



**УНИВЕРЗИТЕТ „ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ“ – ШТИП**

**ФАКУЛТЕТ ЗА МЕДИЦИНСКИ НАУКИ**

**ФАРМАЦИЈА**

**м-р Никола Симоновски**

**ВАЛИДАЦИЈА НА КОМПЈУТЕРИЗИРАНИ СИСТЕМИ ОД КАТЕГОРИЈА 4 И 5  
СПОРЕД ДОБРАТА АВТОМАТИЗИРАНА ПРОИЗВОДНА ПРАКТИКА**

**VALIDATION OF COMPUTERIZED SYSTEMS CATEGORY 4 AND 5  
ACCORDING TO GOOD AUTOMATION MANUFACTURING PRACTICE**

**- ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА-**

**Штип, ноември, 2023**

## **Комисија за оцена и за одбрана**

**Ментор: проф. д-р Биљана Ѓорѓеска, редовен професор**

Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип

**Член: проф. д-р Зорица Арсова-Сарафиновска, редовен професор**

Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип

**Член: проф. д-р Милка Здравковска, редовен професор**

Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип

## **За докторската дисертација**

**Интерен ментор: проф. д-р Биљана Ѓорѓеска**

Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип

**Екстерен ментор: проф. д-р Марија Главаш-Додов**

Фармацевтски факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје

## **Членови на комисијата за оцена и за одбрана**

**Претседател:**

**Проф. д-р Зорица Арсова-Сарафиновска, редовен професор**

Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип

**Член:**

**Проф. д-р Милка Здравковска, редовен професор**

Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип

**Член:**

**Проф. д-р Елена Дракалска-Серсемова, вонреден професор**

Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип

**Научно поле:** фармација

**Научна област:** аналитика на лекови

**Датум на одбрана:** 22.01.2024

**Датум на промоција:** \_\_\_\_\_

## БЛАГОДАРНОСТ/ACKNOWLEDGEMENT

Посебна искрена и неизмерна благодарност за мојот ментор на докторската дисертација, проф. д-р Биљана Ѓорѓеска, за несебичната посветеност и за поддршката во текот на докторските студии и при изработката на докторската дисертација.

Огромна благодарност за мојот екстерен ментор, проф. д-р Марија Главаш-Додов, од Фармацевтскиот факултет – Скопје при Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“, за целокупната поддршка и помош при изработката на докторската дисертација.

Благодарност до деканот на Факултетот за медицински науки при Универзитетот „Гоце Делчев“ – Штип, проф. д-р Милка Здравковска, како и до членовите на комисијата за оцена и за одбрана на докторската дисертација за стручните сугестии дадени во процесот на изработка на дисертацијата.

Изразувам голема благодарност и до компанијата во која работам, „Алкалоид“ АД Скопје, како и до вработените кои се секојдневно вклучени во валидациските активности во областа на компјутеризирани системи за реализирање на студиите и на истражувањето кое е претставено во оваа докторска дисертација.

Благодарност до моите родители Бисерка и Зоран за целокупната поддршка и разбирање во текот на докторските студии, кои ми беа многу потребни за да можам да го реализирам овој труд.

**Рецензирани и објавени трудови (стручни, научни и апликативни)  
произлезени од истражувањето, печатени во меѓународни списанија**

1. **Simonovski, Nikola** and Gjorgjeska, Biljana (2022) Benefits from paperless computer system validation in pharmaceutical industry. *Macedonian pharmaceutical bulletin*, 68 (1). pp. 123-124. ISSN 1857 - 8969
2. **Simonovski, Nikola** and Gjorgjeska, Biljana (2022) Implementation of chromatography data system in a quality control laboratory in the pharmaceutical industry. *Knowledge – International Journal*, 55 (4). pp. 723-727. ISSN 2545-4439
3. **Simonovski, Nikola** and Gjorgjeska, Biljana (2022) Documentation as an integral part of quality assurance in the pharmaceutical industry. *Knowledge – International Journal*, 54 (4). pp. 807-811. ISSN 2545-4439
4. **Simonovski, Nikola** and Gjorgjeska, Biljana (2023) Regulatory requirements and responsibilities of a qualified person in the pharmaceutical industry. *Knowledge - International Journal*, 57 (4). pp. 529-532. ISSN 2545-4439
5. Grozdanoska Zdravevski, Ana and **Simonovski, Nikola** and Popstefanova, Nada (2023) Risk reduction measures for counterfeit medicines in the supply chain. *Macedonian Pharmaceutical Bulletin*, 69 (Suppl 1). pp. 235-236. ISSN 1857-8969

**Учество на стручни конгреси и симпозиуми**

1. **Simonovski, Nikola** and Gjorgjeska, Biljana (2022) *Benefits from paperless computer system validation in pharmaceutical industry*. In: Congress of Pharmacy in North Macedonia with international participation, 5-9 Oct 2022, Ohrid.
2. **Simonovski, Nikola** and Gjorgjeska, Biljana (2023) *Изработка и имплементација на ефективни стандардни оперативни постапки во фармацевтската индустрија*. In: Прв симпозиум со меѓународно учество, Фармацевтска грижа, 23 Sep 2023, Stip
3. Grozdanoska Zdravevski, Ana and **Simonovski, Nikola** and Popstefanova, Nada (2023) *Risk reduction measures for counterfeit medicines in the supply chain*. In: 14th Central European Symposium on Pharmaceutical Technology with focus on Pharmaceutical Development & Nanopharmaceuticals, 28-30 Sep 2023, Ohrid.

## **ВАЛИДАЦИЈА НА КОМПЈУТЕРИЗИРАНИ СИСТЕМИ ОД КАТЕГОРИЈА 4 И 5 СПОРЕД ДОБРАТА АВТОМАТИЗИРАНА ПРОИЗВОДНА ПРАКТИКА**

### **КРАТОК ИЗВАДОК**

Фармацевтската индустрија е една од најдобро регулираните индустрии во светот. Обезбедувањето квалитет во фармацевтската индустрија е широк концепт кој ги опфаќа сите теми кои влијаат врз квалитетот на производот, поединечно или колективно. Обезбедувањето квалитет се однесува на збирот на операции насочени спрема обезбедување на потребниот квалитет на фармацевтските производи. Валидацијата на компјутеризираните системи (Computerized System Validation (CSV)) е процес кој се користи за тестирање, потврдување и за формално документирање дека регулираниот компјутеризиран систем го извршува токму она за што и е дизајниран, и тоа на конзистентен и точен начин, кој е безбеден и кој може да се следи. Пристапот заснован на ризик при валидација на компјутеризираниот систем е регулаторно барање. Бидејќи постојат толку многу различни типови и категории на компјутеризирани системи во фармацевтската индустрија, пристапот спрема планирањето на валидацијата и спрема процесот на валидација е различен и единствен за секој систем.

Фокусот спрема компјутеризираните системи од категоријата 4 (компјутеризирани системи кои можат да се конфигурираат) и од категоријата 5 (приспособени или нарачани компјутеризирани системи), кои се најмногу имплементирани и валидирани во фармацевтската индустрија, е насочен спрема предностите и спрема недостатоците што ги носи имплементацијата на системот кој е категоризиран како систем од категорија 4 или 5.

**Клучни зборови:** компјутеризирани системи, валидација, ризик, GAMP (Good Automated Manufacturing Practice)

## **VALIDATION OF COMPUTERIZED SYSTEMS CATEGORY 4 AND 5 ACCORDING TO GOOD AUTOMATION MANUFACTURING PRACTICE**

### **ABSTRACT**

Pharmaceutical industry is one of the most regulated industries in the world. Quality assurance in the pharmaceutical industry is a broad concept that encompasses all topics that affect product quality, either individually or collectively. Quality assurance refers to a set of operations aimed at ensuring the necessary quality of pharmaceutical products. Computerized systems validation (CSV) is a process used to test, confirm, and formally document that a regulated computerized system performs exactly what it was designed to do in a consistent and accurate manner that is safe, reliable, and traceable. A risk-based approach to computerized system validation is a regulatory requirement. Because there are so many distinct types and categories of computerized systems in the pharmaceutical industry, the approach to validation planning and the validation process is different and unique for each system.

The focus is put on Category 4 (configured computerized systems) and Category 5 (custom or bespoke computerized systems), which are the most implemented and validated in the pharmaceutical industry, emphasizing the advantages and disadvantages of implementing a system that is categorized as a Category 4 or 5 system.

**Keywords:** computerized, system, validation, risk-based, GAMP (Good Automated Manufacturing Practice)

## СОДРЖИНА

1.	ВОВЕД .....	10
2.	ПРЕГЛЕД НА ЛИТЕРАТУРАТА .....	12
2.1	Дефиниции.....	12
2.2	Регулаторна рамка за компјутеризирани системи во фармацевтската индустрија.....	14
2.3	Животниот циклус на компјутеризирани системи .....	15
2.4	Категоризација на компјутеризирани системи според GAMP 5 .....	17
2.5	Управување со ризик низ целосниот животен циклус на компјутеризираниот систем.....	19
2.5.1	Општ процес на управување со ризикот за квалитетот во фармацевтската индустрија	20
2.5.2	Управување со ризик при валидација на компјутеризираниот систем	26
2.6	Изработка на спецификација на кориснички барања .....	33
2.7	Изработка на проценка на ризик на системот (HLRA) .....	35
2.8	План за валидација .....	36
2.9	Спецификација на функционалноста на системот .....	37
2.10	Спецификација за дизајн на хардвер/софтвер .....	38
2.11	Проценка на ризикот на функционалноста на системот .....	38
2.12	Конфигурација/Развој .....	39
2.13	Фаза на верификација.....	39
2.13.1	Инсталациска квалификација	41
2.13.2	Оперативна квалификација	41
2.13.3	Квалификација на перформансите на системот	42
2.14	Матрица на следливост .....	43
2.15	Извештај од валидација.....	44
2.16	Воведување на системот во продукциска околина.....	45
2.17	Активности при користењето на системот.....	45
2.18	Престанување со работа на компјутеризираниот систем .....	49
3.	ЦЕЛ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО .....	51

4.	МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ НА ИСТРАЖУВАЧКАТА РАБОТА.....	52
5.	РЕЗУЛТАТИ.....	54
5.1	Преглед на постапката на валидација.....	54
5.2	Проценка на документацијата која произлегува од постапката на валидација.....	55
5.3	Следење на основните параметри кои влијаат врз перформансите на системите.....	58
5.3.1	Промена на бројот на корисници во текот на работењето	58
5.3.2	Инсталација на натамошни надградби на системите	63
5.3.3	Систем за контрола на промени	65
5.3.4	Управување со инциденти кај компјутеризирани системи	69
6.	ДИСКУСИЈА.....	71
7.	ЗАКЛУЧОК.....	80
8.	КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES).....	83
9.	Прилози.....	86
9.1	Прилог 1 – образец за кориснички барања.....	86
9.2	Прилог 2 – образец за планот за валидација.....	88
9.3	Прилог 3 – образец за спецификација на функционалностите на системот.....	90
9.4	Прилог 4 – образец – тест-скрипта при изведување оперативна квалификација.....	92
9.5	Прилог 5 – образец за матрицата на следливост.....	93
9.6	Прилог 6 – образец за извештајот од валидацијата.....	94



## Листа на користени кратенки/терминологи

OK	Обезбедување квалитет
QA	Quality assurance
ДПП	Добра производствена пракса
GMP	Good Manufacturing Practice
СОП	Стандардна оперативна постапка
OOS	Out of specification (резултати надвор од спецификацијата)
CA/IA	Corrective actions/Preventive actions (корективни мерки и мерки за подобрување)
HVAC	Heating ventilation and air conditioning
CSV	Computerized system validation (валидација на компјутеризираниот систем)
GAMP	Good Automated Manufacturing Practice (добра автоматизирана производствена пракса)
FMEA	Failure Modes and Effects Analysis
URS	User Requirements Specification (кориснички барања)
HLRA	High Level Risk Assessment
VP	Validation Plan (план за валидација)
FS	Functional Specification (спецификација на функционалностите на системот)
HDS	Hardware Design Specification (спецификација на дизајнот на хардверот)
SDS	Software Design Specification (спецификација на дизајнот на софтверот)
DQ	Design Qualification (квалификација на дизајнот)
FRA	Functional Risk Assessment (проценка на ризик на функционалностите на системот)
IQ	Installation Qualification (инсталациска квалификација)
OQ	Operational Qualification (оперативна квалификација)
PQ	Performance Qualification (квалификација на перформансите на системот)
TM	Traceability Matrix (матрица на следливост)
VR	Validation Report (извештај од валидацијата)

## 1. ВОВЕД

Обезбедувањето квалитет во фармацевтската индустрија претставува концепт со широк опсег на дејствување, кој ги опфаќа сите теми кои поединечно или колективно влијаат врз квалитетот на производот. Во обезбедувањето квалитет е содржан збир на активности насочени спрема обезбедувањето на квалитетот на лековите, кој е неопходен за нивната намена.

Постигнувањето на целите за квалитет на Одделот за обезбедување квалитет во фармацевтската индустрија вклучува повеќе активности (1):

- обезбедување систем за контрола на документи и на записи (сопови, работни упатства, обрасци);
- организирање континуирана обука поврзана со теми од областа на GMP;
- организација и учество во истраги на неусогласености во квалитетот на производите (истрага за потенцијални девијации, резултати надвор од спецификацијата (OOS), спроведување корективни мерки и мерки за подобрување (CA/IA), истрага во случај на рекламација и на спроведување постапка за отповикување производ од пазарот);
- квалификација и валидација на простор, опрема, системи, на процеси, аналитички методи и на чистење;
- проверка на целокупната документација за серијата на произведениот лек и на сертификацијата на производот;
- организирање и спроведување проверки за квалитетот на добавувачите на материјали и на услуги;
- организирање GMP-самоинспекции во сите релевантни оддели;
- следење на целите за квалитетот и на клучните параметри за квалитетот, а со тоа и периодично преиспитување на системот за квалитет.

Валидацијата претставува процес на воспоставување документарен доказ кој покажува дека постапката, процесот или активноста спроведена при тестирањето и потоа во текот на производството го одржува посакуваното ниво на усогласеност во сите фази.

Постојат повеќе типови на валидација, и тоа (2):

- валидација на опрема,
- валидација на простор,
- валидација на HVAC-систем,
- валидација на чистење,
- валидација на процес,
- валидација на аналитички методи,
- валидација на компјутеризирани системи.

Валидацијата на компјутеризираниите системи (CSV) е процес кој се користи за тестирање, валидација и за формално документирање дека компјутеризираниот систем кој се употребува во рамките на фармацевтската индустрија ќе ги извршува функциите за кои е креиран и дека ќе ги извршува на конзистентен и на прецизен начин, кој е безбеден и кој може да биде следен во кое било време.

Целта на валидацијата на компјутеризираниот систем е:

- креирање на податоците точно и конзистентно;
- создавање трајни електронски податоци кои може да се следат и спречување нивни манипулации;
- чување на тие електронски записи на податоци безбедно и со достапност во кое било време (3).

## 2. ПРЕГЛЕД НА ЛИТЕРАТУРАТА

### 2.1 Дефиниции

**Фармацевтската индустрија** се занимава со истражување, развој, производство и со промет на лекови кои имаат цел да излечат некоја состојба или болест, да извршат превенција/вакцинација или да ги ублажат симптомите на болеста, но и да послужат во дијагностиката. Фармацевтските компании може да се занимаваат со производство и со промет на генерички или на иноваторни лекови и медицински средства. Нивното работење е предмет на различни закони и прописи кои ги регулираат патентирањето, испитувањето, безбедноста и ефикасноста при клиничките испитувања на лековите и при ставањето на лековите во промет (4).

**Обезбедувањето квалитет** во фармацевтската индустрија претставува концепт со широк опсег на дејствување, кој ги опфаќа сите теми кои поединечно или колективно влијаат врз квалитетот на производот. Во обезбедувањето квалитет е содржан збир на активности насочени спрема обезбедувањето на квалитетот на лековите, кој е неопходен за нивната намена (1).

**Валидацијата** претставува процес на воспоставување документарен доказ кој покажува дека постапката, процесот или активноста спроведена при тестирањето и потоа во текот на производството го одржува посакуваното ниво на усогласеност во сите фази.

Постојат повеќе типови на валидација, и тоа (2):

- валидација на опрема,
- валидација на простор,
- валидација на HVAC-систем,
- валидација на чистење,
- валидација на процес,
- валидација на аналитички методи,
- валидација на компјутеризирани системи.

**Компјутеризиран систем** претставува која било опрема, процес или операција која вклучува еден или повеќе компјутерски системи и поврзан софтвер или група хардверски компоненти (слика 1) дизајнирани и составени за извршување на одредена група на функции.



Слика 1. Компоненти на компјутеризираниот систем

Figure 1. Computerized system components

**Добрата автоматизирана производствена пракса (GAMP)** е збирка на препораки објавени од Меѓународното здружение за фармацевтско инженерство (ISPE), во форма на прирачник кој дава насоки за усогласување на компјутеризираните системи во регулираните индустрии (5).

**Валидацијата на компјутеризираните системи (CSV)** претставува процес кој се користи за тестирање, потврдување и за формално документирање дека регулираниот компјутеризиран систем го извршува токму она за што е дизајниран, и тоа на конзистентен и на точен начин, кој е безбеден и кој може да се следи.

Целта на валидацијата на компјутеризираниот систем е:

- креирање на податоците точно и конзистентно,
- создавање трајни електронски податоци кои може да се следат и спречување нивни манипулации,
- чување на тие електронски записи на податоци безбедно и со достапност во кое било време.

## **2.2 Регулаторна рамка за компјутеризираниите системи во фармацевтската индустрија**

Регулаторните барања за компјутеризираниите системи во фармацевтската индустрија, како и постапката за валидација на компјутеризираниот систем се општи, но сосема е јасно што се бара од фармацевтската компанија. Во двата поголеми регулаторни региони, Европската Унија (ЕУ) и Соединетите Американски Држави (САД), се бара валидација на сите критични постапки, процеси и системи, едукација на сите вклучени поединци кои подоцна ќе го користат тој систем, како и јасни насоки како да бидат документирани овие процеси.

Во ЕУ фармацевтската индустрија ги применува законските правила за регулирање на лековите за хумана употреба, кои се сместени во EudraLex. Водичите кои се наоѓаат во EudraLex имаат 10 тома (volumes). Компјутеризираниите системи се опишани во четвртиот том (Volume 4), кој ги дава насоките за добрата производствена пракса (GMP). Поточно, неколку делови од том 4 се од суштинско значење за валидација на компјутеризираниите системи: глава 4, која ги опишува добрите документациски практики; анекс 11, кој е специјално наменет за компјутеризираниите системи (3), како и процесите на квалификација и на валидација, кои се опишани во анекс 15 (8).

Американската регулаторна агенција FDA и нејзините регулаторни барања се наведени во Кодексот на федералните регулативи (CFR). Два дела од CFR се важни за валидација на компјутеризираниите системи: 21 CFR дел 211 и 21 CFR дел 11. Бројот 21 го претставува делот на храна и на лекови, а делот 211 е

важечката верзија на Водичот за добра производствена пракса (cGMP). Делот 11 е резервиран за електронски записи и за електронски потписи, но ја опфаќа и постапката за валидација на компјутеризираните системи (9, 10).

Регулативите на двата поголеми регулаторни региони имаат усвоено пристап заснован на ризик за толкување на регулативата и на валидацијата на компјутеризираните системи. Клуч на овој пристап се проценката на ризикот и управувањето со ризикот, што е јасно опишано според ISO 14971 (11).

Главен документ кој претставува упатство при извршувањето на валидацијата на компјутеризираните системи во фармацевтската индустрија е добро познатиот документ издаден од Меѓународното здружение за фармацевтско инженерство (ISPE) – GAMP – Good Automated Manufacturing Practice. GAMP 5 беше издаден во 2008 година, ги толкува сите регулаторни барања за валидација на компјутеризираните системи и претставува огромна помош за време на оваа постапка.

### **2.3 Животниот циклус на компјутеризираните системи**

Според добрата автоматизирана производствена пракса (GAMP), концептот на животниот циклус на еден компјутеризиран систем (слика 2) е составен од четири главни фази, а секоја од тие фази содржи голем број индивидуални активности. Почетокот на животниот циклус на компјутеризираните системи се состои од активности кои вклучуваат иницијален концепт на системот, а крајната фаза на овој циклус претставува престанување со работа на системот (retirement).

Четириите главни фази од животниот циклус на компјутеризираните системи вклучуваат:

- концепт,
- проектирање,
- користење на системот,
- престанување со работа на компјутеризираните системи.



Слика 2. Модел на животниот циклус на компјутеризиранiot систем

Figure 2. Lifecycle model of a computerized system

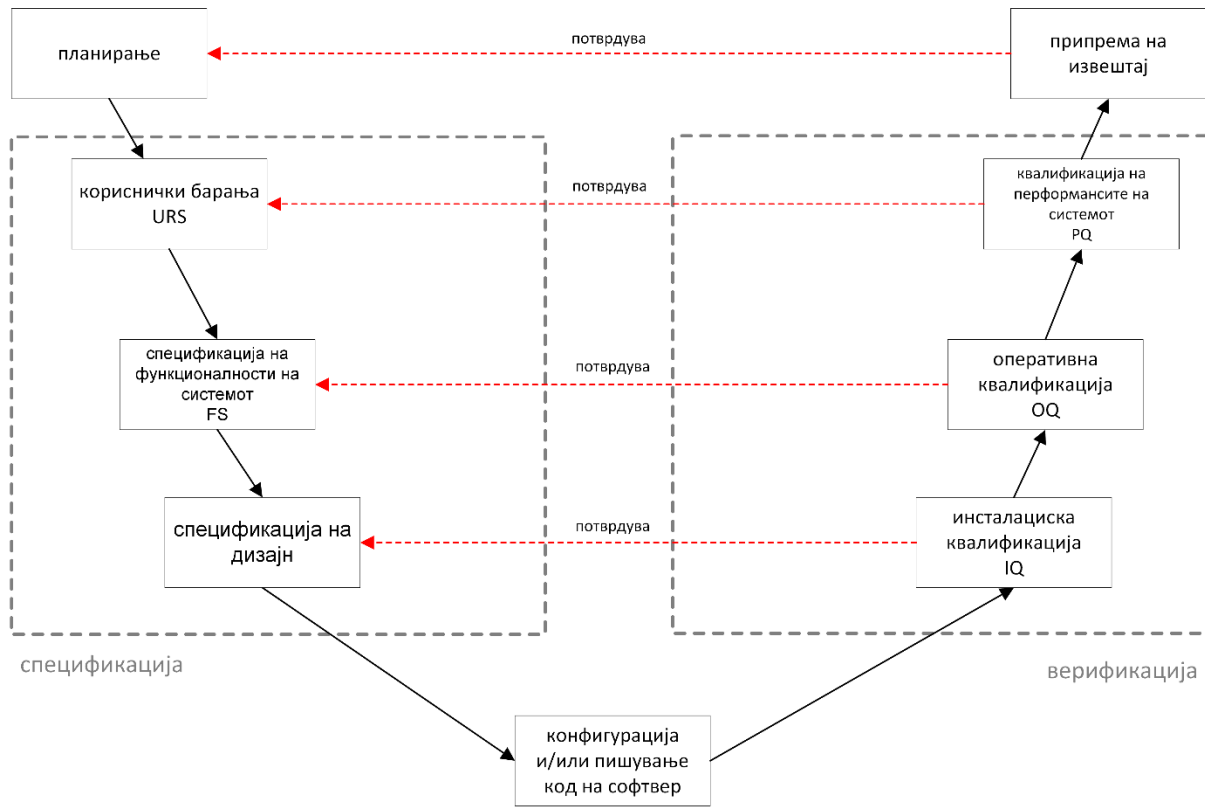
Валидацијата на компјутеризираните системи се одвива во фазата на проектирање. Оваа фаза опфаќа неколку етапи (6):

- планирање,
- спецификација, конфигурација и развој,
- верификација,
- подготовка на извештаи и ставање на системот во продукција.

При валидација на компјутеризираните системи, фармацевтската пракса користи класичен V-модел пристап (слика 3). V-моделот ги сумира клучните чекори што треба да се преземат при валидација на компјутеризираните системи или при развој на животниот циклус на проектот. GAMP 5 V-моделот ги опфаќа



активностите што треба да се извршат и документите што треба да бидат напишани за време на овој процес (7).



Слика 3. Дијаграм за валидацијата на компјутеризираниот систем

Figure 3. Computerized system validation diagram

## 2.4 Категоризација на компјутеризираниите системи според GAMP 5

Компјутеризираниите системи се категоризирани според GAMP 5 во 4 категории, и тоа (5):

- GAMP категорија 1: **инфраструктура** – платформи што се неопходни за работата на компјутерските технологии;
- GAMP категорија 3: **систем кој не може да се конфигурира** – *COTS (Commercial Off The Shelf)*;
- GAMP категорија 4: **систем кој може да се конфигурира** – системи што се приспособени за да ги задоволат специфичните потреби на организацијата, кои ги оптимизираат нејзините процеси;

- GAMP категорија 5: **приспособен или нарачан систем** – системи што се приспособено развиени за да ги задоволат специфичните потреби на организацијата за оптимизирање на процесите.

Според GAMP 5, извршено е одделување на двата термина *конфигурација* и *приспособување*.

**Конфигурацијата** претставува модификација на функцијата на софтверскиот производ за да се исполнат деловните процеси или барањата на корисниците со помош на алатки обезбедени од добавувачот. Овие алатки може да вклучуваат внесување текстуални низи дефинирани од корисникот за паѓачките менија, вклучување или исклучување на функциите на софтверот, графичко влечење и пуштање на информативните елементи и креирање специфични извештаи користејќи ја стандардната функционалност на пакетот (GAMP 5 категорија 4).

**Приспособувањето** е пишување софтверски модули, скрипти, процедури или апликации за да се исполнат деловните барања. Ова може да се постигне со користење надворешен програмски јазик (како на пример C++ или Visual Basic за апликации или SQL за бази на податоци), макроинструкции или интерен јазик за скриптирање, специфичен за комерцијална апликација (GAMP 5 категорија 5).

Колку е повисока категоријата на компјутеризираниот систем толку е поголем ризикот за интегритетот на податоците, за квалитетот на производот, а со тоа и за безбедноста на пациентите. Стратегијата за валидација на компјутеризираниот систем треба да се фокусира на функционалностите на системот кои се проценети како критични и како ранливи од безбедносен аспект.

Системите од категориите 4 и 5 се проценети како најкомплексни системи за кои е потребна конфигурација и се подложни на пообемна валидација отколку системите во категориите 1 и 3. Постојат неколку важни разлики што треба да се наведат при споредба на категориите 4 и 5 при нивната валидација.

Компјутеризираниите системи од категорија 4 се најчесто базирани на филозофијата *Commercial Off The Shelf*, но имаат можност за натамошна конфигурација на системот, па затоа претставуваат производи што се веќе претходно тестирани, а нивниот квалитет е потврден од производителот, така што во поголем број случаи активностите на валидацијата се сведуваат на

проценка на веќе подготвената документација, како и на резултатите од направените тестови од производителот. Од особена важност е да се направи проценка на ризикот на клучните функционалности на системот, кои подоцна треба да бидат потврдени од корисниците на системот во фазата на верификација.

Кај компјутеризираните системи од категорија 5 кои се развиени од почеток за компанијата која ќе го користи или се прилагодени од постоечки системи со дополнителен развој, така што кај оваа категорија активностите што треба да се преземат при валидација на системот се многу поголеми отколку кај категоријата 4 и бараат голема вклученост на корисникот на системот, од аспект на барањата, спецификациите, дизајнот, на тестирањето на функционалностите, како и на натамошното одржување на системот.

## **2.5 Управување со ризик низ целосниот животен циклус на компјутеризираниот систем**

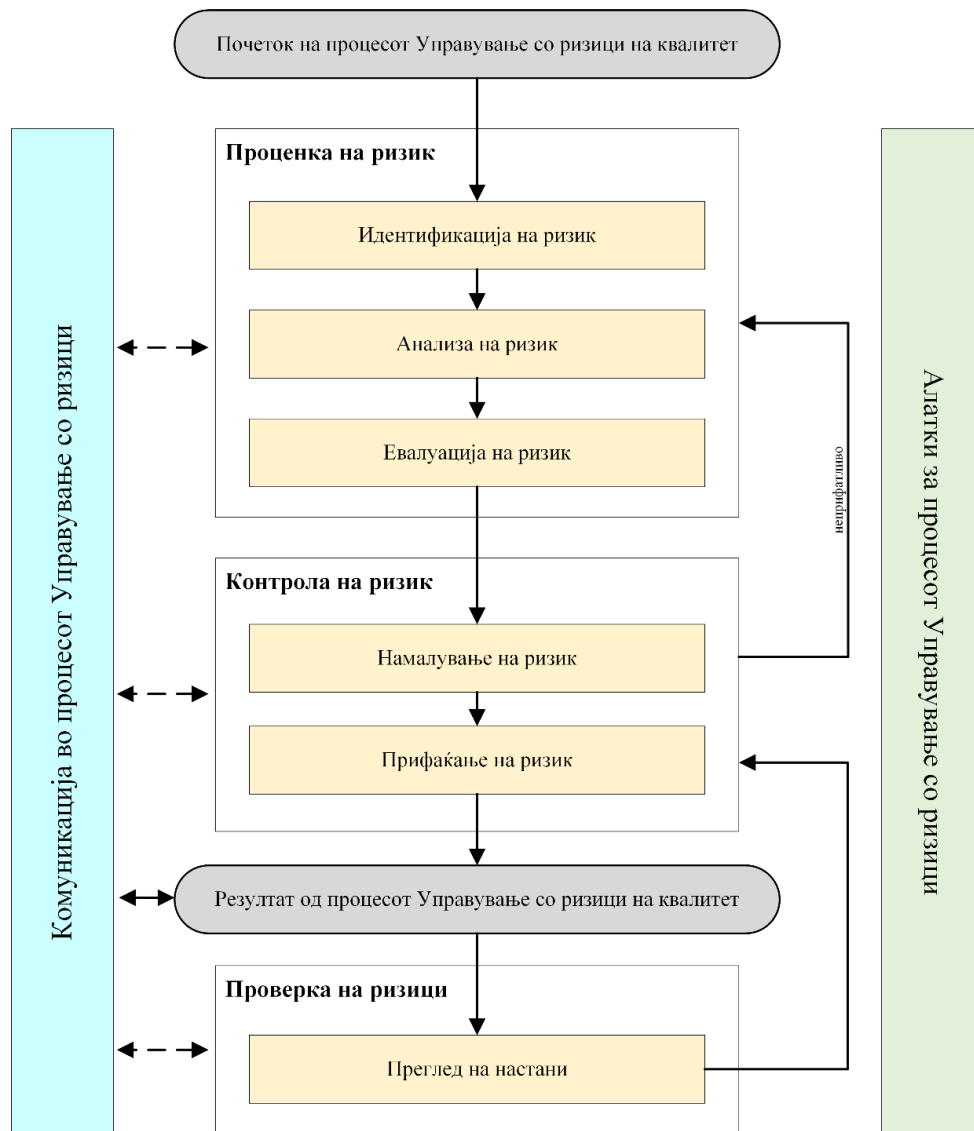
Општо е познато дека ризикот се дефинира како комбинација на веројатноста за појава на штета и сериозноста од таа штета. Како и да е, заедничкото толкување на примената на управувањето со ризик меѓу повеќе страни е тешко поради тоа што секоја засегната страна согледува разни потенцијални штети и поставува различна веројатност или сериозност за секоја можна штета. Производството на лекови, вклучувајќи го и производството на сите компоненти, повлекува одреден степен на ризик. Ризикот за квалитетот на производот е само еден дел од севкупниот ризик. Важно е да се разбере дека квалитетот на производот треба да се одржува во текот на целосниот животен циклус на производот, така што процесите и составните компоненти треба да останат конзистентни за сите произведени серии. Ефективниот пристап во управувањето со ризикот за квалитет дополнително им обезбедува на пациентите висок квалитет на производот преку обезбедување проактивни средства за идентификација и за контрола на потенцијалните проблеми со квалитетот за време на неговиот развој и на неговото производство. Дополнително, употребата на управувањето со ризик за квалитетот може да го подобри донесувањето одлуки при појава на неусогласеност во квалитетот на производот.

Двата главни принципи на управувањето со ризикот за квалитетот се (12):

- проценката на ризикот за квалитетот треба да се заснова на научни сознанија и да биде во служба на безбедноста на пациентот;
- нивото на трудот, формалностите и на документирањето на процесот треба да биде пропорционално со нивото на ризикот.

### **2.5.1 Општ процес на управување со ризикот за квалитетот во фармацевтската индустрија**

Управувањето со ризикот за квалитетот е систематски процес за проценка, контрола, комуникација и за проверка на ризиците за квалитетот на лекот низ неговиот целосен животен циклус. На слика 4 е претставен типичниот модел на управувањето со ризикот за квалитетот, но може да постојат различни модели на овој процес (12).



Слика 4. Дијаграм на текот на процесот за управување со ризици

Figure 4. Risk Management process flowchart

### *Проценка на ризик*

**Проценката на ризик** се состои од идентификација на опасностите и од анализа и евалуација на ризиците поврзани со изложеноста на тие опасности. Проценката на ризикот за квалитетот треба да започне со добро дефиниран опис на проблемот или со добро поставено прашање за ризикот. Кога ризикот за кој станува збор е добро дефиниран, соодветната алатка за управување со ризикот и видовите информации потребни за решавање на прашањето за ризикот ќе бидат полесно препознатливи.

Како помош за јасно дефинирање на ризикот/ризиците за целите на проценката на ризикот често се користат трите основни прашања:

1. *Каде може да се случи некаква неусогласеност/несакано случување?*
2. *Која е веројатноста таа да се случи?*
3. *Кои се последиците (тежината) на овие несакани случувања?*

**Идентификацијата на ризик** претставува систематска употреба на информации, сè со цел да се идентификуваат опасностите што се однесуваат на прашањето за ризикот или за описот на проблемот. Информациите може да вклучуваат историски податоци, теоретски анализи, како и запознавање со ризикот и со интересот на засегнатите страни. Идентификацијата на ризикот се однесува на прашањето што може да тргне наопаку, вклучувајќи го и идентификувањето на можните последици. Ова обезбедува основа за натамошни чекори во процесот на управување со ризикот за квалитетот.

**Анализата на ризик** е проценка на ризикот поврзан со идентификуваните опасности. Тоа е квалитативен или квантитативен процес на поврзување на веројатноста за појава и сериозноста на штетите. Во некои алатки за управување со ризик способноста за откривање на штетата (*detectability*), исто така, е фактор во проценката на ризикот.

**Евалуацијата на ризикот** ги споредува идентификуваниот и анализираниот ризик со дадените критериуми за ризик. Проценките на ризикот ја земаат предвид силата на доказите за сите три основни прашања.

Во ефективната проценка на ризикот важна е робусноста на збирот на податоците бидејќи го одредува квалитетот на резултатот. Откривањето на претпоставките и на разумните извори на несигурност ќе ја зголеми довербата во овој резултат и/или ќе помогне да се идентификуваат неговите ограничувања. Неизвесноста се должи на комбинацијата од нецелосно знаење за еден процес и неговата очекувана или неочекувана варијабилност. Типичните извори на несигурност вклучуваат празнини во празнините во знаењето во фармацевтската наука и во разбирањето на процесите, извори на штета (на пр., начини на неуспех на процесот, извори на варијабилност) и во веројатноста за откривање проблеми.

Резултатот од проценката на ризикот е или квантитативна проценка на ризикот или квалитативен опис на опсегот на ризик. Кога ризикот се изразува квантитативно, се користи нумеричка веројатност. Алтернативно, ризикот може да се изрази со користење квалитативни дескриптори, како што се „висок“, „среден“ или „низок“, кои треба да се дефинираат колку што е можно подетално. Понекогаш се користи проценка за ризик за дополнително дефинирање на дескрипторите во рангирањето на ризикот. Во квантитативните проценки на ризикот проценката на ризикот ја обезбедува веројатноста за специфична последица, со оглед на збирот на околности што генерираат ризик. Така, квантитативната проценка на ризикот е корисна за една одредена последица во исто време. Алтернативно, некои алатки за управување со ризик користат мерка за релативен ризик за комбинирање повеќе нивоа на сериозност и на веројатност во севкупната проценка на релативниот ризик.

#### *Контрола на ризик*

**Контролата на ризик** вклучува донесување одлуки за намалување и/или за прифатливи нивоа на ризиците. Целта на контролата на ризикот е да се намали ризикот на прифатливо ниво. Количината на труд што се користи за контрола на ризикот треба да биде пропорционална на значајноста на ризикот. Носителите на одлуки може да користат и други процеси, вклучително и *benefit cost* анализа, за разбирање на оптималното ниво на контрола на ризикот.

Контролата на ризик, главно, се фокусира на следниве прашања:

- *Дали ризикот е над прифатливото ниво?*
- *Што може да се направи за да се намалат или да се елиминираат ризиците?*
- *Која е соодветната рамнотежа меѓу придобивките, ризиците и ресурсите?*
- *Дали се воведуваат нови ризици како резултат на идентификуваните ризици што се контролираат?*

Намалувањето на ризикот се фокусира на процесите за ублажување или за избегнување на ризикот за квалитетот кога тој надминува одредено (прифатливо) ниво. Намалувањето на ризикот може да вклучува активности преземени за да се ублажат сериозноста и веројатноста за штета. Процесите

што го подобруваат откривањето на опасностите и на ризиците за квалитет, исто така, може да се користат како дел од стратегијата за контрола на ризикот. Спроведувањето на мерките за намалување на ризикот може да внесе нови ризици во системот или да го зголеми значењето на другите постојни ризици. Оттука, можеби е соодветно да се повтори проценката на ризикот за да се идентификува и да се процени секоја можна промена на ризикот по спроведувањето на процесот за намалување на ризикот.

**Прифаќањето на ризикот** претставува одлука да се прифати ризикот. Прифаќањето на ризикот може да биде формална одлука за прифаќање на преостанатиот ризик или може да претставува пасивна одлука во која нема да бидат специфицирани резидуалните ризици. За некои видови штети дури и најквалитетните практики за управување со ризик може да не го елиминираат целосно ризикот (13).

#### *Комуникација во процесот на управување со ризици*

**Комуникацијата за ризиците** претставува споделување информации за управувањето со ризикот меѓу носителите на одлуките и другите чинители на процесот. Страните можат да комуницираат во која било фаза од процесот на управување со ризик. Резултатот од процесот на управување со ризикот за квалитетот треба да биде соодветно пренесен и документиран. Комуникациите може да ги вклучат сите заинтересирани страни, на пр. регулаторите и индустријата, индустријата и пациентот, во рамките на компанијата, индустријата или на регулаторното тело итн. Вклучените информации може да се однесуваат на постоењето, природата, формата, на веројатноста, сериозноста, прифатливоста, на контролата, третманот, забележливоста или на другите аспекти во ризиците за квалитетот. Не треба да се спроведува комуникација за секое прифаќање на ризикот. Меѓу индустријата и регулаторните органи комуникацијата во врска со одлуките за управување со ризикот за квалитетот може да се врши преку постојните канали, како што е дефинирано во законските и во подзаконските акти.



### *Проверка на ризиците*

Управувањето со ризици треба да биде тековен дел од процесот на управување со квалитетот. Треба да се воспостави механизам за преглед или за следење на настаните.

Резултатите од процесот на управување со ризик треба да се ревидираат за да се земат предвид новите знаења и искуства. Откако ќе се започне процесот на управување со ризикот за квалитетот, тој процес треба да продолжи да се користи за настани кои можат да влијаат врз првичната одлука за управување со ризикот за квалитетот, без разлика дали овие настани се планирани (на пр., од периодичните прегледи на производите, инспекциите, проверките, контролата на промени) или непланирани (на пр., основна причина од истраги за неусогласености, отповик на производи од пазарот). Фреквенцијата на секој преглед треба да се заснова на нивото на ризик. Прегледот на ризикот може да вклучи преиспитување на одлуките за прифаќање на ризикот (12).

### *Методологија на управувањето со ризиците*

Управувањето со ризикот за квалитетот поддржува научен и практичен пристап спрема одлучувањето. Обезбедува документиран, транспарентен и репродуцибилни методи за да се постигнат чекорите од процесот на управување со ризикот за квалитетот, врз основа на тековните знаења за проценката на веројатноста и на сериозноста, а понекогаш и на детектибилноста на ризикот.

Традиционално, ризиците за квалитетот се проценуваат и се управуваат на различни неформални начини (емпириски и/или интерни процедури), врз основа на, на пример, собирање набљудувања, трендови и други информации. Ваквите пристапи продолжуваат да обезбедуваат корисни информации, кои би можеле да бидат поддршка при постапување по рекламации, неусогласености во квалитетот, девијации и при распределба на ресурсите.

Дополнително, фармацевтската индустрија и регулаторите можат да го проценат и да управуваат со ризикот, користејќи препознаени алатки за управување со ризикот и/или интерни процедури (на пр., стандардни оперативни процедури).

Основни методи за олеснување на управувањето со ризикот (дијаграми на текови, контролни листови итн.):

- Анализа на ефектите од режимот на неуспех (FMEA)
- Режим на неуспех, ефекти и анализа на критичноста (FMECA)
- Анализа на стеблото на грешки (FTA)
- Анализа на опасноста и на критичните контролни точки (HACCP)
- Анализа на оперативноста на опасноста (HAZOP)
- Прелиминарна анализа на опасноста (PHA)
- Рангирање и филтрирање на ризикот
- Поддршка на статистичките алатки

Би било соодветно овие алатки да се приспособат за употреба во специфични области што се однесуваат на лекот и на неговиот квалитет. Методите за управување со квалитетот на ризикот и придружните статистички алатки може да се користат во комбинација (на пр., проценка на веројатноста за ризикот). Комбинираната употреба обезбедува флексибилност, што може да ја олесни примената на принципите за управување со ризикот за квалитетот (13).

### **2.5.2 Управување со ризик при валидација на компјутеризираниот систем**

Валидацијата на компјутеризираниот систем заснована на ризик е термин кој е широко распространет во фармацевтската индустрија, но нејзиното разбирање и спроведување може да биде предизвик. Честопати компаниите сакаат да го применат методот на поевтино, побрзо, подобро, но кога ќе се дефинира планот за валидација на компјутеризираниот систем (CSV) базирана на ризик, може да откријат дека нивните очекувања нема да бидат исполнети. Постојат интереси за валидација на компјутеризираниите системи базирани на ризик поради страв од загуба на квалитетот на проектот и на интегритетот на податоците. Сепак, постојат едноставни начини за да се пристапи кон план за валидација за да се осигури дека безбедноста на пациентот и квалитетот на производот се целосно исполнети во проектот за валидација на компјутеризираниот систем базирана на ризик. Најпрвин, постојат неколку одлични ресурси кои можат да помогнат во процесот на валидација на компјутеризираниот систем базиран на ризик. Првиот

е *ISPE's GAMP 5: A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems*.

Овој документ претставува главно упатство за тоа како да се изврши валидација на компјутеризиран систем базирана на ризик. Исто така, тој е еден од врвните индустриски стандарди на CSV воопшто. Во овој документ се наведени насоките што треба да се следат, како и стратегијата и насоките што може да се испорачаат за да се развие и за да се изврши усогласен и ефикасен проект.

Пристапот спрема добро извршен проект за валидација на компјутеризиран систем, како и во секој проект, започнува со негово планирање. Формалното планирање е испорачано во документ, како што е Планот за валидација (VP). Стратегијата за валидација или стратегијата за тестирање ќе ги поттикне обемот, стратегијата и активностите за документација на проектот. Овие планови може да вклучат проценка на ризиците, што ќе ги усоврши фокусот, пристапот и критериумите за успех на проектот за валидација. Мора да се направи повеќе отколку да се тврди дека се користи пристап заснован на ризик.

Постојат многу начини за да се развие проценка на ризикот на системот за валидацијата да биде базирана врз ризикот. Општо земено, се испитуваат деловните и регулаторните ризици поврзани со системот и се идентификуваат сите области што се повеќе или помалку критични. На пример, на системско ниво, апликацијата што собира податоци за развојната или за производствената работа се смета и за деловно критична и е предмет на различни регулаторни барања. Веб-апликацијата, која служи како контролна табла на системот за собирање податоци, но не дозволува манипулација/трансформација на податоци, може да се смета за помалку критична.

Категориите и критериумите за оценување треба да бидат што е можно пообјективни. Некои предложени елементи вклучуваат:

- категорија на GAMP (*off the shelf*, конфигуриран систем, приспособен систем);
- статус на креатор/добавувач на систем (според проверката на креаторот/добавувачот);
- функционалност и сложеност на системот (во насока да се дефинира која е намената, што е исклучително важен показател);
- регулаторна применливост и критичност (уште еден главен аспект на проценката);
- колку е системот нов за организацијата (како што се интерните искуства во компанијата и дали е тој компатибилен со инфраструктурата / дали постојат сопови за него);
- употреба на системот во фармацевтската индустрија (на пр., дали е широко распространет/користен во таа индустрија);
- деловна критичност (на пр., организацијата може да смета дека системот е критичен, иако тој не подлежи на GxPs).

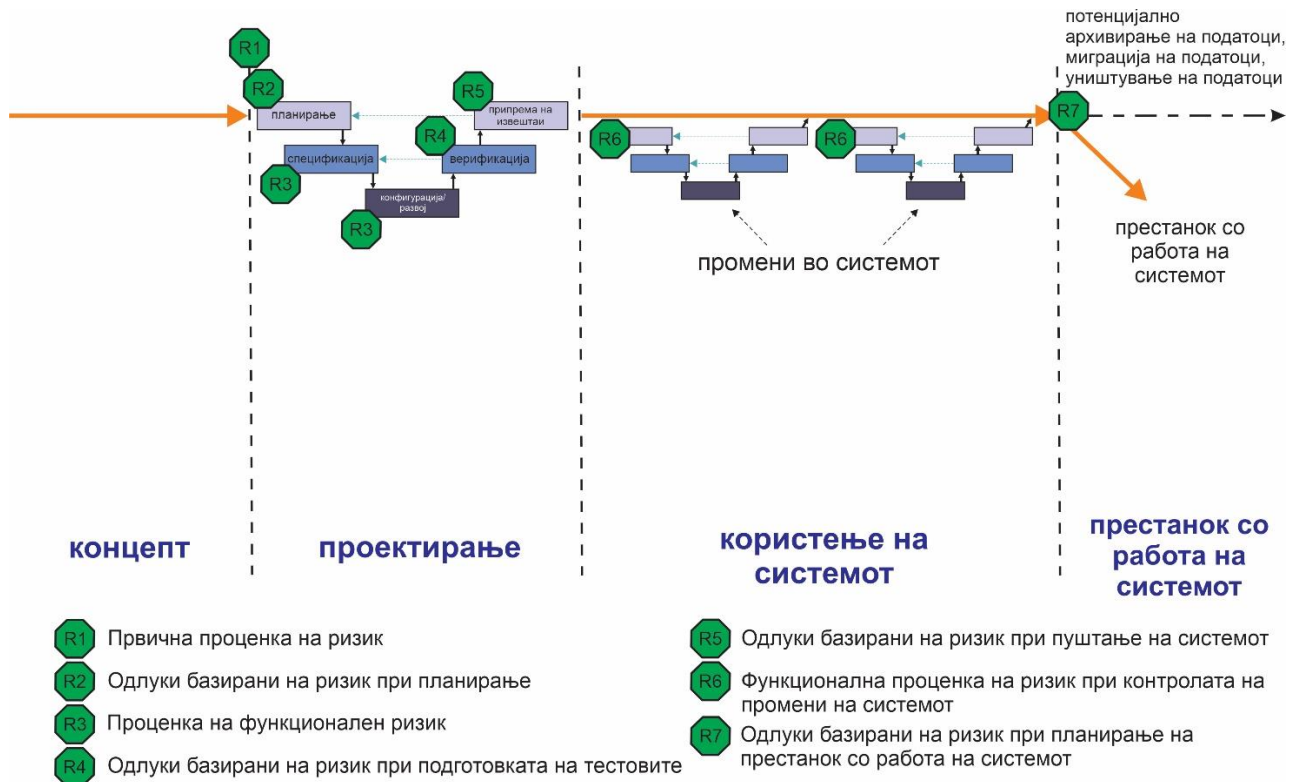
Валидацијата на компјутеризираниот систем заснована на ризик може да се направи на уреден начин, што јасно го документира образложението за пристапот на проектот спрема валидацијата и ги дефинира неговите цели. Значајна мотивација зад пристапот заснован на ризик за валидација на компјутеризираниот систем е фокусирањето на тестирање на повеќето деловни и регулаторни критични аспекти на системот.

#### *Управување со ризик низ целиот животен циклус на системот*

Потребно е да се следат соодветните процеси за управување со ризикот во текот на целиот животен циклус, за да се управуваат идентификуваните ризици и за да се одредат сериозноста и обемот на активностите потребни во секоја фаза од животниот циклус на системот.

Додека одлучувањето засновано на ризик треба да се користи во текот на целиот животен циклус, различните пристапи може да бидат соодветни во различни ситуации, кои се движат од вообичаени проценки на ризикот до одлуки кои ги земаат предвид значајните фактори на ризик.

На пример, вообичаените проценки на ризикот обично се вршат во неколку фази кога се развива нов софтвер. Одлуката заснована на ризик, вообичаено, ја донесува и ја документира проектниот тим, земајќи ги предвид и новитетите и сложеноста на системот, категоризацијата на компонентите, како и секоја намера да ѝ се даде влијание на документацијата од добавувачот.



Слика 5. Пристап базиран на ризик кај компјутеризираниот систем

Figure 5. Risk-Based Approach to a computerized system

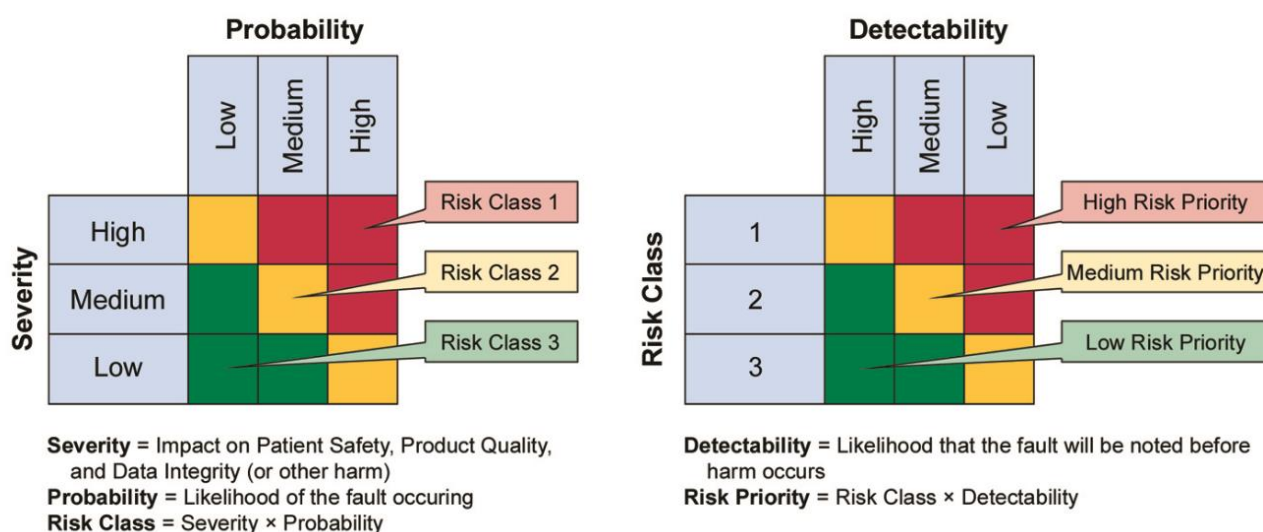
### Метод на проценка на ризик

Управувањето со ризик има цел да воспостави контроли на тој начин што комбинацијата од сериозноста, веројатноста за појава на ризикот и детектирањето дефекти ќе се сведе на прифатливо ниво. Сериозноста се однесува на можната последица од опасност.

Методот претставен во оваа точка претставува поедноставена алатка за проценка на функционалниот ризик. Таа не е задолжителна. Може да се користат други методи и алатки за проценка на ризикот.

Секој од ризиците кои се идентификувани за функцијата се оценува во две фази (слика 6):

1. Сериозноста на влијанието врз безбедноста на пациентот, квалитетот на производот и врз интегритетот на податоците е исцртана во однос на веројатноста дека ќе се појави дефект, давајќи *класа на ризик*.
2. Класата на ризик потоа се исцртува според веројатноста дека дефектот ќе биде откриен пред да се случи штета, давајќи *приоритет на ризик*.



Слика 6. Проценка на ризик според методот FMEA

Figure 6. FMEA method risk assessment

(Source: ISPE - GAMP - Good Automated Manufacturing Practice)

Добиениот *приоритет на ризик* помага при фокусирање на вниманието на областите на кои регулираната компанија е најмногу изложена на опасност. Треба да се земе предвид и толеранцијата на ризик, која варира од компанија до компанија.

Успешната примена на овој метод зависи од способноста да се направи правилен договор за значењето на *високиот*, *средниот* на *нискиот ризик* во секој сегмент од оценувањето. Тие треба да се разгледуваат посебно во контекст на системот во секој проект различно (14).

*Чекори на управувањето со ризик при валидација на компјутеризиран систем*

При валидација на компјутеризирани системи во фармацевтската индустрија најчесто користен метод за проценка на ризик е методот на проценка кој е објаснет во делот за методот за проценка на ризик.

Проценките на ризикот се вршат во различни клучни фази од процесот на валидација од мултидисциплинарниот тим, така што целосното разбирање на сите процеси и барања е покриено и земено предвид. Ова помага да се идентификуваат и да се управува со ризиците за безбедноста на пациентот, квалитетот на производот и за интегритетот на податоците.

*Првичната проценка на ризикот* се спроведува рано во фазата на проектот, така што резултатите се користат во планот за валидација, заедно со исходот од активностите во фазата на конципирање на проектот, за да се дефинира точната потребата за активности и за да се состави список на барања спрема добавувачот. Со ова се создава пристап за валидација кој е пропорционален на нивото на ризик што го поседува системот.

*Проценката на функционалниот ризик* се врши по одобрување на функционалната спецификација за да се идентификуваат потенцијалните ризици. Потоа се планираат активности за намалување/отстранување на идентификуваните ризици и за да се овозможи фокусирање на критичните области, на пр. со менување на функционалноста, со детално тестирање, со процедурални контроли или со обука.

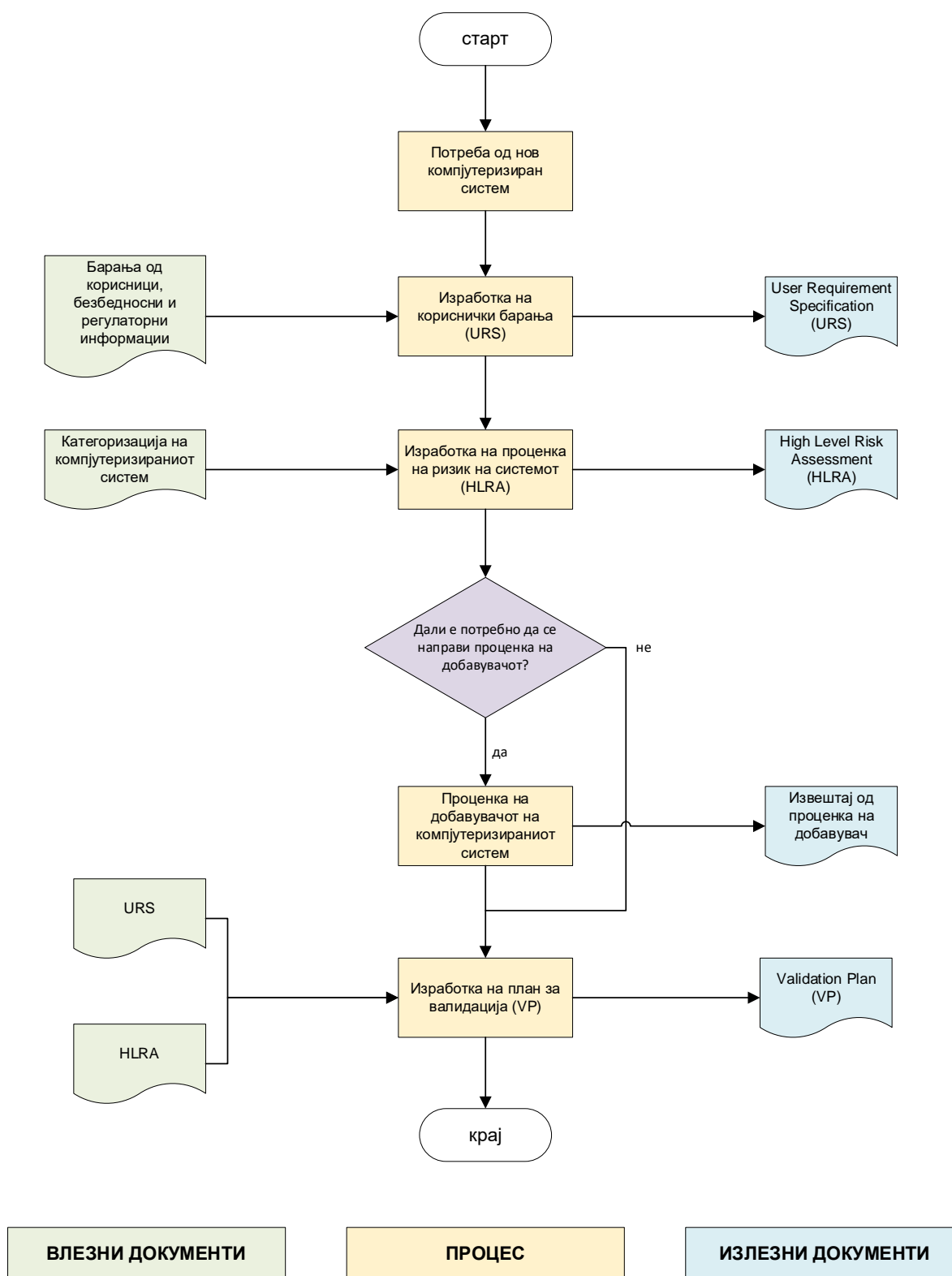
*Натамошни проценки на ризик* може да се извршуваат во текот на проектот, како што се тестирањето и распоредувањето, но и за други активности во текот на целиот животен циклус на системот.

Проценката на ризик користи едноставен систем на бодување документиран во матрица за да го произведе нивото на ризик. Максималната оценка од 1 до 3 и ниските, средните и високите ризици се користат за да се проценат сериозноста на ризикот, веројатноста за појава и веројатноста за откривање да се достигне севкупно ниво на ризик.

Со користењето на управувањето на ризик при валидација на компјутеризираниот систем се класифицира системот врз основа на тоа на која класа ѝ припаѓа во однос на GAMP (15).



## 2.6 Изработка на спецификација на кориснички барања



Слика 7. Дијаграм на текот на потпроцесот на планирање

Figure 7. Planning sub-process flowchart

Потпроцесот на планирање започнува со потреба од нов систем. Потенцијалниот корисник на новиот компјутеризиран систем изработува кориснички барања (слика 7) попознати како User Requirement Specification (URS). Секое барање има своја единствена шифра (на пр., URS-01 итн.), сè со цел да се обезбеди следливост на тие барања во следните чекори на валидацијата на системот и превенција од забораване на одредена потребна конфигурација на системот. Шифрирањето на корисничките барања, исто така, обезбедува контрола врз тестирањето на функционалностите на системот. Секако, не се само корисниците вклучени во изработката на корисничките барања, туку и стручни лица од Обезбедување квалитет и експерти од областа на компјутеризираните системи. Овие лица додаваат дополнителни кориснички барања што се однесуваат на интегритетот на податоците (на пр., превенција од бришење на податоците, рестрикции спрема пристапот до податоци за различни корисници, бележење на сите настани во *audit trail* итн.) (6).

Најчесто застапените поглавја на корисничките барања вклучуваат (16):

- *вовед* – каде што се наведуваат целта и подрачјето на употреба на системот, како и референтните документи;
- *IT-барања* – хардверски спецификации за серверите и за работните станици;
- *барања поврзани со системот* – капацитет на системот, број на корисници, број на инструменти, обем на податоци;
- *потреби за усогласување со регулаторните барања* – регулаторни барања кои треба да ги задоволи компјутеризираниот систем (пр., електронски потписи);
- *специфични функции на системот* – се наведуваат сите потребни функции кои треба да ги извршува системот;
- *функции за поддршка* – резервна копија (*backup*) и враќање на податоците (*recovery*), управување со корисници;
- *интеграција со други системи* – доколку компјутеризираниот систем се интегрира со други системи, треба да биде наведено на кој начин треба да се одвива комуникацијата меѓу двата системи;

- *миграција на податоци* – доколку постои стар систем или податоци кои треба да се мигрираат во новиот компјутеризиран систем;
- *додатни поглавја* – кои вклучуваат дефиниции и термини.

Табела 1. Пример за кориснички барања што се однесуваат на компјутеризиран систем

Table 1. User Requirements Specifications for a computerized system example

Шифра	Корисничко барање	Класификација на критичноста
URS-01	Компјутеризираниот систем треба да поседува капацитет за истовремено приклучување на 50 од вкупно 200 корисници на системот.	Потребно
URS-02	Компјутеризираниот систем треба да поседува капацитет за истовремена контрола на 10 од вкупно 20 инструменти.	Потребно
URS-03	Компјутеризираниот систем треба да поседува капацитет од најмалку 70 GB за зачувување на податоците од работата на системот.	Пожелно да постои
...	...	...
URS-n	Корисничко барање – n	Потребно/Пожелно да постои

## 2.7 Изработка на проценка на ризик на системот (HLRA)

Со изработката на проценката на ризикот (HLRA) ја изведуваме основната класификација на компјутеризираниот систем. Класификацијата на компјутеризираниот систем обезбедува правилен пристап спрема натамошните постапки во валидацијата на компјутеризираниот систем. Врз основа на основните податоци што се обезбедени за компјутеризираниот систем (пр., дали системот ќе врши чување електронски записи или ќе се употребуваат електронски потписи во системот), во HLRA-документот се проценува влијанието на системот за безбедност на податоците и истото тоа дава

информации кои процеси/активности се критични за тестирање во верификациската фаза при валидацијата на компјутеризираниот систем.

При изработката на проценката на ризикот на компјутеризираниот систем треба да се земе предвид и проценката на добавувачите, која најчесто се прави при изборот на добавувач. Оценката за изборот на добавувач најчесто е евидентирана во извештајот за евалуација на добавувачи. Доколку добавувачот кој е предмет на проценка веќе имал претходна проценка поради претходна соработка, може истата таа да биде искористена, но не смее да биде постара од 5 години (6).

## **2.8 План за валидација**

Процесот на валидација на компјутеризираниот систем продолжува со креирање план за валидација на системот (VP). Планот за валидација претставува документ кој ги опфаќа методите и принципите на валидација на компјутеризираниот систем, како и целокупниот потребен персонал за спроведување на оваа постапка. Обемот на планот за валидација зависи од големината и од комплексноста на проектот, т. е. на компјутеризираниот систем кој се валидира. Како основа за креирање на овој документ се земаат корисничките барања и проценката на ризик, кои се претходно подготвени и одобрени од тимот за имплементација и за валидација на системот. Планот за валидација ги објаснува сите активности кои се планирани и кои треба да се извршат за да се направи успешна валидација на системот, но и кои документи (сопови, работни упатства) треба да бидат подготвени пред пуштање на системот во продукција и обуките кои треба да бидат спроведени за корисниците на системот. Исто така, овој документ посочува кои документи ќе бидат креирани во текот на процесот на валидација на системот. Во планот за валидација се одредува и кој ќе ги пишува, провери и одобри овие документи.

При проверки/инспекции на компанијата која го поседува компјутеризираниот систем, планот за валидација, во комбинација со извештајот од валидацијата, се најчесто проверувани документи (17).

## 2.9 Спецификација на функционалноста на системот

Корисничките барања (URS) претставуваат основа за креирање на натамошните документи кои ги опишуваат дизајнот и функционалностите на системот. Документ во кој се опишуваат функционалностите на системот, со прецизен и со детален опис на секое од суштинските барања опишани во корисничките барања, а кој, наедно, претставува и поврзување со нив, е Спецификацијата на функционалности на системот (Functional Specification – FS). Функционалностите на системот најчесто се структурирани според различните опции што ги поседува системот, како и според функциите што ги врши (6).

Табела 2. Пример за спецификација на функционалностите

Table 2. Functional Specification Example

<b>Шифра</b>	<b>Опис на функционалноста на системот</b>	<b>Поврзување со корисничко барање</b>
FS-xx-01	...	URS-01
...	...	...
FS-UM-01	Компјутеризираниот систем поседува можност за креирање нови корисници, промена на авторизацијата на корисникот и за деактивирање корисници	URS-45 URS-46
FS-VR-01	Извештајот кој го креира системот дава можност за преглед на податоците, во форма на графикон	URS-92
...	...	...
FS-xx-n	...	URS-x-n

## **2.10 Спецификација за дизајн на хардвер/софтвер**

Корисничките барања (URS), исто така, претставуваат и основа за креирање на документите кои го опишуваат дизајнот на системот. Овде спаѓаат Спецификацијата за дизајн на хардвер (Hardware Design Specification – HDS) и Спецификацијата за дизајн на софтвер (Software Design Specification – SDS). Оваа документација е најчесто подготвена од компанијата добавувач на компјутеризираниот систем и во неа се објаснети дизајнот и функционалностите на системот во однос на корисничките барања. Доколку се работи за интерно развиен компјутеризиран систем во рамките на компанијата која ќе го користи, тогаш оваа документација ја подготвува одделот кој врши развој на системот.

Во документите кои го опишуваат дизајнот на компјутеризираниот систем добавувачите даваат опис како го гледаат и како го разбираат компјутеризираниот систем, според дадените кориснички барања, а притоа е пожелно и да се наведат референтните шифри на секое барање наведено во URS. Само на таков начин на подготвена документација за дизајн може да се даде осигурување дека добавувачот ќе создаде компјутеризиран систем кој е во согласност со корисничките барања.

## **2.11 Проценка на ризикот на функционалноста на системот**

По проверката и по потпишувањето на Спецификацијата за функционалностите на системот (FS), Спецификацијата за дизајн на хардвер (HDS) и на Спецификацијата за дизајн на софтвер (SDS), се пристапува кон проценка на ризикот на функционалноста на системот (18).

## **2.12 Конфигурација/Развој**

Во фазата на конфигурација или на развој на компјутеризираниот систем системот треба да биде инсталиран и конфигуриран или развиен според дефинираните кориснички барања. Овие активности формално не потпаѓаат под процесот на валидација на компјутеризираниот систем, но претставуваат порта помеѓу левата и десната страна на V-моделот.

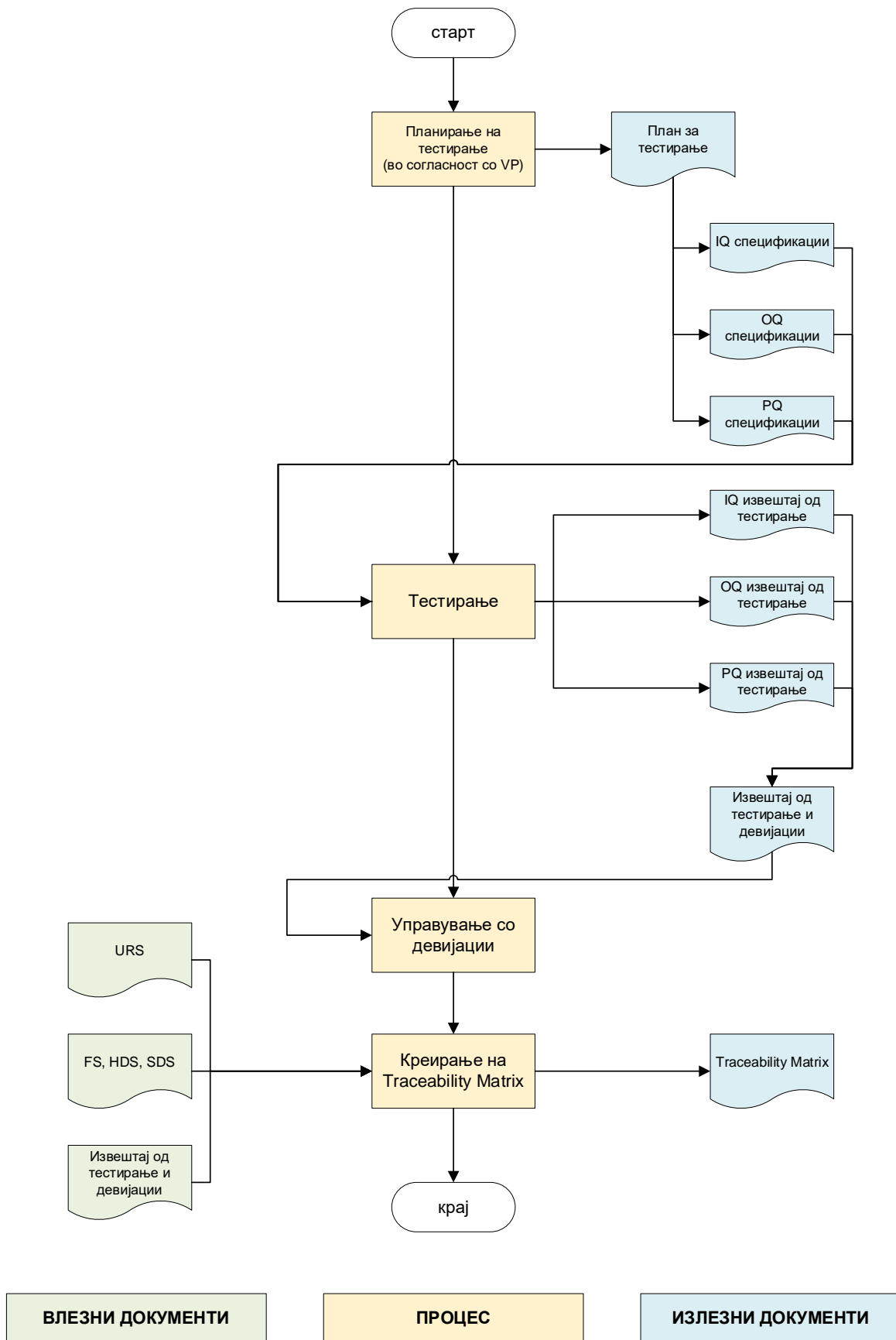
Следниве активности се преземаат во оваа фаза:

- инсталација на системот (за категориите 3 ,4, 5);
- конфигурација на системот (за категориите 4 и 5);
- развој/кодирање на системот (за категоријата 5);
- активности за преглед/проверка на кодирањето (за категоријата 5);
- развојни тест-активности (за категоријата 5).

## **2.13 Фаза на верификација**

Како дел од фазата на верификација (слика 8) треба да се спроведе тестирање за да се потврди дека компјутеризираниот систем функционира според корисничките барања, а тоа се проверува и се потврдува преку тестовите IQ, OQ и PQ. Најпрвин се врши планирање на овие тестови во согласност со валидацискиот план. Потоа се подготвува документацијата за тестирање, каде што се наведуваат спецификациите за тестирање, кои функционалности би се тестирале и кој е очекуваниот резултат од тестирањето.

Тестирањето се спроведува во согласност со претходно изготвениот план за тестирање, на претходно одобрени спецификации за тестирање, кои се соодветно подготвени за секое тестирање (IQ, OQ и PQ), а кои се во корелација со резултатите од проценката на ризикот на функционалностите на системот (FRA).



Слика 8. Дијаграм за текот на потпроцесот на верификација

Figure 8. Verification sub-process flowchart



### **2.13.1 Инсталациска квалификација**

При инсталација на компјутеризираниот систем се вршат тестови на инсталациска квалификација (IQ), која претставува документирана верификација дека инсталацијата е спроведена во согласност со претходно одобрените спецификации. Инсталациската квалификација дава потврда дека сите компоненти на компјутеризираниот систем кои се потребни за негово функционирање се соодветни за употреба и се инсталирани во согласност со спецификациите за дизајн. За време на инсталацијата се вршат проверки, според протоколот, за тоа дали се сите компоненти инсталирани.

При спроведување на протоколот за инсталациска квалификација се употребуваат докази во форма на фотографии, печатени извештаи и на *screenshots*, како придружни документи за потврда на спроведените активности. Секој од тестовите предвидени во протоколот треба да обезбедува следливост спрема корисничките барања и спрема спецификациите за дизајнот. Во протоколот се наведени критериумите за прифаќање на резултатите, како и методологијата на тестирање.

### **2.13.2 Оперативна квалификација**

Тестовите за оперативна квалификација (OQ) претставуваат документирана збирка на активности за верификација на претходно одобрените спецификации, при што ќе се покаже дека компјутеризираниот систем ги извршува сите предвидени операции за кои е наменет во очекуваните оперативни граници.

Проценката за работењето на компјутеризираниот систем покажува дека системот врз кој се извршува оперативната квалификација ги дава очекуваните резултати за кои е дизајниран. Во оваа фаза, во протоколот за оперативна квалификација е предвидено тестирање на поединечните функции што ги врши компјутеризираниот систем, како и на безбедносните параметри на системот. Обемот на тестирање зависи од проценетиот ризик и од категоријата во која се наоѓа компјутеризираниот систем.

Секој тест се документира чекор по чекор, а притоа се употребуваат различни докази дека тестот ги задоволува барањата за правилно функционирање на компјутеризираниот систем.

### **2.13.3 Квалификација на перформансите на системот**

Тестовите за квалификација на перформансите на системот (PQ) потврдуваат дека компјутеризираниот систем има капацитет да ги изврши сите операции во продукциската околина, во согласност со спецификацијата.

Целта на овие тестови е да се покаже успешност на перформансите на компјутеризираниот систем, демонстрирајќи ја ефикасноста и репродукцибилноста на функциите што ги врши системот откако ќе биде интегриран во процесите на компанијата.

Овој тип на квалификација најчесто се спроведува откако компјутеризираниот систем ќе биде пуштен во употреба или непосредно пред пуштањето во употреба. Тестирањето на перформансите мора да го вклучува реалниот број на приклучени корисници и на искористени ресурси на системот како и при неговото користење во продукциската околина (19).

\*\*\*

Сите резултати од овие тестови кои се документирани во текот на тестирањата претставуваат извештаи од тестирањето. Во случаи во кои се случила грешка при тестирањето или во кои тестот не бил успешен или бил делумно успешен, ова се бележи како девијација од тестирање. Во случаите во кои се појавува девијација, онаму каде што е потребно да се направи корекција на дизајнот на компјутеризираниот систем, се врши повторно тестирање. Откако со повторно тестирање ќе се потврди дека системот функционира во согласност со спецификациите, девијацијата се смета за решена. Сите тестирања и девијации се сумираат во документ извештај од тестирање и од девијации.

## 2.14 Матрица на следливост

Сите кориснички барања кои се дефинирани и испратени до добавувачот на компјутеризираниот систем, а потоа обработени во Спецификацијата на функционалностите на системот (FS), Спецификацијата на дизајн на хардвер (HDS) и во Спецификацијата на дизајн на софтвер (SDS), кои се тестирани и документирани во тестовите IQ, OQ и PQ, се сумираат во еден документ, кој се нарекува Матрица на следливост (Traceability Matrix – TM). Во овој документ се врши поврзување на секое корисничко барање, според шифрата, со секоја ставка од Спецификацијата на функционалностите на системот, тест со кој е потврдено дека таа ставка навистина функционира според бараните параметри.

Табела 3. Пример за матрица на следливост

Table 3. Traceability Matrix Example

URS	FS	SDS	HDS	IQ	OQ	PQ	Коментар
URS-F-49	FS-EP-01	/	/	/	OQ-1-step 1	/	Одговара
URS-F-50	FS-EP-01	/	/	/	OQ-1-step 1	/	Одговара
URS-F-51	FS-HI-01	/	/	/	OQ-2-steps 1,2	/	Одговара

Позитивните страни на матрицата за следливост вклучуваат:

- олеснување на управувањето и на следењето на корисничките барања, на спецификациите на функционалностите и на анализата на ризикот на функционалностите;
- визуализација на опсегот на квалификацијата и на тестирањето;
- доказ дека валидацијата е завршена успешно;
- насоки за управување со промените и за визуализација на нејзиното влијание врз целокупната квалификација.

Матрицата на следливост претставува голема вредност при проверките/инспекциите на компанијата која го има имплементирано компјутеризираниот систем. Таа претставува некој вид целокупна мапа на процесот на валидација на системот.

## 2.15 Извештај од валидација

Кога сите активности ќе бидат завршени, се подготвува извештај од валидација (Validation Report – VR). Овој извештај претставува краток преглед на активностите што се преземени при верификација на функционалностите на компјутеризираниот систем. Во заклучокот на овој документ треба да стои статусот на компјутеризираниот систем или дека е валидиран. Најчесто последниот потпис за одобрување на извештајот го означува датумот на валидирање на системот (CSV date).

Одобрувањето на извештајот од валидацијата потврдува дека компјутеризираниот систем ги исполнува функционалните и регулаторните барања и дека може да биде имплементиран во продукциска околина.

Основните делови кои мора да бидат содржани во извештајот од валидацијата се:

- извештај од проценката/проверката на добавувачот (ако е применливо);
- резиме од преземените активности во текот на валидацијата на компјутеризираниот систем;
- резиме од изработените документи кои произлегуваат од валидацијата;
- резиме од евентуалните девијации што се појавиле, како и нивно решавање преку процесот на корективни мерки и нивно натамошно следење;
- девијации од планот за валидација (доколку одредени активности и документи биле наведени во иницијалниот план, но во текот на валидацијата била направена промена).

Во одредени случаи може да се изготви документ *Release to production*, со кој членовите на тимот за валидација, сопственикот на процесот и сопственикот на системот потврдуваат дека компјутеризираниот систем е подготвен да се пушти во продукција.

## 2.16 Воведување на системот во продукциска околина

При воведувањето на системот во продукциска околина потребно е да бидат изработени сите пишани документи (стандардни оперативни постапки, работни упатства) што се однесуваат на активностите поврзани со работата на компјутеризираниот систем и треба да бидат одобрени.

Обуката според документите, како и практичната обука за управување и за користење на компјутеризираниот систем најчесто ја спроведува компанијата која го има изработено тој систем или компанијата која е негов добавувач. Обуките се поделени на неколку нивоа (20):

- обука на персоналот кој ќе биде задолжен за ИТ-администрација на системот;
- обука на клучните корисници, кои ќе имаат улога на прво ниво на поддршка на крајните корисници;
- обука на крајните корисници за запознавање на функционалностите на системот, со цел успешно користење на системот во продукциска околина.

## 2.17 Активности при користењето на системот

Откако компјутеризираниот систем ќе биде валидиран и ќе биде пуштен во продукциска околина, важно е системот, кој е динамичен по природа, да биде под редовна контрола за одржување на статусот на валидиран компјутеризиран систем во однос на промените, надградбите на верзиите на софтверот, надградбите на хардверската инфраструктура итн.

Во фазата на работа на компјутеризираниот систем потребно е се спроведуваат следните активности за да се одржи статусот на валидиран систем (21):

- **Управување со промени на системот** – се врши документирање на секоја промена во компјутеризираниот систем, без разлика на тоа дали се работи за промена во инфраструктурата или во софтверскиот дел на системот. Оваа постапка започнува со барање за промена, кое треба да

биде одобрено пред да биде спроведена промената. Во зависност од големината на промената и дали таа ги засега критичните функционалности на компјутеризираниот систем, се изработува ризик-анализа и се спроведуваат дополнителни тестови за потврдување на оперативноста на системот. Сите активности се документираат детално, со употреба на докази (фотографии, слики преземени од екранот, системски исписи).

- **Дополнителна конфигурација** – многу често се случува да има потреба од дополнителна конфигурација на компјутеризираниот систем откако ќе биде валидиран. Дополнителните конфигурации опфаќаат конфигурации на нови улоги во системот или на нови извештаи кои би биле креирани со натамошното користење на системот.
- **Ажурирање на системот со нови верзии** – креаторот на компјутеризираниот систем прави редовни ажурирања на системот со инсталација на нови верзии и со поправка на различните утврдени неправилности што се случувале во претходната верзија. Ажурирање на новата верзија се започнува со барање за промена на системот. Обемот на документацијата и барањата за дополнително тестирање на функционалностите зависи од промената на критичните функционалности на компјутеризираниот систем.
- **Управување со безбедноста на системот** – безбедноста на системот се дели на два сегмента: физичка безбедност на инфраструктурата и логичка/софтверска безбедност на компјутеризираниот систем. Физичката безбедност на инфраструктурата на компјутеризираниот систем опфаќа безбедност на инфраструктурата од неовластен пристап и заштита од пожари, природни катастрофи и од струјни удари. Логичката или софтверската безбедност на системот опфаќа поставување различни ограничувања на корисниците од можна злоупотреба, обезбедувајќи непречена работа во системот, без да постои ризик дека податоците со кои управува системот ќе бидат неовластено избришани или изменети. Клучни елементи со кои се обезбедува логичката безбедност се: различните кориснички имиња и лозинки што ги поседува секој корисник посебно, различните улоги во системот кои даваат различен пристап до податоците, електронските потписи за

потврда на промената на податоците во системот, запишувањето на секоја промена на податоците во запис за промена на податоците во системот (*audit trail*), како и пораки/аларми со кои системот предупредува при промена на одреден податок. Во последно време голем дел од компаниите обезбедуваат и биометриски пристап за најава во системот и потпишување на промените на податоците со електронски потписи.

- **Управување со континуитетот на бизнисот** – постои пишана процедура за одржување на континуитетот на бизнисот од аспект на користење на компјутеризираниот систем. Работата на системот не треба да влијае врз континуитетот на бизнисот. Овде најчесто се опишуваат сите постапки поврзани со правењето резервни копии од податоците на системот и можноста за нивно враќање по потреба, како и планот за враќање на системот во случај на катастрофа.
- **Планирање на враќањето на системот при катастрофи** – за оваа постапка се спроведува редовно тестирање на подготвеноста на системот и на персоналот за можноста за враќање на системот во функција и за одржување на интегритетот на податоците во случај на катастрофа. Постапката се документира во протокол за изведување тест-постапка за враќање на податоците и за оспособување на системот за работа. Оваа тест-постапка најчесто се спроведува врз алтернативната околина на системот која е наменета за тестирање (тест-околина).
- **Договори за одржување на системот** – компанијата која го има имплементирано и која го користи компјутеризираниот систем во своето работење редовно прави обнова на договорите со производителот/добавувачот на компјутеризираниот систем за редовно одржување на системот. Договорите опфаќаат барања кои треба да бидат задоволени при редовно/вонредно сервисирање на системот.
- **Резервна копија и враќање на податоците** – задолжени лица од ИТ-службата на компанијата или од компанијата која има склучено договор со компанијата корисник на компјутеризираниот систем прават редовна резервна копија на податоците од системот, со цел зачувување на интегритетот на податоците. Враќањето на податоците треба да биде достапно во кое било време.

- **Управување со инциденти во системот** – сите пројавени инциденти при користењето на компјутеризираниот систем се пријавуваат и се бележат во регистарот на инциденти. Задолжените лица за управување со инциденти прават истрага и, доколку е можно, ги решаваат на ниво на компанијата која го користи системот. Во случај кога проблемот не може да биде решен од лицата кои имаат обука и авторизации за решавање инциденти во рамките на компанијата, тогаш инцидентот се пријавува во компанијата која е производител/добавувач на системот, во согласност со договорот за редовно/вонредно сервисирање на системот.
- **Периодичен преглед на системот** – мониторинг на параметрите на компјутеризираниот систем се прави на периодично ниво. Најчесто тоа се случува еднаш годишно, но може да се прави и почесто во специфични случаи. При периодичниот преглед се документираат сите параметри кои се следат во текот на користењето на компјутеризираниот систем (тековниот број на корисници на системот, евентуалните надградби на системот, бројот на имплементирани промени на системот, пријавените/истражените/решените инциденти кои се појавиле при користењето, различните технички параметри поврзани со меморијата на системот итн.). На крајот на документот се даваат заклучоци и се предлагаат корективни мерки и мерки за подобрување, доколку е соодветно.
- **Тековни проекти** – секој тековен проект на компјутеризираниот систем се бележи како промена на системот и мора да биде пријавен и одобрен во согласност со постапката за управување со промени на системот. Под терминот „тековни проекти“ се подразбира инсталација на нови модули/функционалности, кои претходно не биле застапени во компјутеризираниот систем. Оваа постапка побарува документирана валидација на новите модули/функционалности.
- **Електронско архивирање на податоците** – во зависност од политиката на чување на податоците на компанијата, може да се прави електронско архивирање на податоците по истекувањето на рокот на чување на податоците во компјутеризираниот систем.

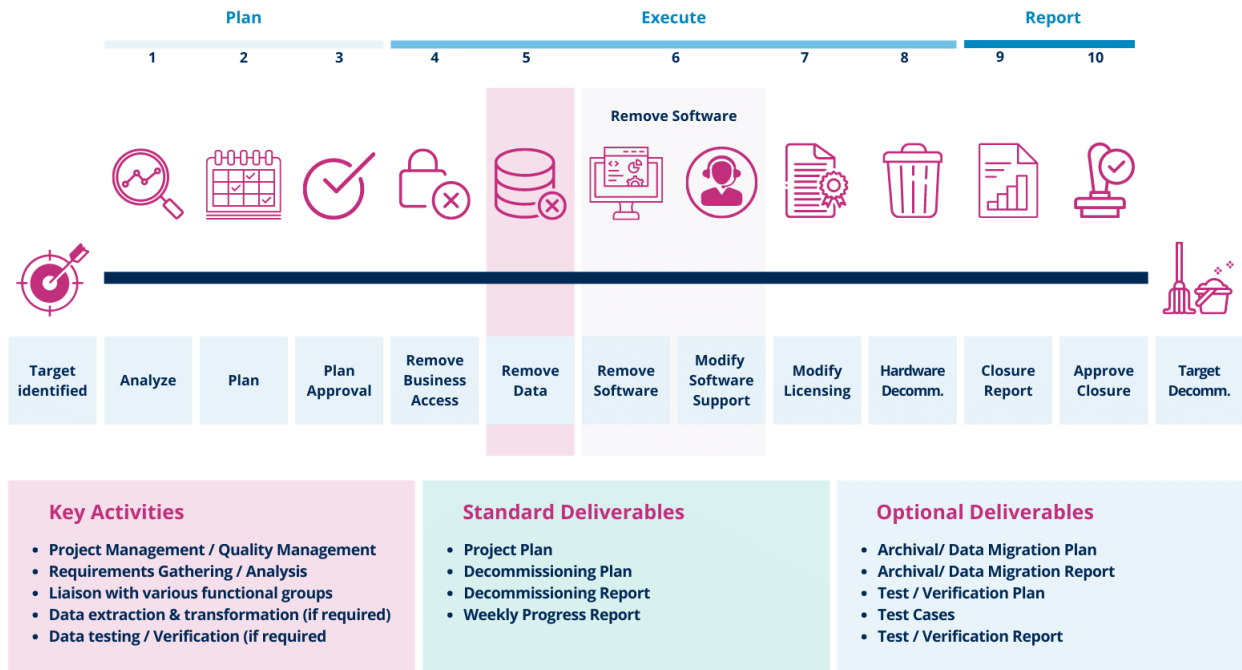


- **Контрола на документи** – овој термин подразбира одржување на целокупната документација која се однесува на компјутеризираниот систем во актуелната состојба. Секоја промена треба да биде документирана и, во согласност со промената на системот, треба да бидат ажурирани и документите што се однесуваат на активностите поврзани со работата на компјутеризираниот систем, за да ја претстават сегашната состојба на системот.

## **2.18 Престанување со работа на компјутеризираниот систем**

Во фазата на престанување со работа на компјутеризираниот систем се вклучени повеќе активности, кои вклучуваат миграција на податоците на друг систем, повлекување на податоците од употреба поради нивно бришење или поради електронско архивирање на податоците и чување на инфраструктурата како доказ за статусот на валидиран компјутеризиран систем.

Целата постапка на декомисионирање или на отстранување на системот од употреба треба да биде документирана, при што ќе биде наведен датумот на конечно престанување со работа на системот. И во оваа фаза проценката на ризик игра клучна улога во донесувањето одлуки при извршувањето на сите предвидени активности поврзани со престанувањето на работата на компјутеризираниот систем (22).



Слика 9. Процес на декомисионирање на компјутеризиран систем

Figure 9. Decommissioning Process of Computerized system

(Source: QBD Group)

### 3. ЦЕЛ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО

Целта на ова истражување е да се направи споредба на компјутеризираниите системи од категоријата 4 и од категоријата 5 и одредување на соодветната стратегија за валидација на секоја од овие категории.

Имајќи ја предвид важноста на категоризацијата на компјутеризираниите системи што се имплементирани и што се употребуваат во фармацевтската индустрија, тие се категоризирани во 4 категории според GAMP 5, и тоа:

- *GAMP категорија 1* – инфраструктура;
- *GAMP категорија 3* – систем кој не може да се конфигурира, *COTS (Commercial Off The Shelf)*;
- *GAMP категорија 4* – систем кој може да се конфигурира;
- *GAMP категорија 5* – приспособен или наредан систем.

Валидацијата претставува процес на осигурување дека компјутеризираниот систем е способен да ги извршува функционалностите за кои е наменет и дека е во согласност со важечките регулативи и стандарди на фармацевтската индустрија.

При споредбата на компјутеризираниите системи од категоријата 4 и 5 ќе се направи сумарен преглед на главните карактеристики и разлики што се појавуваат при имплементацијата, валидацијата и при натамошното користење на системите. Основни параметри според кои ќе биде направена споредбата се: дефинирањето на категоријата според GAMP 5, различните примери на компјутеризирани системи што се воведени во фармацевтската индустрија, пристапот во постапката на валидација, документите што ќе произлезат од процесот на валидација, како и статусот на различните параметри што се следат во фазата на користење на компјутеризираниот систем.

Секако, ова истражување има цел да ги прикаже и предностите и недостатоците од имплементацијата на компјутеризираниот систем, кој е класифициран од категоријата 4 или од категоријата 5.

#### 4. МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ НА ИСТРАЖУВАЧКАТА РАБОТА

Во рамките на оваа дисертација, материјалите и методите при споредбата на компјутеризирани системи од категориите 4 и 5 претставуваат документација и параметри/податоци што се следат во фазата на користење на компјутеризирани системи, кои се имплементирани во фармацевтската индустрија и кои ќе ги покажат сличностите и разликите на системите во овие две категории.

При изработката на оваа дисертација се користени следните материјали:

- компјутеризиран систем од категорија 4, кој е имплементиран во фармацевтската индустрија повеќе од 10 години;
- компјутеризиран систем од категорија 5, кој е имплементиран во фармацевтската индустрија повеќе од 10 години;
- целосна валидациска документација, која е произлезена од извршената валидација на компјутеризирани системи од категорија 4 и 5, вклучувајќи ги и доказите од извршените тестови во фазата на верификација;
- поствалидациска документација, вклучувајќи ги податоците за дополнителните валидациски активности што биле преземени при поголеми промени на компјутеризирани системи, како и при инсталација на нови верзии;
- водичите GAMP 5, кои ја обезбедуваат основната рамка при класификацијата, валидацијата и при натамошното управување со компјутеризирани системи во фармацевтската индустрија;
- релевантни регулаторни документи и стандарди GxP (EU GMP Chapter 4: Documentation, Annex 11: Computerized systems; US FDA 21 CFR Part 211: cGMP, 21 CFR Part 11: Electronic records/Electronic Signatures; ICH Q7: Good Manufacturing Practice).

Методите што се користени при изработката на ова истражување ги вклучуваат следните елементи:

- проценка на стратегијата за валидација, при што се дефинирани опсегот на валидацијата, целите, критериумите, активностите и документите што произлегуваат од процесот на валидација според категоријата на системот;
- преглед на проценката на ризик на системите што се имплементирани во фармацевтската индустрија;
- следење и проценка на различните параметри што се следат во текот на фазата на користење на компјутеризирани системи;
- преглед на литературата, во која може да се вклучат пребарувања, анализи и сумирање на информации од релевантни извори.

При анализата на промената на бројот на корисници во текот на работењето на системите, изведени се вредности што се однесуваат на истовремениот број на активни корисници кои го користат компјутеризираниот систем. Со користењето на формулата за истовремен број на активни корисници во системите, изведени се податоци за можниот број на корисници кои го користат системот во исто време.

$$\text{Истовремен бр. на акт. кор.} = \frac{\text{Вкупен бр. на корисници} \times \text{просечно користење на системот (во секунди)}}{\text{Вкупна активност на системот (во секунди)}}$$

Изведените вредности се добиени на годишно ниво преку вкупниот број на корисници, просечното време на користење на системот, како и вкупната активност на системот. Како просечно време на користење на системите во пракса е земено времето од 2 часа, додека, пак, вкупната активност на корисниците во системот е работното време од 8 часа.

## 5. РЕЗУЛТАТИ

### 5.1 Преглед на постапката на валидација

Разликата меѓу компјутеризираните системи од категорија 4 и категорија 5 не е доволно разјаснета во релевантните водичи на оваа тема. Меѓутоа, според категоризацијата GAMP 5, системите од категорија 4 се однесуваат на конфигурирани системи, додека, пак, оние од категорија 5 се однесуваат на системи кои се директно наменети и приспособени за познат корисник. Според GAMP 5, извршено е одделување на двата термина, конфигурација и приспособување, соодветно.

**Конфигурацијата** претставува модификација на функцијата на софтверскиот производ за да се исполнат деловните процеси или барањата на корисниците со помош на алатки обезбедени од добавувачот. Овие алатки може да вклучуваат внесување текстуални низи дефинирани од корисникот за паѓачките менија, вклучување или исклучување на функциите на софтверот, графичко влечење и пуштање на информативните елементи и креирање специфични извештаи користејќи ја стандардната функционалност на пакетот (GAMP 5, категорија 4).

**Приспособувањето** е пишување софтверски модули, скрипти, процедури или апликации за да се исполнат деловните барања. Ова може да се постигне со користење надворешен програмски јазик (како на пример C++ или Visual Basic за апликации или SQL за бази на податоци), макроинструкции или интерен јазик за скриптирање, специфичен за комерцијална апликација (GAMP 5, категорија 5).

Според GAMP 5, компјутеризиран систем од категорија 4 претставува конфигуриран производ кој може да се приспособи на потребите на корисникот, без да се прават промени во системот кои побаруваат дополнително кодирање. Голем дел од системите што ѝ се на располагање на фармацевтската индустрија спаѓаат во оваа категорија. Постапката на валидација на оваа категорија на системи вклучува верификација на направените дополнителни конфигурации, како и тестирање на функционалностите на кои им била направена таа конфигурација, но и документирање на сите овие постапки. Компјутеризираните системи од категорија 4 се многу покомплексни и имаат повисока стапка на ризик

од оние од категорија 3 поради дополнителната конфигурација која се применува врз овој тип на системи.

Компјутеризираните системи од категорија 5, според GAMP 5, претставуваат производи кои се нарачани и направени за познат корисник. Овие системи се развиени специфично за да ги задоволат барањата на корисниците. Во фармацевтската индустрија постојат специфично креирани компјутеризирани системи во однос на потребите на корисниците. Постапката на валидација вклучува повеќе процеси – од целосно специфицирање на корисничките барања за изработка на системот, преку тестирање на сите функционалности и на развојот на системот, до документирање на целиот животен циклус на компјутеризираниот систем, во кое се вклучени и сите резултати од направените тестови. Компјутеризираните системи од категорија 5 се сметаат за најкомплексни системи, со највисока стапка на ризик. Овие системи се предмет на највисоко ниво на верификација и на документирање на процесот на валидација.

## **5.2 Проценка на документацијата која произлегува од постапката на валидација**

Документацијата која произлегува од постапката на валидација за компјутеризираните системи од категорија 4 и од категорија 5 ги вклучува следните документи:

- кориснички барања (user requirements specification – URS);
- спецификација на функционалностите на системот (functional specification–FS);
- проценка на ризик (risk assessment);
- спецификација на дизајн (design specification – DS):
  - спецификација на дизајн на хардвер (HDS);
  - спецификација на дизајн на софтвер (SDS);
- конфигурациска спецификација (configuration specification – CS) – категорија 4;
- инсталациска квалификација (installation qualification – IQ);
- операциска квалификација (operation qualification – OQ);

- квалификација на перформансите на системот (performance qualification– PQ);
- матрица на следливост (traceability matrix – TM);
- извештај од валидацијата (validation report – VR);
- release to production document – изборно.

Од документи кои треба да се управуваат во текот на работењето на компјутеризираниот систем мора да бидат вклучени:

- список на промени на компјутеризираниот систем, како и документација за одобрување, спроведување и за тестирање на промената на системот;
- список на инцидентите што се случиле во текот на користењето на компјутеризираниот систем, како и начинот на нивно решавање;
- документација за извршен периодичен преглед на компјутеризираниот систем, вклучувајќи го и заклучокот за одржување на валидираниот статус на системот.

За компјутеризираниите системи од категорија 4, кои претставуваат конфигурирани системи, документацијата која се разликува од другите категории ги вклучува следните документи:

- Конфигурациската спецификација на системот претставува документ кој треба да ги објасни сите конфигурации направени на компјутеризираниот систем за да ги задоволат корисничките барања. Тука спаѓаат конфигурацијата на опциите, параметрите и штелувањата, како и правилата што се претходно конфигурирани на компјутеризираниот систем.
- Тестирањето на конфигурираните делови на системот е вклучено во операциската квалификација на системот, при што сите функционалности на системот кои биле конфигурирани според потребите на корисниците треба да бидат тестирани.
- Документирање на целокупниот процес на конфигурација на компјутеризираниот систем, при што целокупната документација ќе ги покаже сите дополнителни конфигурации на системот, како и нивното тестирање во фазата на верификација на компјутеризираниот систем.



Кај компјутеризираните системи кои претставуваат производи што се нарачани и направени за познат корисник, за целосно да ги задоволат сите потреби на корисникот, потребно е да се наведат следните документи:

- Кориснички барања – овие документи кај компјутеризираните системи од категорија 5 целосно ги подготвува корисникот, вклучувајќи ги и барањата за функционалностите и за намената на системот, безбедноста, како и регулаторните барања што треба да ги задоволи системот.
- Дизајн на системот, како и негов развој – кај овој тип на документи се објаснува процесот на креирање и на развој на системот според дадените кориснички барања. Овде се објаснети софтверската архитектура, различните модули што се развиени за системот, како и интерфејсите, алгоритмите, структурата на податоците и другите технички параметри на системот.
- Тестирање на компјутеризираниот систем – овој сегмент е вклучен во операциската квалификација на системот, но, за разлика од тестирањето на компјутеризираните системи од категорија 4, кај системите од категорија 5 се врши тестирање на сите функционалности, во согласност со проценката на ризик на компјутеризираниот систем.
- Документирање на целокупниот процес – обемот на документацијата од процесот на валидација е многу поголем од оној на документацијата што произлегува од валидацијата на компјутеризираните системи од категорија 4.

Разликата меѓу документацијата која произлегува од процесот на валидација на компјутеризираните системи од категорија 4 и од категорија 5 се однесува на обемот на документацијата, кој е многу поголем кај системите од категорија 5, како и на вклученоста на корисниците при нејзиното изготвување. Во пракса, најголем дел од документацијата која се однесува на компјутеризираните системи од категорија 4 е подготвен од производителот/добавувачот на системот, а кај корисникот се вршат помал број тестови, како и проверка и одобрување на документацијата.

### **5.3 Следење на основните параметри кои влијаат врз перформансите на системите**

Во текот на ова истражување е спроведено следење на неколку параметри кои се бележат кај компјутеризирани системи за време на нивното редовно користење. Предмет на ова истражување се два компјутеризирани системи, од категорија 4 и од категорија 5, кои се имплементирани и кои се употребуваат во фармацевтската индустрија повеќе од 10 години. Како период на преглед на основните параметри кои влијаат врз перформансите на компјутеризирани системи се земени првите 8 години по имплементацијата на системите.

Како основни параметри кои се следени во текот на ова истражување се вклучени:

- промената на бројот на корисници, според годишниот извештај за промена на корисниците;
- инсталацијата на натамошни надградби на системите, како и дополнителната валидација на новоинсталираните функционалности;
- контролата на промени, како и нејзиното влијание врз функционалностите на системите;
- евентуалната појава на инциденти при користењето на системите, како и нивното решавање.

#### **5.3.1 Промена на бројот на корисници во текот на работењето**

Управувањето со корисници кај компјутеризирани системи вклучува неколку активности, а тоа се: креирање кориснички сметки, промена на улогите/авторизациите на корисничките сметки и деактивација на корисничките сметки во системите. Преку креираната корисничка сметка на корисникот се врши идентификација на корисникот во компјутеризираниот систем, како и доделување одредени авторизации за креирање и за промена на податоците во системот. Најавата на секој корисник може да биде заснована на одредена корисничка лозинка, биометриски податок или на безбедносен сертификат. Натамошното користење на електронскиот потпис се заснова на користењето на некој од претходно наведените методи за пристап во системот. Управувањето со корисници помага при спречувањето евентуални грешки, престапи и

отстапувања од корисниците при користењето на системите. Во фармацевтската индустрија управувањето со корисници е предмет на различни регулаторни документи и упатства.

Во текот на ова истражување е направен преглед на промената на бројот на корисници на компјутеризираните системи. Во дефинираниот период е следен бројот на новододадени корисници, деактивирани корисници и на активни корисници по години за компјутеризираните системи од категорија 4 и од категорија 5.

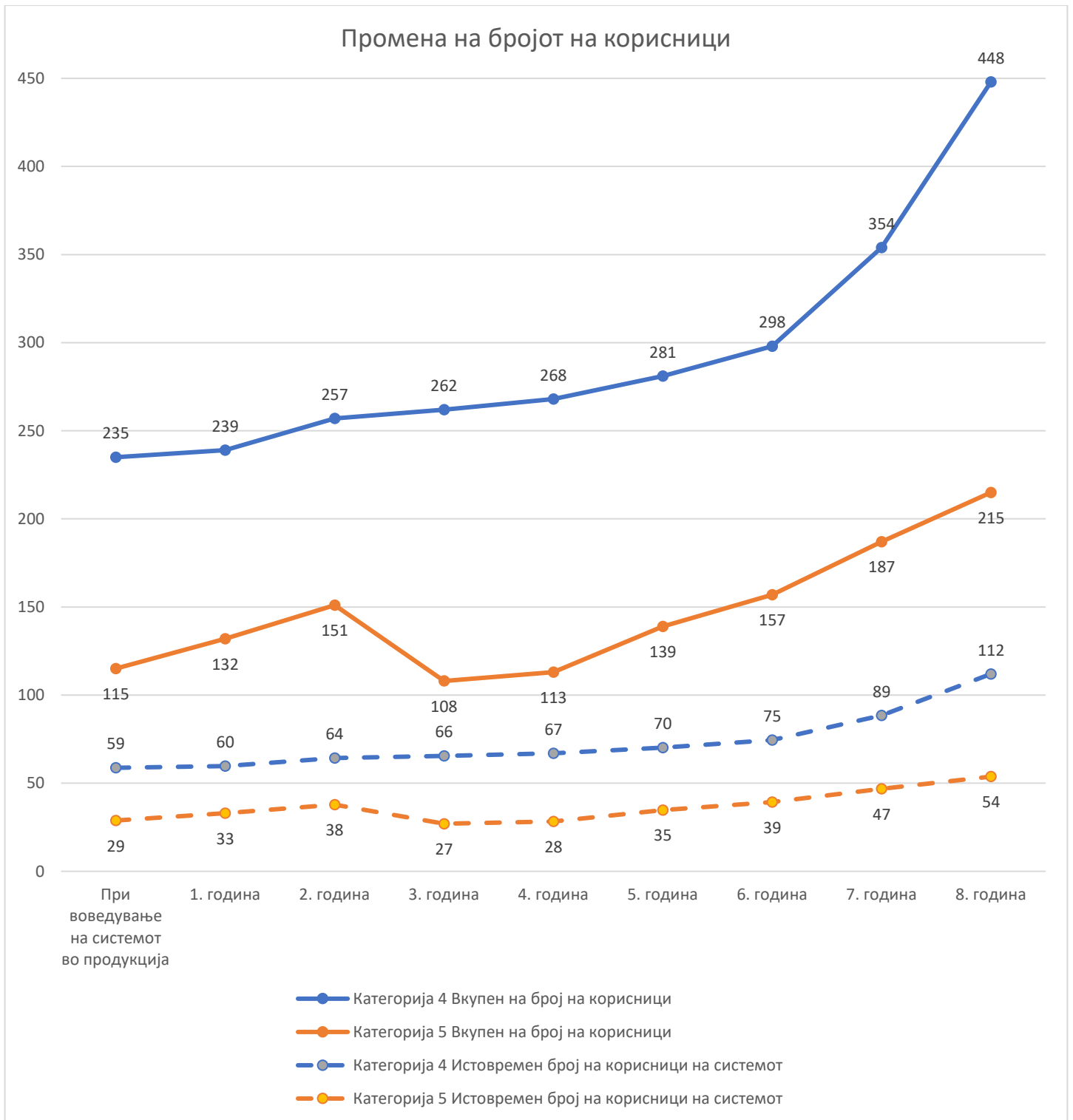
Во табела 4 се прикажани бројот на новододадени корисници и на деактивирани корисници од системот, вкупниот број на корисници по години, како и бројот на истовремено активни корисници во системот, кој е изведен со формулата која е прикажана погоре.

Табела 4. Движење на бројот на корисници на годишно ниво кај компјутеризираниите системи од категорија 4 и од категорија 5

Table 4. Users number on yearly basis in computerized systems of category 4 and category 5

	Категорија 4 Додадени корисници	Категорија 4 Деактивирани корисници	Категорија 4 Вкупен број на корисници	Категорија 4 Истовремен број на корисници на системот
При воведување на системот во продукција	N/A	N/A	235	59
1. година	4	0	239	60
2. година	18	0	257	64
3. година	5	0	262	66
4. година	6	0	268	67
5. година	13	0	281	70
6. година	18	1	298	75
7. година	103	47	354	89
8. година	104	10	448	112

	Категорија 5 Додадени корисници	Категорија 5 Деактивирани корисници	Категорија 5 Вкупен број на корисници	Категорија 5 Истовремен број на корисници на системот
При воведување на системот во продукција	N/A	N/A	115	29
1. година	20	3	132	33
2. година	22	3	151	38
3. година	26	69	108	27
4. година	10	5	113	28
5. година	27	1	139	35
6. година	22	4	157	39
7. година	30	0	187	47
8. година	28	0	215	54



Слика 10. Графички приказ на движењето на вкупниот/истовремениот број на корисници по години

Figure 10. Total/concurrent number of users on yearly basis chart

Дополнително е направен преглед на бројот на промени во авторизациите на корисниците на компјутеризираните системи по години. Во табела 5 е прикажан бројот на промени во авторизациите на компјутеризираните системи од категорија 4 и од категорија 5.

Табела 5. Промена на авторизациите на корисниците на системите по години

Table 5. Change of user's authorizations on yearly basis of systems

	Категорија 4	Категорија 5
<b>1. година</b>	2	113
<b>2. година</b>	2	49
<b>3. година</b>	7	30
<b>4. година</b>	7	30
<b>5. година</b>	10	40
<b>6. година</b>	6	24
<b>7. година</b>	45	34
<b>8. година</b>	67	74



Слика 11. Графички приказ на промената на авторизациите на корисниците на системите по години

Figure 11. Change of user's authorizations of the systems on yearly basis chart

### 5.3.2 Инсталација на натамошни надградби на системите

Инсталацијата на нови верзии на системите, како и различните закрпи (patches) се воведуваат за подобрување на безбедноста, функционалноста и на перформансите на компјутеризираните системи. Од голема важност претставува нивното одржување заради квалитетот и сигурноста на компјутеризираниот систем, како и заради податоците што се генерираат и што се управуваат од него. Секако, покрај позитивните страни на инсталирањето нови верзии, постои и ризик, со кој треба да се управува на правилен начин и да се контролира.

Позитивниот ефект од инсталацијата на нови верзии на системот вклучува:

- заштита од сајбер-напади, како и поправка на слабостите и на недостатоците на безбедноста на системот;
- подобрување на компатибилноста и на интероперабилноста на системот со други системи, софтверски или хардверски компоненти;
- подобрување на ефикасноста и на перформансите на системот преку оптимизирање на користењето на ресурсите на системот, како и на поправката на грешки;
- подобрување на корисничкото искуство и на задоволството од системот преку додавање нови функционалности или преку подобрување на постојните.

Предизвиците кои може да се појават при инсталацијата на нови верзии на системот вклучуваат:

- можност од појава на различни програмски грешки и слабости кои може да влијаат врз функционалноста и врз стабилноста на системот;
- можност од појава на проблеми во компатибилноста со други системи, софтверски или хардверски компоненти, кои дотогаш функционираше;
- потреба од дополнително време, трошоци, од кадар за инсталација, тестирање и од дополнителна валидација на надградбата;
- евентуален прекин на редовните активности и ограничена достапност на компјутеризираниот систем за време на надградбата со нови верзии.

Надградбата на компјутеризираните системи треба да се планира и да се управува со неа внимателно и систематски. Секогаш надградбата најпрвин се тестира од производителот на компјутеризираниот систем пред да биде воведена кај клиентот. Пред инсталацијата се прави целосна резервна копија на податоците заради обезбедување на интегритетот на податоците. Инсталацијата најчесто се спроведува во периоди кога не влијае врз процесите на фармацевтската индустрија (надвор од работното време или во слободните викенди).

Во текот на ова истражување се направени преглед на двата компјутеризирани системи од категорија 4 и од категорија 5 и нивна инсталација на нови верзии во дефинираниот период на преглед. Во табела 6 е прикажан бројот на новоинсталирани верзии или безбедносни закрпи на системите од категорија 4 и од категорија 5.

На системот од категорија 4 се инсталирани вкупно 5 нови верзии, додека, пак, на системот од категорија 5 се инсталирани само 2 нови верзии.

Табела 6. Инсталирање нови верзии на компјутеризираните системи

Table 6. Updating with new versions of computerized systems

	Категорија 4	Категорија 5
1. година	1	0
2. година	3	0
3. година	0	0
4. година	0	0
5. година	0	1
6. година	0	0
7. година	1	1
8. година	0	0





Слика 12. Графички приказ на новоинсталирани верзии на системите по години

Figure 12. Installed new versions of the systems on yearly basis chart

### 5.3.3 Систем за контрола на промени

Контролата на промени на компјутеризирани системи претставува процес кој осигурува дека секоја промена/модификација на компјутеризираниот систем се контролира, а со тоа се намалува ризикот од грешки или од прекини на системот. Контролата на промени во фармацевтската индустрија, наедно, е и регулаторно барање и барање на добрата производствена практика.

Контролата на промени опфаќа неколку чекори:

- планирање на промената – претставува дефинирање на промената и на нејзиниот сопственик, оправданост зошто е таа потребна, влијание врз процесот и датум на нејзино спроведување;
- проценка/анализа на промената – евалуација на ризиците и на корисноста од промената, како и утврдување на потребата од тестирање;
- проверка и одобрување на промената – пред да се пристапи кон спроведување на промената, треба да се добие соодветно одобрување од одговорните лица;

- спроведување и тестирање на промената – се прави според направениот план и се верифицира со цел промената да ги задоволи барањата и спецификациите;
- пренос на промената на продукциска околина – по преносот се врши мониторинг на перформансите и на стабилноста на системот;
- затворање на промената – сите резултати се документираат и се прави ажурирање на валидациската документација (доколку е соодветно).

Процесот на контрола на промени претставува важен дел од животниот циклус на системот, кој ги обезбедува квалитетот во работењето на компјутеризираниот систем и интегритетот на податоците. Овој процес помага при одржување на системот, во согласност со барањата, веродостоен и сигурен, во текот на својот животен циклус. Контролата на промени е процес кој побарува комуникација и соработка меѓу повеќето засегнати страни кои биле вклучени при примената на системот и при неговата тековна работа во продукциска околина.

Кај ова истражување е направен преглед на промени кои биле направени и документирани во текот на користењето на двата компјутеризирани системи од категорија 4 и од категорија 5. Во дефинираниот период на преглед на податоците за контрола на промените кај компјутеризираниите системи од категорија 4 и од категорија 5 се забележани повеќе промени, кои ќе бидат класифицирани според нивното влијание врз функционалностите на системите.

Компјутеризираниот систем од категорија 4 во дефинираниот период имал 51 промена, додека, пак, системот од категорија 5 имал 18 промени. Во табела 7 е прикажан вкупниот број на промени кои се направени на двата система по години.

Табела 7. Промени на компјутеризираниите системи

Table 7. Changes in computerized systems

	Категорија 4	Категорија 5
1. година	6	30
2. година	3	1
3. година	3	4
4. година	2	4
5. година	3	1
6. година	2	0
7. година	18	2
8. година	14	1



Слика 13. Графички приказ на бројот на промени на компјутеризираниите системи по години

Figure 13. Number of changes made to the computerized systems on yearly basis chart

Во ова истражување е направена и подетална анализа на промените кои биле направени во периодот на преглед и тие се класифицирани во неколку категории:

- инсталација на нова верзија на системот – секоја инсталација на веќе валидиран компјутеризиран систем започнува со пријава на промена на компјутеризираниот систем;
- промени на системот со дополнителна конфигурација или со дополнителен развој онаму каде што има промена на функционалностите на системот;
- промени на системот онаму каде што нема промени во функционалностите, туку се прават промени во одредени листи со предефинирани вредности и промени во различните прегледи и извештаи кои ги креира системот;
- хардверски промени на системот – секоја промена на хардверските компоненти на компјутеризираниот систем (додавање дополнителни ресурси, промена на хардверските компоненти) се бележи како промена на системот.

Во првата година, кај компјутерскиот систем од категорија 4 има една промена која се класифицира како инсталација на нова верзија на системот и пет промени кои се класифицираат како промени на кои е направена дополнителна конфигурација на системот, која влијае врз функционалностите на системот. Кај компјутеризираниот систем од категорија 5, во првата година 29 промени се класифицираат како промени на системот кај кои е направен дополнителен развој кој влијае врз функционалностите на системот и една хардверска промена на компјутеризираниот систем.

Во наредните години на преглед, компјутеризираниот систем од категорија 4 има најголем број промени кои не влијаат врз функционалностите на системот и четири промени со кои се инсталира нова верзија на системот. За компјутеризираниот систем од категорија 5, 90 % од промените спаѓаат во дополнителен развој на компонентите на системот, две промени за инсталација на нова верзија на системот и неколку хардверски поврзани промени.

#### **5.3.4 Управување со инциденти кај компјутеризираните системи**

Управувањето со инциденти кај компјутеризираните системи претставува процес кој осигурува дека сите инциденти/проблеми или прекини во работењето кои влијаеле врз перформансите, квалитетот или врз достапноста до системот ќе бидат идентификувани, анализирани и решени на навремен и на ефикасен начин. Управувањето со инцидентите е важно поради усогласеноста со барањата, како и поради одржувањето на веродостојноста и на безбедноста на компјутеризираниот систем.

Решавањето на инцидентите зависи од обемот на проблемот и од влијанието на инцидентот врз поединечниот процес или врз целиот компјутеризиран систем. Најчесто се дефинираат различни нивоа на поддршка на корисниците, кои ги решаваат инцидентите во зависност од сериозноста на проблемот.

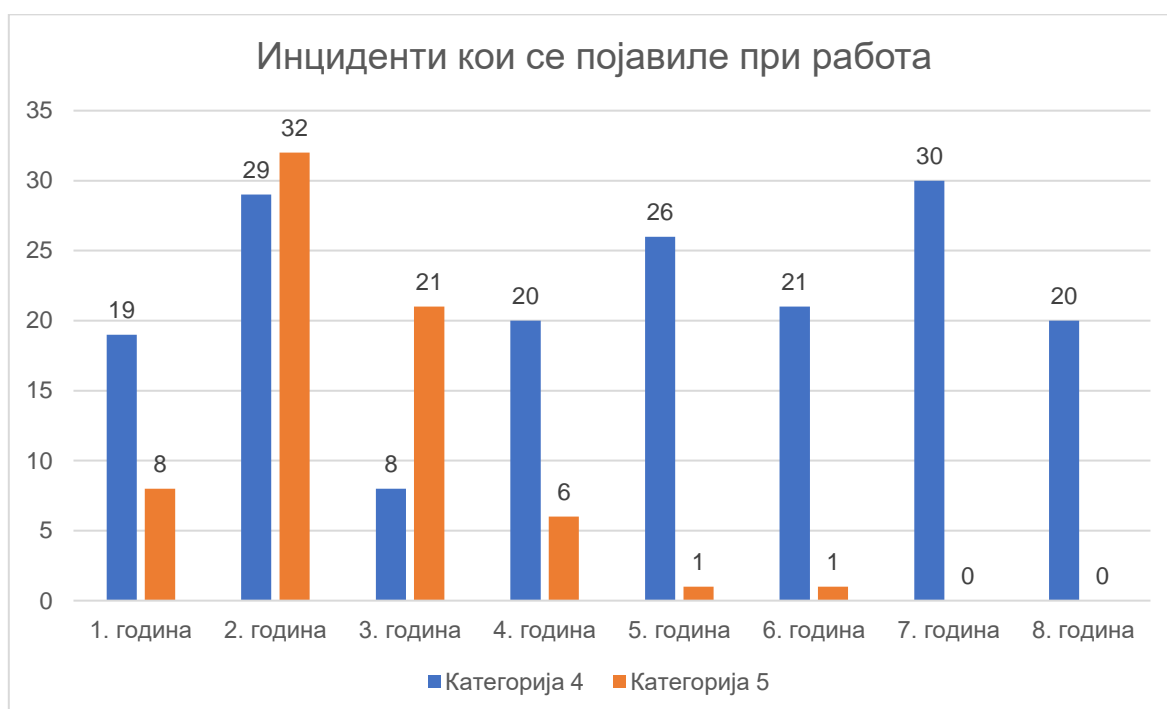
Постапката на пријавување/решавање на инцидентите се документира соодветно и се заведува во регистар/листа на инциденти.

Во текот на истражувањето е направен преглед на бројот на инциденти кои се појавиле во текот на работењето на двата компјутеризирани системи од категорија 4 и од категорија 5. Во дефинираниот период на преглед на податоците за пријавени и за решени инциденти кои се појавиле во текот на работата кај компјутеризираните системи од категорија 4 и од категорија 5, забележани се пријавени 173 инциденти за компјутеризираниот систем од категорија 4 и 69 инциденти за компјутеризираниот систем од категорија 5. Во табела 8 е прикажан бројот на инциденти по години.

Табела 8. Инциденти кои се појавиле при работа кај компјутеризираните системи

Table 8. Incidents that appeared while operation of the computerized systems

	Категорија 4	Категорија 5
1. година	19	8
2. година	29	32
3. година	8	21
4. година	20	6
5. година	26	1
6. година	21	1
7. година	30	0
8. година	20	0



Слика 14. Графички приказ на бројот на инциденти кои се појавиле при работата на системите по години

Figure 14. Number of incidents that appeared while operation of the systems on yearly basis chart

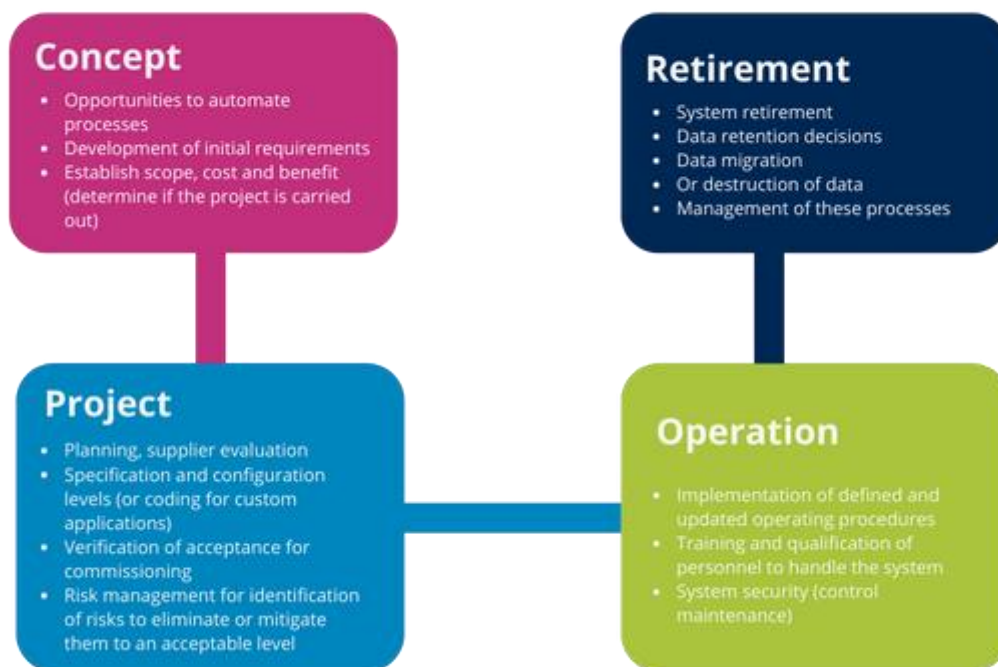
## 6. ДИСКУСИЈА

Според претходно наведените резултати, направена е споредба на компјутеризираниите системи од категорија 4 и од категорија 5, категоризирани според GAMP 5. Во овој сегмент се разгледани сите фази од животниот циклус на компјутеризираниите системи – од фазата на планирање при воведувањето нов компјутеризиран систем до неговото престанување со работа. Врз основа на анализираната документација од процесот на валидација и од издвоените параметри кои се следат во текот на работењето на компјутеризираниите системи, издвоени се предностите и недостатоците на имплементацијата и на валидацијата на компјутеризираниите системи од категорија 4 и од категорија 5.

Компјутеризираниот систем од категорија 4 претставува конфигуриран производ кој е приспособен на потребите на корисникот, т. е. на фармацевтската индустрија, без да бидат направени промени во системот кои побаруваат дополнително кодирање или развој на системот. Најголем дел од системите кои ѝ се на располагање на фармацевтската индустрија ѝ припаѓаат на категоријата 4. Постапката на валидација на оваа категорија на системи вклучува верификација на дополнително направените конфигурации, тестирање на функционалностите на кои им била направена таа конфигурација, како и документирање на сите овие постапки.

Компјутеризираниот систем од категорија 5 претставува производ кој е наредан и развиен за познат корисник. Овој компјутеризиран систем е развиен специфично за да ги задоволи барањата на корисникот, т. е. на фармацевтската индустрија. Во пракса постојат специфично креирани компјутеризирани системи во однос на потребите на корисниците. Постапката на валидација вклучува повеќе процеси – од целосно специфицирање на корисничките барања за изработка на системот, преку тестирање на сите функционалности и развој на системот, до документирање на целиот животен циклус на компјутеризираниот систем, во кое се вклучени и сите резултати од направените тестови. Компјутеризираниите системи од категорија 5 се сметаат за најкомплексни

системи, кои имаат највисока стапка на ризик. Овие системи се предмет на највисоко ниво на верификација и на документирање во процесот на валидација.



Слика 15. Модел на животниот циклус на компјутеризираниот систем

Figure 15. Lifecycle model of a computerized system

(Source: QBD Group)

При процесот на валидација на компјутеризираниите системи, во фазата на планирање нов компјутеризиран систем, кај компјутеризираниот систем од категорија 4 корисничките барања се напишани од производителот на системот и тие се модифицирани и одобрени од корисникот, при што се вметнати податоци за дополнителната конфигурација, која е направена подоцна во фазата на конфигурација на системот.

За компјутеризираниот систем од категорија 5 корисничките барања се целосно напишани од корисникот на системот и претставуваат основа за креирање и за развој на нов компјутеризиран систем, кој ќе ги задоволи барањата на фармацевтската индустрија.



Во текот на фазата на спецификација кај компјутеризираниот систем од категорија 5 се направени опсежна анализа и подготовка на спецификациите за функционалностите на системот и на спецификациите за дизајнот на софтверот и на хардверот. Овој процес е подготвен од производителот на системот, кај системот од категорија 4. Корисникот има извршено проверка на документацијата и соодветно одобрување на овој тип на документи.

Најголемата разлика во процесот на валидација на компјутеризираниите системи се случува при процесот на конфигурација или развој/пишување код за системот. Кај компјутеризираниот систем од категорија 4 е извршена конфигурација на одредени параметри и функционалности, но се поставени и корисници со соодветни улоги и авторизации. Компјутеризираниот систем од категорија 5 е во развој во оваа фаза.

При фазата на верификација е пристапено според анализата на ризик, која е направена во фазата на спецификација. Кај компјутеризираниот систем од категорија 4 се тествани само критичните функции, кои имаат високо ниво на ризик по процесот, додека, пак, кај системот од категорија 5 се тествани речиси сите функционалности на системот, со цел потврда дека компјутеризираниот систем ги дава сите резултати на задоволително ниво и дека ќе функционира во согласност со својата намена.

Извештајот од валидацијата е сличен за двете категории на компјутеризирани системи, со тоа што оној кој е наменет за компјутеризираниот систем од категорија 5 е поопсежен поради поголемиот број активности што се преземени за време на постапката за валидација.

Од оваа точка натаму, додека двата компјутеризирани системи се во фаза на нивно користење во продукциска околина, постапката на документирање на активностите е идентична за двата системи од категорија 4 и 5.

Документацијата која има произлезено од постапката на валидација за компјутеризираниот систем од категорија 4 ги вклучува следните документи:

- кориснички барања (user requirements specification – URS);
- спецификација на функционалностите на системот (functional specification–FS);
- проценка на ризик (risk assessment);
- спецификација на дизајн (design specification – DS):
  - спецификација на дизајн на хардвер (HDS);
  - спецификација на дизајн на софтвер (SDS);
- конфигурациска спецификација (configuration specification – CS) – категорија 4;
- инсталациска квалификација (installation qualification – IQ);
- операциска квалификација (operation qualification – OQ);
- квалификација на перформансите на системот (performance qualification–PQ);
- матрица на следливост (traceability matrix – TM);
- извештај од валидацијата (validation report – VR).

Документацијата која има произлезено од постапката на валидација за компјутеризираниот систем од категорија 5 ги вклучува следните документи:

- кориснички барања (user requirements specification – URS);
- спецификација на функционалностите на системот (functional specification–FS);
- проценка на ризик (risk assessment);
- спецификација на дизајн (design specification – DS):
  - спецификација на дизајн на хардвер (HDS);
  - спецификација на дизајн на софтвер (SDS);
- инсталациска квалификација (installation qualification – IQ);
- операциска квалификација (operation qualification – OQ);
- квалификација на перформансите на системот (performance qualification–PQ);
- матрица на следливост (traceability matrix – TM);
- извештај од валидацијата (validation report – VR).

За компјутеризираните системи од категорија 4 и од категорија 5, меѓу документите кои треба да се управуваат во текот на работењето на компјутеризираниот систем мора да бидат вклучени:

- список на промени на компјутеризираниот систем, како и документација за одобрување, спроведување и за тестирање на промената на системот;
- список на инцидентите што се случиле во текот на користењето на компјутеризираниот систем, како и начинот на нивно решавање;
- документација за извршен периодичен преглед на компјутеризираниот систем, вклучувајќи го и заклучокот за одржување на валидираниот статус на системот.

Според добиените резултати, бројот на корисници на компјутеризираниот систем од категорија 4 е двојно поголем од бројот на корисници на компјутеризираниот систем од категорија 5. Оваа анализа е направена поради влијанието на бројот на истовремени (истовремено вклучени) корисници во системот на стабилноста и на неговите перформанси. Кај двата система, со помош на квалификацијата на перформансите на системите, е докажана стабилноста на системите. Тоа е постигнато со правилно планирање на хардверските ресурси и со правилен избор на пристап кон базите на податоци во текот на фазата на спецификација.

Инсталацијата на нови верзии на системите, како и различните закрпи (patches) што се воведуваат за подобрување на безбедноста, функционалноста и на перформансите се многу почести за компјутеризираниот систем од категорија 4, отколку за оној од категорија 5. Тоа се должи на редовните анализи на производителот на системот од различните пријави на инциденти и од евентуалните проблеми со системот кај повеќето корисници. Поради тоа се прават нови верзии, кои ќе ги исправат утврдените неправилности во системот. Кај компјутеризираниот систем од категорија 5 двете надградби се направени по порачка од клиентот.

Бројот на промените е сличен кај компјутеризираните системи од категорија 4 и од категорија 5. Сепак, голем дел од промените кај компјутеризираниот систем од категорија 5 се класифицирани како промени кои влијаат врз функционалноста на компјутеризираниот систем, додека, пак, кај

компјутеризираниот систем од категорија 4 повеќето промени се класифицираат како промени кои не влијаат врз функционалноста на компјутеризираниот систем.

Бројот на пријавени инциденти за компјутеризираниот систем од категорија 4 е многу повисок, отколку кај системот од категорија 5. Сепак, сите пријавени инциденти се забележани како решени. При анализата за природата на инцидентите што се појавиле, голем број од инцидентите што се пријавени се поради оневозможност за пристап кон системите, кои се должеле на проблем во пристапот кон мрежната опрема или кон интернетот. Најголем дел од инцидентите кои биле пријавени за компјутеризираниите системи од категорија 4 и од категорија 5 биле решени или на ниво на клучен корисник или на ниво на локалната ИТ-поддршка.

Предности при имплементација и при валидација на компјутеризиран систем од категорија 4 се следниве:

- помало време и помали трошоци за имплементација и за валидација на системот;
- веќе докажана функционалност и безбедност на системот;
- полесно одржување и натамошна поддршка на системот;
- докажана усогласеност со регулаторните барања и со индустриските стандарди.

Недостатоци при имплементација и при валидација на компјутеризиран систем од категорија 4 се следниве:

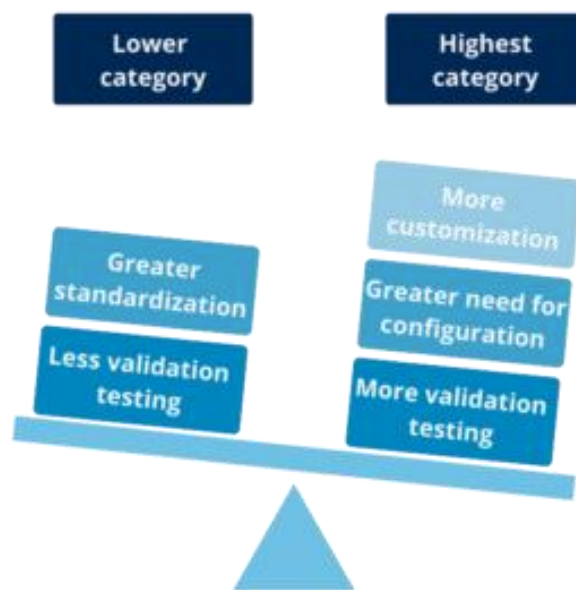
- ограничени можности за приспособување на посакуваните функционалности;
- зависност од производителот на системот;
- потенцијални проблеми при компатибилноста со други системи поради немањето можност за приспособување на компатибилноста;
- потреба од редовни ажурирања со нови верзии или закрпи.

Предности при имплементација и при валидација на компјутеризиран систем од категорија 5 се следниве:

- висок степен на опции за приспособување на системот;
- приспособена функционалност и приспособени перформанси на системот според потребите на корисникот;
- независност од производителот на системот, особено ако самиот корисник (т. е. специјализиран тим на програмски инженери кои се вработени во компанијата која ќе го користи системот) направи развој и креирање на сопствен компјутеризиран систем;
- потенцијална предност во однос на конкуренцијата.

Недостатоци при имплементација и при валидација на компјутеризиран систем од категорија 5 се следниве:

- повеќе време и поголеми трошоци за имплементација и за валидација на системот;
- поголем напор и ангажирање поголем тим при валидација на системот;
- потреба од квалификувани лица (програмски инженери), како и од тестери, кои ќе извршат верификација на функционалностите на системот;
- можност од потенцијални проблеми со безбедноста на системот.



Слика 16. Предности и недостатоци на компјутеризирани системи од категорија 4 наспроти категорија 5

Figure 16. Advantages and disadvantages of the computerized systems from category 4 vs. category 5

(Source: QBD Group)

Компјутеризирани системи од категорија 4 и од категорија 5 обезбедуваат поголема флексибилност и функционалност, како и поголем интегритет од системите од категорија 3, кои се класифицираат како системи кои не можат да се конфигурираат.

Овие две категории (4 и 5) на компјутеризирани системи се најчесто имплементирани во фармацевтската индустрија и се во служба на подобрување на квалитетот, ефикасноста и на усогласеноста на процесите на производство, контрола на квалитет и развој на нови производи, како и регулаторните постапки, преку автоматизација на собирањето податоци, нивна анализа во рамките на системите, до нивно испитување во форма на записи и извештаи. Целиот процес може да се следи по електронски пат.

Компјутеризираните системи од категорија 4 и од категорија 5 помагаат при намалување на ризикот од човечка грешка, загуба на податоците или од злоупотреба на податоците при нивна манипулација. Сето тоа е контролирано со имплементација на безбедносни контроли, преку употреба на единствени кориснички имиња, лозинки и други методи на пристап, како и преку забележување на сите промени на податоците во редоследниот запис за промената на податоците (audit trail) и преку воведување механизми за ефектно креирање резервни копии од податоците. На тој начин се одржува интегритетот на податоците кај компјутеризираните системи.

## 7. ЗАКЛУЧОК

Категоризацијата според GAMP 5 ги класифицира системите според нивното ниво на сложеност, за да се одреди стратегијата за валидација која може да ги исполни барањата, но уште поважно за да се фокусира на прашањата што претставуваат значителен ризик за функционалноста на системите.

При имплементацијата и при валидацијата на компјутеризираните системи од категорија 4 и од категорија 5 потребно е да се примени пристапот заснован на управувањето со ризици, при што предвид би се зеле намената, функционалностите, дизајнот, како и влијанието на компјутеризираните системи врз производите, а со тоа и врз безбедноста на пациентите, квалитетот на производите и врз интегритетот на податоците.

Процесот на валидација треба да го следи целосниот животен циклус на компјутеризираните системи – од фазата на планирање за воведување нов систем, па сè до неговото отстранување од функција. Валидирањето на компјутеризираните системи вклучува повеќе засегнати страни во текот на целиот животен циклус, како на пример сопствениците на системите, крајните корисници и различните експерти од областа на тематиката која ја обработуваат системите. Сите овие засегнати страни имаат јасни улоги и одговорности во текот на валидацијата на системите, но и во натамошните фази од животниот циклус на компјутеризираните системи. Секако, целосниот животен циклус на компјутеризираните системи треба да биде поддржан со соодветна документација, која ќе потврди дека сите активности се правилно извршени со цел добивање компјутеризирани системи кои ќе останат во валидиран статус до крајот на своето функционирање во рамките на фармацевтската индустрија.

Во текот на ова истражување е направена споредба на компјутеризираните системи од категорија 4 и од категорија 5, кои се имплементираат повеќе од 10 години во фармацевтската индустрија, и е одредена соодветна стратегија за валидација на секоја од овие категории. Споредбата се базира на извршената постапка на валидација при имплементирање на системите во фармацевтската индустрија, како и на валидациската документација која произлегува од таа постапка. Документацијата која се води за системите додека тие се наоѓаат во



продукциска околина покажува неколку параметри кои влијаат врз стабилноста, ефективноста и врз безбедноста на компјутеризираните системи.

Предностите за имплементација и за валидација на компјутеризиран систем од категорија 4 во фармацевтската индустрија вклучуваат: побрзо време и помали трошоци за имплементација, поголема усогласеност со регулаторните барања и со индустриските стандарди, како и редовна натамошна поддршка на системот.

Предностите од имплементацијата и од валидацијата на компјутеризираниот систем од категорија 5 во фармацевтската индустрија вклучуваат: висок степен на приспособливост на системот со можност за негови приспособени функционалности и перформанси според потребите на корисникот, како и независност на корисникот од производителот на системот, но само кога се користи сопствен тим за негов развој.

Недостатоците од имплементацијата и од валидацијата на компјутеризираниот систем од категорија 4 вклучуваат: ограничени можности за приспособување на посакуваните функционалности, како и редовна потреба од инсталација на нови верзии, кои можат да бидат предмет на дополнителни трошоци за корисникот на компјутеризираниот систем.

Недостатоците од имплементацијата и од валидацијата на компјутеризираниот систем од категорија 5 вклучуваат: поголема потреба од квалификувани лица, што носи и дополнителни трошоци за корисникот, како и потенцијален ризик врз безбедноста на компјутеризираниот систем.

Системите од категорија 4 и од категорија 5 имаат поголема флексибилност, функционалност и поголем интегритет од компјутеризираните системи од категорија 3, кои се класифицираат како системи кои не можат да се конфигурираат.

Компјутеризираните системи од категориите 4 и 5 претставуваат најчесто имплементираниите во фармацевтската индустрија и се во служба на подобрување на квалитетот, ефикасноста и на усогласеноста на процесите на производство, контрола на квалитет и развој на нови производи, како и на регулаторните постапки, преку автоматизација на собирањето податоци и преку

нивна анализа во рамките на системите, до нивно испишување во форма на записи и на извештаи.

Системите од категорија 4 најчесто доаѓаат со валидациски пакет на документи, кои со мало приспособување и тестирање на критичните функции на системот можат да ги задоволат побарувањата за валидација на системот.

Системите од категорија 5 побаруваат поголеми трошоци, повеќе време и поголем труд за имплементација и за валидација во поглед на времетраењето на проектот, цената на проектот, потребниот тим за имплементација и за валидација, на потребата од тестирање на поголемиот дел од функциите на системот итн.

Во поглед на корисноста на системите, оние од категорија 5 се креирани или приспособени целосно да ги задоволат сите потреби на организациите во кои се имплементираат.

Сепак, во пракса повеќе се користат системите од категорија 4 поради времетраењето и цената на проектот за имплементација и за валидација, како и поради претходното искуство на повеќето компании со одреден систем.

## 8. КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. World Health Organization. 2007. Quality assurance of pharmaceuticals. Volume 2, 2nd updated edition. p 16
2. Potdar, M.M.A., 2007. Pharmaceutical quality assurance. Pragati Books Pvt. Ltd. p 5.9
3. European Commission Health and Consumers Directorate-General, 2011. EudraLex: The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4: Good Manufacturing Practice, Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex 11, Computerized Systems. Brussels, Belgium.
4. McGuire, J.L., Hasskarl, H., Bode, G., Klingmann, I. and Zahn, M., 2007. Pharmaceuticals, General Survey. In Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, (Ed.). [https://doi.org/10.1002/14356007.a19\\_273.pub2](https://doi.org/10.1002/14356007.a19_273.pub2)
5. International Society for Pharmaceutical Engineering, 2008. Good Automated Manufacturing Practice (GAMP) version 5. Tampa, Florida.
6. Rusjan, B., 2020. Computer system validation: Example of quality management system design and process implementation. Management: Journal of Contemporary Management Issues, 25(2), pp.1-23.
7. Soufyani, Y. 2023. What is the GAMP 5 V-model in computerized system validation?, QbD Group. Available at: <https://qbdgroup.com/en/blog/what-is-the-gamp-5-v-model-in-computerized-system-validation/> (Accessed: 16 May 2023).
8. European Commission Health and Consumers Directorate-General, 2015. EudraLex: The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4: Good Manufacturing Practice, Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex 15, Qualification and validation. Brussels, Belgium.
9. U.S. Food and Drug Administration – FDA, 2023. Code of Federal Regulations Title 21, Volume 4 – Part 211 Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals. Washington DC, United States of America.
10. U.S. Food and Drug Administration – FDA, 2003. Code of Federal Regulations Title 21, Part 11 Electronic Records; Electronic Signatures - Scope and Application. Washington DC, United States of America.

11. International Standards Organization, 2019. ISO Standard 14971 – Medical Devices – Application of Risk Management to Medical Devices. Geneva, Switzerland.
12. International Conference on Harmonization (ICH), 2005. ICH Q9 (Step 2) Quality Risk Management. Geneva, Switzerland.
13. McDowall, R.D., 2005. Effective and Practical Risk Management Options for Computerised System Validation. *Qual Assur J* 2005; 9, 196–227. DOI: 10.1002/qaj.339.
14. International Society for Pharmaceutical Engineering, 2008. Appendix M3: Science Based Quality Risk Management, Good Automated Manufacturing Practice (GAMP) version 5. Tampa, Florida.
15. White paper: Computer System Validation. PharmOut, Burwood East, Victoria, Australia, 2016.
16. McDowall, R.D., 2005. Validation of Chromatography Data Systems: Meeting Business and Regulatory Requirements (No. 11). Royal Society of Chemistry.
17. Wingate, G. ed., 2016. Pharmaceutical computer systems validation: quality assurance, risk management and regulatory compliance. pp 65-66.
18. Fitrio, Y., 2019. Case Study Risk Based Approach for Life Cycle Computerized System in Pharmaceutical Industry. *Journal of Applied Information, Communication and Technology*, 6(2), pp.61-73.
19. Singh, A., Singour, P. and Singh, P., 2018. Computer system validation in the perspective of the pharmaceutical industry. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 8(6-s), pp.359-365.
20. Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme (PIC/S), 2007. PIC/S Guidance: Good Practices for Computerised systems in Regulated “GXP” Environments. Geneva, Switzerland.
21. Ahmad, S., Kumar, A. and Hafeez, A., 2022. Importance of data integrity & its regulation in pharmaceutical industry. Authorea Preprints.
22. White paper: A Complete Guide to Computer System Validation (CSV). QBD Group. 2023. Wilrijk, Belgium.
23. Hussain, K., Mughal, S.Y. and Leleu-Merviel, S., 2006. Computerized Systems Validation in the Pharmaceutical Industry. In *Handbook of Research on Informatics in Healthcare and Biomedicine* (pp. 23-34). IGI Global.

24. Gandraju, A., Vishnu Vardh, R., Vardhan, P.V.H., Mohsen, M.M.A., Halagali, P., Girish, M.S. and Kumar, H., 2023. Access Control and Password Security Management in Pharmaceutical Industry. *Journal of Survey in Fisheries Sciences*, 10(4S), pp.861-870.
25. Hoffmann, A., Kähny-Simonius, J., Plattner, M., Schmidli-Vckovski, V. and Kronseder, C., 1998. Computer system validation: An overview of official requirements and standards. *Pharmaceutica Acta Helvetiae*, 72(6), pp.317-325.
26. Agalloco, J.P. and Carleton, F.J. eds., 2007. *Validation of pharmaceutical processes*. CRC Press, pp.607-618.
27. Lopez, O., 2013. Computer Systems Validation. In *Encyclopedia of Pharmaceutical Science and Technology, Six Volume Set (Print)* (pp. 615-619). CRC Press.
28. Sharma, S., Khurana, G. and Gupta, R., 2013. A review on pharmaceutical validation and its implications. *Indian J. Pharm. Biol. Res*, 1(3), pp.100-104.
29. Colón Nazario, A., 2018. Computer System Validation CSV in Data Integrity Implementation Strategies for Pharmaceutical Industry. *Manufacturing Engineering*.
30. Miranda Narvárez, H., 2016. CSV Program Implementation using a Risk Based Approach to align ICH with GAMP5. *Manufacturing Engineering*.

## 9. Прилози

### 9.1 Прилог 1 – образец за кориснички барања

<Име на компјутеризираниот систем>	Шифра на документот: <URSXXX>
Кориснички барања	
Верзија: <1.0>	

#### Одобрување на документот

	Име и презиме	Функција	Потпис	Датум
Автор				
Проверувач				
Одобрувач				

#### Историјат на промените

Датум	Автор/и	Верзија	Опис на промените

### СОДРЖИНА НА ДОКУМЕНТОТ

1. Вовед
  - 1.1. Референтни документи
  - 1.2. Дефиниции и кратенки
  - 1.3. Регулаторни барања
2. Подрачје на примена
3. Барања за компјутеризираниот систем

\*\*\*

### 3. Барања за компјутеризираниот систем

3.1 <Барањата се категоризираат според различните функционалности и барања што треба да ги задоволува компјутеризираниот систем>

<b>Шифра</b>	<b>Корисничко барање</b>	<b>Класификација на критичноста (опционално поле)</b>
<URS-XXX>		
<URS-XXX>		
<URS-XXX>		

## 9.2 Прилог 2 – образец за планот за валидација

<Име на компјутеризираниот систем>	Шифра на документот: <VPXXX>
План за валидација	
Верзија: <1.0>	

### Одобрување на документот

	Име и презиме	Функција	Потпис	Датум
Автор				
Проверувач				
Одобрувач				

### Историјат на промените

Датум	Автор/и	Верзија	Опис на промените

## СОДРЖИНА НА ДОКУМЕНТОТ

1. Вовед
  - 1.1. Цели за валидација на системот и опфат на проектот
  - 1.2. Референтни документи
  - 1.3. Дефиниции и кратенки
2. Цел
3. Подрачје на валидација
4. Опис на компјутеризираниот систем
5. Стратегија за валидација
  - 5.1. Регулаторни барања
  - 5.2. Референтни документи
  - 5.3. Категоризација на компјутеризираниот систем
6. Животниот циклус на валидација на компјутеризираниот систем



- 6.1. Документи што произлегуваат од процесот на валидација**
  - 6.1.1. План за валидација**
  - 6.1.2. Кориснички барања**
  - 6.1.3. Спецификација на функционалностите на системот**
  - 6.1.4. Спецификации за дизајн**
  - 6.1.5. Конфигурациска спецификација**
  - 6.1.6. Проценка на ризик**
  - 6.1.7. Инсталациска квалификација (протокол и образец)**
  - 6.1.8. Операциска квалификација (протокол и тестови)**
  - 6.1.9. Квалификација на перформансите (протокол и образец)**
  - 6.1.10. Извештај од валидацијата**

**9.3 Прилог 3 – образец за спецификација на функционалностите на системот**

<b>&lt;Име на компјутеризираниот систем&gt;</b>	<b>Шифра на документот: &lt;FSXXX&gt;</b>
<b>Спецификација на функционалностите на системот</b>	
<b>Верзија: &lt;1.0&gt;</b>	

**Одобрување на документот**

	<b>Име и презиме</b>	<b>Функција</b>	<b>Потпис</b>	<b>Датум</b>
<b>Автор</b>				
<b>Проверувач</b>				
<b>Одобрувач</b>				

**Историјат на промените:**

<b>Датум</b>	<b>Автор/и</b>	<b>Верзија</b>	<b>Опис на промените</b>

**СОДРЖИНА НА ДОКУМЕНТОТ**

- 1. Вовед**
  - 1.1. Цели за валидација на системот и опфат на проектот**
  - 1.2. Референтни документи**
  - 1.3. Дефиниции и кратенки**
- 2. Спецификација на функционалностите на системот**

\*\*\*

## 2. Спецификација на функционалностите на системот

2.1 <Секоја спецификација на функционалностите на системот се категоризира според различните групи на функционалности што ги поседува компјутеризираниот систем>

<b>Шифра</b>	<b>Опис на функционалноста на системот</b>	<b>Поврзување со корисничкото барање</b>
<FS-XXX>		<URS-XXX>
<FS-XXX>		<URS-XXX>
<FS-XXX>		<URS-XXX>

**9.4 Прилог 4 – образец – тест-скрипта при изведување оперативна квалификација**

<b>Шифра на тестот</b>	<OQ-XXX>	<b>Наслов</b>			
<b>Цел</b>					
<b>Критериум за прифаќање</b>					
<b>По кој пат се извршува тестот</b>		<b>Почеток (датум и време)</b>		<b>Крај (датум и време)</b>	
<b>Предуслови</b>					

<b>Чекор на тестот</b>	<b>Опис</b>	<b>Доказ за извршениот чекор</b>	<b>Очекуван резултат</b>	<b>Добиен резултат/Девијација од тестирањето</b>	<b>Тестот е поминат/ паднат</b>
001					
002					

<b>Резултат од тестирањето</b>				
<b>Коментар</b>				
<b>Тестер</b>	<b>Име и презиме</b>	<b>Потпис</b>	<b>Датум</b>	
<b>Проверувач</b>	<b>Име и презиме</b>	<b>Потпис</b>	<b>Датум</b>	

## 9.5 Прилог 5 – образец за матрицата на следливост

<Име на компјутеризираниот систем>	Шифра на документот: <ТМХХХ>
Матрица на следливост	
Верзија: <1.0>	

### Одобрување на документот

	Име и презиме	Функција	Потпис	Датум
Автор				
Проверувач				
Одобрувач				

### Историјат на промените

Датум	Автор/и	Верзија	Опис на промените

## СОДРЖИНА НА ДОКУМЕНТОТ

### 1. Вовед

- 1.1. Цели за валидација на системот и опфат на проектот
- 1.2. Референтни документи
- 1.3. Дефиниции и кратенки

### 2. Матрица на следливост

\*\*\*

### 2. Матрица на следливост

Корисничко барање	Функционалност на системот	SDS	HDS	IQ	OQ	PQ	Коментар
<URS-XXX>	<FS-XXX>				<OQ-XXX-step 001>		
<URS-XXX>	<FS-XXX>				<OQ-XXX-step 001>		
<URS-XXX>	<FS-XXX>				<OQ-XXX-steps 001, 002>		

## 9.6 Прилог 6 – образец за извештајот од валидацијата

<Име на компјутеризираниот систем>	Шифра на документот: <VRXXX>
Извештај од валидацијата	
Верзија: <1.0>	

### Одобрување на документот

	Име и презиме	Функција	Потпис	Датум
Автор				
Проверувач				
Одобрувач				

### Историјат на промените

Датум	Автор/и	Верзија	Опис на промените

## СОДРЖИНА НА ДОКУМЕНТОТ

1. Вовед
  - 1.1. Цели за валидација на системот и опфат на проектот
  - 1.2. Дефиниции и кратенки
2. Преглед на компјутеризираниот систем
3. Резиме од спроведените активности
  - 3.1. Фаза на планирање
  - 3.2. Фаза на спецификација
  - 3.3. Фаза на конфигурација/развој
  - 3.4. Фаза на верификација
4. Резиме на креираните документи од процесот на валидација
5. Потврда за статусот на валидираниот компјутеризиран систем