalniško podprtega sistema, pri čemer zaradi panožne narave podjetja upoštevamo regulatorne zahteve.

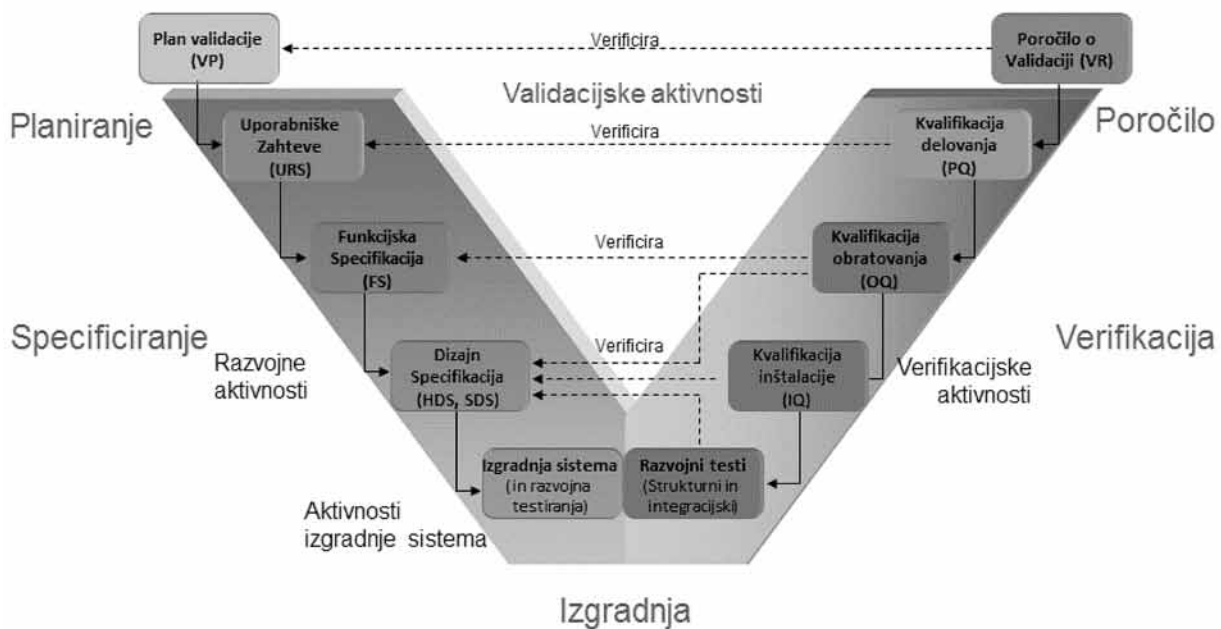
2 V-MODEL VALIDACIJE RAČUNALNIŠKO PODPRTIH SISTEMOV

V literaturi lahko najdemo različne modele oz. pristope k validaciji računalniško podprtih sistemov (V-model, model 4Q Lifecycle, spiralni model, zaporedni oz. slapovni (angl. waterfall) model ipd.), po-

drobneje pa bomo predstavili le V-model validacije, ker je kot model validacije računalniško podprtih sistemov najbolj razširjen in poznan.

Prve zametke V-modela, kot ga poznamo danes, so razvili v Nemčiji pod imenom V-Modell (prva različica je bila predstavljena avgusta 1992) in od leta 2005 predstavlja uradno metodologijo projektnega vodenja za informacijske sisteme nemške vlade pod imenom V-Modell XT (Industrieanlagen-Betriebsge-

sellschaft – IABG, 2006). V-model (slika 1) predstavlja življenjski cikel razvoja in validacije računalniško podprtega sistema in/ali IT aplikacije. Najlažje ga je razumeti, če je prikazan grafično in presekan na levi in desni del, pri čemer so predstavljene načrtovalne aktivnosti na levi in verifikacijske aktivnosti na desni strani. V-model povzema ključne korake in sekvence, ki morajo biti izvedeni ob gradnji in validaciji sistema, ki ga razvijamo.



Slika 1: **Grafični prikaz V-modela**
(Prirejeno po International Society for Pharmaceutical Engineering – ISPE, GAMP 5: A Risk-based Approach to Compliant GxP Computerized Systems, 2008, str. 27–37)

Pri sami validaciji računalniških sistemov in IT aplikacij V-model uporabljamo predvsem za namen minimizacije tveganj (na kakovost) računalniško podprtega sistema oz. IT aplikacije ter za izboljšanje kakovosti. Kot navaja International Society for Pharmaceutical Engineering – ISPE (2008, str. 27–37) ključne točke V-modela (slika 1) predstavljajo štiri faze življenjskega cikla znotraj projekta (validacije računalniško podprtega sistema):

- **Planiranje**
 - Faza planiranja naj zajema krovno oceno tveganja sistema (angl. High Level Risk Assessment, v nadaljevanju HLRA), kompleksnost računalniško podprtega sistema z vidika izgradnje in komponent sistema ter rezultate oz. oceno presoje dobavitelja (v primeru, da nam

računalniški sistem razvija zunanji dobavitelj ali integrator).

- V tej fazi se kreirajo uporabniške zahteve (angl. User Requirement Specification, v nadaljevanju URS). URS so temeljni dokument za validacijo računalniško podprtega sistema (Stein, 2006, str. 79–81, in Culin, 2011, str. 32–33). V URS se definirajo zahteve uporabnikov računalniško podprtega sistema, pri čemer je treba poleg procesnih upoštevati tudi tehnične in regulatorne vidike računalniško podprtega sistema.
- Validacijo računalniško podprtega sistema planiramo na podlagi dokumenta plan validacije (angl. Validation Plan, v nadaljevanju VP), ki ga potrdijo ključne osebe ter ekspert zagotavljanja kakovosti. V VP definiramo obseg računalniško

podprtega sistema, razvojno metodologijo sistema, planirane validacijske aktivnosti in testiranja, prav tako predpišemo splošne postopke, ki so pomembni za delovanje sistema.

- **Specificiranje in izgradnja**
 - Dizajn in specifikacije sistema najpogosteje izdelata dobavitelj in morajo temeljiti na podanih URS. Pomembno je, da naročnik oz. uporabnik ter vsi, ki so sodelovali pri pisanju URS za računalniški sistem, temeljito pregledajo, ali so specifikacije dizajna, ki so lahko razdeljene na funkcijsko specifikacijo (angl. Functional Specification, v nadaljevanju FS), programsko dizajn specifikacijo (angl. Software Design Specification, v nadaljevanju SDS) in strojno dizajn specifikacijo (angl. Hardware Design Specification, v nadaljevanju HDS), pravilne in skladne z URS. Izvedemo kvalifikacijo načrtovanja (angl. Design Qualification, v nadaljevanju DQ), ki pomeni, da pregledamo FS, SDS in HDS, in sicer ali so zajete in pravilno interpretirane URS.
 - Tako lahko pričakujemo, da bo sistem imel vse zahtevane funkcionalnosti in da bo deloval kot specificiran v dizajn dokumentih FS, HDS, SDS. FS je dokument, ki definira, kaj bo sistem delal in katere funkcije lahko izvaja, HDS definira arhitekturo strojne opreme, na primer krmilnike, osebne računalnike, proizvodno opremo, povezave med posameznimi elementi, SDS pa definira tehnične funkcije, ki opisujejo funkcionalnosti, zapisane v FS, na primer blok diagrame, diagrame stanj, logične tabele, strukturo podatkovne baze, standarde kodiranja, verzijo programske opreme ipd. Ko je dizajn dokumentacijo potrdi uporabnik oz. naročnik, dobavitelj začne z izgradnjo sistema skladno s specifikacijami.
- **Verifikacija**
 - Z verifikacijo sistema potrdimo, da je sistem zgrajen skladno s specifikacijami in da so doseženi vsi postavljeni kriteriji. To dosežemo s pomočjo naslednjih vrst testiranja:
 - kvalifikacija namestitve (angl. Installation Qualification, v nadaljevanju IQ), s katero testiramo dizajn dokumentacijo programske SDS in strojne opreme HDS. Namen IQ je pokazati, da sta strojna in programska oprema nameščeni skladno s specifikacijami proizvajalca ali dobavitelja;

- kvalifikacija obratovanja (angl. Operational Qualification, v nadaljevanju OQ), s katero testiramo vso dizajn dokumentacijo, vključno s FS, saj večji del testiramo funkcionalnosti računalniško podprtega sistema;
- kvalifikacija delovanja (angl. Performance Qualification, v nadaljevanju PQ), s katero (v večini primerov na produkcijskem okolju) testiramo URS oz. končni uporabnik izvaja serijo testov, ali računalniški sistem ustreza njegovim zahtevam (ki jih je podal v URS).

– Poznamo več vrst/tipov testnih specifikacij – pozitivne teste, negativne teste, testiranje ponovljivosti, performančne teste, strukturne teste ipd.

▪ Poročilo

– Ko so glede na osnovni VP vse validacijske aktivnosti opravljene in če ni bilo odstopanj pri izvedbi testiranja oziroma so bile v sklopu testiranja vse pomanjkljivosti odpravljene, to potrdimo s poročilom o validaciji (angl. Validation Report, v nadaljevanju VR), s katerim sistem spustimo v produkcijsko/operativno rabo.

3 ŽIVLJENJSKI CIKEL RAČUNALNIŠKO PODPRTEGA SISTEMA S PRIMEROM VALIDACIJE

3.1 Življenjski cikel računalniško podprtega sistema

K življenjskemu ciklu pri validaciji računalniških sistemov lahko pristopimo na tri različne načine, ki se medsebojno razlikujejo po obsegu oz. se nadgrajujejo (Remén, 2005, str. 24). Kot navaja Remén (2005, str. 24) tako ločimo življenjski cikel razvoja računalniško podprtega sistema, življenjski cikel implementacije računalniško podprtega sistema in celotni življenjski cikel računalniško podprtega sistema. Da zagotovimo regulatorno skladnost in da računalniški sistem deluje znotraj zahtevanih specifikacij, moramo upoštevati življenjski cikel računalniško podprtega sistema (PIC/S, 2007, str. 7), ki nam zagotavlja razumevanje zahtev, ki jih imamo glede računalniško podprtega sistema, ter sistematičnost pri razvojnih aktivnostih, implementaciji, uporabi in upokojitvi računalniško podprtega sistema.

Slika 2 prikazuje koncept življenjskega cikla računalniško podprtega sistema kot celote, sestav-

ljene iz štirih faz, kakor so navedene v priročniku GAMP5 (International Society for Pharmaceutical Engineering – ISPE, 2008, str. 26), in poglavitnih pet aktivnosti projektne faze/validacije računalniško podprtega sistema – planiranje, specificiranje, izgradnja/razvoj, verifikacija in poročilo.



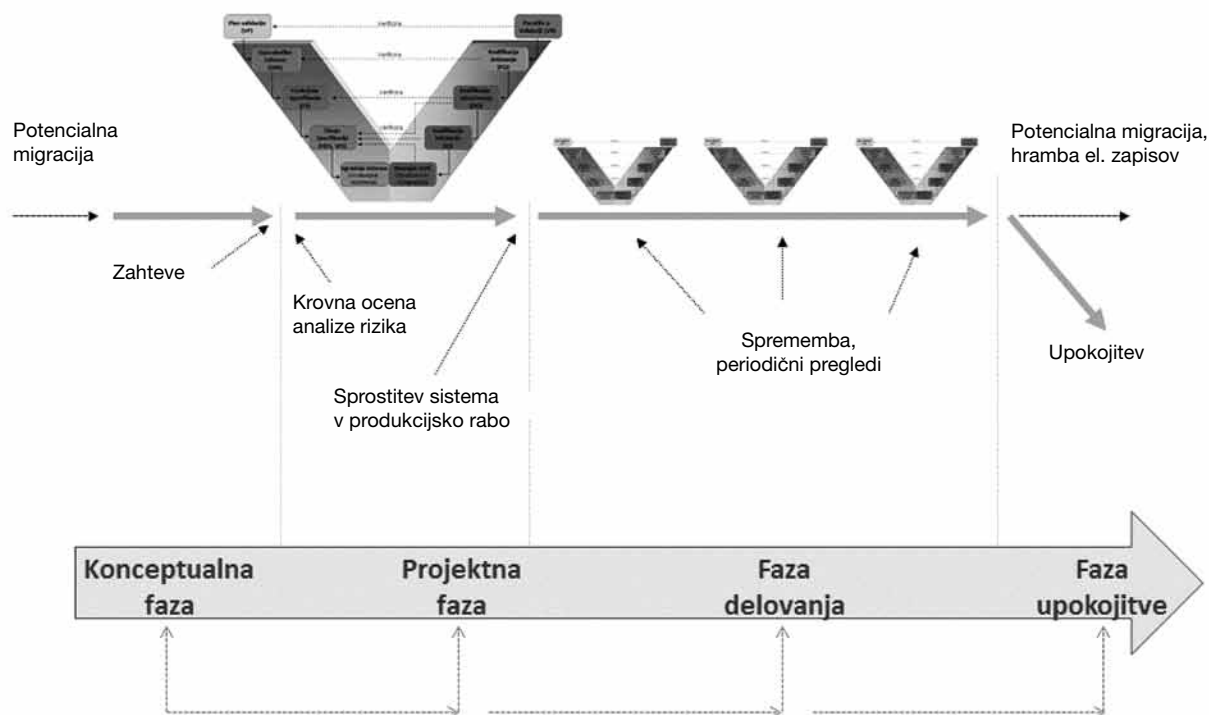
Slika 2: Prikaz modela celotnega življenjskega cikla računalniško podprtega sistema

Podrobnejši pregled življenjskega cikla računalniško podprtega sistema v enakih fazah kot slika 2 prikazuje tudi slika 3. Široka puščica na sliki 3 prikazuje časovnico faz (konceptualna faza, projektna faza, faza delovanja, faza upokojitve), zgornji del slike (nad puščico) pa potek aktivnosti na računalniško podprtem sistemu.

Projektna faza je podvržena celotni validaciji računalniško podprtega sistema, pri čemer sledimo celotnemu V-modelu, kot je to razvidno s slike 3. Ko se projektna faza konča, računalniški sistem preide v fazo delovanja, kar pomeni operativno rabo računalniško podprtega sistema. Ko je sistem enkrat v redni uporabi, lahko pride do zahtev uporabnika, da se računalniški sistem nadgradi, lahko pa pride tudi do spremembe procesa ali kakšne druge spremembe na računalniško podprtem sistemu. Če gre za spremembe, ki ne vplivajo bistveno na delovanje računalniško podprtega sistema, nam ni treba ponovno skozi ves proces validacije, temveč izvedemo validacijo le za tisto, kar je na računalniško podprtem sistemu spremenjeno – to na sliki 3 prikazujejo manjši V-modeli (nad fazo delovanja).

Sčasoma, ko računalniško podprt sistem več ne more služiti v polnem obsegu ali se ga iz kakršnih koli drugih razlogov odstrani iz operativne rabe, preidemo v fazo upokojitve, v kateri je treba sistem upokojiti skladno s predpisanimi splošnimi postopki. Ob upokojitvi računalniško podprtega sistema je treba največjo pozornost nameniti hrambi GxP relevantnih elektronskih zapisov (podatkov) na računalniško podprtem sistemu, da ostanejo dostopni pooblaščenim osebam in v celoti berljivi še nadaljnjih nekaj let po upokojitvi računalniško podprtega sistema (običajno je ta doba deset let po upokojitvi). V primeru, da upokojeni računalniški sistem nadomestimo z novim, lahko izvedemo migracijo podatkov v nov sistem in s tem zagotovimo dostopnost podatkov, obenem pa s tem dejanjem (migracijo) preidemo, kot prikazuje slika 3, v konceptualno fazo novega računalniško podprtega sistema, ki ga je treba validirati.

Podrobneje bomo pojasnili projektno fazo, saj je ta ključnega pomena, če želimo uspešno validirati računalniški sistem.



Slika 3: Faze življenjskega cikla – podrobnejši pogled

(Prirejeno po International Society for Pharmaceutical Engineering – ISPE, GAMP 5: A Risk-based Approach to Compliant GxP Computerized Systems, 2008, str. 26–37)

3.2 Primer procesa validacije

Farmacevtske in druge združbe, ki delujejo v regulirani panogi, imajo na področju validacij (validacije čiščenj prostorov/opreme, validacije računalniško podprtih sistemov, validacije procesov itn.) zaposlene strokovnjake, ki so eksperti na področju delovanja (validacij), ki ga pokrivajo. To so eksperti za zagotavljanje kakovosti (angl. Quality Assurance manager, v nadaljevanju QA menedžer) in strokovnjaki, ki poleg obvladovanja osnovnih principov validacij delujejo tudi na področju elektronskih zapisov in podpisov (angl. eCompliance manager, v nadaljevanju eCompliance menedžer). Vlogi QA in eCompliance sta običajno združeni.

Validacijo računalniško podprtih sistemov je smiselno opredeliti kot projekt (projektna faza), kot to prikazujeta sliki 2 in 3, saj se validacija računalniško podprtega sistema konča, ko ta preide v fazo delovanja (operativno rabo). Za lažjo ponazoritev validacije računalniško podprtega sistema na konkretnem primeru podajamo ključne informacije o njem. Tehnolog v proizvodnji farmacevtskega podjetja želi ročno vodeni proizvodni proces nadzorovati in krmiliti

računalniško. V proizvodnem procesu mora tehnolog kontinuirano paziti in nastavlja kritične procesne parametre, kot so denimo temperatura, hitrost in čas mešanja v proizvodnem procesu, da parametri ne gredo iz specificiranih meja. Tehnolog izvaja korake v sekvenci skladno z navodili v proizvodnem poročilu. Tehnolog je v tem primeru uporabnik, ki začne s pisanjem URS za računalniško podprti sistem. V našem primeru je to SCADA, saj nadzira in krmili proizvodni proces. Poenostavljeno rečeno, tehnolog v našem primeru torej potrebuje funkcionalnosti sistema SCADA, da mu na zaslonu prikazuje vse informacije, ki jih potrebuje za nemoteno delo, da lahko pogleda podatke o procesu za določen čas za nazaj v obliki grafa (x os: čas, y os: vrednosti kritičnih parametrov, npr. temperatura, hitrost mešanja, čas mešanja), pomembna pa je tudi možnost reguliranja temperature in hitrosti mešanja. Smiselno bi bilo imeti na sistemu SCADA shranjeno še recepturo, ki bi samodejno šla skozi sekvence (zaporedje) korakov in izvajala funkcije temperiranja, mešanja ipd., skratka vse, kar je potrebno za izvajanje proizvodnega procesa, popolnoma samodejno. Torej je zahteva uporabni-

ka tudi to, da lahko proizvodni proces preko sistema SCADA vodi ročno ali pa da celoten proizvodni proces vodi SCADA samodejno, tehnolog pa le občasno preverja stanje in posreduje po potrebi. Temu rečemo avtomatski režim delovanja sistema SCADA. Proučitev regulatornih zahtev in strokovne literature (U. S. Food and Drug Administration, 2002, str. 1–34; U. S. Food and Drug Administration, 2003, str. 1–9; U. S. Food and Drug Administration, 2004, str. 7–8; U. S. Food and Drug Administration, 2006, str. 3–24; U. S. Food and Drug Administration, 2013; U. S. Food and Drug Administration, 2013a; European Commission, 2011, str. 2–9; European Commission, 2011a, str. 2–5; European Commission, 2013; European Commission, 2013a; European Compliance Academy, 2011a, str. 2–12; European Compliance Academy, 2011b, str. 3–46; European Compliance Academy, 2011c, str. 3–31; International Society for Pharmaceutical Engineering – ISPE, 2008, str. 65–79; PIC/S, 2007, str. 1–50; Huber, 2012) nas pripelje do sestave procesa poteka

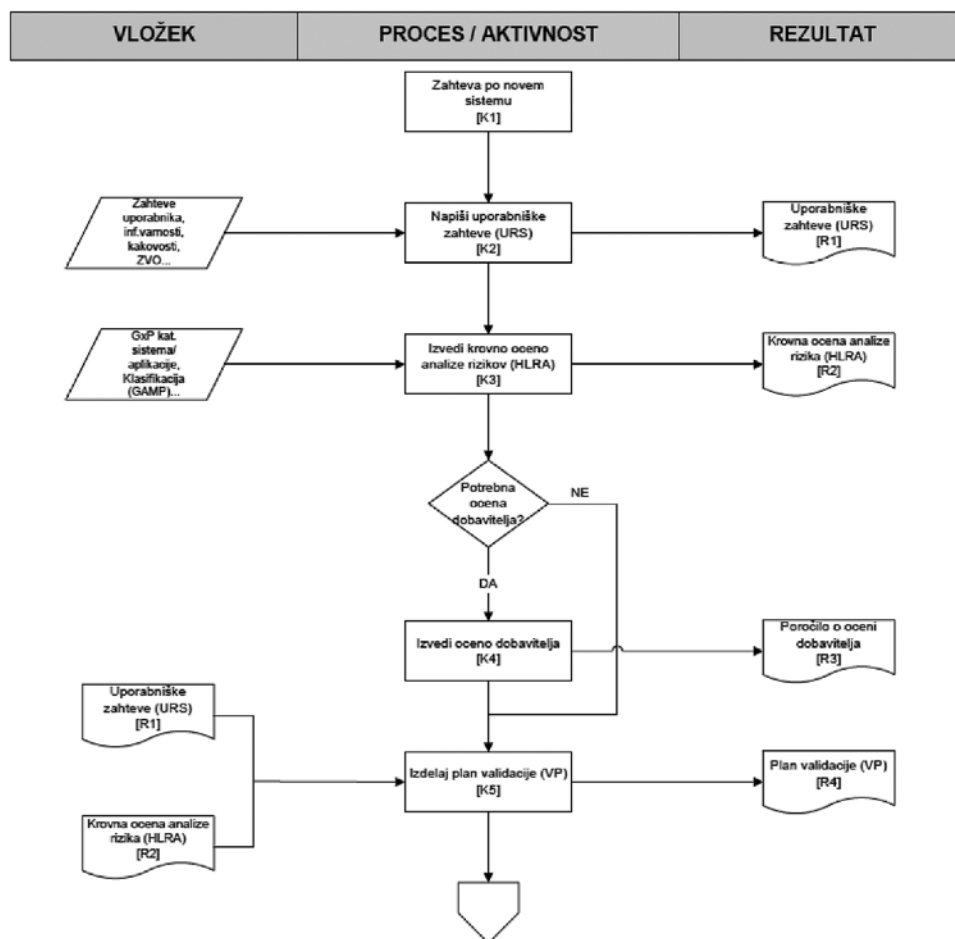
projektne faze oz. validacije računalniško podprtega sistema, kot je opisano v nadaljevanju. Možne so seveda variacije, vendar veliko manevrskega prostora glede pristopa vseeno ni.

S procesnimi diagrami bomo predstavili primer poteka validacije proizvodnega računalniško podprtega sistema SCADA skozi faze planiranja, specifikiranja, izgradnje/razvoja, verifikacije ter poročil. Predstavljeni proces poteka projektne faze oz. validacije računalniško podprtega sistema je odraz lastnega sklepanja na podlagi preučenih in analiziranih regulatornih zahtev.

3.3 Proces poteka projektne faze/validacije računalniško podprtega sistema

3.3.1 Planiranje

Slika 4 s pomočjo procesnega diagrama prikazuje, kako potekajo prve aktivnosti ob uvedbi novega računalniško podprtega sistema.



Slika 4: **Procesni diagram – planiranje**

V nadaljevanju podajamo podrobnejši opis posameznih korakov v procesu.

IK11 Zahteva po novem sistemu

Uporabnik v proizvodnji razmišlja o novem računalniško podprtem sistemu, ki bi mu podajal koristne informacije iz proizvodnega procesa in s katerim bi upravljal ter nadzoroval proizvodni proces. Uporabnik torej razmišlja o sistemu SCADA.

IK21 Napiši uporabniške zahteve (URS)

Uporabnik prenese svoje zamisli o računalniško podprtem sistemu, v našem primeru sistemu SCADA, na papir. Vsaka zahteva ima svoj edinstveni identifikator (npr. URS-01 ipd.), ki nam v nadaljnjih korakih validacije služi za sledljivost zahtev, da pri razvoju računalniško podprtega sistema ne izpustimo katere izmed funkcionalnosti, ki jo želimo imeti v sistemu, hkrati pa s tem lažje preverimo, ali so bile testirane vse funkcionalnosti računalniško podprtega sistema.

Ker tehnolog, ki je kot uporabnik sistema SCADA ekspert na področju vodenja proizvodnega procesa, običajno nima dovolj znanja o regulativi na področju računalniških sistemov, tukaj vstopi menedžer za kakovost (angl. Quality Assurance, v nadaljevanju QA) na področju računalniških sistemov. V našem primeru menedžer za kakovost na področju računalniških sistemov doda zahteve za obvladovanje integritete podatkov (onemogočen izbris podatkov, omejen dostop do podatkov, uporabniški nivoji dostopov ipd.), potrebne so tudi zahteve po alarmiranju, ne smemo pozabiti na verzioniranje in hrambo receptur na računalniško podprtem sistemu, omogočena mora biti tudi zgodovina dogodkov, ki nam pove, kdo je delal na sistemu SCADA, kaj je delal, kdaj je delal in,

ob določenih pogojih, zakaj je opravil določen korak. Dodatno sledijo predpisi obvladovanja dostopov do sistema SCADA, periodični pregledi sistema SCADA, obvladovanje odstopanj od dobre proizvodne prakse, obvladovanje sprememb na računalniško podprtem sistemu itd. Svoj delež prispevajo še odgovorna oseba ZVO, odgovorna oseba za informacijsko varnost (angl. Information Security Officer, v nadaljevanju ISEC) itd. Tako nastane dokument URS [R1]. Vsi podpisniki dokumenta URS so avtorji dokumenta.

V tabeli 1 navajamo primer URS dokumenta s tremi zelo preprostimi zahtevami po funkcionalnosti računalniško podprtega sistema, v katerem v prvem stolpcu definiramo edinstveni identifikator zahteve zaradi zagotavljanja sledljivosti, v drugem stolpcu navedemo zahtevo za računalniško podprti sistem in v tretjem stolpcu kritičnost zahteve v smislu potreb po tej zahtevi. Lahko denimo rečemo, da je zahteva obvezna, pomembna ali zelena.

IK31 Izvedi krovno oceno analize tveganj (HLRA)

S HLRA izvedemo prvotno klasifikacijo računalniško podprtega sistema – GxP relevantnost računalniško podprtega sistema in kategorizacijo računalniško podprtega sistema/aplikacije. Računalniške sisteme za lažji pristop k validaciji uvrstimo v eno izmed kategorij GAMP, ki za računalniške sisteme v farmacevtski industriji predstavljajo standard (International Society for Pharmaceutical Engineering – ISPE, 2008, str. 128–132; Tedstonea, 2012; McDowall, 2010, str. 22–31). Kar se tiče same kategorizacije sistema SCADA, smo ga v našem primeru (za nadzor in krmljenje proizvodnje) umestili v kategorijo GAMP4, to pa zato, ker gre za konfigurabilni računalniški sistem. Gre torej za računalniški sistem, ki ga lokalni

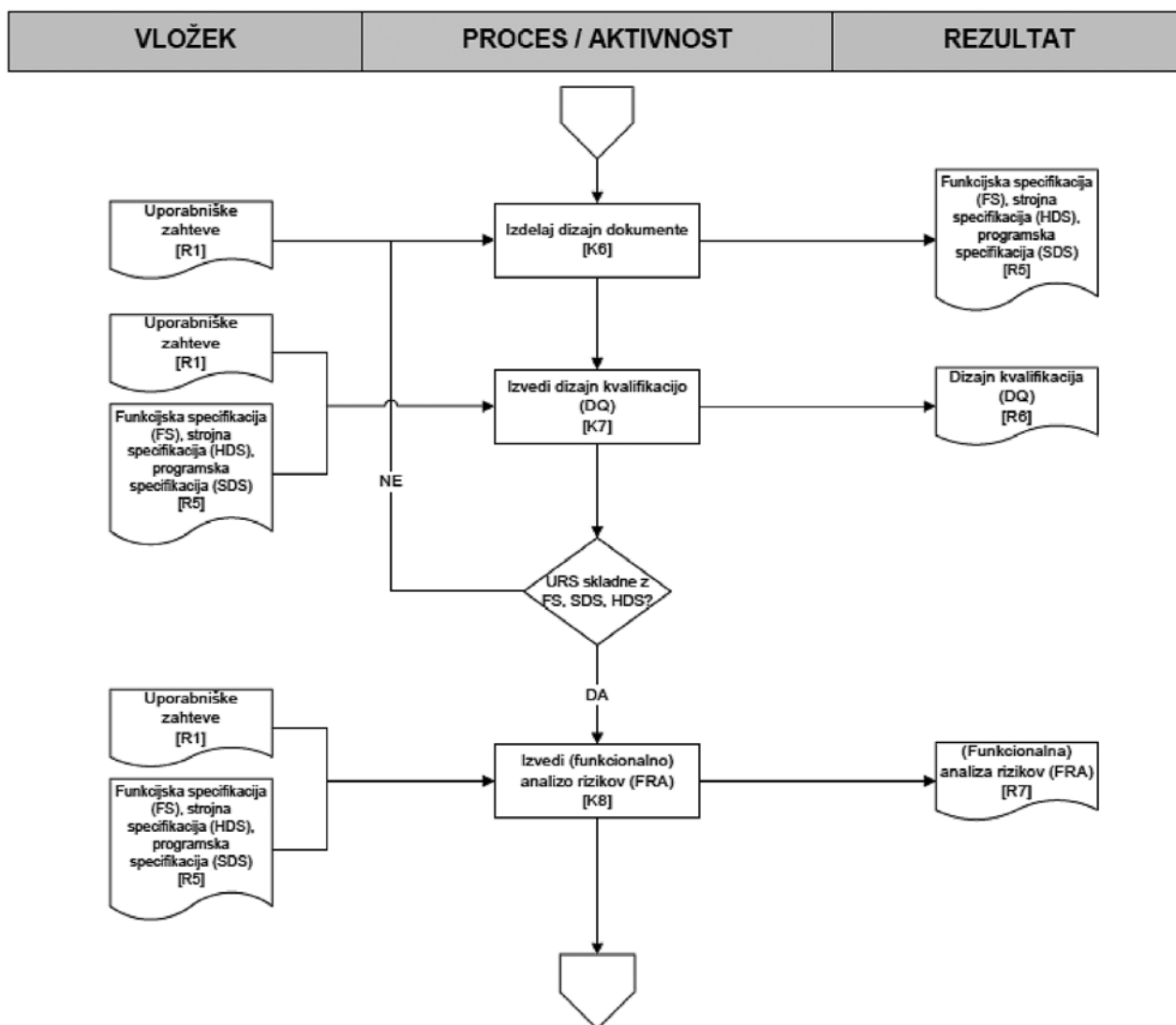
Tabela 1: **Primer URS – funkcionalnosti v dokumentu URS**

URS ID	Zahteva	Kritičnost
URS-x-01	...	Obvezno/pomembno/želeno
...	...	...
URS-F-49	Zaslonski prikaz nadzornega sistema mora prikazovati celoten proizvodni proces v eni sliki na zaslonu s procesnimi vrednostmi.	Obvezno
URS-F-50	Nadzorni sistem mora na zaslonem prikazu prikazovati, kdo je v nadzorni sistem prijavljen, ter datum in čas.	Obvezno
URS-F-51	Nadzorni sistem mora vnesti vse procesne parametre v graf s časom na osi x in vrednostmi parametrov na osi y ter omogočati realnočasovni prikaz teh parametrov.	Obvezno
...	...	...
URS-x-n	Uporabniška zahteva – n	Obvezno/pomembno/želeno

integrator oz. dobavitelj priredi potrebam podjetja na podlagi že obstoječe aplikacijske platforme iFix. Prav tako v HLRA determiniramo, ali je računalniški sistem 21 CFR Part11 (FDA, 2013b) relevanten (vprašamo se torej, ali bo sistem hranil elektronske zapise ali bomo uporabljali elektronske podpise). V našem primeru bo računalniški sistem hranil procesne podatke, ki so klasificirani kot GxP relevantni, zato sistem zapade pod regulativo 21 CFR Part11. Elektronskih podpisov ne bomo uporabljali. Ovrednotimo tudi vpliv na ISEC, vpliv na ZVO ter vplive na občutljive osebne podatke. Na podlagi rezultata HLRA [R2] se odločimo, katere validacijske aktivnosti računalniško podprtega sistema so potrebne, da sistem ustrezno validiramo.

[K4] Izvedi oceno dobavitelja

Ker se URS [R1] pošljejo v našem primeru več integratorjem oz. dobaviteljem nadzornih računalniških sistemov, je treba pred izbiro dobavitelja izvesti presojo tega z namenom, da ocenimo, ali je sposoben razvijati računalniške sisteme skladno s standardi farmacevtske industrije in internimi standardi podjetja. Presoja se zabeleži v dokument Poročilo o oceni dobavitelja [R3]. V primeru, da smo v preteklosti (denimo zadnjih pet let) dobavitelja oz. integratorja že presojali in je dobil ustrezno oceno, izvedba presoje ob validaciji novega računalniško podprtega sistema/aplikacije ni potrebna. V tem primeru presojo izvedemo le, če je pri dobavitelju prišlo do večjih organizacijskih sprememb.



Slika 5: **Procesni diagram – specificiranje**

[K5] Izdelaj plan validacije (VP)

VP [R4] je dokument, ki opisuje način in principe validacije računalniško podprtega sistema. Podlaga za izdelavo VP so URS [R1] ter HLRA [R2]. Upoštevamo tudi poročilo o oceni dobavitelja [R3]. VP na visoki ravni opisuje, katere aktivnosti se planirajo za izvedbo ustreznega validiranja računalniško podprtega sistema, katere interne predpise oz. splošne postopke je treba posodobiti, katera izobraževanja je treba opraviti in kdo se mora izobraziti, kateri dokumenti bodo med postopkom validacije računalniško podprtega sistema kreirani, kdo bo njihov avtor, kdo jih bo pregledal in kdo (katera vloga oz. funkcija v podjetju) potrdil.

3.3.2 Specificiranje

Ko je podlaga novega računalniško podprtega sistema definirana in sta izdelana HLRA in VP, se lotimo izdelave funkcionalnosti in specifikacij računalniško podprtega sistema na podlagi danih URS. Slika 5 podrobneje prikazuje ključne korake za izvedbo.

V nadaljevanju podajamo podrobnejši opis posameznih korakov v procesu.

[K6] Izdelaj dizajn dokumente

URS [R1] so podlaga za izdelavo FS, SDS in HDS. Dizajn dokumentacijo izdela dobavitelj računalniško podprtega sistema; če gre za interni razvoj, pa jo izdela podjetje samo. V našem primeru gre za nadzorno-krmilni sistem SCADA, ki ga za nas razvija zunanji dobavitelj, zato nam on posreduje ta sklop dokumentacije v pregled.

Dobavitelj v svojih dizajn dokumentih opiše, kako si predstavlja in razume URS, ki jih je dobil od naročnika, hkrati pa je smiselno, da navede referenco na edinstveni identifikator URS, kot prikazuje tabela

2. Le tako je na pregleden način mogoče zagotoviti, da bo dobavitelj izdelal računalniški sistem skladno z URS. Prikaz je podan v FS, saj pri URS v tabeli 2 govorimo o funkcionalnosti sistema.

Ob pregledovanju FS vsa neskladja s podanimi URS zapišemo in celoto formaliziramo v DQ. Če ob pregledu ni ugotovljenih neskladnosti, je to kljub temu potrebno dokumentirati in formalizirati v DQ.

[K7] Izvedi kvalifikacijo načrtovanja (DQ)

V našem primeru sistema SCADA smo na tej točki od dobavitelja prejeli v pregled dizajn dokumentacijo, torej FS, SDS in HDS [R5]. Ker je v našem interesu, da dobimo tak računalniški sistem, kot smo ga definirali v URS [R1], je v tej fazi potreben pregled, ali dizajn dokumentacija, ki nam jo je posredoval dobavitelj, dejansko zajema vse naše zahteve iz URS. Dobavitelj bo namreč računalniški sistem izgradil natanko tako, kot je to definiral v FS, SDS in HDS. Po opravljeni primerjavi med URS in FS, SDS ter HDS odgovorni nosilci podpišejo zapisnik, ki je nastal ob pregledu in ki ga formalno imenujemo kvalifikacija načrtovanja – DQ [R6]. V primeru, da so bila v DQ ugotovljena odstopanja glede na URS, mora dobavitelj posodobiti dizajn dokumentacijo tako, da bo zajemala vse URS, ali pa uporabnik omeji svoje zahteve glede računalniško podprtega sistema in izdela nove URS.

Pomembno je poudariti, da se na računalniških sistemih v farmacevtski industriji lahko omejijo le tiste funkcionalnosti računalniško podprtega sistema, ki nimajo vpliva na regulatorne zahteve, nikakor pa ne moremo omejiti zahtev, ki nam jih posredno predpisujejo regulatorni organi, saj v tem primeru že v izhodišču validiramo računalniški sistem, ki ni skladen s predpisano regulativo.

Tabela 2: Primer FS – funkcionalnosti sistema v dokumentu FS

FS ID	Opis funkcionalnosti	Referenca na URS
FS-xx-01	...	URS-x-01
...	...	...
FS-EP-01	Zaslonski prikaz nadzornega sistema vsebuje vse standardne elemente, prikaze in vmesnike za pregled in upravljanje proizvodnega procesa s celotnim tehnološkim postopkom, s prikazanimi vsemi potrebnimi parametri, vključno s časovno značko in identifikacijo prijavljenega uporabnika.	URS-F-49 URS-F-50
FS-HI-01	Prikaz zajetih podatkov v obliki grafa (histografija) je del aplikacije iFix, ki poleg drugih funkcionalnosti omogoča tudi realnočasovni prikaz vseh definiranih parametrov.	URS-F-51
...	...	...
FS-xx-n	...	URS-x-n

[K8] Izvedi (funkcionalno) analizo tveganj (FRA)

Po potrjenih FS, SDS in HDS [R5] vzamemo še URS [R1] in na podlagi te dokumentacije izdelamo FRA [R7], v kateri ocenimo vsako izmed URS glede na GxP kritičnost posamezne funkcionalnosti računalniško podprtega sistema (v našem primeru sistema SCADA), ocenimo možna tveganja, ki se nam ob napaki ali nedelovanju vsake posamezne funkcionalnosti lahko pripetijo, ocenimo, v kakšni frekvenci lahko do teh dogodkov pride, ocenimo kritičnost teh dogodkov z vidika vpliva na kakovost izdelka, ogroženosti pacientov, varnosti pri delu ipd. ter ocenimo možnosti, da odkrijemo nepravilno delovanje ali napako. Na podlagi rezultatov ocen kritičnosti vsake funkcionalnosti na računalniško podprtem sistemu se odločimo, kakšen način testiranja bomo za vsako funkcionalnost izbrali. Testi so lahko preprosti

ali kompleksni, vsako odločitev pa je ob vsaki funkcionalnosti treba obrazložiti in pojasniti, čemu smo izbrali določen način testiranja določene funkcionalnosti računalniško podprtega sistema.

Sledita torej vrednotenje in opis tveganj v primeru, da računalniško podprti sistem ne bi deloval skladno s funkcionalnostmi, navedenimi v FS (v našem primeru). Kjer so tveganja velika, v fazi verifikacije računalniško podprtega sistema izvedemo ustrezna IQ, OQ ter PQ testiranja.

Primer analize tveganj je razviden iz tabele 3, v kateri ocenimo GxP kritičnost funkcionalnosti računalniško podprtega sistema (DA/NE), posledice napak oz. odstopanj, možnost nastanka napake ali odstopanja ter možnost neodkritja napake oz. odstopanja (V – visok vpliv, možnost, S – srednji vpliv, možnost, N – nizek vpliv, možnost).

Tabela 3: **Primer FRA**

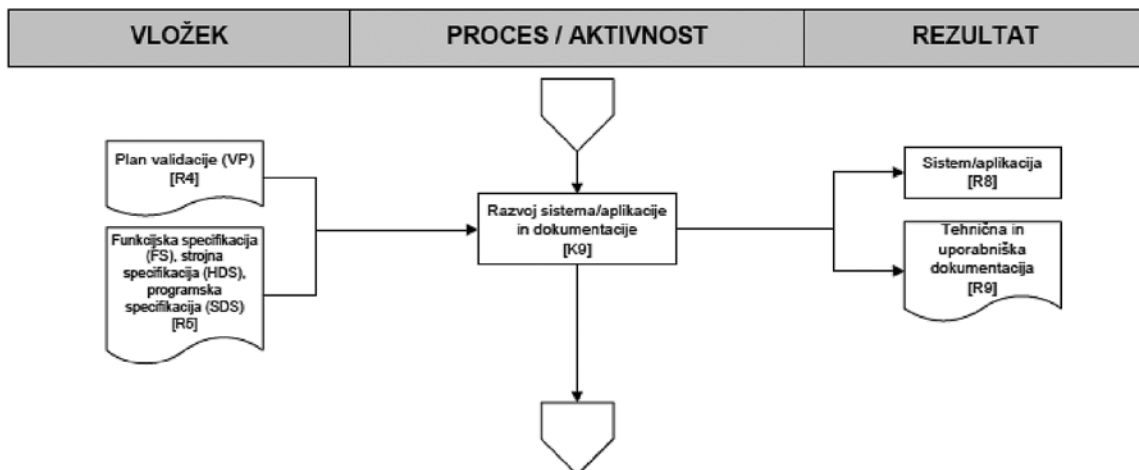
FS ID	Scenarij tveganja/podrobnosti morebitne napake oz. odstopanja	GxP kritičnost funkcionalnosti	Vpliv/posledice napake/odstopa	Možnost nastanka napake/odstopa	Možnost neodkritja napake/odstopa	Opomba	Način testiranja
FS-EP-01	Neustrezno vodenje proizvodnega procesa; neustrezen izdelek	DA	V	N	N	/	OQ test
FS-HI-01	Ni procesnih podatkov za pregled; ni možnosti pregledovanja procesnih podatkov; neskladnost z regulativami; raziskava odstopanj od dobre proizvodne prakse ni možna; izdelek ne more na trg.	DA	V	N	N	/	OQ test

3.3.3 Izgradnja/razvoj

Slika 6 prikazuje vložke, potrebne za izgradnjo računalniško podprtega sistema, prav tako pa rezultat, ki sledi – razvit računalniško podprt sistem ter

pripadajoča tehnična in uporabniška dokumentacija.

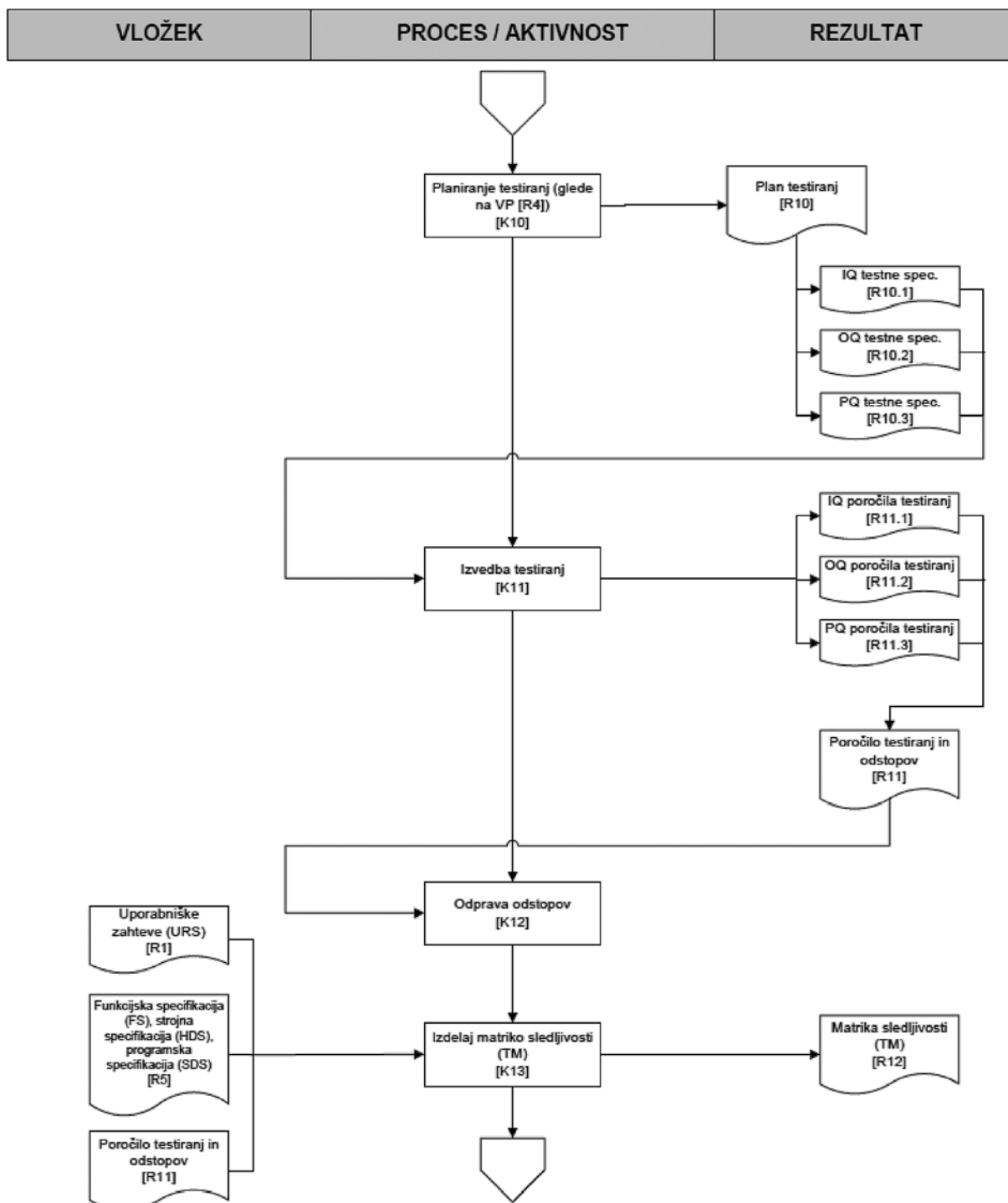
V nadaljevanju podajamo podrobnejši opis posameznih korakov v procesu.

Slika 6: **Procesni diagram – izgradnja/razvoj**

[K9] Razvoj sistema/aplikacije in dokumentacije

V tej fazi začnemo z izgradnjo računalniško podprtega sistema (v našem primeru sistema SCADA). Pri razvoju je treba upoštevati temeljna načela razvoja, opredeljena v VP [R4], glavno dokumentacijo za razvoj pa predstavljajo FS, SDS in HDS [R5]. Rezultat

je računalniško podprt sistem, skladen z URS, prav tako pa je v našem primeru dobavitelj dolžan izdelati tudi tehnično in uporabniško dokumentacijo [R9], s katero se morajo pred uporabo računalniško podprtega sistema vsi uporabniki seznanimi in ustrezno izobraziti.



Slika 7: Procesni diagram – verifikacija

3.3.4 Verifikacija

V sklopu verifikacije preverimo, ali računalniško podprti sistem deluje skladno s pričakovanji uporabnika. Kot je razvidno s slike 7, to preverimo z IQ, OQ in PQ testi.

V nadaljevanju podajamo podrobnejši opis posameznih korakov v procesu.

IK101 Planiranje testiranj (glede na VP [R41])

Ko imamo računalniško podprti sistem razvit (v našem primeru je to sistem SCADA), mora prestati še testiranja, s katerimi dokazujemo, da sistem deluje brezhibno in skladno s specifikacijami. Obseg in metodologijo validacije računalniško podprtega sistema predpisuje VP, plan testiranj [R10] pa podrobneje opisuje, katere IQ, OQ in PQ teste je treba opraviti na računalniško podprtem sistemu. Ko imamo izdelan in odobren plan testiranj, napišemo IQ [R10.1], OQ [R10.2] in PQ [R10.3] testne specifikacije, v katerih definiramo, kaj testiramo, kako opravimo testiranje in kakšen je pričakovani rezultat.

IK111 Izvedba testiranj

Teste izvajamo skladno s planom testiranj [R10] na predodobrene testne specifikacije IQ [R10.1], OQ [R10.2] in PQ [R10.3], ki temeljijo na rezultatih iz FRA. Namestitev računalniško podprtega sistema testiramo z IQ testom, ki je dokumentirana verifikacija, da je računalniško podprti sistem nameščen skladno s predodobrenimi specifikacijami (International Society for Pharmaceutical Engineering – ISPE, 2008, str. 209; International Society for Pharmaceutical Engineering – ISPE, 2014); OQ testom, ki je dokumentirana

verifikacija, da računalniški podprti sistem deluje skladno s predodobrenimi specifikacijami v vseh navedenih območjih delovanja (International Society for Pharmaceutical Engineering – ISPE, 2008, str. 334; International Society for Pharmaceutical Engineering – ISPE, 2014a); in PQ testom, ki je dokumentirana verifikacija, da je sistem sposoben delovati in/ali kontrolirati (v našem primeru proizvodne) procese med delovanjem v produkcijskem okolju skladno s predodobrenimi specifikacijami (International Society for Pharmaceutical Engineering – ISPE, 2008, str. 284; International Society for Pharmaceutical Engineering – ISPE, 2014b). Izpolnjene testne specifikacije, ki jih dobimo po izvedenih testiranjih, se imenujejo poročila o testiranjih. Tako dobimo tri sklope – IQ testna poročila [R11.1], OQ testna poročila [R11.2] in PQ testna poročila [R11.3]. Če se je med testiranjem v testnih korakih pojavila napaka in testiranje ni bilo uspešno ali je bilo uspešno le delno, to dokumentiramo kot odstopanje. Tako odstopi kot tudi ustrezna poročila o testiranjih so popisani v zbirniku testov, ki ga imenujmo poročilo testiranj in odstopov [R11].

Če si ogledamo nadaljevanje našega primera, je iz tabele 4 razvidno, da je obe funkcionalnosti računalniško podprtega sistema treba testirati z OQ testom. Sama testna specifikacija mora biti pred začetkom izvajanja testa odobrena, testne korake po odobritvi testne specifikacije izvajamo na kopiji odobrene testne specifikacije. Pričakovani rezultat, ustreznost in datum ter podpis vpišemo ročno v za to predvidena polja sočasno ob izvedbi testa. V tabeli 7 prikazujemo primer OQ testne specifikacije obravnavanega primera, besedilo, ki ga vnašamo ročno, je označen s sivo barvo.

Tabela 4: Primer OQ testa

Ime testa: OQ-1_test zaslonskega prikaza				Predpogoj za izvedbo: Odobrena FS in FRA			
Korak	Ref. URS	Ref. FS	Opis testa za izvedbo	Pričakovani rezultat	Dejanski rezultat, referenca na prilogo	Ustreza?	Datum in podpis
1	URS-F-49 URS-F-50	FS-EP-01	Zaženi in se prijavijo v aplikacijo iFix. Preveri, ali je na zaslonu nadzornega sistema prikazan celoten proizvodni proces, vključno s procesnimi vrednostmi, datumom in uro ter prijavljenim uporabnikom.	Na zaslonu je viden celotni proizvodni proces, vključno s procesnimi vrednostmi, datumom in uro ter prijavljenim uporabnikom.	Skladen s pričakovanim	DA	30. 4. 2014 Janez Novak

Ime testa: OQ-2_test parametrov in zgodovine				Predpogoj za izvedbo: Odobrena FS in FRA			
1	URS-F-51	FS-HI-01	V iFix odpri »zgodovino«. Preveri, ali nadzorni sistem realnočasovno vnaša vse procesne parametre v graf.	Nadzorni sistem vnaša vse procesne parametre v graf.	Skladen s pričakovanim Priloga 1	DA	30. 4. 2014 Janez Novak
2	URS-F-51	FS-HI-01	V iFix odpri »zgodovino«. Preveri, ali ima graf na osi x čas in vrednosti parametrov na osi y.	Graf prikazuje vrednosti parametrov na osi y, čas na osi x.	Skladen s pričakovanim	DA	30. 4. 2014 Janez Novak

IK121 Odprava odstopov

V primeru, da imamo po izvedenih testiranjih računalniško podprtega sistema v poročilu testiranja [R11] evidentirane odstopne, jih moramo odpraviti. Način odprave odstopanj je odvisen od same napake oz. odstopa na sistemu. Morebiti je treba v teh primerih popraviti tudi sam dizajn računalniško podprtega sistema. Odstop je uspešno odpravljen, ko je ponovni test, v katerem je prišlo do odstopa, uspešno opravljen.

IK131 Izdelaj matriko sledljivosti (TM)

Kar smo od dobavitelja računalniško podprtega sistema zahtevali v URS [R1] in to, kar smo dejansko dobili, je v FS, SDS in HDS [R5], morebitna odstopanja pa smo prav tako pregledali in to dokumentirali v DQ [R6]. Vendar to ni dovolj. Zagotoviti je namreč treba še sledljivost, pri čemer je na pregleden način razvidno, ali so vse URS popisane v dizajn dokumentih (to preverimo že v DQ) ter v katerih testih

(IQ, OQ, PQ) smo te zahteve testirali. Za začetek izdelave TM [R12] torej ni treba čakati na verifikacijo računalniško podprtega sistema, temveč jo lahko začnemo sproti izdelovati že prej (med kvalifikacijo načrtovanja – DQ). S tem zagotovimo prvi del sledljivosti, in sicer med URS ter FS, SDS in HDS. Drugi del pa zagotovimo po IQ, OQ in PQ testiranjih, pri katerih dizajn dokumentacijo povežemo s testnimi poročili. Kot že omenjeno, vsako uporabniško zahtevo označimo z edinstvenim identifikatorjem, da potem lahko zagotavljamo sledljivost dizajn dokumentov in testov. Če ugotovimo, da smo izpustili testiranje katere izmed funkcionalnosti računalniško podprtega sistema, moramo to dokumentirati in retrospektivno izvesti testiranje.

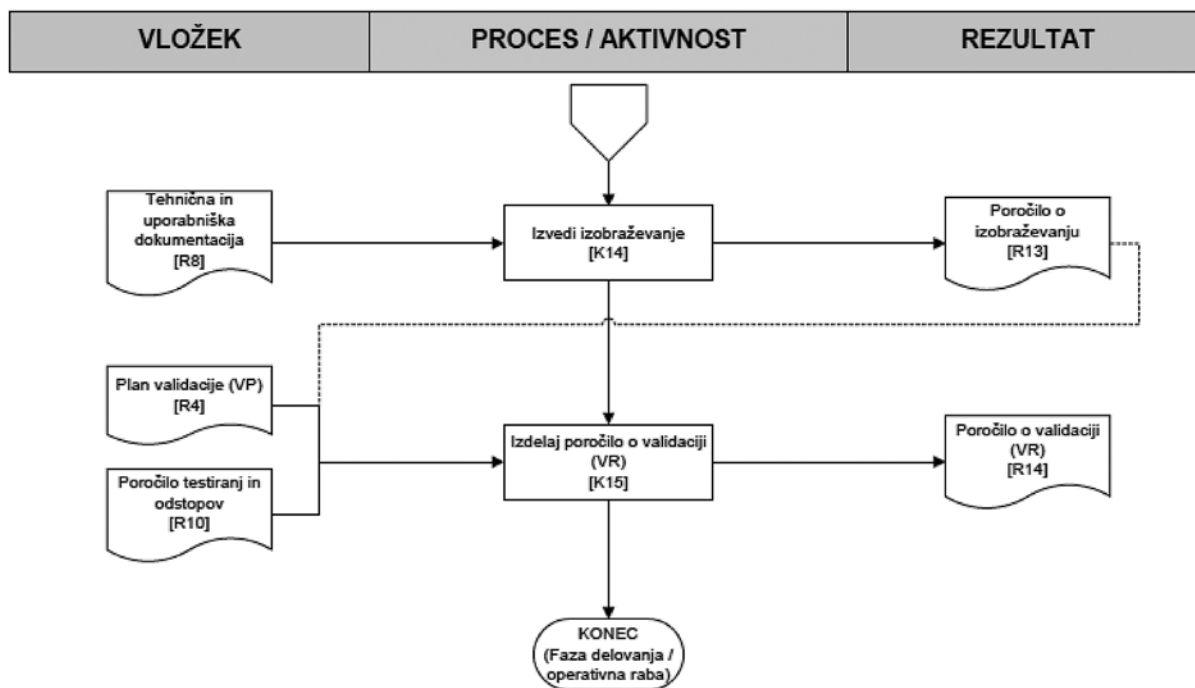
Ko končamo testiranje, lahko v celoti sestavimo TM, s katero preverimo in zagotavljamo, da so bile vse v URS zahtevane funkcionalnosti bile ustrezno upoštevane in testirane skladno z rezultati FRA. TM za naš primer je prikazana v tabeli 5.

Tabela 5: Primer TM

URS	FS	SDS	HDS	IQ	OQ	PQ	Komentar
URS-F-49	FS-EP-01	/	/	/	OQ-1_test zaslonskega prikaza – korak 1	/	Ustreza
URS-F-50	FS-EP-01	/	/	/	OQ-1_test zaslonskega prikaza – korak 1	/	Ustreza
URS-F-51	FS-HI-01	/	/	/	OQ-2_test parametrov in zgodovine – koraka 1, 2	/	Ustreza

3.3.5 Poročilo

Slika 8 prikazuje zadnje aktivnosti, ki so potrebne pred sprostitvijo računalniško podprtega sistema v produkcijsko in operativno rabo.



Slika 8: Procesni diagram – poročilo

V nadaljevanju podajamo podrobnejši opis posameznih korakov v procesu.

IK141 Izvedi izobraževanja

Preden gre sistem v produkcijo in operativno rabo, moramo poskrbeti, da so vsi (bodoči) uporabniki računalniško podprtega sistema izobraženi o tehnični in uporabniški dokumentaciji računalniško podprtega sistema. Prav tako je uporabnike treba izobraziti o navodilih oz. postopkih podjetja, ki opisujejo proces in potek dela in jih računalniško podprti sistem krmili. Izobraževanje uporabnikov dokumentiramo v poročilo o izobraževanju [R13], kot priloga poročilu je lahko priložen tudi test preverjanja.

IK151 Izdelaj poročilo o validaciji (VR)

Ko so vse aktivnosti, predvidene v VP [R4], ustrezno opravljene, to popišemo v VR [R14]. Potrjeni VR pomeni, da je računalniško podprti sistem (v našem primeru sistem SCADA) uspešno validiran in lahko gre v redno operativno rabo brez omejitev. Zadnji datum odobritve na VR pomeni datum validacije računalniško podprtega sistema.

4 SKLEP

Članek določi splošni proces validacije računalniško podprtega sistema ter ga prikaže in pojasni na praktičnem primeru v farmacevtski industriji. S pomočjo procesnih diagramov je predstavljen praktični primer poteka validacije proizvodnega računalniško podprtega sistema SCADA skozi faze planiranja, specifikiranja, izgradnje/razvoja, verifikacije ter poročil. S fazo poročila se projekt validacije računalniško podprtega sistema konča in začne se faza delovanja, kar pomeni operativno rabo računalniško podprtega sistema.

Prikazani proces validacije temelji na uporabi metodologije V-modela pristopa k validaciji. Članek tako potrjuje, da je V-model primerna podlaga za izdelavo procesa poteka izvedbe validacije računalniško podprtih sistemov v farmacevtski industriji. Izkušnje te visoko regulirane panoge pa za zagotavljanje osnovnega namena validacij lahko smotrno uporabimo tudi v drugih manj reguliranih dejavnostih, v katerih je zagotavljanje integritete podatkov ključna zahteva delovanja računalniško podprtih sistemov.

Članek prispeva k razumevanju interpretacije regulatornih zahtev na področju validacije računalniško podprtih sistemov v farmacevtski industriji. Za farmacevtsko industrijo je namreč pomembno, da se vsi dobavitelji in integratorji računalniško podprtih sistemov, ki sodelujejo s farmacevtskimi združbami na nivoju GxP relevantnih računalniških podprtih sistemov, zavedajo, da množica predpisov posledično velja tudi zanje in da morajo biti sposobni dokazovati, da delujejo skladno z regulatornimi zahtevami, dodatno pa tudi s predpisi in internimi standardi farmacevtske združbe, s katero sodelujejo. Farmacevtske združbe so namreč dolžne izvajati presoje dobaviteljev in integratorjev, s katerimi sodelujejo, in te presoje na področju računalniško podprtih sistemov postajajo vse strožje, sodelovanje med združbama se tako lahko hitro znajde na negotovih tleh.

Glavna omejitev članka izhaja iz same metode študije enega samega primera, ki omogoča raziskavo določenega področja, problema, situacije v globino in v povezavi z določenim kontekstom, ki ga v našem primeru določa regulatorni okvir. Za potrditev prikazanega splošnega procesa validacije so tako potrebne nadaljnje študije primerov v enakem kontekstu farmacevtske industrije, smiselne pa so tudi nadaljnje raziskave primernosti prikazanega procesa, oziroma potrebe po njegovi prilagoditvi, poenostavitvi v drugem kontekstu manj reguliranih dejavnosti.

5 LITERATURA IN VIRI

- [1] Culin, R. V. (2011). New Approach to System Validation. *Applied Clinical Trials*, 20(2), 32–37.
- [2] European Commission (2013a). *EU Legislation – Eudralex*. Najdeno 2. marca 2017 na http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/index_en.htm.
- [3] European Commission. (2011). *EudraLex – Volume 4 Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Chapter 4: Documentation*. Najdeno 2. marca 2017 na http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/chapter4_01-2011_en.pdf.
- [4] European Commission. (2011a). *EudraLex – Volume 4 Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex 11: Computerized Systems*. Najdeno 2. marca 2017 na http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/annex11_01-2011_en.pdf.
- [5] European Commission. (2013). *EudraLex – Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines*. Najdeno 2. marca 2017 na <http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/>.
- [6] European Compliance Academy (2011a). *Introduction to Requirements. ECA Education Course – Computer Validation The GAMP5 Approach*. Vienna, Austria: Concept Heidelberg GmbH.
- [7] European Compliance Academy (2011b). *Validation Planning. ECA Education Course – Computer Validation The GAMP5 Approach*. Concept Heidelberg GmbH.
- [8] European Compliance Academy (2011c). *Specifications, Design Review & Traceability. ECA Education Course – Computer Validation The GAMP5 Approach*. Vienna, Austria: Concept Heidelberg GmbH.
- [9] Huber, L. (2012). *Computer System Validation – Tutorial*. Najdeno 2. marca 2017 na <http://www.labcompliance.com/tutorial/csv/>.
- [10] Industrieanlagen-Betriebsgesellschaft – IABG. (2006). *Willkommen auf den V-Modell-Seiten der IABG*. Najdeno 18. januarja 2014 na http://v-modell.iabg.de/index.php?option=com_content&task=view&id=10&Itemid=1.
- [11] International Society for Pharmaceutical Engineering – ISPE. (2008). *GAMP 5: A Risk-based Approach to Compliant GxP Computerized Systems*. Tampa, Florida: International Society for Pharmaceutical Engineering.
- [12] International Society for Pharmaceutical Engineering – ISPE. (2014). *ISPE Glossary of Pharmaceutical and Biotechnology Terminology*. Najdeno 2. marca 2017 na <http://www.ispe.org/glossary?term=Installation+Qualification+%28IQ%29>.
- [13] International Society for Pharmaceutical Engineering – ISPE. (2014a). *ISPE Glossary of Pharmaceutical and Biotechnology Terminology*. Najdeno 2. marca 2017 na <http://www.ispe.org/glossary?term=Operational+Qualification+%28OQ%29>.
- [14] International Society for Pharmaceutical Engineering – ISPE. (2014b). *ISPE Glossary of Pharmaceutical and Biotechnology Terminology*. Najdeno 2. marca 2017 na <http://www.ispe.org/glossary?term=Performance+Qualification+%28PQ%29>.
- [15] McDowall, R. D. (2010). Understanding and interpreting the GAMP5 life cycle models for software. *Spectroscopy*, 25(4), 22–31.
- [16] Pharmacists Pharma Journal (2010). *Validation in Pharmaceutical Industry Types of Pharma Validation*. *Pharmacists Pharma Journal*. Najdeno 2. marca 2017 na <http://www.pharmacistspharmajournal.org/2010/03/validation-in-pharmaceutical.html#.U2dNoKJrVLN>.
- [17] PIC/S (2007). *Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme Guidance – Good Practices For Computerised Systems In Regulated Gxp Environments*. Najdeno 23. decembra 2013 na http://www.picscheme.org/pdf/27_pi-011-3-recommendation-on-computerised-systems.pdf.
- [18] Remén, J. (2005). *Lifecycle approach to Computer Systems Validation. Computer Systems and Software Validation – Proceedings Book*. Duluth, MN: Institute of Validation Technology.
- [19] Silva, E. J. (2013). *Computer System Validation*. Najdeno 2. marca 2017 na <http://www.slideshare.net/ericjsilva/computer-system-validation-17173238#>.
- [20] Stein, T. R. (2006). *The Computer System Risk Management and Validation Life Cycle*. Chico, CA: Paton Press.
- [21] Tedstone, B. (2012). *Computer Systems Validation. Computer Systems Validation and Quality Assurance blog*. Najdeno 2. marca 2017 na <http://computersystemsvalidation.blogspot.com/2012/11/GAMP-Software-Category.html>.

- [22] U. S. Food and Drug Administration – FDA (2002). *General Principles of Software Validation; Final Guidance for Industry and FDA Staff*. U. S. Department Of Health and Human Services Food and Drug Administration. Najdeno 2. marca 2017 na <http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/Device-RegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm085371.pdf>.
- [23] U. S. Food and Drug Administration – FDA (2003). *Guidance for Industry Part 11, Electronic Records; Electronic signatures – Scope and Application*. U. S. Department of Health and Human Services. Najdeno 2. marca 2017 na <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/ucm125125.pdf>.
- [24] U. S. Food and Drug Administration – FDA (2004). *Pharmaceutical cGMP's for The 21St Century, A Risk Based Approach, Final Report*. U. S. Department Of Health and Human Services Food and Drug Administration. Najdeno 2. marca 2017 na <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApproval-Process/Manufacturing/QuestionsandAnsweronCurrentGoodManufacturingPracticescGMPforDrugs/UCM176374.pdf>.
- [25] U. S. Food and Drug Administration – FDA (2006). *Guidance for Industry, Quality Systems Approach to Pharmaceutical CGMP Regulations*. Najdeno 2. marca 2017 na <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM070337.pdf>.
- [26] U. S. Food and Drug Administration – FDA (2013). *CFR – Code of Federal Regulations Title 21, Volume 4 – Part 211 Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals*. Najdeno 2. marca 2017 na <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?cfrpart=211>.
- [27] U. S. Food and Drug Administration – FDA (2013a). *CFR – Code of Federal Regulations Title 21, Volume 4 – Part 11 Electronic Records; Electronic Signatures*. Najdeno 2. marca 2017 na <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?cfrpart=11>.
- [28] Velkovich Remec, B. (2007). Validacije v farmacevtski industriji. Najdeno 2. marca 2017 na <http://www.scribd.com/doc/23022819/VALIDACIJE>.

■

Tomaž Sallubier je leta 2014 magistriral na Ekonomski fakulteti Univerze v Ljubljani, pred tem pa diplomiral na Fakulteti za organizacijske vede Univerze v Mariboru ter na višji strokovni šoli na področjih organizacije in menedžmenta ter informacijskih tehnologij. Kot ekspert upravljanja kakovosti na področju računalniških sistemov je zaposlen v večjem farmacevtskem podjetju, v katerem je odgovoren za postavljanje sistema kakovosti na področju IT-sistemov, validacije IT-sistemov, izobraževanja ter izvedbo internih in zunanjih presoj dobaviteljev. Deluje tudi na živilsko-prehrabnem področju kot pooblaščen oseba za kakovost za klavnico ter obrat predelave mesnih izdelkov; uspešno je izdelal sistem kakovosti, vključno s HACCP, sedaj pa to stanje vzdržuje in sodeluje z nadzornimi organi Uprave RS za varno hrano, veterinarstvo in varstvo rastlin (UVHVV).

■

Borut Rusjan je kot redni profesor zaposlen na Ekonomski fakulteti Univerze v Ljubljani, kjer je nosilec in izvajalec predmetov Management proizvodnih in storitvenih procesov (dodiplomski študij), Proizvodni management in Management poslovne odličnosti (podiplomski študij). Raziskovalno se ukvarja s problematiko strategije izdelavne poslovne funkcije ter uporabe sodobnih proizvodnih in poslovnih konceptov: poslovna odličnost, obvladovanje celovite kakovosti, prenova poslovnih procesov. Je avtor ali soavtor 33 izvirnih znanstvenih člankov, objavljenih v slovenskih in tujih znanstvenih revijah. Je član uredniškega odbora revije Quality Management Journal in član sveta delovne skupine za spremljanje in vrednotenje Strategije razvoja javne uprave 2015–2020.