

Compatibilità di diversi sistemi di qualità

Enrico INVERNIZZI

*LCG Bioscience - RBM, Istituto di Ricerche Biomediche, "Antoine Marxer" SpA,
Colleretto Giacosa, Torino*

Riassunto. - La gestione del sistema di qualità per la buona pratica di laboratorio (BPL) presuppone la sua connessione ad un sistema qualità di base, dal quale attingere procedure di gestione comuni a tutti i sistemi di qualità, come, ad esempio, la famiglia delle norme ISO 9000. Un sistema di qualità così configurato può essere, inoltre, integrato con altri sistemi di qualità dedicati o con parti di loro, dai quali ottenere principi e procedure di gestione per specifici argomenti. Lo scopo di quest'organizzazione è di realizzare un sistema qualità affidabile, riconosciuto, compatibile con i principi di BPL e con gli altri sistemi di gestione per la qualità, che offra agli utenti un insieme semplificato di strumenti di gestione e di risposte facilmente accessibili. L'organizzazione di detto sistema qualità trova riscontro documentale nel programma d'assicurazione della qualità nel quale il Centro di saggio recepisce i principi di BPL e li configura nella propria organizzazione per la qualità.

Parole chiave: sistemi di qualità, buona pratica di laboratorio, norme ISO 9000, Centri di saggio.

Summary (*Compatibility of various quality systems*). - Management of the good laboratory practice (GLP) quality system presupposes its linking to a basic recognized and approved quality system, from which it can draw on management procedures common to all quality systems, such as the ISO 9000 set of norms. A quality system organized in this way can also be integrated with other dedicated quality systems, or parts of them, to obtain principles or management procedures for specific topics. The aim of this organization is to set up a reliable, recognized quality system compatible with the principles of GLP and other quality management systems, which provides users with a simplified set of easily accessible management tools and answers. The organization of this quality system is set out in the quality assurance programme, which is actually the document in which the test facility incorporates the GLP principles into its own quality organization.

Key words: quality systems, good laboratory practice, ISO norms 9000, test facilities.

Introduzione

I principi di buona pratica di laboratorio (BPL) sono un sistema di qualità dedicato, applicato alle attività di sperimentazione non clinica destinate ad appurare la sicurezza delle sostanze chimiche. La gestione del sistema di qualità BPL presuppone la sua connessione ad un sistema di qualità di base, riconosciuto ed approvato, dal quale attingere procedure di gestione comuni a tutti i sistemi di qualità, come la famiglia delle norme ISO 9000, normalmente applicate a qualsiasi realtà produttiva. Un sistema di qualità così configurato può essere integrato con altri sistemi di qualità dedicati o con parti di essi, da cui ottenere criteri e procedure di gestione per specifici argomenti. L'organizzazione di detto sistema di qualità trova riscontro documentale nel programma di assicurazione della qualità del Centro di saggio (CdS).

Organizzazione per la qualità del Centro di saggio

I principi di BPL, prendendo a prestito la terminologia informatica, si possono considerare alla stregua di un database relazionale supportato da un sistema operativo costituito dalle famiglie di norme ISO 9000. In altri termini, i principi di BPL sono un sistema di gestione per la qualità dedicato "...alle sperimentazioni non cliniche destinate ad appurare la sicurezza delle sostanze..." (cfr. BPL OCSE) che, attraverso un programma e un gruppo di procedure, offre all'utenza una serie di strumenti gestionali tali da svolgere con ragionevole sicurezza ed affidabilità le varie attività sperimentali. Le norme di buona fabbricazione (NBF) e i principi di buona pratica clinica (BPC), pur con obiettivi diversi, possono essere considerati altrettanti sistemi di gestione per la qualità, supportati da un sistema operativo comune, costituito dalla famiglia delle norme ISO 9000.

Le ISO 9000 sono, quindi, la base organizzativa sulla quale i principi di BPL si appoggiano per ottenere istruzioni sui sistemi di gestione. In termini più concreti, le ISO 9000 integrano il sistema di qualità BPL con i vari principi di gestione per la qualità che possono essere utilizzati. Tali principi sono stati così identificati:

- a) orientamento al cliente;
- b) leadership;
- c) coinvolgimento del personale;
- d) approccio per processi;
- e) approccio sistematico della gestione;
- f) miglioramento continuo;
- g) decisioni basate su dati di fatto;
- h) rapporti di reciproco beneficio con i fornitori.

Il sistema di qualità BPL può utilizzare, attraverso il programma di assicurazione della qualità (PAQ) del CdS e le relative procedure operative standard (POS), altri sistemi di gestione per la qualità, evitando così di creare nuovi sottosistemi, con i limiti e i rischi connessi ad un'organizzazione locale, ma sfruttando appieno sistemi già riconosciuti, collaudati e standardizzati.

Rimanendo nell'ambito informatico, il database relazionale BPL, per venire incontro alle necessità dell'utenza, deve essere organizzato in opportuni ambienti di lavoro, i quali possono essere creati utilizzando gli applicativi e i *tool* del database stesso, vale a dire le varie sezioni e capitoli della BPL, o utilizzando altri sistemi di qualità/programmi esterni che interagiscono direttamente con il sistema operativo (ISO 9000) o con altri applicativi che colloquiano con il database BPL. A sua volta, il database, quando uno di questi applicativi fa una richiesta, ne effettua un'analisi e poi la esegue.

In questo contesto, l'analisi effettuata dal database BPL, come normalmente avviene nell'ambito informatico, serve proprio a verificare a priori che qualsiasi altro sistema di qualità esterno che si sta per utilizzare sia congruente e compatibile con i requisiti dei principi di BPL. Occorre, infatti, tenere sempre presente che il CdS deve perseguire e mantenere la conformità con i principi di BPL.

In pratica, la BPL si rende concreta con la preparazione del PAQ. Attraverso il PAQ il CdS recepisce i principi di BPL e configura il *sistema di gestione per la qualità* alla propria realtà organizzativa, cioè i diversi ambienti di lavoro che caratterizzano il CdS stesso. In questa fase le funzioni aziendali del CdS definiscono "...i sistemi e i processi che possono essere chiaramente compresi, gestiti e migliorati in termini di efficacia e di efficienza" [1], analizzano le necessità sperimentali e regolatorie e stabiliscono le linee guida, le procedure e i requisiti che l'organizzazione deve avere. Nella realizzazione del PAQ sono, quindi, sviluppati principi e parti della BPL stessa (gli applicativi e i *tool* del database), che vengono trasformati in istruzioni concrete. Tali istruzioni trovano forza nelle politiche per la qualità stabilite dalla Direzione che si concretizzano, in una fase successiva, nei piani per la qualità, nelle POS e nei protocolli di studio [2].

L'organizzazione di uno studio prevede la definizione di un processo di produzione di dati regolato dal protocollo dello studio stesso che si inserisce su una base organizzativa e gestionale regolata dalle POS che, a loro volta, regolano singoli processi di produzione standardizzati. Tali processi costituiscono un sistema che ha necessità di collegarsi con altri processi e sistemi, regolati da altri sistemi per la qualità, i quali costituiscono importanti risorse per la conduzione dello studio.

È semplice, per il CdS, individuare i propri processi organizzativi di base e poi, come nel gioco del domino, stabilire le connessioni e ricondurle ai principi di gestione per la qualità della famiglia delle norme ISO 9000. Valgono, come esempio, le procedure di taratura degli strumenti, richieste dai principi di BPL che, tra l'altro, precisano che tale attività "...deve essere regolata in base a norme nazionali o internazionali di misura...". Ciò significa, quindi, che occorre fare riferimento a procedure e norme di enti specializzati e che gli strumenti utilizzati per la taratura debbono essere certificati da un Centro SIT (Sistema italiano di taratura). Proseguendo in questo ragionamento, la taratura si colloca come una fase del processo di convalida degli strumenti che è regolato da altre normative sviluppate nel contesto delle NBF, cioè di un altro sistema di qualità. Il CdS, a questo punto, deve stabilire un programma di convalide e di tarature partendo da un'analisi della propria strumentazione al fine di evidenziare quella più critica nell'ambito del proprio processo di produzione dei dati. Per la gestione degli strumenti il CdS si rifà ai suddetti principi di gestione per la qualità delle norme ISO per quanto attiene la definizione dei processi stessi, l'analisi dei dati ed il rapporto con i fornitori.

Il PAQ si attualizza, quindi, grazie alle connessioni stabilite con la famiglia delle norme ISO 9000, dalle quali esso ottiene istruzioni per argomenti comuni ai vari sistemi per la qualità. Più precisamente, il PAQ può svilupparsi in accordo con il punto 5.4.2 della norma ISO 9004 (Pianificazione della qualità) che "...dovrebbe concentrarsi sulla definizione dei processi necessari per conseguire in modo efficace ed efficiente gli obiettivi per la qualità dell'organizzazione e per soddisfare i requisiti...". Da questo punto di vista, il PAQ del CdS può integrare, per esempio, il processo di tenuta sotto controllo dei fornitori [3] che si interfaccia, a sua volta, con la monografia OECD n. 5 (*Compliance of laboratory suppliers of GLP principles*, 1992), oppure, non meno importante, gli aspetti della quantizzazione, analisi e miglioramento. Quest'ultimo consente di ottenere, tra l'altro, la misura e la valutazione dei prodotti, la capacità dei processi e la soddisfazione del cliente e delle parti interessate [4] (per esempio, l'ente regolatorio e il committente) o, ancora, di sviluppare in modo organico la gestione della documentazione e la preparazione del manuale della qualità, come precisato nel punto 4.2 della ISO 9004.

La qualificazione dei fornitori, in particolare, è per il CdS un importante nodo per la soddisfazione di richieste diverse connesse al processo di produzione dei dati. In questo nodo, confluiscono, per esempio, i requisiti del DL.vo n. 626 per la protezione e la sicurezza dei lavoratori e i requisiti per la qualifica di strumenti e di sistemi informatici i quali, pur provenendo da enti ed esigenze diverse, costituiscono la stessa base di convalida, integrandosi coerentemente sia a livello documentale che effettivo. Il fornitore, per esempio, di sistemi di saggio, di strumenti, di materiale per laboratorio o di prodotti informatici di fatto deve collegare i suoi processi di produzione con quelli del CdS che, a sua volta, deve stabilire le connessioni adatte ai fini dell'integrazione nel proprio sistema di qualità e quindi nel rispetto dei principi di BPL.

La recente bozza dell'*OECD Consensus document on the organisation and management of multi-site studies* (OECD Consensus Workshop, Horley, UK, 18-20 June 2001) può essere interpretata come uno strumento di integrazione tra il CdS "cliente" e gli altri CdS "fornitori" nei quali sono svolte parti di studi o studi differenti che appartengono ad uno stesso progetto di ricerca. L'individuazione di canali di comunicazione tra il Direttore dello studio e l'unità per l'assicurazione di qualità (UAQ) del CdS "cliente" da un lato e i diversi ricercatori principali e la UAQ "fornitori" dall'altro si colloca perfettamente nell'ottica dei principi di gestione della qualità delle norme ISO. Questa innovazione fa sì che il CdS, al di là della semplice soddisfazione dei requisiti della BPL, deve adottare, con sforzo non indifferente, un sistema di gestione per la qualità integrato che comprenda la propria organizzazione, le connessioni con le organizzazioni degli altri laboratori, le connessioni con i fornitori e così via, sino ad arrivare ad un unico grande sistema di qualità che comprenda anche l'ente regolatorio con funzione di controllore, cioè di "terza parte indipendente".

Il CdS, inoltre, ha la necessità di stabilire degli indicatori delle prestazioni per misurare la qualità dei propri prodotti e processi rispetto ai costi sostenuti e rispetto al grado di soddisfazione dei propri clienti, interni ed esterni. Tali strumenti di misura sono costituiti, per esempio, da aspetti quali *benchmarking*, *customer satisfaction* e *balanced score card*. Tali strumenti di miglioramento continuo del CdS servono per fornire alla Direzione informazioni utili per aggiornare il sistema decisionale ed il relativo piano della qualità. In questo contesto la Direzione del CdS, sulla base dei risultati ottenuti e delle decisioni prese e tradotte nei piani per la qualità, svolge il ruolo, fondamentale, di committente.

La preparazione del manuale della qualità previsto dalle norme ISO può essere a sua volta correlata alle richieste della BPL (Parte B, Procedure di ispezione/ Ispezione preliminare). La descrizione del CdS, gli schemi organizzativi, le relazioni sugli studi condotti ed

il tipo, le dimensioni e la struttura del CdS sono le informazioni principali. Queste confluiscono anche nella scheda riassuntiva delle caratteristiche del CdS ai fini della certificazione di conformità secondo quanto stabilito dal DL.vo n. 120 del 27/01/1992, approntata dal Ministero della Salute (MS) che il CdS deve compilare ed inviare all'MS stesso. In ambiente NBF, il modello BPL potrebbe essere correlato al *site master file*. Questo è un documento che ha lo scopo di fornire informazioni concernenti norme generali e specifiche, relative all'applicazione delle NBF da parte di uno stabilimento, normalmente preparato in accordo al modello *pharmaceutical inspection convention* (PIC). Anche in questo caso, la gestione della documentazione del CdS può essere svolta mantenendo come riferimento di base le indicazioni ISO e poi configurando il manuale della qualità in accordo ai requisiti di BPL, alle caratteristiche del CdS e agli orientamenti della Direzione.

Nel contesto dell'organizzazione del PAQ sono esaminati ed eventualmente utilizzati principi e parti di altri sistemi qualità che per la loro tipologia si ritiene siano idonei ad integrare o approfondire alcune necessità emerse nel corso dell'analisi effettuata a monte della preparazione del PAQ stesso. L'utilizzo di principi o parti di tali sistemi di qualità non è limitato e dipende, essenzialmente, dai requisiti espressi dal CdS. Gli esempi riportati non vanno interpretati come una linea guida da seguire obbligatoriamente; piuttosto, essi servono come stimolo per approfondire ed ampliare la correlazione con altri sistemi di qualità ai fini dell'organizzazione del PAQ per la BPL.

Un possibile strumento di gestione del CdS è la *failure mode effect and criticality analysis* (FMECA) [5]. Questa tecnica è nata per lo studio affidabilistico dei sistemi, ma può essere adattata allo studio dei problemi di BPL per quanto attiene ai sistemi informatizzati, previa appropriata sostituzione di alcuni termini. Essa può anche essere utilizzata per evidenziare la criticità di apparecchiature e strumenti rispetto al processo di produzione dei dati e ai fini della loro convalida. Tra l'altro, questa stessa tecnica opportunamente adattata è stata utilizzata per la valutazione delle criticità del progetto *Year 2000 Bug* (Y2K). Questa analisi consente alla Direzione del CdS di disporre di un appropriato documento di valutazione del rischio di detti sistemi rispetto al processo di produzione dei dati e, quindi, di stabilire le priorità e i relativi programmi di intervento. Un'analisi simile è normalmente condotta, per esempio, nell'ambito della valutazione del rischio per la sicurezza dei lavoratori.

La qualifica degli strumenti critici, come evidenziato con la suddetta analisi del rischio, è eseguita in accordo alle linee guida per la validazione delle apparecchiature tramite la sequenza *design qualification* (DQ), *installation qualification* (IQ), *operational qualification*

(OQ) e *performance qualification* (PQ) [6]. Questo metodo, opportunamente adattato, è applicato anche nell'ambito della convalida dei sistemi informatizzati. La procedura, dal punto di vista del sistema per la gestione della qualità, presuppone pertanto un'analisi delle richieste dell'utente e la preparazione di specifiche funzionali e di dettaglio che si collegano, quindi, coerentemente con il sistema di qualità del fornitore e con la sua capacità di soddisfare i requisiti stabiliti. È evidente che è richiesto uno sforzo gestionale da parte del CdS, nonché del fornitore, per quanto attiene alla capacità di ottenimento, preparazione e gestione della documentazione, tant'è che si è sentita l'esigenza di stabilire delle norme di *good documentation practice* (GDP). Occorre inoltre considerare che la maggior parte degli strumenti sono ormai dotati di microprocessore e quindi si configurano, in termini di convalida, nell'ambito dei sistemi informatizzati.

Le procedure di convalida degli strumenti si sovrappongono, quindi, con quelle stabilite per i sistemi informatizzati. Normalmente l'approccio seguito per la convalida segue lo schema a V del *system development life cycle* (SDLC) previsto dalle GAMP4 [7], applicato ai sistemi informatizzati e così chiamato perché le singole fasi che lo compongono vengono raffigurate, appunto, in diagramma a V. Questo schema può essere agevolmente adattato alla convalida degli strumenti e delle apparecchiature di misura (inclusi i sistemi elettronici; cfr. le linee guida dell'OECD per la BPL "Apparecchiature, materiali, reagenti e campioni"). Il lato sinistro della V è costituito dalla sequenza (verso il vertice, costruzione del sistema) delle fasi *user requirements specifications* (URS), *functional specifications* (FS) e *design specification* (DS) alle quali, sul lato destro, corrispondono, partendo dal vertice (costruzione del sistema), le tre fasi di qualifica (IQ, OQ e PQ); si stabilisce, quindi, nel diagramma, una relazione URS/PQ, FS/OQ e DS/IQ. Questo metodo può essere connesso alla monografia OECD n. 10 (*The application of the principles of GLP to computerized system*, 1995) che precisa l'applicazione dei principi di BPL ai sistemi computerizzati. Essa a sua volta è correlata ad una precisa richiesta delle linee guida dell'OECD per la BPL (cfr. "Responsabilità della direzione") intesa ad introdurre procedure atte a garantire che i sistemi computerizzati siano adeguati agli scopi preposti, debitamente convalidati ed utilizzati e gestiti conformemente ai principi di BPL. La convalida dei sistemi informatizzati trova inoltre riscontro formale nel capitolo "Electronic records, electronic signatures" del 21 CFR, Part 11 della FDA, cioè, in un altro sistema di gestione per la qualità che si integra con forza nel sistema di qualità del CdS. Occorre inoltre ricordare che in Italia la gestione della documentazione con strumenti informatici o telematici, nonché la loro archiviazione, è regolata dalla cosiddetta Legge Bassanini del 15 marzo 1997, n. 59 (Supplemento ordinario n. 56/L alla *Gazzetta Ufficiale* n. 63 del 17 marzo) e dal successivo Decreto del Presidente della

Repubblica n. 513 del 10 novembre 1997 (*Gazzetta Ufficiale* n. 60 del 13 marzo 1998), "Regolamento recante criteri e modalità per la formazione, l'archiviazione e la trasmissione di documenti con strumenti informatici e telematici".

La norma UNI CEI EN ISO 17025 per la taratura degli strumenti è un altro strumento di gestione per la qualità che può essere adottato dal CdS [8]. Questa norma regola le attività dei laboratori di prova e taratura e le procedure di taratura stesse. Essa può essere relazionata ai principi di BPL, che precisano che l'eventuale taratura degli strumenti deve essere conforme a norme nazionali o internazionali di misura (cfr. le linee guida dell'OECD per la BPL). Il controllo, manutenzione, pulizia, taratura e convalida degli strumenti e delle apparecchiature sono altresì regolati da numerose parti del volume 21 CFR (*FDA Code of Federal Regulations*) [9] sia per la BPL che per le NBF [10-16]. Tali parti possono quindi essere integrate, secondo necessità, nel PAQ del CdS. Nell'ambito della convalida degli strumenti e delle apparecchiature è interessante, anche dal punto di vista pratico, il metodo di convalida olistico prospettato da Furman [17]. Con il termine *holistic validation* si intende una procedura di convalida basata su una serie di prove atte a misurare ed a valutare l'efficienza dell'intero sistema analitico computerizzato.

In pratica, si convalida come un tutt'uno la catena di strumenti, analizzatori, computer, ecc., dalla fase iniziale di misurazione o lettura del campione alla fase finale di produzione del dato. Ovviamente, il limite di quest'approccio è che se si cambia un componente occorre ripetere la convalida e quindi, dal punto di vista gestionale, assume fondamentale importanza la procedura di controllo del cambiamento (o *change control*) tipica del sistema di qualità NBF. Per ritornare alla terminologia informatica, il QA può essere paragonato al *system manager*, cioè al gestore del sistema. Il QA, analogamente ai membri dell'*information technology* (IT) per i sistemi informatizzati, svolge un servizio di assistenza e consulenza allo sviluppo del sistema di gestione per la qualità, analizzando le necessità dell'utenza, fornendo gli strumenti necessari alla sua realizzazione, o selezionando le connessioni più idonee con altri sistemi di gestione per la qualità, spesso anche partecipando direttamente alla realizzazione dei punti chiave.

In pratica, il QA deve eseguire la continua manutenzione del sistema di qualità, il quale, a sua volta, come i sistemi informatici, deve essere in grado di fornire all'utenza facili strumenti di gestione e risposte chiare e precise a fronte di qualsiasi necessità organizzativa, oltre alle migliori soluzioni per quanto attiene alla conformità ai principi di BPL. Il QA, in termini di gestione del processo di produzione dei dati, svolge un ruolo di verifica e di supporto per le azioni di miglioramento dell'organizzazione per la qualità che comprende, tra l'altro, il riscontro del grado di soddisfazione dei clienti (enti regolatori e committenti) i quali hanno una funzione importante nella

definizione dei requisiti come elementi in ingresso nell'organizzazione stessa. Inoltre, come per tutti i processi, può essere applicato il modello conosciuto come *plan-do-check-act* (PDCA) che si può brevemente descrivere come segue:

- *plan*: stabilire gli obiettivi ed i processi necessari per fornire risultati in accordo con i requisiti del cliente e con le politiche dell'organizzazione;
- *do*: dare attuazione ai processi;
- *check*: verificare e misurare i processi ed i prodotti a fronte delle politiche, degli obiettivi e dei requisiti relativi ai prodotti e riportarne i risultati;
- *act*: adottare azioni per migliorare in modo continuo le prestazioni dei processi.

Questo strumento può essere facilmente applicato in ogni fase significativa del processo di produzione dei dati per analizzare la sua coerenza con il processo e per ottimizzare la fase stessa. Il risultato dell'analisi PDCA è la standardizzazione rappresentata, dal punto di vista documentale, dalla POS, che evidenzia appunto lo stato della qualità di una certa fase in un certo momento del processo di produzione dei dati. La firma di approvazione della Direzione serve per suggellare questo stato.

Conclusioni

I principi di BPL sono nati alla fine degli anni '70 come un sistema indirizzato principalmente a prevenire il dolo e per dare consistenza e validità ai dati prodotti. Con il tempo questi principi sono divenuti un vero e proprio sistema di qualità dedicato e ciò comporta, innanzitutto dal punto di vista culturale, la necessità di comprendere che si tratta di un sistema di gestione del CdS. Come tutti i sistemi di qualità, esso deve gestire anche aspetti che se, apparentemente, non confluiscono direttamente nei risultati degli studi condotti, contribuiscono efficacemente a dare valore aggiunto alla conduzione delle attività scientifiche e, in ultima analisi, ai dati ottenuti. Il sistema di qualità BPL può, quindi, appoggiarsi ed eventualmente integrarsi con beneficio al sistema per la gestione della qualità regolato dalla famiglia delle norme ISO 9000 e ad ogni altro sistema per la qualità specifico per determinate attività, previa analisi di fattibilità. Il sistema di qualità BPL, proprio per la sua specificità, non può essere sostituito da altri sistemi.

Lavoro presentato su invito.
Accettato il 13 novembre 2001.

BIBLIOGRAFIA

1. UNI EN ISO 9004. *Sistemi di gestione per la qualità. Linee guida per il miglioramento delle prestazioni. 4.1. Gestione dei sistemi e dei processi*. Milano: Ente Nazionale Italiano di Unificazione; 2000.

2. UNI EN ISO 9004. *Sistemi di gestione per la qualità. Linee guida per il miglioramento delle prestazioni. 5.3. Politica per la qualità*. Milano: Ente Nazionale Italiano di Unificazione; 2000.

3. UNI EN ISO 9004. *Sistemi di gestione per la qualità. Linee guida per il miglioramento delle prestazioni. 6.6. Fornitori e partner. 7.4.2. Processo di tenuta sotto controllo dei fornitori*. Milano: Ente Nazionale Italiano di Unificazione; 2000.

4. UNI EN ISO 9004. *Sistemi di gestione per la qualità. Linee guida per il miglioramento delle prestazioni. 8. Misurazione, analisi e miglioramento*. Milano: Ente Nazionale Italiano di Unificazione; 2000.

5. De Caris S, Quaranta M. L'analisi dei rischi nella convalida di un sistema automatizzato. Tecniche ed esempi di applicazione. *Notiziario Chimico Farmaceutico* 1999;8:78-80.

6. European Commission. *Qualification and validation. European guide to good manufacturing practice Annex 15, 1997*. Vol. 4. Bruxelles: EUDRALEX.

7. The Society for Pharmaceutical and Medical Device Professionals. *GAMP Guide for validation of automated systems in pharmaceutical manufacture vers. 4.0*. GAMP Forum, December 2001. Tampa (FL) USA; ISPE.

8. UNI CEI EN ISO/IEC 17025. *Requisiti generali per la competenza dei laboratori di prova e di taratura*. Milano: Ente Nazionale Italiano di Unificazione; 2000.

9. US Federal Register. 21 *Code of Federal Regulations*. Part 58: Good laboratory practice for nonclinical laboratory studies. Subpart D: Equipment. 58.63 Maintenance and calibration of equipment.

10. US Federal Register. 21 *Code of Federal Regulations*. Part 211: Current good manufacturing practice for finished pharmaceuticals. Subpart D: Equipment. 211.67: Equipment cleaning and maintenance.

11. US Federal Register. 21 *Code of Federal Regulations*. Part 211: Current good manufacturing practice for finished pharmaceuticals. Subpart D: Equipment. 211.68 Automatic, mechanical, and electronic equipment.

12. US Federal Register. 21 *Code of Federal Regulations*. Part 211: Current good manufacturing practice for finished pharmaceuticals. Subpart I: Laboratory controls. 211.160 General requirements (b) (4).

13. US Federal Register. 21 *Code of Federal Regulations*. Part 211: Current good manufacturing practice for finished pharmaceuticals. Subpart J: Records and reports. 211.182 Equipment cleaning and use log.

14. US Federal Register. 21 *Code of Federal Regulations*. Part 211: Current good manufacturing practice for finished pharmaceuticals. Subpart J: Records and reports. 211.194 Laboratory records (a) (2).

15. US Federal Register. 21 *Code of Federal Regulations*. Part 211: Current good manufacturing practice for finished pharmaceuticals. Subpart J: Records and reports. 211.194 Laboratory records (d).

16. US Federal Register. 21 *Code of Federal Regulations*. Part 820: Quality system regulation.

17. Furman WB, Layloff TP. Validation of computerized liquid chromatographic systems. In: *Workshop on antibiotics and drugs in feeds*. 106th AOAC Annual International Meeting and Exposition. Cincinnati (OH) 30 August 1992. *Journal of AOAC International* 1994;77(5) 1314-18.