



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS

EVALUACIÓN DEL CUMPLIMIENTO DE INTEGRIDAD DE DATOS Y VALIDACIÓN DE UN *SOFTWARE* DE UN EQUIPO KARL FISCHER VOLUMÉTRICO PARA DAR CUMPLIMIENTO A NORMATIVA CFR 21 PARTE 11 ESTABLECIDA POR LA FDA EN UN LABORATORIO FARMACÉUTICO.

Tesis presentada a la Universidad de Chile para optar al Título de Químico Farmacéutico y al Grado de Magíster en Ciencias Farmacéuticas, área de especialización Industria, por:

DANIELA ALEJANDRA SANDOVAL PLÁ

Director de Tesis: Prof. Javier Morales Valenzuela

Co-director de tesis: QF. Fabiola Espinoza Soto

Santiago – Chile

Noviembre 2023

UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS

INFORME DE APROBACIÓN DE TESIS DE MAGÍSTER

Se informa a la Dirección de la Escuela de Postgrado de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas que la Tesis de Magíster presentada por la candidata

DANIELA ALEJANDRA SANDOVAL PLÁ

Ha sido aprobada por la Comisión Evaluadora de Tesis como requisito para optar al grado de Magíster en Ciencias Farmacéuticas, Área de Especialización: Industria, en el examen público rendido el día_____.

Director de Tesis:

PhD. Javier Morales Valenzuela

Co-director de Tesis:

QF. Fabiola Espinoza Soto

Comisión Evaluadora de Tesis:

QF. Javier Morales Montecinos

QF. Maria Nella Gai

QF. Maria Teresa Andonaegui

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a mis padres y hermano por su apoyo incondicional durante toda mi vida universitaria, por comprender mi cansancio y darme esa gotita de apoyo y amor que tanto necesité. Gracias por ser quienes son y por creer en mí.

A Fabiola por confiar y creer en mis capacidades, y apoyarme en todo este camino. Aún más por ser un pilar fundamental para finalizar este ciclo.

A Javier, quién me dio el apoyo y animo que necesitaba para continuar y finalizar este proceso.

A mis compañeras Rosa y Denisse por apoyarme cuando me sentía sin más fuerzas, por darme el empujón que necesitaba para continuar y hacerme crecer aún más.

A Rogelio, por confiar en mis capacidades y ayudarme a obtener mi primer trabajo en la industria farmacéutica. Por su gran disposición a escuchar y enseñarme.

A Kevin y Marisol por acompañarme y guiarme en toda la ejecución del proyecto.

Mis más sinceros agradecimientos a todas las personas que fueron parte de este proceso, que me apoyaron y creyeron en mí.

TABLA DE CONTENIDO

	Página
AGRADECIMIENTOS	3
TABLA DE CONTENIDO	4
ÍNDICE DE TABLAS	5
ÍNDICE DE FIGURAS	6
GLOSARIO	7
RESUMEN	9
INTRODUCCIÓN	10
OBJETIVO GENERAL	30
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	30
METODOLOGIA	31
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	49
CONCLUSIONES	85
REFERENCIAS	87
ANEXOS	91

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Principales fases del ciclo de vida del sistema computarizado de acuerdo a GAMP 5	23
Tabla 2 Categorías de <i>software</i> GAMP 5 y ejemplos.....	27
Tabla 3 Clasificación de Severidad.....	39
Tabla 4 Rango de ocurrencia	40
Tabla 5 Rango de Detección	40
Tabla 6 Pruebas para verificar la calificación de instalación del sistema.	45
Tabla 7 Pruebas para verificar la calificación de operación del sistema.	47
Tabla 8 Pruebas para verificar la calificación de desempeño del sistema.....	48
Tabla 9:Procedimientos e Instructivos básicos para el desempeño en el área de ARD	50
Tabla 10 Resultados de evaluación de clasificación GMP	63
Tabla 11 Resultados de evaluación del sistema computarizado.....	64
Tabla 12 Resultados de categoría GAMP.....	64
Tabla 13 Resultados de evaluación de categoría de equipo o instalación	65
Tabla 14 Resultados de la evaluación del impacto del sistema.....	66
Tabla 15 Análisis de riesgos obtenido de la evaluación FMEA.....	67
Tabla 16 Etapas de las pruebas de calificación a realizar.....	77
Tabla 17 Resultados de calificación de instalación.	78

Tabla 18 Resultados de calificación de operación.....	80
Tabla 19 Análisis de resultados.	81
Tabla 20 Resumen de resultados del análisis de contenido de agua.	81
Tabla 21 Resultados de calificación de desempeño.	81
Tabla 22 Resultados de análisis de riesgo residual.....	82
Tabla 23 Resumen de documentos de validación del sistema.	84

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Esquema de ALCOA+ Fuente: Data integrity issues in pharmaceutical industry: Common observations, challenges and mitigations strategies.	12
Figura 2: Warning letters asociadas a Data Integrity desde 2008 a 2018 (Unger, 2019).	15
Figura 3 Esquema de los componentes de un sistema computarizado en su ambiente operativo. Fuente: PIC/S Guidance “Good Practices for Computerized Systems in Regulated “GxP” Environments”.	22
Figura 4 Modelo básico del ciclo de vida con estructura de “V” propuesto por GAMP5 para validación de sistemas computarizados	24
Figura 5 Proceso de 5 pasos de gestión de riesgos de calidad según GAMP 5. Fuente: GAMP 5 A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems.	26
Figura 6: Flujo de obtención de roles para usuarios de MyQumas	32

Figura 7 Diagrama de flujo de SIA.....	37
Figura 8 Matriz de cálculo de RPN.....	41
Figura 9 Diagrama de validación de sistemas computarizados.....	42
Figura 10 Diagrama de validación de sistemas computarizados (continuación)	43
Figura 11 Diagrama de validación de sistemas computarizados (continuación)	44
Figura 12: Cursos básicos realizados de las plataformas disponibles en Synthon Chile	49
Figura 13: Distribución según tipo de documento y según Site de origen	53
Figura 14 Fragmento inicial de documento URS de <i>software</i> Karl Fischer volumétrico	75

GLOSARIO

ALCOA: Atribuible, Legible, Contemporáneo, Original o copia fiel y Exacto/*Attributable, Legible, Contemporaneously recorded, Original or true copy, and Accurate.*

CFR : Código de regulaciones federales (EEUU)/*Code of Federal Regulations (USA)*

cGMP : Buenas prácticas de manufactura actuales/*Current Good Manufacturing Practices*

DS : Especificación de diseño/*Design Specifications*

EMA : Agencia europea de medicamentos/*European Medicines Agency*

FDA : Administración de medicamentos y alimentos/*Food and Drug Administration*

FMEA : Análisis de modos de fallas y efectos/*Failure mode and effects analysis*

FS : Especificación de funcionamiento/*Functional Specifications*

GAMP : Buenas Prácticas de Manufactura Automatizada/*Good Automated Manufacturing Practice*,

IQ : Calificación de instalación/*Installation Qualification*

IQP : Protocolo de calificación de instalación/*Installation Qualification Procedure*

IQR : Reporte de calificación de instalación/*Installation Qualification Report*

ISP : Instituto de salud pública (Chile)

IT : Tecnología de la información /*Information Technology*

OQ : Calificación de operación/*Operational Qualification*

OQP : Protocolo de calificación de operación/*Operational Qualification Procedure*

OQR : Reporte de calificación de operación/*Operational Qualification Report*

PQ : Calificación de desempeño/*Performance Qualification*

PQP : Protocolo de calificación de desempeño/*Performance Qualification Procedure*

PQR : Reporte de calificación de desempeño/*Performance Qualification Report*

QA : Aseguramiento de calidad/*Quality Assurance*

SOP : Procedimiento Operativo Estándar/*Standard Operating Procedures*

URS : Requerimientos de usuario/*User Requirement Specifications*

USP : Farmacopea de Estados Unidos/*United States Pharmacopeia*

VP : Protocolo de Validación/*Validation Procedure*

VR : Reporte de Validación/*Validation Report*

WHO: Organización mundial de la salud/*World Health Organization*

WI : Instructivo de Trabajo/*Work Instruction*

RESUMEN

Synthon Chile es una compañía farmacéutica internacional e igual que muchas de su rubro, está a la vanguardia en las tecnologías aplicadas a sus procesos analíticos.

Debido a que Synthon Chile está optando a la certificación por la entidad regulatoria FDA es que se hace necesaria la evaluación de sus sistemas informáticos y la validación de estos para asegurar la integridad de los datos y el cumplimiento regulatorio.

Dentro de estos sistemas informáticos se encuentra el equipo Karl Fischer volumétrico en las dependencias del laboratorio, el cual a la fecha no cumple con los requisitos de *Data Integrity*. Este se evaluó respecto al cumplimiento con CFR 21 parte 11 y *Data integrity*, y mediante la actualización del *software* del equipo se pretendió realizar la respectiva validación de *software* apegado a los lineamientos de la guía GAMP 5.

Las actividades de validación de *software* fueron llevadas a cabo en cumplimiento de procedimientos internos, logrando definir la categoría GAMP de *software* y los respectivos documentos necesarios para la ejecución de la calificación tanto de instalación, operación como desempeño.

Se definieron las pruebas necesarias para evaluar y desafiar el cumplimiento de los requerimientos en cada etapa, en donde se dejó adecuadamente documentado.

Se desarrolló la correcta instalación y validación de una actualización de *software* que permitió tener un sistema que cumple con estas normativas y el correcto desempeño, que fue respaldado por un amplio análisis basado en evaluación de riesgo.

INTRODUCCIÓN

La industria farmacéutica tiene un rol de alta importancia en cuanto a los sistemas de salud en todo el mundo, debido a que es el sector dedicado a la investigación, desarrollo, producción y comercialización de medicamentos, los cuales son considerados herramientas terapéuticas para la prevención o tratamiento de las enfermedades.

Synthon Chile Ltda. es una compañía farmacéutica internacional ubicada en El Castaño 145, Valle Grande, Lampa, Santiago, Chile, especializada en desarrollar, fabricar y distribuir medicamentos genéricos de alta calidad. Cuenta con presencia a nivel mundial en nueve países con sede principal en Nijmegen, (Países Bajos - Holanda), centros de fabricación de principios activos ubicados en República Checa, Argentina, además de centros de fabricación y envasado de productos terminados en España, México y Chile, y oficinas comerciales en Rusia, Corea del Sur y Estados Unidos (Laboratorio Synthon, 2023).

Synthon Chile fue inaugurado el 2012, posterior al proceso de construcción y calificación de la nueva planta, junto al traslado e instalación y calificación de nuevos y antiguos equipos y la transferencia de sus procesos productivos. El año 2013, la planta de Chile obtiene la autorización para exportar a la Unión Europea (UE), gracias a la certificación en Buenas Prácticas de Manufactura (GMP por su sigla en inglés *Good Manufacturing Practices*) recibida por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA por su sigla en inglés *European Medicines Agency*) (Laboratorio Synthon, 2023). Actualmente cuenta con las certificaciones GMP de las agencias sanitarias ISP (Instituto de Salud Pública) de Chile, Agencia Europea de Medicamentos (EMA) de UE, *Health Canada* de Canadá, Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria de Brasil

(ANVISA *Agência Nacional de Vigilância Sanitária*), Ministerio de Seguridad de Alimentos y Medicamentos (MFDS por su sigla en inglés *Ministry of Food and Drug Safety*) de la República de Corea del Sur, FDO de Irán, Saudi Food & Drug Authority (SFDA) de Arabia Saudita e Instituto Estatal de Medicamentos y Buenas Prácticas (FBI SID & GP por su sigla en inglés) de Rusia (Synthon, 2023).

Actualmente Synthon Chile trabaja para lograr la autorización sanitaria por parte de la Agencia de Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA por su sigla en inglés *Food and Drugs Administration*), para poder comercializar medicamentos en Estados Unidos. De esta forma se transformará en el primer laboratorio farmacéutico de Chile en contar con la certificación otorgada por la FDA, además de ser hasta la fecha el único laboratorio que cuenta con certificación EMA.

En la industria farmacéutica uno de los puntos prioritarios que se deben cumplir son las GMP. Esta normativa contiene los requisitos mínimos que deben cumplir los métodos, instalaciones y controles utilizados en la fabricación, procesamiento y envasado de un medicamento. Las normas garantizan que un producto sea seguro para su uso y que tenga los ingredientes y la potencia que dice tener (Food & Drug Administration, 2023).

Las buenas prácticas están orientadas principalmente a disminuir los riesgos inherentes en cualquier producción farmacéutica, en donde se exigen registros completos y accesibles (Instituto de Salud Pública, 2013). Es en este punto que surge el rol de la integridad de datos, -en inglés *Data Integrity*-, que es un concepto referido a que un dato es completo, consistente y preciso. Este a su vez se debe caracterizar por ser Atribuible, Legible, Contemporáneo, Original o copia fiel y Exacto, en inglés *Attributable, Legible, Contemporaneously recorded, Original or true copy, and Accurate*. Estas características se identifican con el término ALCOA, el que se

expandió aún más a ALCOA+, incorporando los conceptos Completo, Consistente, Duradero y Disponible - en inglés *Complete, Consistent, Enduring, y Available* (Charoo et al., 2023). En la siguiente Figura 1 se resumen y explican los conceptos ALCOA+.

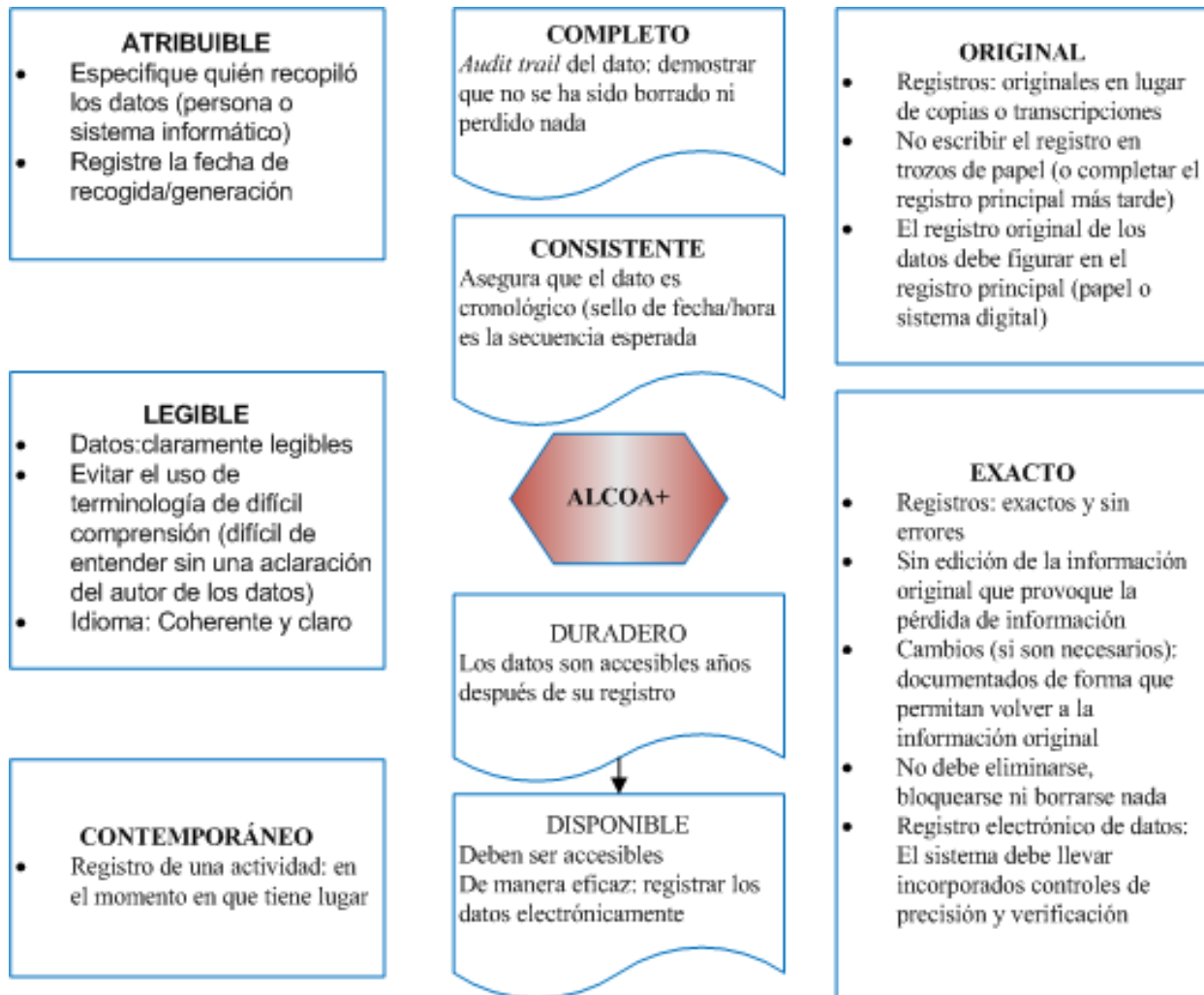


Figura 1: Esquema de ALCOA+ Fuente: *Data integrity issues in pharmaceutical industry: Common observations, challenges and mitigations strategies.*

Data Integrity es crítica durante todo el ciclo de vida de los datos de las Buenas Prácticas de Manufacturas Actuales –en inglés *Current Good Manufacturing Practice*

(cGMP)-, lo que permite una fácil detección de errores, omisiones y resultados aberrantes a lo largo del ciclo de vida de datos. Incluye la generación, modificación, procesamiento, mantenimiento, archivo, recuperación, transmisión o disposición del dato una vez finalizado el periodo de retención del registro (*Data Integrity and Compliance With Drug CGMP*, 2022) en donde se ve involucrado el personal (ej. analistas), equipos (*software*), base de datos, registros, etc.

Muchas organizaciones mundiales han trabajado arduamente en desarrollar guías que permitan comprender y asegurar la integridad de los datos en la industria farmacéutica. Entre estas organizaciones encontramos a la Comisión Europea que en 1992 presenta el Anexo 11 GMP, la FDA en 1997 publica 21 CFR parte 11 de registros electrónicos; firma electrónica, y en 2003 la Guía para la industria parte 11, Registros electrónicos; firmas electrónicas – alcance y aplicación. PIC/S en 2003, 2004 y 2007 publica las tres versiones de Buenas prácticas para sistemas computarizados en entornos regulados “GXP”. La Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido (MHRA por su sigla en inglés) en 2018 publicó la guía de Definiciones de integridad de datos y orientación para la industria. Otras organizaciones como ICH (International Council for Harmonization), OECD (*Organization for Economic Co-operation and Development*), WHO (*World Health Organization*), CFDA (China FDA), GAMP-ISPE (International Society for Pharmaceutical Engineering) y PDA (*Parental Drug Association*) (Andrade, M., 2019)

Como el objetivo de las GMP es asegurar un producto de calidad y la seguridad del paciente, es que *Data Integrity* pasa a ser fundamental en el sistema de calidad de las industrias farmacéuticas, lo que finalmente asegurará la calidad de sus productos.

Actualmente la FDA, realiza inspecciones a los laboratorios farmacéuticos que están bajo su certificación, emitiendo cartas de advertencia al detectar no conformidades, violaciones significativas a sus regulaciones, lo que se conoce como Cartas de Advertencia - en inglés *Warning Letters* -. Estas identifican la infracción, como las prácticas de fabricación deficientes, problemas con las reclamaciones de lo que puede hacer un producto o instrucciones de uso incorrectas, por otro lado, aclara que la compañía debe corregir el problema, proporciona instrucciones y establece un plazo para que la compañía informe a la FDA de sus planes de corrección. Posteriormente, la FDA verifica que las correcciones, realizadas por parte de la compañía, sean adecuadas. Dichas cartas son emitidas en forma pública en el dominio web de la FDA. (FDA, 2019)

Por otro lado, los investigadores de la FDA, al término de una inspección pueden entregar a la dirección de la empresa el formulario 483, informe el cual contiene observaciones de alguna situación que puede constituir una infracción de la Ley sobre Alimentos, Medicamentos y Cosméticos, y otras leyes afines. Por lo tanto, bajo estas condiciones objetables, se les recomienda a las empresas responder al formulario 483 con su plan de medidas correctoras y que lo apliquen rápidamente. (Office of Regulatory Affairs, 2020)

Data integrity continúa siendo uno de los temas principales en las *warning letters* emitidas durante las inspecciones de la FDA. Esto se evidencia tras una revisión en enero de 2018 realizada por Barbara Unger, experta en GMP, en donde 65% de todas las *warning letters* emitidas por la FDA en el año fiscal 2017 incluían un componente de integridad de datos (Ahmad et al., 2019).

Desde 2005 hasta 2017, el 23% de las *warning letters* emitidas por los organismos reguladores citaron el borrado o la destrucción de registros originales GMP (Charoo et al., 2023).

Frente a una revisión de las *warning letters* en los últimos 11 años, de 2008 a 2018, se observó que el número de *warning letters* relacionadas a *Data Integrity* osciló entre cuatro y seis entre 2008 y 2013, y se duplicó en el año fiscal 2014 hasta llegar a diez. Mientras que desde 2015 a 2016 aumentó de 15 a 41, y luego a 56 en 2017. En 2018, el número disminuyó un 25 %, hasta llegar a las 42, lo que corresponde a que un 49% de las *warning letters* emitidas incluían un componente de *Data integrity* (Unger, 2019). Lo anterior se visualiza en la figura 2 donde se observa la cantidad de *warning letters* asociadas *Data integrity* desde 2008 a 2018.

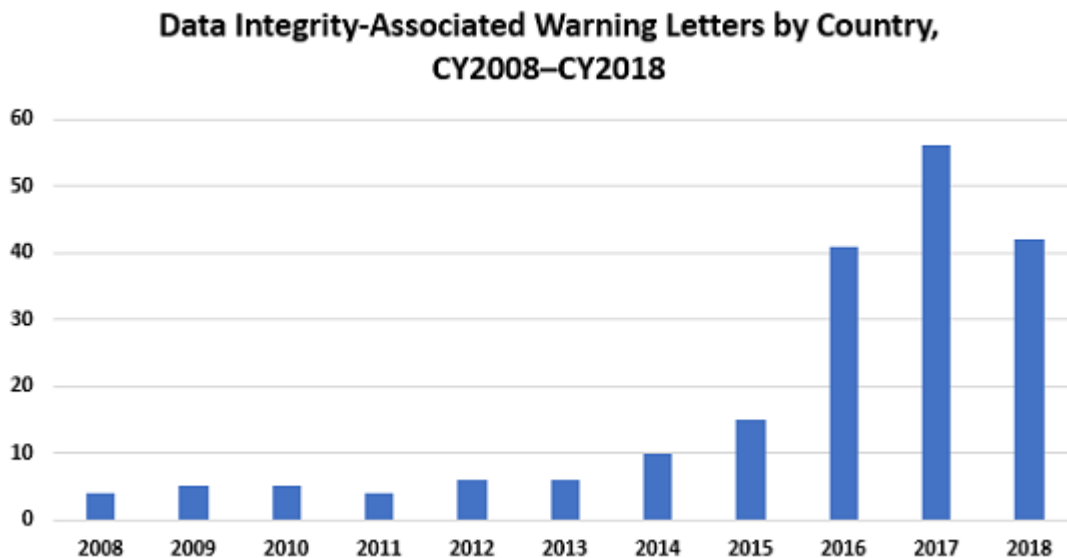


Figura 2: Warning letters asociadas a Data Integrity desde 2008 a 2018 (Unger, 2019).

Algunos de los problemas comunes de integridad de datos que aparecen repetidamente en *warning letters* (Darnish. & Jeyaprakash, 2023) son:

1. Contraseñas comunes.
2. Privilegios de usuario mal definidos y/o inapropiados.
3. Mal control del sistema informático respecto a accesos autorizados.

4. Métodos de procesamiento sin control o falta de procedimientos para la integración.
5. Datos incompletos.
6. El laboratorio inactiva las funciones de *audit trail* en los sistemas.

En consideración a lo observado previamente, todos los sistemas computarizados con potencial de impacto en la calidad del producto deben administrarse de manera efectiva para garantizar que los sistemas estén protegidos contra actos de manipulación, modificación o cualquier otra actividad accidental o deliberada que pueda afectar la calidad de los datos e integridad.

Dentro de la guía de Buenas prácticas para la gestión e integridad de datos en entornos regulados GMP/GDP publicada por PIC/S (*Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme*) en 2021, se establece un punto específico de consideraciones específicas de integridad de datos para sistemas computarizados. Estos sistemas son ampliamente utilizados para ayudar en las actividades operativas, los cuales pueden repercutir en la calidad de los productos fabricados. Por lo tanto, es importante evaluar cada sistema, su uso y función prevista y cualquier riesgo para la integridad de los datos o vulnerabilidades que puedan ser susceptibles de manipulación, con especial hincapié en determinar la criticidad de los sistemas computarizados y de los datos asociados, con respecto a la calidad del producto.

Es así que todos los sistemas computarizados con potencial impacto en la calidad del producto se deben manejar bajo el sistema de calidad farmacéutica, para garantizar la protección de los mismos frente a manipulaciones accidentales o deliberadas, modificaciones o cualquier otra actividad que pueda afectar la calidad e integridad de los datos (incluidos los metadatos) (PIC/S, 2021).

Por otra parte, la legislación de la Unión Europea para el sector farmacéutico, EudraLex, se apoya en una serie de directrices que se publican en 10 volúmenes de "Las normas que regulan los medicamentos en la Unión Europea" (en inglés, *The Rules Governing Medicinal Products in the European Union*). El volumen 4 "Guía de buenas prácticas de manufactura para productos medicinales de uso humano y veterinario" (en inglés, *Guidelines for good manufacturing practices for medicinal products for human and veterinary use*), presenta en el Anexo 11 lineamientos sobre el uso de Sistemas computarizados en actividades reguladas GMP (European Commission, 2023).

El Anexo 11 considera al sistema computarizado como un ser de componentes de *software* y *hardware*, que, en caso de reemplazar a una operación manual, no debe disminuir la calidad del producto, control del proceso o garantía de la calidad, además de no incrementar el riesgo total de un proceso.

En resumen, este anexo tiene alcance sobre la gestión de riesgos, personal, proveedores, validación, datos, comprobaciones de exactitud, archivo de datos, impresiones, *audit trail*, gestión de cambios, evaluación periódica, seguridad, gestión de incidencias, firma electrónica, liberación de lotes, continuidad del negocio y archivo.

Para cumplir los requisitos reglamentarios referidos a *Data Integrity*, es que se hizo necesaria la implementación de herramientas que permitan detectar y controlar las deficiencias o fallas a la integridad de datos existentes en el laboratorio, ya sean estos de tipo electrónico o en papel.

Para los registros electrónicos, la FDA desarrolló una guía donde se establece, mediante el Código de Regulaciones Federales (CRF) Título 21 parte general 11 de Registros electrónicos; Firmas electrónicas (21 CRF parte 11), los criterios bajo los

cuales considera la confiabilidad de los registros electrónicos, firmas electrónicas y firmas manuscritas en registros electrónicos (CFR 21 part 11, 2023).

Esta norma tiene por finalidad de fomentar al máximo el uso de tecnología electrónica en sustitución del papel en los procesos de registro. Se divide principalmente en dos secciones:

- Registros electrónicos.
- Firmas electrónicas.

Los registros en papel han ofrecido siempre seguridad; al estar impresos es posible detectar fácilmente cualquier tipo de alteración de los datos o las firmas. La 21 CFR parte 11 especifica los requisitos necesarios para que los registros y firmas electrónicas sean seguros, garantizando que los datos no se distorsionen, eliminen o manipulen de ninguna manera.

La norma 21 CFR parte 11 detalla los requisitos que deben cumplir los registros electrónicos para que cuenten con la fiabilidad y confidencialidad necesaria; equivalente a los registros en papel (Elion, 2021).

Los puntos abordados por CFR 21 parte 11 incluyen:

- Validación
- *Audit trail*
- Sistemas heredados
- Copias de registros
- Retención de registros

Tomando en consideración la validación como una parte esencial de las GMP, se hace necesaria la validación de sistemas computarizados. El ISP cuenta dentro de la Guía

de Inspección de Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) para la Industria de Productos Farmacéuticos con un capítulo dedicado a Validación, en donde el Anexo 5 está referido específicamente a la validación de sistemas computacionales, la cual tiene como propósito garantizar un grado aceptable de evidencia, confianza, uso previsto, precisión, consistencia y fiabilidad. Se debe tomar en cuenta que los sistemas computarizados deben ser validados en el nivel de utilización y aplicación, considerando *hardware* (equipos), *software* (procedimientos) y personas (usuarios). Por otro lado durante de la validación de sistemas computarizados se deben considerar aspectos como: redes, manual de copias de seguridad, controles de entrada/salida, documentación del proceso, monitoreo, alarmas y recuperación en situaciones de cortes energéticos (Instituto de Salud Pública, 2010).

La validación de sistemas computarizados, por sí sola no garantiza necesariamente que los registros generados estén necesariamente protegidos adecuadamente y los sistemas validados pueden ser vulnerables a pérdidas y alteraciones por medios accidentales o malintencionados. Por lo tanto, la validación debe complementarse con los controles administrativos y físicos apropiados, así como con la capacitación de los usuarios (PIC/S, 2021).

De acuerdo a las Buenas Prácticas de Manufactura Automatizada o GAMP, por su sigla en inglés de *Good Automated Manufacturing Practice*, publicada por el ISPE, en su versión 5 “GAMP 5: Un enfoque basado en el riesgo para los sistemas computarizados que cumplen con GxP” (en inglés, *GAMP 5: A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems*) siendo esta la más reciente, entrega directrices para lograr sistemas computarizados adecuados para el uso previsto y que cumplan con los requisitos reglamentarios actuales. Proporciona orientaciones prácticas que:

- ✓ Facilitan la interpretación de los requisitos reglamentarios
- ✓ Establece un lenguaje y terminología comunes
- ✓ Promueve un enfoque del ciclo de vida del sistema basado en las buenas prácticas
- ✓ Aclara las funciones y la responsabilidad.

El marco pretende salvaguardar la seguridad de los pacientes, la calidad de los productos y la integridad de los datos (ISPE, 2008).

GAMP 5 proporciona orientación en la aplicación de los principios de gestión de riesgos al desarrollo de sistemas informáticos en entornos GxP.

El desarrollo del enfoque de gestión de riesgos de GAMP 5 se basa en la herramienta de evaluación de riesgos basada en Análisis de modos de fallas y efectos (FMEA por su sigla en inglés de *Failure Mode and Effects Analysis*) publicada en GAMP 4 en 2001.

FMEA es una técnica de análisis para definir, identificar y eliminar fallos, problemas, errores, etc. conocidos y/o potenciales de un sistema, diseño, proceso y/o servicio antes de que lleguen al cliente. El objetivo principal del FMEA es identificar posibles modos de fallo, evaluar las causas y efectos de los distintos modos de fallo de los componentes y determinar qué podría eliminar o reducir la probabilidad de fallo. Los resultados del análisis pueden ayudar a los analistas a identificar y corregir los modos de fallo perjudiciales para el sistema y mejorar su rendimiento durante las fases de diseño y producción (Liu et al., 2013).

El enfoque GAMP maduró en el “*Risk-based approach to compliant electronic records and signatures*” con la incorporación de aspectos de la norma ISO 14971 “*Medical devices-application of risk management to medical devices*”.

La ampliación de estos conceptos y el enfoque de cinco pasos descrito en GAMP5 son totalmente compatibles con los enfoques publicados en ICHQ9 “*Quality Risk management*” (2005) y ASTM E2500 “*Standard Guide for Specification, Design, and Verification of Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing Systems and Equipment*” (2007) (Martin & Perez, 2008).

Un sistema computarizado está compuesto por el sistema informático y la función o proceso controlado. El sistema informático se compone de todo el *hardware*, el *firmware*, los dispositivos instalados y el *software* que controlan el funcionamiento de la computadora. Mientras, que la función o proceso controlado puede estar compuesto por el equipo a controlar y los procedimientos operativos que definen la función de dicho equipo, o puede ser una operación que no requiere otro equipo que el *hardware* del sistema informático.

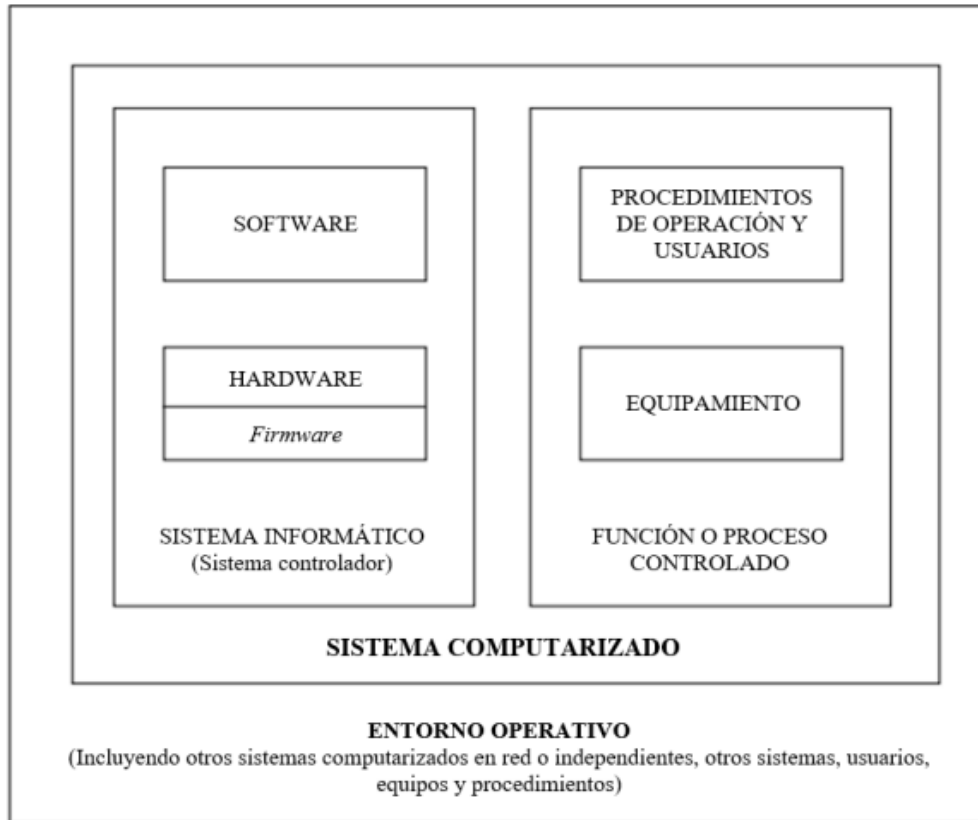


Figura 3 Esquema de los componentes de un sistema computarizado en su ambiente operativo. Fuente: PIC/S Guidance “Good Practices for Computerized Systems in Regulated “GxP” Environments”.

En el cuarto capítulo de la GAMP 5 se describen cuatro fases principales correspondientes al ciclo de vida del sistema computarizado, tal como se describe en la siguiente tabla 1:

Tabla 1 Principales fases del ciclo de vida del sistema computarizado de acuerdo a GAMP 5

Fase	Descripción
Concepto	La compañía regulada considera oportunidades para automatizar uno o varios procesos empresariales en función de las necesidades y beneficios de la empresa. Se desarrollan los requisitos iniciales y se estudian posibles soluciones.
Proyecto	Involucra la planificación, evaluación y selección de proveedores, varios niveles de especificación, configuración y verificación que conducen a la aceptación y puesta en funcionamiento. La gestión de riesgos se aplica para identificar los riesgos y eliminarlos o reducirlos a un nivel aceptable.
Operación	Suele ser la fase más larga y se gestiona mediante el uso de procedimientos operativos definidos y actualizados, aplicados por personal con la formación, educación y experiencia adecuadas. El mantenimiento del control (incluida la seguridad), la adecuación al uso previsto y la conformidad son aspectos clave. La gestión de cambios de diferente impacto, alcance y complejidad es un aspecto importante.
Retiro	El retiro del sistema involucra decisiones sobre la retención, migración o destrucción de los datos, y el manejo de estos procesos.

El ciclo de vida del sistema computarizado se define como el periodo de tiempo que comienza cuando un sistema computarizado es concebido y termina cuando el producto no está disponible para el uso.

Los proveedores de productos y servicios deben participar según corresponda durante todo el ciclo de vida. Puede ser apropiado delegar muchas de las actividades a los proveedores, sujeto a una evaluación satisfactoria y medidas de control.

Bajo un enfoque general para lograr el cumplimiento e idoneidad para el uso previsto del sistema computarizado dentro del ciclo de vida del sistema se establece un modelo básico con estructura en V, que está dividido en diversas fases que describen actividades como los requerimientos, diseño, programación, verificación, instalación, operación y mantenimiento. (Ver Figura 4).

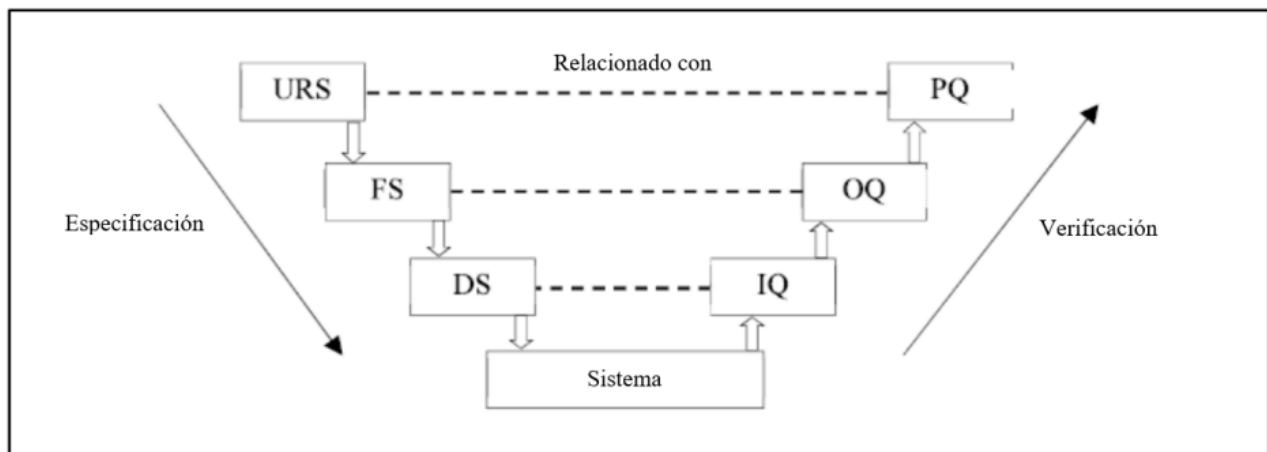


Figura 4 Modelo básico del ciclo de vida con estructura de “V” propuesto por GAMP5 para validación de sistemas computarizados

Este modelo con estructura en “V” muestra la relación entre los diferentes documentos de especificación del proceso de validación (URS, FS, DS) y las diferentes fases de validación (IQ, OQ y PQ). En donde la fase PQ verifica lo que se especifica en el URS, la fase OQ verifica lo que se especifica en el FS y la fase IQ verifica la especificación DS. Esto forma una base para la calificación.

- URS: requerimientos de usuario. (sigla en inglés de *User Requirement Specifications*)

- FS: especificación de funcionamiento (sigla en inglés de *Functional Specifications*)
- DS: especificación de diseño (sigla en inglés de *Design Specifications*)
- IQ: calificación de instalación (sigla en inglés de *Installation Qualification*)
- OQ: calificación de operación (sigla en inglés de *Operational Qualification*)
- PQ: calificación de desempeño (sigla en inglés de *Performance Qualification*)

El proceso de validación debe incluir pruebas específicas para garantizar que el sistema funciona como se espera y que la integridad de datos se mantiene durante las operaciones que reflejan el uso normal y previsto. El número de pruebas debe basarse en una evaluación de riesgos (Marcano, W., 2020).

El proceso de validación debe verificar y demostrar que:

- ✓ El sistema cumple con los requisitos de integridad de datos, en cumplimiento con los requisitos GMP/GDP y los principios ALCOA.
- ✓ Se define la configuración del sistema.
- ✓ El acceso al sistema está restringido y controlado.
- ✓ El acceso del administrador del sistema está restringido a personas autorizadas y no se utiliza para operaciones rutinarias.
- ✓ La concesión, cambio y eliminación del acceso a los sistemas se controlan mediante procedimientos.
- ✓ Los usuarios no pueden cambiar las funciones de *audit trail*.

El enfoque del manejo de riesgo de la GAMP 5 está basado en los principios generales de la ICH Q9, en un proceso de 5 pasos (ver figura 5), donde el énfasis está en reducir

constantemente el foco hasta el punto en que las pruebas rigurosas y los controles adicionales solo se apliquen cuando el riesgo lo justifique (Martin & Perez, 2008).

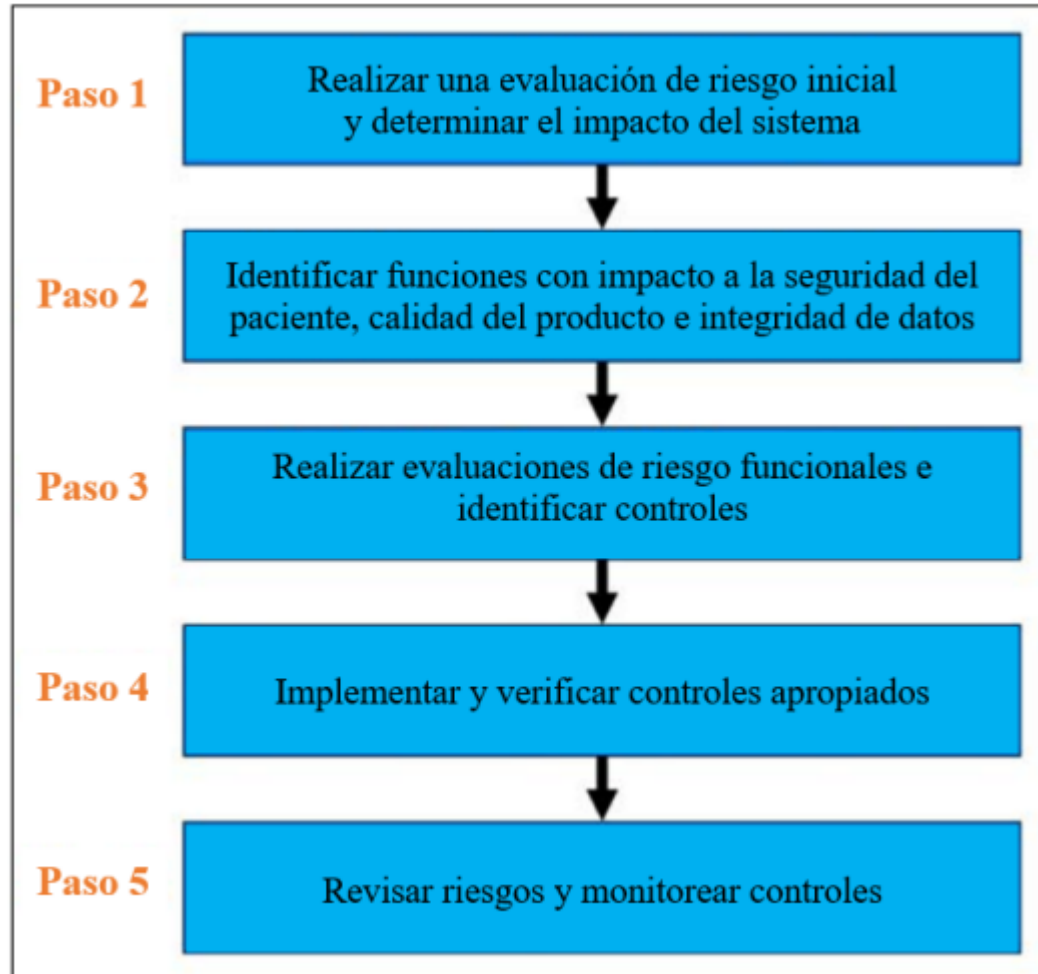


Figura 5 Proceso de 5 pasos de gestión de riesgos de calidad según GAMP 5. Fuente: GAMP 5 A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems.

Por otro lado, GAMP 5 categoriza los *software* y *hardware*. La categoría GAMP permite una evaluación de alto nivel del riesgo basada en la complejidad del *software* o *hardware* en combinación con tendencias generales de fiabilidad basadas en la ubicuidad (Martin & Perez, 2008).

Los *software* se categorizan en 5 categorías, que se detallan y ejemplifican en la tabla 2. Sin embargo, la antigua categoría 2 *firmware*, presente en GAMP 4, fue eliminada en la versión de GAMP 5, debido a que los *firmware* modernos pueden ser muy sofisticados que no hay justificación para su diferenciación, pudiendo encajar en cualquiera de las categorías en función de la naturaleza del *software* integrado.

Tabla 2 Categorías de software GAMP 5 y ejemplos

Categoría	Descripción	Ejemplos
1	<i>Software</i> de infraestructura. Consiste en un <i>software</i> de capa sobre el que se construyen aplicaciones o un <i>software</i> utilizado en entorno operativo.	Sistemas operativos, núcleos de base de datos, <i>middleware</i> , paquetes estadísticos, lenguajes de programación, antivirus, red de monitoreo, programación y herramientas de control de versiones.
3	<i>Software</i> no configurable. No puede ajustarse al proceso del negocio. Puede incluir productos que son configurables pero sólo se utiliza la configuración predeterminada.	Aplicaciones basadas en <i>firmware</i> , instrumentos, <i>software Commercial off-the-shelf</i> (COTS)
4	<i>Software</i> configurable. Puede satisfacer el proceso del negocio.	LIMS, SCADA, ERP, MRPII, DCS, EDMS, hojas de cálculo, entre otros.

5	<i>Software</i> personalizado. Diseñado y configurado para ajustarse al proceso del negocio.	Desarrollo IT interno/externo y aplicaciones de control de procesos, <i>firmware</i> personalizado y hojas de cálculo (macros)
---	--	--

Mientras que los *hardware* se clasifican en 2 grandes categorías:

- Categoría 1: los componentes de *hardware* estándar. Corresponden a la mayoría de los *hardware* utilizados por compañías reguladas.
- Categoría 2: componentes “*custom built*” de *hardware*. Estos requisitos se suman a los componentes de *hardware* estándar.

Ambas, categorías de *software* y *hardware* son ampliamente utilizadas y aceptadas como directrices para la validación de los sistemas informáticos. (PIC/S, 2007)

En las dependencias del laboratorio, específicamente en el Laboratorio de Análisis del Departamento de ARD (*Analytical Research and Development*) y AO (*Analytical Operations*), se encuentra un equipo Karl Fischer volumétrico, modelo T70, marca Mettler Toledo, el cual cuenta con un *fireware* interno instalado, pero que a la fecha el equipo no cumple con los requisitos de *Data Integrity*.

Un Karl Fischer volumétrico es un equipo utilizado para realizar la medición de trazas de agua en muestras sólidas, líquidas o gaseosas. El agua puede afectar de manera adversa a la calidad, estabilidad y otras propiedades físicas y químicas de las materias primas, productos intermedios y productos terminados (Merck, 2023). A veces es

necesaria cierta cantidad de agua para un proceso tecnológico; por lo tanto, el control confiable de la humedad es muy importante. La valoración del método de Karl Fischer consiste en la determinación de punto final bi-potenciométrica para cuantificar el yodo consumido por el agua de la muestra. Un exceso de yodo en la cubeta de valoración conduce a un cambio de potencial, indicando el final de la valoración (Blank et al., 2007)

Debido a lo anteriormente expuesto y a la importancia de los análisis de determinación de agua, se hace necesario para el laboratorio farmacéutico Synthon Chile, la realización de la evaluación del cumplimiento de la Guía 21 CFR parte 11, además de la evaluación de *Data Integrity* para el equipo Karl Fischer volumétrico T70, Mettler Toledo. De esta forma, es posible detectar las deficiencias del sistema y poder realizar acciones que mitiguen el riesgo o solucionen las carencias de lineamiento a las guías y a las GMP y/o Buenas Prácticas de Documentación (BPD).

OBJETIVO GENERAL

Evaluar el cumplimiento de integridad de datos en *software* LabX 2018 para el equipo Karl Fischer volumétrico y validar el *software* con el fin de cumplir con CRF 21 parte 11 establecida por la FDA, en el laboratorio de análisis de Operaciones Analíticas de Synthon Chile Ltda.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Adquirir el conocimiento del sistema de calidad y manejar herramientas documentales del laboratorio Synthon Chile.
2. Evaluar equipo Karl Fischer volumétrico e implementar acciones necesarias para asegurar cumplimiento con Normativa CFR 21 parte 11 dictada por FDA y *Data Integrity* dictada por otras agencias regulatorias. (ISP, EMA)
3. Elaborar documentos necesarios para realizar la validación del nuevo *software* para el equipo Karl Fischer volumétrico.
4. Ejecutar la validación del *software* para el equipo Karl Fischer volumétrico.

METODOLOGIA

Metodología de objetivo 1 “Adquirir el conocimiento del sistema de calidad y manejar herramientas documentales del laboratorio Synthon Chile.”

Como parte del sistema de calidad del Laboratorio Synthon Chile Ltda. es requisito fundamental para el personal nuevo recibir la inducción inicial de la compañía mediante el proceso de capacitación, con fin de asegurar que el personal cuente con los conocimientos, formación y experiencia necesaria para realizar las funciones asignadas.

Esta inducción inicial, cuenta con la presentación de diversas áreas:

- Presentación y políticas de la compañía, efectuada por RR.HH.
- Formación inicial de aseguramiento de calidad efectuada por QA, en donde se incluyen tópicos GMP y registro de firma oficial dentro de la compañía.
- Formación inicial de seguridad y medio ambiente, efectuada por EHS.
- Formación inicial de informática, efectuada por IS.
- Formación en el puesto de trabajo, efectuada por el área de ARD.

Estas capacitaciones fueron realizadas durante la primera semana de ingreso a la compañía, para posterior ingreso al puesto de trabajo dentro del laboratorio analítico. Luego del ingreso al área, como parte inicial para el desempeño básico de funciones, fue necesario contar con las siguientes capacitaciones:

- Buenas Prácticas de manufactura (GMP): curso realizado a través de videos, de manera asincrónica. Consiste de 2 módulos:
 - a) GMP general: curso teórico de las buenas prácticas incluyendo documentación, manufactura, y laboratorio.
 - b) GMP casos prácticos: curso con modalidad *E-Learning* de tópicos GMP, el cual contiene material de audio video.

- Sistema Documental de la compañía (*MyQumas*): plataforma digital de gestión documental, la cual contiene los documentos GMP utilizados por la compañía. El entrenamiento consiste de 2 módulos, los cuales son asignados de la siguiente forma:
 - a) Usuario básico: para todos los empleados de la compañía es necesario que cuenten con este rol, el cual permite la lectura de cualquier documento.
 - b) Usuario avanzado: permite la creación o modificación del estado de documentos, ya sea a vigente u obsoleto.

Para obtener los roles se requirió de la realización del curso a través de la plataforma virtual *UPerform*, que consistió de un curso de vídeos explicativos y posterior examen *online*. El rol de usuario, ya sea básico o avanzado, es solicitado de acuerdo a las funciones del personal, de acuerdo al siguiente esquema.

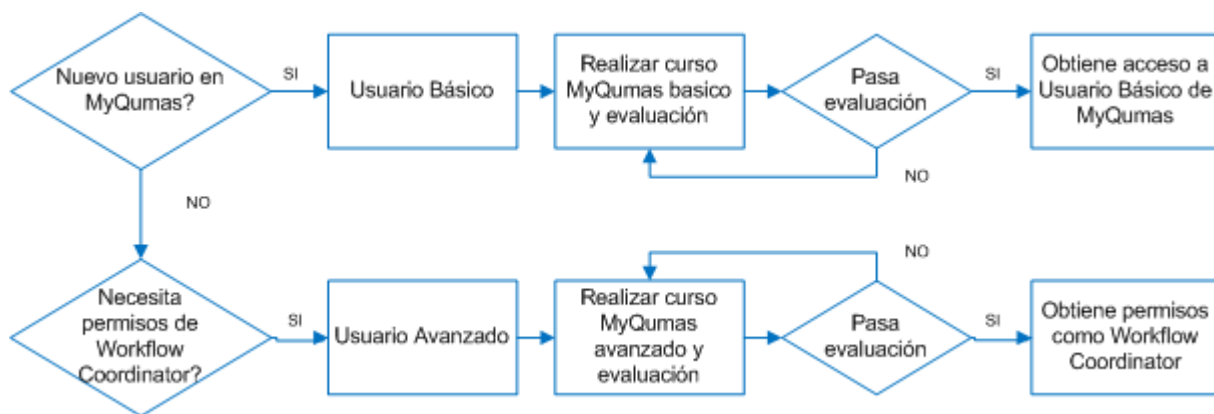


Figura 6: Flujo de obtención de roles para usuarios de *MyQumas*

Una vez aprobados los cursos, se obtuvieron los roles de usuario básico y usuario avanzado.

- ISOTrain: plataforma de capacitaciones y calificación de personal, la que consiste de una serie de documentos oficiales como SOP y WI necesarios para la capacitación de acuerdo al rol y funciones asignadas dentro del puesto de trabajo.

El entrenamiento consistió en un curso de *End User*, para el cual se contó con capacitación presencial y posterior examen online.

Al obtener la certificación de los 5 módulos, estos documentos debieron ser enviados al Departamento de Aseguramiento de Calidad (QA) en donde fueron validados por el área, permitiendo así el acceso a la documentación de la empresa.

- Capacitación en área ARD

Posterior a la certificación ISOTrain se procedió a la capacitación interna del área de ARD, dependiente del departamento de Investigación y Desarrollo. En esta plataforma fueron cargados una serie de documentos considerados como básicos para un correcto desarrollo en el área, pudiendo así llevar a cabo las tareas y actividades propuestas de manera óptima.

Como respaldo legal de las capacitaciones, se debió indicar en sistema el tiempo invertido en la lectura, seguido de la firma con usuario y clave personal.

Una vez la capacitación finalizó, se procedió a la revisión principalmente de documentos internos referidos a *Data Integrity*, validación de *software* y la revisión *in situ* del equipo a evaluar.

Metodología de objetivo 2 “Evaluar equipo Karl Fischer volumétrico e implementar acciones necesarias para asegurar cumplimiento con Normativa CFR 21 parte 11 dictada por FDA y *Data Integrity* dictada por otras agencias regulatorias. (ISP, EMA)”

La evaluación para determinar el cumplimiento con *Data Integrity* y CFR 21 parte 11, por parte del equipo Karl Fischer volumétrico, se llevó a cabo mediante dos listados de verificación:

- Form.CL01.44053: evaluación del cumplimiento de la Normativa 21CFR Part 11
- Form.CL01.64885: evaluación Integridad de datos Sistemas electrónicos

Se evaluó el cumplimiento y se identificaron las acciones necesarias para asegurar que el equipo Karl Fischer esté protegido contra la manipulación accidental o deliberada, modificación o cualquier otra actividad que pueda afectar la integridad de los datos.

Como parte de la evaluación se determinó la criticidad del riesgo calculada según puntaje de riesgo de detectabilidad, ocurrencia y severidad, los que corresponden a:

- Detectabilidad: está determinada por la medida en que un fallo de integridad de datos se hace visible durante las revisiones de rutina. Asignando puntaje 1 si siempre se detecta, 2 regularmente se detecta, 3 normalmente se detecta y 4 probablemente no se detecta.
- Ocurrencia: se estima la frecuencia que un evento tendrá lugar, de acuerdo al incumplimiento dentro de los siguientes puntos de control establecidos:
 - No existe un log-in individual
 - Rol administrador no es independiente del departamento que genera el dato

- Cambios fecha y hora (no limitados únicamente a administrador)
- Se puede salir a *Windows* como no administrador (permite cambios fecha y hora y registros)
- El registro en *audit trail* no es suficiente
- No se registra: usuario, fecha y motivo
- *Audit trail* no es inalterable
- El proceso de *back-up* de datos no garantiza la inviolabilidad de los mismos
- No se dispone de firma electrónica

En donde se considera 0-2 como Raro, 3-5 como Posible y >5 como Casi seguro.

- Severidad: criticidad de los datos o gravedad de los fallos de integridad de los datos, determinada por la influencia de los datos sobre las decisiones, el impacto de los datos en la calidad del producto o la seguridad del paciente y el riesgo de trazabilidad de los datos. Se asigna puntaje 1 si es insignificante, 3 si es menor, 5 moderado y 7 mayor.

El puntaje de riesgo se calculó con la multiplicación de los tres factores antes mencionados, resultando en un valor bajo el cual se tomaron las medidas de control de riesgo.

Metodología de objetivo 3 y 4 “Elaborar documentos necesarios para realizar la validación del nuevo *software* para el equipo Karl Fischer volumétrico.” y “Ejecutar la validación del *software* para el equipo Karl Fischer volumétrico”.

Como parte inicial y previo al proceso de implementación del nuevo *software* y validación del sistema, de acuerdo a procedimiento interno Synthon “Procedimiento Operativo Estándar Calificación de Equipos y sistemas” si el sistema requiere calificación/validación, fue necesario realizar una evaluación de impacto del sistema (SIA por su sigla en inglés).

➤ **Evaluación de impacto del sistema (SIA)**

Esta evaluación permite determinar el enfoque de la calificación/validación, debiendo ser elaborado para todos los equipos, instalaciones y sistemas compuestos, sistemas computarizados, para equipos nuevos debe ser elaborado previo a la instalación y adjuntarlo en el control de cambio. Dicho documento fue elaborado en base al procedimiento “Instrucción de Trabajo para Evaluación de Impacto de un Sistema (SIA)”

Las responsabilidades de trabajo de las actividades del SIA de detallan a continuación:

- Propietario del sistema: iniciar la ejecución del SIA y aprobación del informe.
- Operaciones analíticas y/o ARD: ejecución de la evaluación y documentar y aprobar el informe SIA.
- Aseguramiento de calidad: revisar y aprobar el informe SIA.

El flujo de la evaluación SIA se detalla en el siguiente diagrama (figura 7):

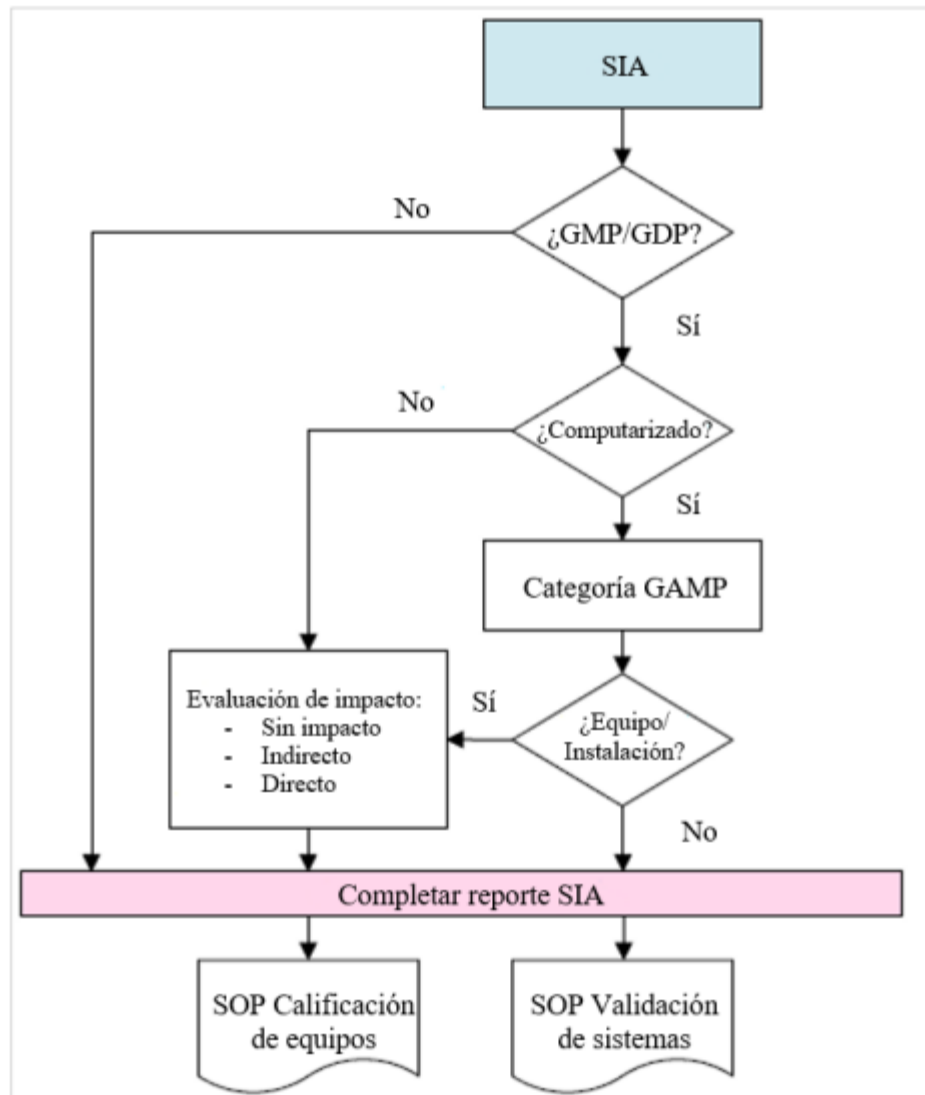


Figura 7 Diagrama de flujo de SIA

Todos los resultados de las evaluaciones ejecutadas se registraron en un informe SIA, el cual incluyó los siguientes puntos:

1. Descripción General de la Evaluación
2. Equipo de Trabajo (Equipo SIA)
3. Características del Sistema:

- Identificación (ej. Funcionalidad, área, número de elemento, marca, tipo, modelo)
 - La finalidad prevista del sistema
 - Los límites del sistema
4. Resultados de la evaluación/clasificación del sistema.
- Clasificación GMP / GDP
 - Clasificación Sistema Computarizado
 - Categoría GAMP
 - Clasificación Equipo/ Instalación.
 - Impacto del Sistema

➤ **Evaluación de Análisis de riesgos**

Posterior a la evaluación SIA se realizó la evaluación de riesgos con procedimiento interno basado en FMEA “Instructivo de Trabajo Análisis del Modo y Efecto de Falla (FMEA)”. En el cual se detallan las siguientes clasificaciones de severidad, ocurrencia y detectabilidad.

- Clasificación de Severidad

Se asigna un número al factor de severidad de acuerdo a al potencial daño al paciente, cliente, o calidad del producto, proceso, sistema, equipo o instalación, Medio Ambiente, Salud y Seguridad y el riesgo empresarial. La siguiente tabla 3 detalla cada clasificación.

Tabla 3 Clasificación de Severidad

Puntaje	Categoría	Calidad del producto	Medio ambiente y seguridad	Negocio (monetario)
1	Insignificante	Pequeño o sin impacto.	Lesiones que no requieren tratamiento médico.	Pequeño o sin impacto.
2	Menor	Algunos problemas menores.	Lesiones que requieren primeros auxilios.	Impacto menor.
5	Moderado	Una o más deficiencias importantes, pero pueden ser corregidas.	Impedimento temporal.	Impacto moderado.
7	Mayor	Incumplimiento grave que requiere recursos para corregirlo.	Deterioro permanente o prolongado.	Mayor impacto.
10	Catastrófico	Retiro global del producto.	Fatalidades o enfermedades catastróficas.	Impacto catastrófico.

- Rango de ocurrencia (probabilidad)

El número asignado a cada posible falla se basa en una historia previa, pruebas de R&D, conocimiento de procesos o sistemas anteriores, etc.

Tabla 4 Rango de ocurrencia

Puntaje	Categoría	Ejemplo
1	Raro	La falla se produce en menos del 0.5% de los casos. Incidente podría ocurrir cada 50 años.
2	Improbable	La falla se produce en menos del 5% de los casos. Incidente podría ocurrir cada 5-10 años.
4	Posible	La falla se produce entre el 5 al 25% de los casos. Incidente podría ocurrir cada 1-5 años.
6	Probable	La falla se produce entre el 25 al 50% de los casos. Uno o más incidentes podrían ocurrir al año.
8	Seguro	La falla se produce en el 50% o más de los casos. Un número significativo de incidentes podría ocurrir al año.

- Rango de Detección

La detectabilidad se asigna dependiendo de la dificultad para detectar internamente en Synthon la falla.

Tabla 5 Rango de Detección

Puntaje	Categoría	Detectabilidad
4	Probablemente no se detecta	No hay medios técnicos para detectar la falla.
3	Normalmente no se detecta	La falla no se detecta, pero se puede prever de otros medios. Podría ser detectado por controles adicionales.
2	Se detecta regularmente	La falla es inspeccionada por controles estadísticos o control manual. La mayoría del tiempo se detecta.
1	Siempre se detecta	La falla puede o podría ser detectada.

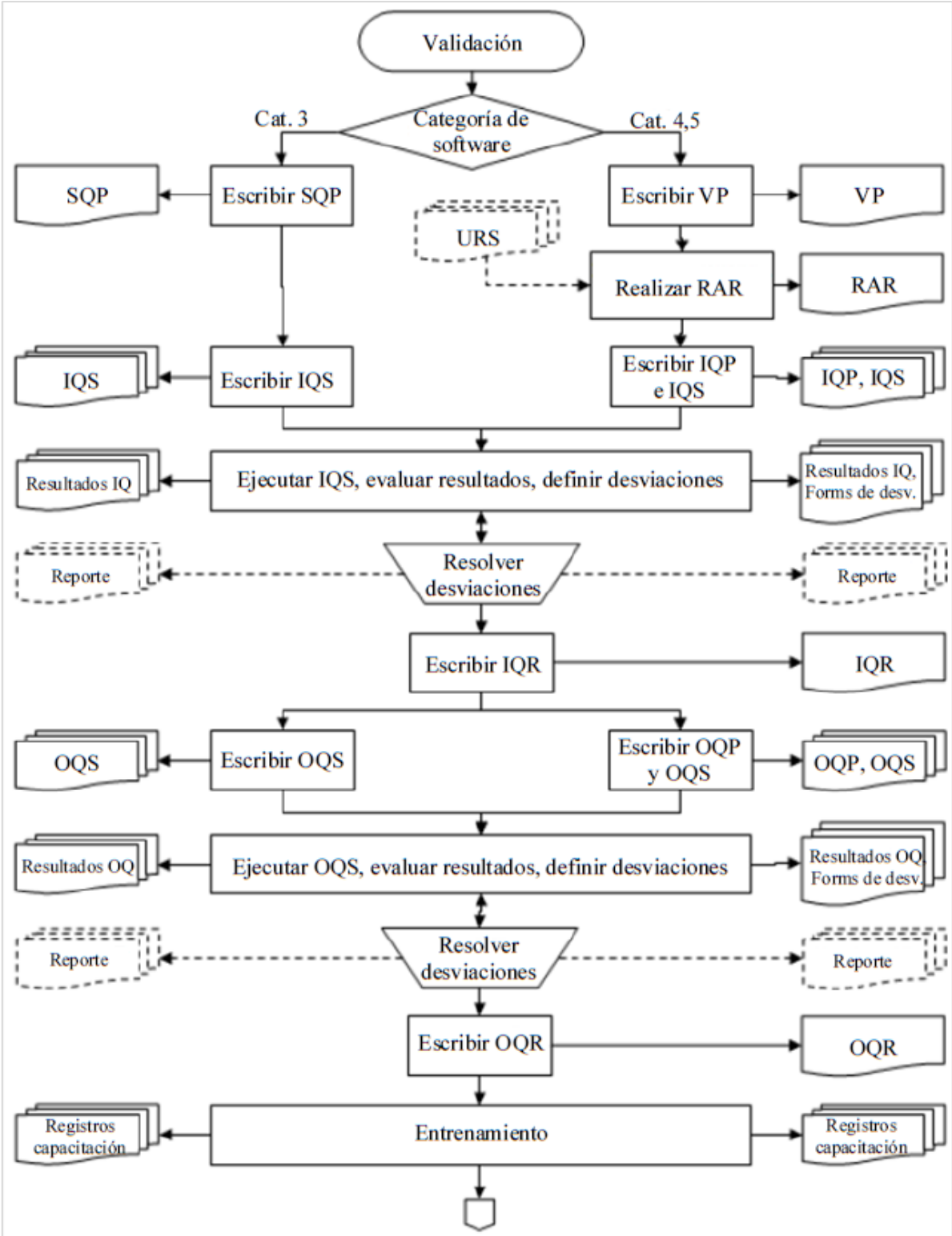


Figura 9 Diagrama de validación de sistemas computarizados.

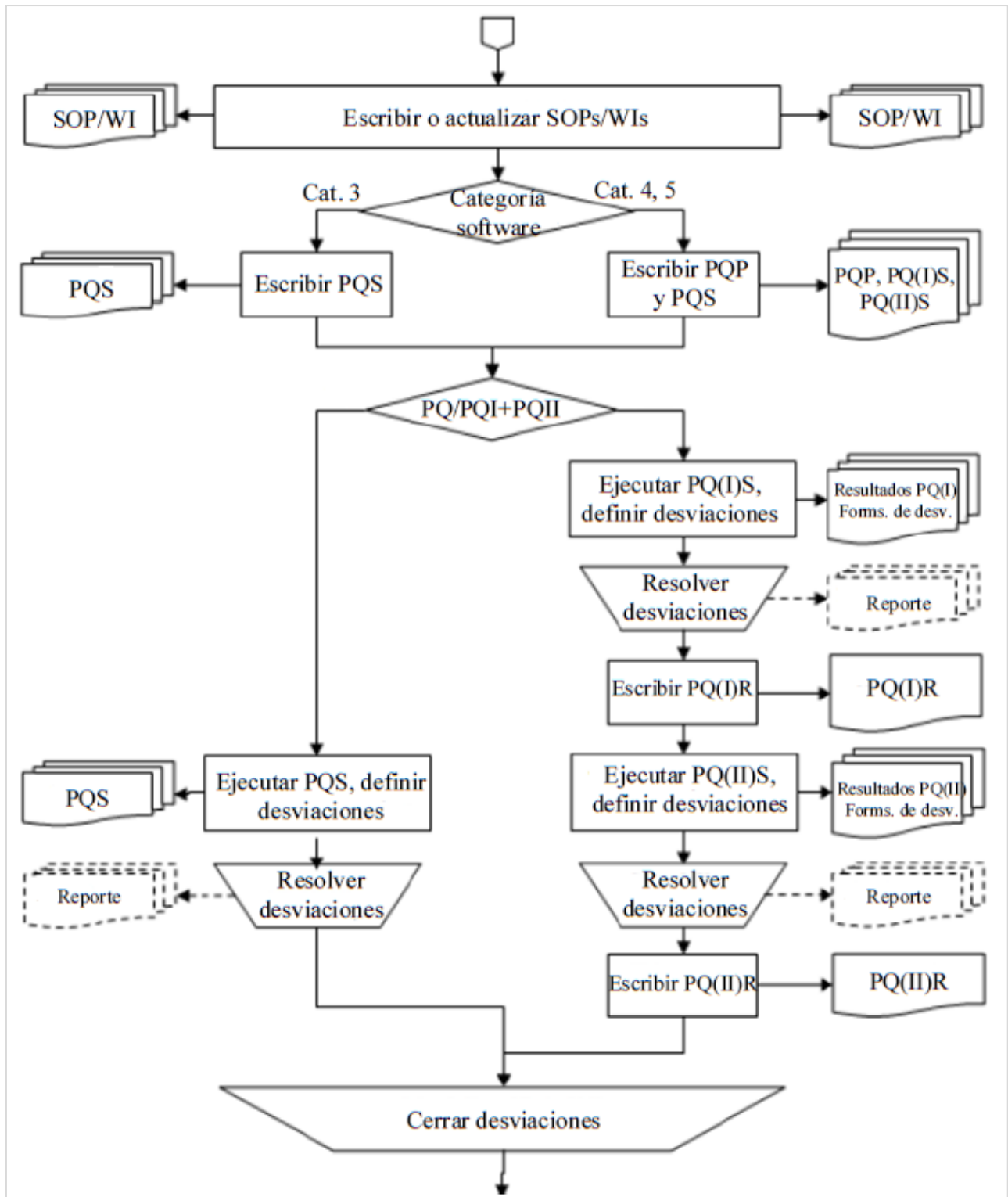


Figura 10 Diagrama de validación de sistemas computarizados (continuación)

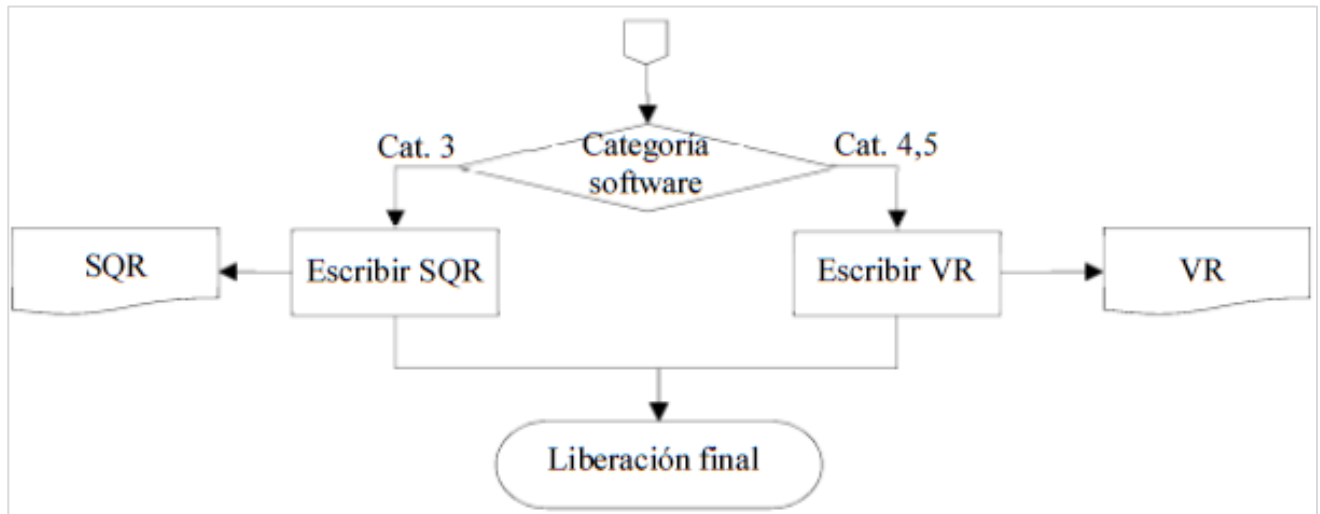


Figura 11 Diagrama de validación de sistemas computarizados (continuación)

Una vez fue categorizado el *software* Lab X como principal documento, se realizó la elaboración del documento VP (Plan de validación), el cual describió la estrategia y actividades planificadas describiendo los pasos lógicos consecutivos, responsabilidades y resultados del proceso de validación del *software*.

Posteriormente a la elaboración del VP se procede a la elaboración de los documentos estipulados en este, como se detalla a continuación:

- Especificaciones de usuario (URS): este documento define las características básicas necesarias del *software* a adquirir, para poder dar cumplimiento a los requerimientos de infraestructura informática, cumplimiento de CFR 21 parte 11 y *data integrity*, documentación técnica para la validación y sistema respaldo y recuperación de datos.

- Especificaciones de diseño (DS): describe en detalle la arquitectura y componentes del sistema (*hardware* y *software*) y la infraestructura de IT de los entornos del *software* LabX 2018, abarcando todos los sistemas relacionados con la computadora (servidores, servicios, aplicaciones, infraestructura de IT, red y estaciones de trabajo).
- Especificaciones de funcionalidad (FS): describe en detalle las especificaciones funcionales del *software* LabX encargado de la gestión del instrumento valorador automático T-70 Mettler Toledo.
- Protocolo de calificación de instalación (IQ): las actividades descritas en este protocolo proporcionan la información necesaria y en forma detallada de todos los requerimientos y pasos a seguir en el proceso de instalación. La siguiente tabla 6 muestra los atributos de calidad verificados en esta etapa, las actividades a realizar y el correspondiente código de la prueba a ejecutar también llamado “*script*”, los cuales corresponden al registro de lo ejecutado durante las pruebas.

Tabla 6 Pruebas para verificar la calificación de instalación del sistema.

Atributo de calidad	Actividades a realizar	Prueba a ejecutar
Caracterización de los componentes principales de <i>hardware</i> y <i>software</i>	Caracterizar e identificar los componentes del computador, verificando la correspondencia entre los requerimientos de preinstalación y las características del equipo a utilizar.	IQ_HSW
Identificación y disponibilidad de documentación	Verificar que se dispone de documentación de los diferentes elementos de <i>hardware</i> y <i>software</i> .	IQ_DOC

Disponibilidad de elementos que aseguren la reinstalación del <i>software</i>	Verificar que se dispone del material necesario para la reinstalación del <i>software</i> (manuales, original de instalables y licencias).	IQ_REI
Existencia de un entorno de procedimientos que asegure su mantenimiento y control	Verificar que se dispone de los procedimientos de mantenimiento y control del sistema.	IQ_SOP
Verificación de la conformidad del SCRIPT de instalación	- Verificar que durante la instalación del <i>software</i> el <i>script</i> se ejecuta en su totalidad, para asegurar la correcta instalación del <i>software</i> . - Verificar que no aparece ningún mensaje de error al arrancar la aplicación y que la configuración es correcta	IQ_INST
Verificación del cumplimiento de la URS	Comprobar que las especificaciones del <i>software</i> cumplen con los requisitos presentados en la URS.	IQ_URS
Verificación de test realizados por el proveedor	Comprobar que todos los test de instalación realizados por parte del proveedor cumplan con las especificaciones de cada test.	IQ_PROV

- Protocolo de calificación de operación (OQ): describe en forma detallada y mediante la documentación necesaria, todos los pasos a seguir en el proceso de operación. En la siguiente tabla 7 se muestran los atributos de calidad a verificar y las actividades a realizar.

Tabla 7 Pruebas para verificar la calificación de operación del sistema.

Atributo de calidad	Actividades a realizar	Prueba a ejecutar
Seguridad y accesos al sistema	Verificar el correcto acceso al sistema, según los diferentes niveles de acceso definidos (grupos con permisos diferenciados) y políticas establecidas (longitud y caducidad de la contraseña).	OQ_SEG
Comunicación con equipos	Verificar el correcto funcionamiento de la comunicación PC – equipo.	OQ_COMU
Capacidad de cálculo	Verificar que la aplicación es capaz de realizar correctamente los cálculos.	OQ_CALC
Impresión de resultados	Verificar que se puede imprimir un resultado.	OQ_IMP
Transferencia y recuperación de datos	Verificar que se transfiere correctamente un resultado a la ubicación adecuada y se puede recuperar.	OQ_TRANS/REC
Copias de seguridad.	Verificar que ruta de <i>backup</i> de datos está programada	OQ_BACK
Cumplimiento 21CFR Part11	Evaluar el cumplimiento de la Normativa 21CFR Part 11 por parte del <i>software</i> , aplicando el Form.CL01.80558.	OQ_21CFR
Verificación de pruebas OQ de proveedor.	<ul style="list-style-type: none"> • Constatar que las pruebas de operación definidas por el proveedor sean aplicables y acordes a las especificaciones del equipo. • Comprobar que todos los test de operación realizados por parte del proveedor cumplan con las especificaciones de cada test. • Verificar que el proveedor completa correctamente el documento de validación (<i>LabX Validation Manual</i>) 	OQ_PROV

- Protocolo de calificación de desempeño (PQ): proporciona evidencia documentada de que el equipo funciona conforme con las especificaciones del laboratorio Synthon Chile Ltda. La calificación es basada en una serie de test, que a su vez constan de una serie de verificaciones, destinados a entregar una prueba documentada acerca del correcto funcionamiento del equipo. Las actividades se detallan en la tabla 8.

Tabla 8 Pruebas para verificar la calificación de desempeño del sistema.

Nombre del test	Objetivo del test	Prueba a ejecutar
Verificación de etapas previas de calificación.	Comprobar que la calificación de Instalación (IQ) y la calificación de Operación (OQ) hayan resultado Conformes, verificando que todas las no conformidades significativas, si las hubiese, hayan sido resueltas.	PQ_VERIF
Verificar el funcionamiento y desempeño del equipo.	Verificar que el equipo realice la identificación de la materia prima, cumpliendo con los criterios de cada especificación del producto seleccionado.	PQ_VERIF

Una vez realizados los protocolos y llevadas a cabo las actividades de calificación estipuladas, los resultados son reportados en los respectivos reportes de calificación de instalación, operación y desempeño (IQR, OQR y PQR).

Finalizando el proceso de validación, se creó un RAR residual donde se reportó una actualización del RAR inicial para evaluar que las acciones tomadas mitigaron los riesgos encontrados inicialmente.

Una vez completados todos los documentos y pasos anteriores se creó el reporte de validación, donde se registró las actividades realizadas y sus resultados, así como también los documentos generados.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

I. “Adquirir el conocimiento del sistema de calidad y manejar herramientas documentales del laboratorio Synthon Chile.”

Los cinco módulos de capacitación general anteriormente descritos (ver figura 12) fueron aprobados y se obtuvo el correspondiente certificado de entrenamiento, validando de esta forma las competencias básicas necesarias para el correcto desempeño de las funciones dentro de la compañía. (ver Anexo 1).

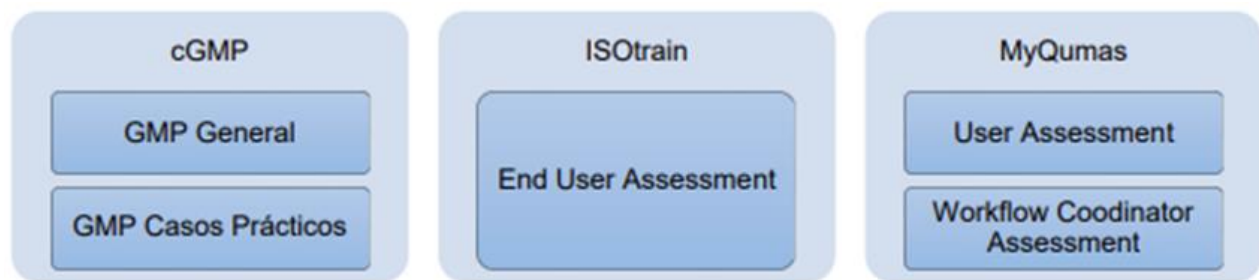


Figura 12: Cursos básicos realizados de las plataformas disponibles en Synthon Chile

Por otro lado, dentro de la capacitación en el área de ARD dentro de la siguiente tabla 9 se mencionan los documentos básicos para el correcto desempeño de las funciones en el puesto de trabajo. Cada documento fue leído y firmado, quedando respaldado en la plataforma ISOTrain.

Tabla 9: Procedimientos e Instructivos básicos para el desempeño en el área de ARD

Código Documento	Descripción
MAN.CL01.QA.448 (4.0)	Manual de Calidad
SOP.CL01.43713 (2.0)	Procedimiento Operativo Estándar Validación de proceso
SOP.CL01.43882 (10.0)	Procedimiento Operativo Estándar Validación de Limpieza
SOP.CL01.45354 (2.0)	Procedimiento Operativo Estándar Clasificación y Depuración de Riesgo (RRF)
SOP.CL01.45587 (2.0)	Procedimiento Operativo Estándar Validación de Sistema Informaticos
SOP.CL01.50278 (2.0)	Procedimiento Operativo Estándar Plan de emergencia DocCompliance/MyQumas
SOP.CL01.55755 (2.0)	Procedimiento Operativo Estándar Gestión Documental en Departamento Operaciones Analíticas
SOP.CL01.57189 (2.0)	Procedimiento Operativo Estándar Gestión de los Datos en Synthon Chile
SOP.CL01.68971 (1.0)	Procedimiento Operativo Estándar Escalamiento de productos nuevos en Synthon Chile
SOP.CL01.AO.031 (5.0)	Procedimiento Operativo Estándar Registro de cálculos analíticos
SOP.CL01.AO.069 (3.0)	Procedimiento Operativo Estándar Funcionamiento y Limpieza del área de muestreo
SOP.CL01.AO.074 (6.0)	Procedimiento Operativo Estándar Flujo de materiales para análisis
SOP.CL01.AO.082 (2.0)	Procedimiento Operativo Estándar Manejo y eliminación de residuos sólidos, líquidos y productos generados por el Departamento de Operaciones Analíticas
SOP.CL01.AO.086 (4.0)	Procedimiento Operativo Estándar Transferencia de

	Métodos Analíticos
SOP.CL01.AO.101 (3.0)	Buenas prácticas de laboratorio
SOP.CL01.AO.161 (9.0)	Procedimiento Operativo Estándar Estudios de Estabilidad Syntho Chile
SOP.CL01.AO.199 (9.0)	Procedimiento Operativo Estándar Plan de mantenimiento calibración/verificación, monitoreo y calificación de los aparatos, instrumentos, equipos y sistemas del dpto. de operaciones analíticas
SOP.CL01.AO.202 (2.0)	Procedimiento Operativo Estándar Funcionamiento del Laboratorio de Control de Calidad
SOP.CL01.AO.412 (7.0)	Procedimiento Operativo Estándar Verificación/aprobación y cálculos analíticos
SOP.CL01.QA.003 (5.0)	Procedimiento Operativo Estándar Codificación y tipos de documentos
SOP.CL01.QA.006 (6.0)	Procedimiento Operativo Estándar Salud del personal
SOP.CL01.QA.019 (8.0)	Procedimiento Operativo Estándar Enmienda y registro de datos primarios
SOP.CL01.QA.045 (13.0)	Procedimiento Operativo Estándar Gestión de documentos
SOP.CL01.QA.052 (7.0)	Procedimiento Operativo Estándar Higiene y Vestimenta
SOP.CL01.QA.058 (10.0)	Procedimiento Operativo Estándar Calificación de Equipos y sistemas
SOP.CL01.QA.078 (8.0)	Procedimiento Operativo Estándar Liberación de Productos
SOP.CL01.QA.081 (3.0)	Procedimiento Operativo Estándar Flujo de Personal
SOP.CL01.QA.103 (4.0)	Procedimiento Operativo Estándar Análisis de Riesgos
SOP.CL01.QA.104 (4.0)	Procedimiento Operativo Estándar Revisión de la Calidad del Producto

SOP.CL01.QA.106 (4.0)	Procedimiento Operativo Estándar Calificación y Capacitación del personal
SOP.CL01.QA.108 (3.0)	Procedimiento Operativo Estándar Inclusión de un producto nuevo a las instalaciones de Synthron Chile
SOP.CL01.QA.178 (5.0)	Procedimiento Operativo Estándar Muestreo de Validación de Proceso y Transferencia
SOP.CL01.QA.189 (4.0)	Procedimiento Operativo Estándar Flujo de Materiales
SOP.CL01.QA.220 (9.0)	Procedimiento Operativo Estándar Clasificación de áreas y flujos laminares
SOP.CL01.QA.419 (4.0)	Procedimiento Operativo Estándar Análisis de Modo y Efecto de Falla (FMEA)
SOP.CL01.QA.420 (2.0)	Procedimiento Operativo Estándar Análisis de Árbol de Fallas (FTA)
SOP.CL01.QA.433 (10.0)	Procedimiento Operativo Estándar Gestión y creación de Códigos de Materiales y Productos Locales
SOP.SYN.002 (19.0)	Standard Operating Procedure Document types and definitions
SOP.SYN.003 (11.0)	Standard Operating Procedure Manufacturing of small molecule/generic Drug Product submission batches
SOP.SYN.005 (5.0)	Standard Operating Procedure Stability Studies
SOP.SYN.007 (4.0)	Standard Operating Procedure Analytical Method Transfers
SOP.SYN.008 (4.0)	Standard Operating Procedure Validations of Analytical Procedures, Definitions, Terminology and Methodology
SOP.SYN.03093 (8.0)	Standard Operating Procedure Failure Mode Effects Analysis Procedure
SOP.SYN.05830 (5.0)	Standard Operating Procedure Risk Management

SOP.SYN.25505 (3.0)	Standard Operating Procedure Process Validation
SOP.SYN.39029 (1.0)	Standard Operating Procedure Manufacturing of small molecule/generic Drug Product submission batches
VMP.CL01.QA.001 (11.0)	Plan Maestro de Validación
WI.SYN.49437 (2.0)	Work Instruction MyQumas Editing a Document
WI.SYN.49533 (2.0)	Work Instruction MyQumas Associations
WI.SYN.49555 (2.0)	Work Instruction MyQumas Read and Understood

El listado anterior de documentos en los cuales se realizó el entrenamiento (Tabla 9) comprende un 76% de documentos pertenecientes al *site* de Synthon Chile, mientras un 24% son pertenecientes al *holding* de Synthon. Dentro de los cuales, un 90% corresponde a Procedimientos Operativos Estándar (SOP por su sigla en inglés, *Standard Operating procedure*), un 6% a Instructivo de trabajo (WI por su sigla en inglés, *Work Instruction*), un 2% a Plan Maestro de validación (VMP por su sigla en inglés, *Validation Master Plan*) y 2% a Manual de Calidad (MAN). Dichos porcentajes son representados en las siguientes gráficas.

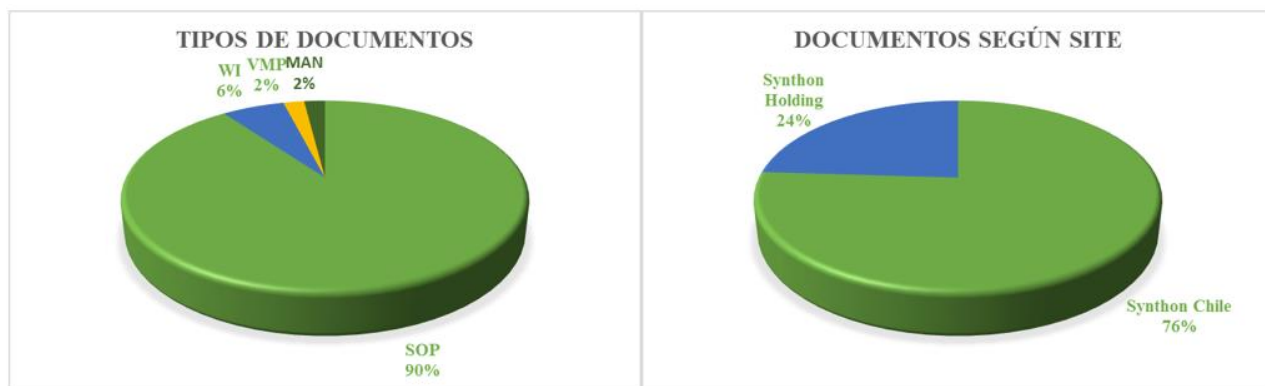


Figura 13: Distribución según tipo de documento y según Site de origen

II. “Evaluación del equipo Karl Fischer volumétrico e implementar acciones necesarias para asegurar cumplimiento con Normativa CFR 21 parte 11 dictada por FDA y *Data Integrity* dictada por otras agencias regulatorias. (ISP, EMA, etc.)”

Previo a la validación del nuevo sistema informático a implementar fue necesario evaluar las condiciones del equipo Karl Fischer volumétrico. En donde se consideró el estado del *hardware*, sus funciones y la evaluación de falencias, las cuales debieron ser cubiertas para asegurar el correcto funcionamiento y cumplimiento con normativa CFR 21 parte 11 y *Data integrity*.

Inicialmente se evaluó el cumplimiento de *Data Integrity* del equipo, utilizando documento oficial del laboratorio, “Evaluación de integridad de datos de sistemas electrónicos”, en donde se obtienen los siguientes resultados (ver Anexo 2) de la evaluación realizada.

De la evaluación del cumplimiento con *Data integrity* que se realizó a través del formulario anterior, se puede establecer que:

➤ Atribuible:

- Todos los usuarios del equipo al realizar los análisis utilizan el mismo usuario con rol administrador. Lo cual es un claro incumplimiento ya que no se cuenta con usuarios únicos o individuales, que permita atribuir a quien realizó cada actividad.

➤ Legible:

- El equipo no posee memoria que posibilite el almacenaje de los datos al realizar la actividad, siendo solo registrados mediante fotografías de los resultados los cuales se adjuntan al cuaderno del analista.

- El equipo no cuenta con un registro de auditoría seguro y con marca de tiempo, lo cual no permite proporcionar la información documentada de la secuencia de actividades realizadas. El sistema no permite realizar la trazabilidad de los accesos a los datos, las eliminaciones y manipulaciones de éstos, y los cambios efectuados en ellos.
- El equipo cuenta niveles de usuarios y con permisos específicos para cada uno de los niveles. Sin embargo, estos niveles de usuarios no habían sido asignados al personal usuario del equipo, lo que permitía la sobreescritura de datos y la modificación de parámetros para los que en principio no deberían tener permisos.
- El equipo no cuenta con un archivero de registros electrónicos que sea capaz de almacenar los archivos de forma segura y controlada, ya que el equipo no cuenta con memoria que sea capaz de almacenar los registros. Por lo que hay pérdida de los datos crudos originales de los análisis realizados, impidiendo la capacidad de acceso, legibilidad, integridad y recuperación de los datos.

➤ Contemporáneo:

- La fecha y hora del sistema pueden ser alterados por el usuario con rol administrador, siendo imposibilitado para el rol analista debido a los permisos específicos de los roles. Sin embargo, debido a que analistas realizaban los análisis con rol de administrador, estos podían tener el acceso a realizar el cambio de la fecha y hora. Esto potencialmente podría concurrir en el incumplimiento de la contemporaneidad de datos.
- El sistema no asegura que todas las ejecuciones de operaciones críticas sean registradas en el momento por el usuario.
- Los sellos de hora y fecha no están sincronizados con las operaciones GXP, el equipo puede ser configurado para que muestre la fecha y hora que el usuario

ingrese, pero como no está bajo un sistema seguro de uso de roles no es posible asegurar el dato.

➤ Original

- Los registros electrónicos originales no pueden ser revisados y aprobados de manera adecuada, debido a que no se cuenta con un registro electrónico perdurable en el equipo, solo se cuenta con la fotografía de resultados que adjuntan impresos a los análisis. De esta forma, los resultados no son revisados en línea con los resultados obtenidos inmediatamente al finalizar el análisis, sino que posterior el reporte de este.
- La revisión de los registros electrónicos originales no permite una revisión de los registros de auditoria y no son revisados mediante firma electrónica que incluyan hora y fecha, habiendo solo registros fotográficos de los resultados tomados por los analistas, imposibilitando la revisión de datos ni metadatos.
- El equipo no cuenta con impresora que permita la impresión en línea y la revisión de resultados solo se realizar por la toma de fotografía de la pantalla del equipo con los resultados finales por analistas.
- Los datos no se conservan electrónicamente ni en papel, que sea directamente reportado por el equipo.
- No se cuenta con una protección de datos que garantice la protección de los registros contra la alteración o pérdida deliberada o inadvertida y sin detección. Tampoco se puede realizar la recuperación de datos y metadatos, o la conservación de registros originales o copias auténticas certificadas. Como se dijo anteriormente, el equipo no permite de la emisión de reportes y los resultados no son registrados en el *logbook* de uso del equipo.

➤ Exacto:

- La entrada de datos críticos no es verificada y liberada para su uso por una segunda persona autorizada ya que no existe un procedimiento de revisión de entrada de estos datos.
- No se cuenta con sistema de *audit trail* que permita identificar claramente al usuario responsable, fecha, hora, zona horaria, análisis/acción, ingreso no autorizado, revisado por, realizado por, método, resultados, ID muestra, lote, producto.

De esta forma, los principios de ALCOA no se cumplen en este equipo analítico, lo cual es un incumplimiento a los principios establecidos de *Data integrity*.

Posterior a la evaluación a este no cumplimiento a *Data integrity* se asignó un puntaje de riesgo, el cual consistió de la multiplicación de la severidad, detectabilidad y ocurrencia obtenidos, de acuerdo a procedimiento interno Procedimiento Operativo Estándar Gestión de riesgos de la integridad de los datos y Formulario *Risk Score*, en el cual se asignó:

- Severidad: debido a que el sistema presenta impacto GMP negativo relacionado a la confiabilidad, integridad y trazabilidad de datos se considera una severidad mayor, por lo que se asigna puntaje 7.
- Detectabilidad: ya que no hay medios técnicos para detectar las fallas en *Data Integrity*, se asigna puntaje 4 lo que significa que normalmente no se detecta.
- Ocurrencia: debido a que la frecuencia de análisis es alta y no existen medidas de mitigación de este riesgo, un número significativo de eventos pueden ocurrir durante el año, por lo que la ocurrencia es casi con siempre, asignando puntaje 8.

- Puntaje de riesgo: $7 \times 4 \times 8 = 224$

Este puntaje indica que el riesgo del equipo Karl Fischer volumétrico en relación al cumplimiento con *Data Integrity* se califica como alto, lo que no es aceptable. Por lo cual se debieron tomar medidas para la correcta gestión de los datos y mitigar el riesgo inicial tanto como sea posible.

Por otro lado, se evaluó el cumplimiento de la normativa CFR parte 11 por parte del *firmware* del equipo Karl Fischer, ya que no contaba con un *software* para el manejo de los datos analíticos. Mediante un formulario interno se determinó si el sistema es capaz o no de realizar las funciones que se mencionan, en donde se deben proponer soluciones para el cumplimiento. Dicho formulario fue completado, posteriormente revisado por una segunda persona perteneciente al área y finalmente aprobado por personal de aseguramiento de calidad.

Los resultados de la evaluación se observan en Anexo 3, en donde se identificaron los siguientes puntos clave:

➤ Seguridad lógica:

- El sistema cuenta con contraseñas que sean encriptadas y no es posible su copia o impresión, sin embargo, es posible visualizarlas al momento que el usuario la ingresa y al momento de presionar *Enter* se encriptan y no es posible su lectura.
- Los nombres de usuario y contraseñas son únicos para cada persona que tiene permiso de acceder al sistema, no se permite la generación de dos usuarios con el mismo nombre. Sin embargo, como se determinó anteriormente esta funcionalidad del equipo no era utilizada.
- El equipo permite establecer la longitud de la contraseña, pero no la caducidad, memoria ni número de intentos antes del bloqueo. Por lo que intentos

reiterativos fallidos de ingreso no conllevan a un bloqueo de seguridad del usuario.

- La sesión de un usuario no puede bloquearse instantáneamente por el usuario, debe cerrar su sesión cerrando los progresos, por lo que al momento de realizar el análisis la sesión del usuario queda abierta durante todo el periodo de ejecución del análisis.
- La sesión dentro de la aplicación no se bloquea luego de un periodo de inactividad, pero si aparece un salvapantallas con tiempo definido por el administrador. Sin embargo, esto no constituye a una seguridad para la sesión de usuario.
- El sistema no arroja alertas por intento de acceso no autorizado, no obstante, en usuarios sin privilegios no se permite la modificación de parámetros críticos
- El sistema permite la gestión de usuarios, en donde es posible definir los niveles de acceso al sistema en relación a los niveles de responsabilidad del personal involucrado. Sin embargo, como se mencionó antes esta función no era utilizada.

Lo recopilado anteriormente indica una falta importante en la seguridad del sistema, en donde las contraseñas son de vital importancia para el registro de datos de los usuarios que finalmente se traduce en la atribución y responsabilidad de las actividades realizadas al personal que ejecuta. A pesar de que es posible asignar niveles o derechos de acceso a los usuarios, no se encontró correctamente implementado en el equipo, por lo que la capacidad de manipular los parámetros de análisis sin supervisión o aprobación de una segunda persona es posible. Y el acceso al equipo por parte de otra persona es posible al no poder bloquear la sesión.

➤ Integridad de los datos:

- Los registros no se encuentran protegidos contra modificaciones accidentales o borrado, el sistema tiene la opción de borrar todos los datos y/o eliminar resultados por el usuario debido a que todos utilizan el rol de administrador.
- Los registros se guardan en el momento que se realiza la actividad y antes de proceder al siguiente paso de la secuencia. Sin embargo, solo existe un registro temporal en la memoria interna del equipo, el cual permitía almacenar los tres últimos análisis.
- El sistema no garantiza que la ejecución de operaciones críticas y todas las operaciones GXP queden registradas en forma contemporánea, ya que la configuración de hora y fecha podían ser manipuladas por el usuario con rol administrador.

➤ Firma electrónica y *audit trail*:

- El sistema no cuenta con firma electrónica, impresora o PC para el respaldo de los datos generados, así como también la falta de herramientas de *audit trail* que registren actividades de mantenimiento y uso del sistema.

➤ *True copies* (copias verdaderas) y *backup* (respaldo):

- El sistema tiene la opción de exportación de datos. Sin embargo, como no cuenta con memoria suficiente, solo es posible exportar los 3 últimos análisis, adicionalmente no cuenta con PC para el respaldo de los datos que permita su recuperación completa y exacta.

Finalmente se dictaminó que el equipo no tiene los elementos necesarios para cumplir con la Normativa CFR 21 parte 11. Por lo tanto, para regularizar los incumplimientos mencionados anteriormente se determinó la ejecución de las siguientes actividades:

- Adquisición de un nuevo *software*, en donde se incluye una licencia del *software* específica la cual asegura el cumplimiento con CFR 21 parte 11.
- Validación del *software*. Incluyéndose la calificación del equipo Karl Fischer y la generación de la documentación necesaria para la calificación y validación de *software* indicadas en este punto. El detalle de estos documentos será abordado en el objetivo N°3.

Se adquirió el *software* LabX 2018, marca Mettler Toledo, este es un *software* de laboratorio único para múltiples instrumentos que brinda control de instrumentos y control de datos. Es capaz de manejar el instrumento de valoración, permitiendo controlar parámetros como monitorización duración de utilización solvente, monitorización de la capacidad del solvente, monitorización del número de muestras, configurar acciones del sistema tales como forzar sustitución al exceder duración de utilización, sustitución automática al exceder duración de utilización. Incluso permite, dentro de sus funciones de método, determinar la deriva, valorar, calcular e informar.

Dicho *software* presenta licencias de activación, tales como, licencia de instrumento, del servidor LabX y de instrumento de valoración (para equipos titulares tal como el Karl Fischer). Adicionalmente se adquirió una licencia opcional de Regulación, la cual asegura el cumplimiento de CFR 21 parte 11.

III. “Elaboración de documentos relacionados a la validación de *software*” y “Ejecutar la validación del *software* para el equipo Karl Fischer volumétrico”.

➤ Evaluación de impacto de sistema (SIA)

El informe de la evaluación de impacto del sistema (SIA) elaborado, fue ejecutado y revisado por las siguientes personas:

- Técnico en calificaciones
- Coordinador de control de calidad
- Jefe de Control de Calidad
- Ingeniero de validación de sistemas (área informática)
- Jefe de aseguramiento de calidad
- Coordinador de proyectos y calificaciones

Las anteriores personas fueron consideradas de importancia dentro de este proceso, ya que técnico en calificaciones y coordinador de control de calidad trabajaron en conjunto para el entendimiento y desarrollo de la presente evaluación, el coordinador de proyectos y calificaciones es el representante del área de calificaciones, el Jefe de control de calidad es el dueño del equipo , ingeniero de validación de sistemas es el representante y encargado del área de informática quien debe estar al tanto de los resultados de las evaluaciones y los requerimientos del sistema a implementar, mientras que el jefe de aseguramiento de calidad revisa la evaluación ejecutada.

De acuerdo a las evaluaciones realizadas, con los resultados obtenidos fue elaborado el informe de SIA, el cual consistió de:

- **Características del sistema:** se describió las características del *software* LabX 2018, se identificó el equipo en el que se instaló, siendo este el Karl Fischer volumétrico, marca Mettler Toledo, modelo T70.

- **Resultados de evaluación GMP/GDP**

A continuación, se presentan los resultados de la clasificación GMP/GDP:

Tabla 10 Resultados de evaluación de clasificación GMP

	Pregunta	Respuesta
1.	¿El sistema controla o monitoriza directamente la calidad de las Sustancias farmacológicas, los productos farmacológicos y/o los dispositivos médicos y/o la seguridad del paciente?	SI
2.	¿Se utiliza el sistema para introducir/generar, almacenar, modificar, eliminar o procesar datos relevantes de GMP/GDP (p. ej., relacionados con sustancias farmacológicas, productos de fármacos o procesos)?	SI
3.	¿El sistema afecta el registro del producto (producto/Sustancia farmacológica)? (ej. archivo maestro de fármacos, *PAI, *NDA, etc.)	SI
4.	¿Produce el sistema un registro o archivo de datos requeridos por GMP u otras regulaciones aplicables?	SI
5.	¿El sistema es una parte integral del equipo/instrumento utilizado en la fabricación, embalaje, pruebas, almacenamiento y/o distribución del producto?	NO
6.	¿Define el sistema los materiales GMP que se van a utilizar? (es decir, materias primas, componentes de embalaje, productos formulados, etc.)?	NO
7.	¿Se utiliza el sistema para la retirada de productos, el seguimiento de existencias o el historial de productos?	NO
8.	¿Contiene el sistema información sobre el producto o su inventario, el estado, la ubicación o la duración de estas existencias?	NO
9.	¿Los datos del sistema será utilizados para soportar la liberación de un producto?	SI
10.	¿El sistema maneja la reconciliación, el uso parcial de componentes o los lotes divididos?	NO
11.	¿El sistema maneja el etiquetado, la codificación de materiales, productos formulados o componentes del empaque?	NO
12.	¿Afecta el sistema de alguna manera a la pureza, resistencia, esterilidad, eficacia, identidad, estado de control de calidad o ubicación del producto?	SI
13.	¿Se utiliza este sistema para gestionar los datos de calificación o el estado de calificación (formación) de los empleados que trabajan en áreas relacionadas con las prácticas correctas de fabricación, como (no se limita a) producción, almacén o control de calidad?	NO

De acuerdo al documento “Instrucción de Trabajo para Evaluación de Impacto de un Sistema (SIA)” cuando al menos una pregunta responde con “Si”, el sistema se clasifica como un sistema GMP/GDP.

La evaluación anterior presentó un total de 6 ítem con resultado “Si”, por lo cual se clasificó como un sistema GMP. El titulador volumétrico realiza el análisis de determinación de agua en una muestra que proviene de un producto farmacéutico, es capaz de generar, procesar y almacenar los datos que finalmente son reportados como un valor de liberación de un producto, por lo que el impacto tiene directa relación con actividades GMP dentro del sistema de calidad.

- Resultados de evaluación Sistema computarizado

Tabla 11 Resultados de evaluación del sistema computarizado

Pregunta	Respuesta
¿Contiene el sistema firmware y/o software de aplicación?	SI
¿El sistema crea, almacena o cambia datos electrónicos?	SI
¿Existen parámetros configurables por el usuario que afectan a la funcionalidad o proporcionan funcionalidad de administración de usuarios/creación de Métodos?	SI

De acuerdo al “Instrucción de Trabajo para Evaluación de Impacto de un Sistema (SIA)” cuando se responde a esta pregunta con “Si”,

- Resultados evaluación categoría GAMP

Tabla 12 Resultados de categoría GAMP

Pregunta 1	Respuesta
¿La Compilación del Software es personalizada?	NO
Pregunta 2	Respuesta
¿El software es configurable para satisfacer las necesidades empresariales?	NO
Pregunta 3	Respuesta
¿El sistema genera, registra, procesa, cambia y/o retiene (meta) datos?	SI
Resultado	GAMP 3 Complejo

De acuerdo al “Instrucción de Trabajo para Evaluación de Impacto de un Sistema (SIA)” cuando se responde a la pregunta 3 con “Si”, el sistema es clasificado como categoría 3 (complejo).

En base a lo anterior el *software* no fue desarrollado en base a las necesidades de la empresa ni configurable a medida, por lo que se descartó las categorías GAMP 4 y 5, pero el *software* si es capaz de generar, registrar, procesar, cambiar y/o retener datos y metadatos.

Por lo tanto, esta categorización GAMP 3 permitió orientar a seguir el flujo de validación del sistema según las figuras 9, 10 y 11.

- Evaluación de la categoría de Equipo o Instalación

Tabla 13 Resultados de evaluación de categoría de equipo o instalación

Pregunta	Respuesta
¿El sistema consiste de/o es Equipo?	NO
¿Se puede considerar el sistema como una sala o instalación? Ejemplos: - Salas de limpieza grado A/B/C/D/CNC (controlado no clasificado) - Salas QC - Almacenamiento / Almacén - Área de Pesaje / Producción	NO

Cuando ambas preguntas se responden un “No”, el sistema no consta de equipo y/o sala/instalaciones. Esto se definió ya que el sistema evaluado corresponde a un *software* que es instalado para el funcionamiento y control de un equipo, siendo no este propiamente tal un equipo.

Cuando un equipo trae consigo un *firmware* o *software* integrado, se considera que su infraestructura ya lo contiene por lo que el curso de calificación se realiza de acuerdo a la calificación de equipos.

- Evaluación de impacto

Tabla 14 Resultados de la evaluación del impacto del sistema

Pregunta		Respuesta
1.	¿El sistema tiene contacto directo con el producto?	SI
2.	¿El sistema produce un excipiente, ingrediente o disolvente que se añade al producto (solución) o que tiene contacto directo con el producto?	SI
3.	¿Se utiliza el sistema para/en la limpieza o esterilización otro sistema de impacto directo?	NO
4.	¿El sistema preserva la calidad del producto?	NO
5.	¿El sistema produce datos que se utilizan para aceptar o rechazar el producto?	SI
6.	¿Es un sistema de control de procesos que puede afectar la calidad del producto y no existe un sistema de verificación independiente de este sistema de control?	NO

Cuando al menos una pregunta se responde con “Si” el sistema es de impacto directo. Esto es debido a que los resultados analíticos que son reportados forman parte de la liberación de un producto, lo cual es crítico para definir si se rechaza o aprueba de acuerdo a las especificaciones vigentes.

➤ Evaluación de riesgos

La evaluación de riesgos ejecutada consideró componentes con enfoque a *Data integrity* y normativa de CFR 21 parte 11, se muestra a continuación:

Tabla 15 Análisis de riesgos obtenido de la evaluación FMEA

Item o Paso del proceso	Modo de falla Potencial	Efectos de falla Potenciales	SEVERIDAD	Potenciales causas	OCURRENCIA	Actuales controles	DETECTABILIDAD	R P N	R P N	Acciones recomendadas	Responsable de la acción	SEVERIDAD	OCURRENCIA	DETECTABILIDAD	R P N
Gestión e Integridad de los Datos	¿En qué forma puede el paso del proceso, o ingreso fallar?	¿Cuál es el impacto una vez que se produce el error?	SEVERIDAD	¿Qué provoca la falla?	OCURRENCIA	¿Cuáles son los controles y procedimientos existentes que impiden la causa o el modo de falla?	DETECTABILIDAD	R P N	R P N	¿Cuáles son las acciones para reducir la ocurrencia de la causa o aumentar la detección?	¿Quién es el responsable para la acción recomendada?	SEVERIDAD	OCURRENCIA	DETECTABILIDAD	R P N
Definición del Método	No se puede seleccionar el método necesario para la muestra.	Operación incorrecta del sistema	3	Método Mal cargado u organizado	6	Sin control	1	18	6	Revisión cruzada/ Organización de los datos y métodos	Coordinadores	3	2	1	6
	Se selecciona un solvente inadecuado	No se puede realizar la medición deseada	5	Falta de documentos que dicten el método a usar	4	Sin control	2	40	10	Creación de una organización adecuada de procedimientos según producto a medir Realización de verificación diaria	Coordinadores Analista	5	2	1	10
Adquisición del dato	Al correr una muestra se genera falla que no permite recolectar dato	Pérdida de datos /Repetición de lecturas	7	Mal acondicionamiento del equipo	2	Sin control	1	14	7	Incorporar a los SOP la Verificación de Aptitudes del Sistema/SST	Técnico en calificación de equipos	7	1	1	7
	No Adquisición del dato	Retraso en el análisis o re-análisis	7	Pérdida de comunicación entre instrumento y el software del equipo	4	Sin control	1	28	14	Realización y registro de la verificación diaria	Analista	7	2	1	14

	El dato se almacena en una carpeta diferente a la deseada	Búsqueda ineficiente del dato	5	Error al seleccionar la ruta .	4	Sin control	2	40	Capacitación y reorganización carpetas según área	Coordinadores / Técnico en calificación de equipos	5	2	2	20
	Error en respaldo y/o recuperación de datos	Pérdida de datos e incumplimiento CFR21 parte 11	7	Procedimiento recuperación y almacenamiento de datos erróneo	4	Sin control	2	56	Definir nomenclatura de almacenaje (Item number, fecha, lote) Modificar plazos de backup acorde a la capacidad de almacenamiento de cada software	Técnico en calificación de equipos	7	2	1	14
Almacenaje	Archivo modificado accidentalmente / borrado o reemplazado	Pérdida de datos, incumplimiento CFR21 parte 11	7	Errónea asignación de privilegios de usuario o guardar archivo con nombre ya existente	2	Sin control	2	28	Revisión durante calificación de cumplimiento normativa CFR21 Parte 11 y privilegios de niveles de usuario	Técnico en calificación de equipos	7	1	1	7
	Eliminación del dato	Incumplimiento CFR21 parte 11	7	Eliminación del dato	2	Sin control	2	28	Revisión de cumplimiento Normativa CFR21 y niveles de usuario durante revisión del dossier analítico (auditoria de datos) y Validación de Software	Técnico en calificación de equipos/ coordinadores	7	1	1	7
Reporte	Al enviar reporte a impresión, este no se genera.	Falla del sistema	1	Problemas en impresora o conexión PC/ impresora	2	Sin control	1	2	Verificación de generación de reportes y aplicación Script de impresión durante OQ.	Técnico en calificación de equipos	1	2	1	2

Audit trail	Falla en la trazabilidad de datos	Eventos no son registrados en Audit trail /incumplimiento Normativa CFR21 Parte 11	7	Inexistencia Registro de Audit trail	8	Logbook de equipo	2	112	Configurar Audit trail en software, crear formularios de Audit Trail y cambio de formato de logbook	Coordinadores	7	1	1	7							
Gestión de Usuarios	Creación de usuarios no autorizados/ Modificación y/o eliminación de privilegios de usuario	No cumple con CFR21 Parte 11	7	Incorrecta configuración de usuarios y sus privilegios	8	Sin control	2	112	Definir permisos de usuarios en SOP y comprobación de la correcta configuración de sus privilegios de usuario durante la calificación.	Técnico en calificaciones de equipos	7	1	1	7							
	Error en la asignación de privilegios	Configuración incorrecta de Sistema de Seguridad	7	Incorrecta configuración de usuarios y sus niveles	8	Sin control	2	112	Definir permisos de usuarios en SOP y comprobación de niveles de usuario y permisos durante la calificación.	Técnico en calificaciones de equipos	7	1	1	7							
	Duplicación de nombre de usuario	No cumple con 21 CFR Parte 11	7	Incorrecta configuración de usuarios	1	Sin control	1	7	Comprobación de correcta configuración de usuarios durante la calificación.	Técnico en calificaciones de equipos	7	1	1	7							
Firma electrónica	No es posible realizar firma electrónica	No cumple con 21 CFR Parte 11	7	Software no posee firma electrónica	2	Reportes firmados por analistas y revisores	1	14	Implementación acción alternativa mediante sistema de timbres y/o Actualización de software.	Analistas/ Coordinadores	7	1	1	7							

Contraseñas	Sistema no solicita contraseña de acceso	No cumple con 21 CFR Parte 11	7	Política de usuarios no satisfacen requerimientos actuales	8	Sin control	1	56	Establecer y comprobar niveles de usuario y permisos de seguridad durante la calificación	Técnico en calificaciones de equipos	7	1	1	7
Bloqueo	La sesión dentro de la aplicación no puede bloquearse automáticamente o por el usuario	No cumple con 21 CFR Parte 11	7	Configuración incorrecta de Sistema de Seguridad / Inexistencia de esta funcionalidad	8	Configuración de suspensión de pantalla del terminal sin bloqueo de sesión	1	56	Comprobar cumplimiento normativa CFR21 parte 11 durante la calificación / Comprobar que el PC implicado se encuentre conectado a Dominio Synthon/ Actualización de software	Técnico en calificaciones de equipos	7	1	1	7
Fecha y hora	Registros de hora y fecha son modificables por usuarios diferentes a administrador	No cumple con 21 CFR Parte 11	7	Incorrecta configuración de usuarios y sus niveles	8	Sin control	1	56	Comprobar cumplimiento normativa CFR21 parte 11 durante calificación / Actualizar SOP con privilegios de usuarios	Técnico en calificaciones del área	7	1	1	7
Procedimiento	Operación /uso incorrecto del sistema	Retraso en la ejecución de análisis	5	Información insuficiente en SOP / Usuarios sin entrenamiento adecuado	2	Capacitación teórica y práctica del SOP/ Revisión programada del SOP	2	20	Revisión y actualización continua de SOP/Capacitación previa a liberación de SOP /Capacitación por proveedor	Coordinadores	5	1	2	10

Actualización o instalación componentes adicionales	Generación de mensaje de error durante actualización de software o instalación de componentes adicionales	Actualización de software o instalación de componentes adicionales fallida	Incompatibilidad de versión de: sistema operativo o componente adicional de sistema operativo a instalar y especificaciones de equipo	2	Creación de análisis de riesgo / Procedimiento de validación de sistemas informáticos	1	6	Realizar Calificación de instalación y evaluar requerimientos previos	Técnico en calificación de equipos / IT	3	2	1	6
	Ausencia de material para actualización de software o instalación de componentes adicionales.	Actualización de software o instalación de componentes adicionales fallida	Pérdida de material de actualización o instalación de componentes adicionales / Requerimientos de usuario incompletos	1	Sin control	1	1	Revisión los requerimientos previo a la actualización	Técnico en calificación de equipos	1	1	1	1
	Generación de mensaje de error una vez concluida la actualización de software o instalación de componentes adicionales.	Imposibilidad de uso	Incorrecto proceso de actualización de software, instalación de requerimientos del sistema o de componentes adicionales.	1	Sin control	1	1	Realizar revisión de compatibilidad de actualización y procesos asociados previo a la instalación / Definir requerimientos mínimos exigibles al proveedor y comprobar previamente a la instalación.	Técnico en calificación de equipos	1	1	1	1

Del anterior análisis de riesgos se concluyó que puntos como contraseñas, bloqueo, fecha y hora, gestión de usuarios, *audit trail*, recuperación y respaldo, presentan un puntaje de riesgo alto, por lo tanto, fue importante enfocar los esfuerzos a mitigar estos riesgos.

Además, Synthon Chile consideró la implementación de las siguientes acciones para reducir los riesgos como:

- Verificar durante la calificación desafíos y configuración de alarmas
- Realizar calificación de desempeño del sistema
- Verificación de Cumplimiento de CFR21 parte 11 durante la calificación
- Verificación de generación de reportes
- Verificar esquema de pantalla
- Verificación de capacidad del servidor
- Verificar niveles de usuarios durante la calificación
- Verificar SOP funcionamiento
- Verificación de procedimientos para cambio de hora en PC

Estas acciones fueron verificadas durante la calificación IQ/OQ/PQ durante la instalación de *software* del sistema

➤ Proceso de validación

El proceso de validación del sistema computarizado, constó de diferentes etapas descritas a continuación:

- Generación de control de cambios
- Generación de requerimientos de usuario (URS)
- Generación de especificación de diseño (DS)
- Generación de especificaciones de funcionamiento (FS)

- Generación de plan de validación (VP)
- Generación de análisis de riesgos del equipo (RAR)
- Generación de protocolos de instalación, operación y desempeño (IQP, OQP y PQP)
- Ejecución de las pruebas de los IQ, OQ y PQ.
- Generación de reportes de instalación, operación y desempeño (IQR, OQR y PQR)
- Generación de RAR residual del equipo
- Generación de reporte de validación (VR)

a) Generación de control de cambios

El control de cambios correspondiente a un registro electrónico se creó en el sistema *Trackwise*, dentro del cual se definieron los cambios que fueron propuestos en el presente plan de validación. Esto en cumplimiento al correcto registro en el sistema de calidad de la compañía.

Se explicó el estado actual del equipo Karl Fischer y las acciones necesarias para mitigar los riesgos expuestos en el RAR. También, se designaron responsabilidades de las áreas implicadas sobre las actividades de validación.

b) Generación de requerimientos de usuario (URS)

Se elaboró el documento URS el cual describió las necesidades de Synthon en cuanto al *software* y lo que se espera de su rendimiento, tales como cumplimiento de CFR 21, cumplimiento de *Data integrity*, seguridad de datos, documentación técnica y para la calificación, requerimientos del sistema, de infraestructura, de respaldo y recuperación y de integridad de datos. En la figura 14 se presenta un fragmento del URS.

Generalmente se realiza antes de la adquisición de un sistema, sin embargo, en este caso responde a la actualización del *software* para el equipo Karl Fischer, siendo parte del proceso de validación.


 Synthon	User Requirement Specification Software Karl Fischer Volumétrico
<ul style="list-style-type: none">• Código: URS.CL01.78846 (1.0)	
<ul style="list-style-type: none">• Área de aplicación: Laboratorios de Operaciones Analíticas y Desarrollo analítico de Synthon Chile.	
<ul style="list-style-type: none">• Fecha: 05/08/2019	
<ul style="list-style-type: none">• Nombres y Firma: Daniela Sandoval	
<ul style="list-style-type: none">• Equipo o Servicio: Software Karl Fischer Volumétrico	
<ul style="list-style-type: none">• Descripción del equipo y/o servicio: El software debe ser capaz de registrar datos en tiempo real, almacenándolos en una base de datos remota en la red local donde el computador se encuentre conectado y/o en base de datos perteneciente al servidor de la compañía. Debe lograr la protección de los datos registrados y la configuración del instrumento acorde a las recomendaciones FDA 21 CFR parte 11.	

Figura 14 Fragmento inicial de documento URS de software Karl Fischer volumétrico

c) Generación de especificación de diseño (DS)

Se elaboró el documento DS el cual describió todos los componentes de *hardware* y *software* a implementar, incluida la estructura (servidos de datos, de dominio, instrumento, PC, etc.). Además, incluyó los requisitos mínimos especificados por el

proveedor para soportar la instalación en Synthon. Este documento fue minuciosamente revisado y aprobado por el encargado del departamento de IT, de esta forma asegura la correcta instalación y funcionamiento del *software*.

d) Generación de especificaciones de funcionamiento (FS)

Dentro del documento FS se describió todo el aspecto funcional del *software*, la descripción general del sistema y la configuración que es posible en LabX 2018.

Además, se describió las actividades habituales que permite el *software* con foco a las necesidades del uso de este en el equipo Karl Fischer tales como:

- Aprobación y validación de objetos.
- Gestión de versiones, administración de carpetas y mensajes.
- Creación/Edición/Elaboración/Comparación de métodos
- Gestión del usuario
- Modelos de informes
- Importar y exportar
- *Audit trail*

e) Generación de plan de validación (VP)

De acuerdo al diagrama de validación de sistemas computarizados (figuras 9, 10 y 11) y a la categoría GAMP 3, se desarrolló el documento VP, el cual consideró los requisitos generales del proceso de validación para el sistema computarizado, incluyendo la infraestructura IT relacionada.

Se establecieron las etapas a seguir en la validación, las cuales se detallan en la tabla 16.

Tabla 16 Etapas de las pruebas de calificación a realizar.

Item	Etapas
1	Generación de control de cambio.
2	Redacción, revisión y aprobación de las Especificaciones de Requerimientos de Usuario – URS.
3	Redacción, revisión y aprobación de Especificaciones de diseño – DS
4	Redacción, revisión y aprobación de Especificaciones de funcionales – FS
5	Redacción, revisión y aprobación del presente Plan de Validación – VP.
6	Redacción, revisión y aprobación del Análisis de riesgo del equipo – RAR.
7	Redacción, revisión y aprobación de los protocolos de calificación de instalación, operación y desempeño del software – IQP, OQP y PQP.
8	Ejecución de las pruebas IQ, OQ y PQ. Completar los datos primarios de los reportes de calificación.
9	Redacción, revisión y aprobación del reporte de calificación de instalación, operación y desempeño – IQR, OQR y PQR.
10	Redacción, revisión y aprobación del Análisis de riesgo residual del equipo – RAR
11	Redacción, revisión, y aprobación del Informe de Validación – VR.

Además, se estableció que el requerimiento del uso de un computador asociado para la instalación y uso del *software* el que se categoriza como categoría GAMP 3.

f) Generación de análisis de riesgos del equipo (RAR)

De manera inicial, se registraron las condiciones actuales del sistema y su seguridad, considerando *Data integrity* y CFR 21 parte 11 como foco principal. Este documento visualizó los parámetros críticos a mejorar para disminuir el riesgo en su mayor medida. Fue descrito en la Tabla 15.

g) Generación y ejecución de protocolos de instalación, operación y desempeño (IQP/R, OQP/R y PQP/R)

Los protocolos de calificación son documentos que describieron las pruebas necesarias a realizar sobre el sistema. Estos documentos se realizaron teniendo como alcance el

software LabX 2018 perteneciente al equipo Karl Fischer volumétrico y según especificaciones entregadas por el fabricante y pretenden desafiar al sistema en las características que son relevantes para la compañía. Las pruebas a realizar fueron descritas en las tablas 6, 7 y 8.

- Calificación de instalación (IQ)

En esta etapa se pretendió comprobar que la instalación del sistema fue exitosa, tomando en cuenta conexión a servidores, a internet, caracterización de *software* y *hardware*, documentación disponible (manuales y procedimientos), que los requerimientos de la URS cumplen, y que la instalación del *software* haya quedado conforme, sin presentar errores.

A continuación, se presentan en la tabla 17 los resultados obtenidos en el IQR de la ejecución de las pruebas establecidas para la calificación de instalación:

Tabla 17 Resultados de calificación de instalación.

Nº de test	Nombre del test	Plantillas de verificaciones	Cumple / No Cumple	Fecha de realización
1	Caracterización de los componentes principales de hardware y software	IQ_HSW	Cumple	04/12/2020
2	Identificación y disponibilidad de documentación	IQ_DOC	Cumple	04/12/2020
3	Disponibilidad de elementos que aseguren la reinstalación del software	IQ_REI	Cumple	04/12/2020
4	Existencia de un entorno de procedimientos que asegure su mantenimiento y control	IQ_SOP	Cumple	07/12/2020
5	Verificación de la conformidad del SCRIPT de instalación	IQ_INST	Cumple	04/12/2020
6	Verificación del cumplimiento de la URS	IQ_URS	Cumple	07/12/2020
7	Verificación de test realizados por el proveedor	IQ_PROV	Cumple	07/12/2020

Al cumplir todas las pruebas realizadas durante la calificación de instalación, se constató que tanto el computador que soportó la instalación del *software* como toda la infraestructura informática de la compañía fue capaz de operar correctamente, en conformidad con las pruebas ejecutadas. Por lo tanto, los resultados obtenidos son adecuados para considerar que la actualización del *software* Lab X 2018, cumple con los requerimientos definidos por Synthon Chile Ltda

Una vez aprobado el reporte de instalación (IQR), fue posible seguir al siguiente paso de calificación de operación.

- Calificación de operación (OQ)

La calificación de operación comprobó que el sistema funcionó de acuerdo a lo esperado y descrito por el proveedor.

Se probaron los atributos de calidad presentados en la tabla 18, los cuales cumplieron las pruebas ejecutadas en su totalidad.

Tabla 18 Resultados de calificación de operación

<i>N° de test</i>	<i>Nombre del test</i>	<i>Prueba a ejecutar</i>	<i>Cumple / No Cumple</i>	<i>Fecha de realización</i>
2	Comunicación con equipos	OQ_COMU	Cumple	09/12/2020
3	Capacidad de cálculo	OQ_CALC	Cumple	13/01/2021
4	Impresión de resultados	OQ_IMP	Cumple	09/12/2020
5	Transferencia y recuperación de datos	OQ_TRANS/REC	Cumple	10/12/2020
6	Copias de seguridad	OQ_BACK	Cumple	09/12/2020
7	Cumplimiento 21CFR Part11	OQ_21CFR	Cumple	17/12/2020
8	Verificación de pruebas OQ de proveedor.	OQ_PROV	Cumple	09/12/2020

Los resultados obtenidos son adecuados para considerar que la actualización del *software* Lab X 2018, cumple con los requerimientos definidos por Synthon Chile Ltda.

Una vez aprobado el reporte de estas pruebas, es posible pasar al siguiente paso de calificación de desempeño.

- Calificación de Desempeño (PQP)

Las pruebas ejecutadas descritas en la tabla 8 fueron llevadas a cabo, en donde se verifico el termino y cumplimiento de todas las etapas anteriores de calificación.

Por otro lado, la calificación de desempeño puso a prueba el sistema en el ambiente habitual de trabajo de la compañía. Para esto se midió un producto comercial

considerado como crítico y se esperó un resultado acorde al histórico del producto. Los resultados obtenidos se detallan en las tablas 19 y 20.

Tabla 19 Análisis de resultados.

<i>Lote</i>	<i>Promedio WC (%)</i>	<i>Criterio de aceptación</i>	<i>Cumple/No Cumple</i>
21EX000345	0.02	≤ 0.5 % WC	Cumple
21EX000346	0.02		Cumple
21EX000347	0.03		Cumple

Tabla 20 Resumen de resultados del análisis de contenido de agua.

<i>Lote</i>	<i>WC (%)</i>	<i>Promedio (%)</i>	<i>RSD (%)*</i>
21EX000345	0.02	0.02	0
	0.02		
	0.02		
21EX000346	0.02	0.02	24.744
	0.03		
	0.02		
21EX000347	0.02	0.03	21.651
	0.03		
	0.03		

*El RSD se presenta como dato informativo, no forma parte de los criterios de conformidad.

En consideración a que los resultados obtenidos son acordes al histórico del producto, se determinó que el desempeño del sistema cumple con lo esperado. Los resultados las pruebas de calificación de desempeño se resumen en la tabla 21.

Tabla 21 Resultados de calificación de desempeño.

<i>Nombre del test</i>	<i>Prueba ejecutada</i>	<i>Cumple/No Cumple</i>	<i>Fecha de ejecución</i>
Verificación de etapas previas de calificación.	PQ_VERIF	Cumple	16/12/2021
Verificar el funcionamiento y desempeño del equipo.	PQ_CONT_H2O	Cumple	16/12/2021

Los resultados obtenidos son adecuados para considerar que el desempeño del *software* LabX 2018.

Al cumplir estas expectativas se procedió a elaborar el reporte y la calificación se dio por finalizada.

h) Generación de RAR residual del equipo

Una vez fueron aplicados todos los cambios y sus respectivas pruebas, se volvió a analizar el sistema en busca del riesgo residual. Los resultados del RAR residual se resumen en la siguiente tabla 22:

Tabla 22 Resultados de análisis de riesgo residual

Item del proceso	Modo de falla potencial	RPN	RPN residual
Definición del Método	No se puede seleccionar el método necesario para la muestra	18	6
	Se selecciona un solvente inadecuado	40	10
Adquisición del dato	Al correr una muestra, se genera falla que no permite recolectar dato	14	7
	No adquisición del dato	28	14
Almacenaje	El dato se almacena en una carpeta diferente a la deseada	40	20
	Error en respaldo y/o recuperación de datos	56	14
	Archivo modificado accidentalmente/ borrado o reemplazado	28	7
	Eliminación del dato	28	7
Reporte	Al enviar reporte a impresión, este no se genera	2	2
	La información contenida en el reporte es equivocada o incompleta	28	14
	No existe control de versiones de reporte	28	7

	Reportes pueden ser modificado	56	7
Recuperación y respaldo	Falla en repositorio de respaldo del servidor	112	7
	Falla en red	112	7
	Error en respaldo de funcionamiento local (PC)	112	7
<i>Audit Trail</i>	Falla en la trazabilidad de datos	112	7
Gestión de Usuario	Creación de usuarios no autorizados/ Modificación y/o eliminación de privilegios de usuario	112	7
	Error en la asignación de privilegios	112	7
	Duplicación de nombre de usuario	7	7
Firma electrónica	No es posible realizar firma electrónica	14	7
Contraseñas	Sistema no solicita contraseña de acceso	56	7
Bloqueo	La sesión dentro de la aplicación no puede bloquearse automáticamente o por el usuario	56	7
Fecha y hora	Registros de hora y fecha son modificables por usuarios diferentes a administrador	56	7
Procedimiento	Operación /uso incorrecto del sistema	20	10
Actualización <i>software</i> o instalación componentes adicionales	Generación de mensaje de error durante actualización de <i>software</i> o instalación de componentes adicionales	6	6
	Ausencia de material para actualización de <i>software</i> o instalación de componentes adicionales.	1	1
	Generación de mensaje de error una vez concluida la actualización de <i>software</i> o instalación de componentes adicionales	1	1

Se observó que el riesgo asociado a seguridad disminuyó considerablemente comparado con el inicial. Es decir, la actualización del sistema fue exitosa

observándose que el riesgo residual es en el mayor de los casos es bajo. En aquellos casos que el riesgo es moderado, se implementaron acciones para mitigarlo, como revisión cruzada y revisión de *audit trail*.

De esta manera, es posible concluir que para la implementación del sistema LabX 2018 Mettler Toledo se logra disminuir los riesgos asociados a la instalación, operación y desempeño, acercándolos a niveles aceptables. Por lo tanto, no se encuentran riesgos considerables en el funcionamiento del sistema, ni en la calidad del producto final.

i) Generación de reporte de validación (VR)

Para finalizar la validación de este sistema, se realizó el reporte de validación que resume todas las etapas anteriormente mencionadas. Además, se realizó un resumen de la documentación generada durante la validación del sistema detallado en la tabla 23.

Tabla 23 Resumen de documentos de validación del sistema.

Documento	Código	Fecha efectivo
URS	URS.CL01.78846 (1.0)	12/08/2019
SIA	SIA.CL01.86564 (1.0)	09/11/2020
VP	VP.CL01.86030 (1.0)	17/11/2020
DS	DS.CL01.80798 (2.0)	20/09/2021
FS	FS.CL01.82818 (1.0)	17/11/2020
RAR	RAR.CL01.85936 (1.0)	05/10/2020
IQP	IQP.CL01.79150 (1.0)	21/02/2020
OQP	OQP.CL01.82241 (1.0)	10/04/2020
PQP	PQP.CL01.87383 (1.0)	30/11/2020
IQR	IQR.CL01.88589 (1.0)	01/01/2021
OQR	OQR.CL01.88590 (1.0)	04/02/2021
PQR	PQR.CL01.94713 (1.0)	30/12/2021
RAR residual	RAR.CL01.85936 (2.0)	07/02/2022

Por lo tanto, el proyecto de implementación y validación del sistema LabX 2018 fue completado de acuerdo a las etapas establecidas en el VP.

La aprobación de este reporte dio por cerrado el proceso de validación y entregó el estado validado al sistema.

CONCLUSIONES

La validación del *software* es esencial en la industria farmacéutica y de dispositivos médicos para garantizar la calidad y seguridad de los productos, así como también, la seguridad del paciente o usuario del sistema. La implementación adecuada de guías como GAMP5 y CFR 21 parte 11 permite a las organizaciones cumplir con los requisitos regulatorios y gestionar eficazmente los riesgos asociados con la tecnología. Además, la adopción de estas guías ayuda a mejorar la trazabilidad y la eficiencia en la producción y distribución de productos farmacéuticos y dispositivos médicos.

El proyecto de implementación y validación del sistema LabX 2018 para el equipo Karl Fischer volumétrico conllevó un trabajo que involucró a representantes de diferentes áreas de la compañía, los que en conjunto con el proveedor de servicios llevaron la ejecución de las actividades de validación que fueron completadas exitosamente.

La metodología utilizada asegura que el sistema ha sido implementado de acuerdo a lo definido en el plan de validación (VP) y, por lo tanto, cumple con los requerimientos y lineamientos de validación de sistemas computarizados. Los resultados obtenidos durante las etapas de pruebas aseguran que el sistema, en conjunto con su entorno, cumplen normativa CFR21 parte 11 y sus regulaciones aplicables, incluyendo *Data Integrity* y trazabilidad.

De esta manera, es posible concluir que para la implementación del sistema LabX 2018 Mettler Toledo se logra disminuir los riesgos asociados a la instalación, operación y desempeño, acercándolos a niveles aceptables. Por lo tanto, no se encuentran riesgos considerables en el funcionamiento del sistema, ni en la calidad del producto final.

REFERENCIAS

- Ahmad, S., Kumar, A., & Hafeez, D. A. (2019). Importance of data integrity & its regulation in pharmaceutical industry. *The Pharma Innovation Journal*, 8(1), 306–313.
- Andrade, M. (2019, March 25). *Data Integrity Regulatory trends and applicable requirements*. [Ppt]. pqegroup.com
- Blank, T. A., Eksperiandova, L. P., & Ostras', K. S. (2007). Some aspects of the determination of water by the karl fisher method. *Journal of Analytical Chemistry*, 62(2), 193–198. <https://doi.org/10.1134/S1061934807020177>
- CFR 21 part 11. (2023). *PART 11 ELECTRONIC RECORDS; ELECTRONIC SIGNATURES*.
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=11&>
- Charoo, N. A., Khan, M. A., & Rahman, Z. (2023). Data integrity issues in pharmaceutical industry: Common observations, challenges and mitigations strategies. *International Journal of Pharmaceutics*, 631, 122503. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.122503>
- Darnish., R., & Jeyaprakash, M. R. (2023). AN APPROACH OF DATA INTEGRITY IN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES. *European Chemical Bulletin*, 12(1). <https://doi.org/10.31838/ecb/2023.12.1.003>

Data Integrity and Compliance With Drug CGMP: Questions and Answers. (2022, December 27). U.S. Food and Drug Administration; FDA. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/data-integrity-and-compliance-drug-cgmp-questions-and-answers>

Elion. (2021, October 7). Normativa 21 CFR part 11 | Qué es y cómo cumplirla. *Elion*. <https://www.elion.es/industria/21cfr11/>

European Commission. (2023). *EudraLex—EU Legislation* [An official EU website]. Public Health. https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex_en

FDA. (2019, December 20). *About Warning and Close-Out Letters*. FDA; FDA. <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/about-warning-and-close-out-letters>

Food & Drug Administration. (2023, May 19). *Current Good Manufacturing Practice (CGMP) Regulations*. FDA; FDA. <https://www.fda.gov/drugs/pharmaceutical-quality-resources/current-good-manufacturing-practice-cgmp-regulations>

Instituto de Salud Pública. (2013). *Norma técnica Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) Para La Industria de Productos Farmacéuticos*. https://www.ispch.cl/sites/default/files/actualizacion_norma_tecnica_127_25_04_2013.pdf

Instituto de Salud Pública. (2010). *Guía de Inspección de Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) para la Industria de Productos Farmacéuticos, Capítulo*

Validación.

https://www.ispch.cl/sites/default/files/u24/Guia_Validacion_GMP.pdf

ISPE. (2008). *GAMP 5 A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems* (1st ed.). ISPE. www.ISPE.org

Laboratorio Synthon. (2023). *Quiénes somos / Laboratorio Synthon.*
<https://synthon.cl/nosotros/>

Liu, H.-C., Liu, L., & Liu, N. (2013). Risk evaluation approaches in failure mode and effects analysis: A literature review. *Expert Systems with Applications*, 40(2), 828–838. <https://doi.org/10.1016/j.eswa.2012.08.010>

Marcano, W. (2020). *Procedimiento Operativo Estándar Validación de Sistemas Computarizados.*

Martin, K. C., & Perez, A. (2008). GAMP 5 Quality Risk Management Approach. *May/June 2008*, 28(3). <https://www.akility.com/wp-content/uploads/2017/01/ISPE-GAMP-5-Quality-Risk-Management-Approach.pdf>

Merck. (2023). *Valoración y valoración de Karl Fischer.*
<https://www.sigmaaldrich.com/CL/es/applications/analytical-chemistry/titration-and-karl-fischer?gclid=CjwKCAjw3ueiBhBmEiwA4BhspOFMfVA-cw4LGcoYhs78ftXBpFcgNuzAp->

3LnDgGmkkSU4C8CbIRtBoCTXwQAvD_BwE&gclid=aw.ds#karl-fischer-
kf-titration

Office of Regulatory Affairs. (2020). *FDA Form 483 Frequently Asked Questions*.
FDA; FDA. <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/inspection-references/fda-form-483-frequently-asked-questions>

PIC/S. (2007). *PIC/S Guidance Good Practices For Computerised Systems in Regulated “GxP” Environments*. <https://picscheme.org/docview/3444>

PIC/S. (2021). *Good Practices For Data Management And Integrity in Regulated GMP/GDP Environments*. Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme. <https://picscheme.org/docview/4234>

Synthon. (2023). *Certificaciones / Laboratorio Synthon*. <https://synthon.cl/certificaciones/>, <https://synthon.cl/certificaciones/>

Unger, B. (2019). *An Analysis Of 2018 FDA Warning Letters Citing Data Integrity Failures*. Pharmaceutical Online. <https://www.pharmaceuticalonline.com/doc/an-analysis-of-fda-warning-letters-citing-data-integrity-failures-0001>

ANEXOS

Anexo 1 Reportes de capacitación

GMP 1 Español

Synthon

Certificado

Este curso interactivo es realizado por:

Nombre:	Sandoval, Daniela
No. de empleado:	
Departamento:	CL01_Desarrollo y Tecnología
Fecha:	lunes 22 abril 2019 15:55
Nombre de curso:	GMP GENERAL
Puntuación:	84% (Aprobado)
Sesión:	Normal

Temas:

- Parte 1 Introducción
- Introducción
- Impurezas
- Confusiones
- Avería
- Control
- Evaluación
- Parte 2 Procedimientos
- Ropa
- Limpieza
- Zonas estériles

Firma:
.....



GMP 1 Español



Certificado

Este curso interactivo es realizado por:

Nombre: Sandoval, Daniela
No. de empleado:
Departamento: CL01_Desarrollo y Tecnología
Fecha: miércoles 15 mayo 2019 15:14
Nombre de curso: GMP CASOS PRACTICOS ANALISTAS
Puntuación: 85% (Aprobado)
Sesión: Normal

Temas:

- Parte 3 Casos prácticos
- ejercicio
- higiene
- uniforme
- envasado 1
- envasado 2
- envasado 3
- envasado 4
- calidad 1
- calidad 2
- calidad 3
- almacén 1
- almacén 2
- documentación 1
- documentación 2
- limpieza 1
- limpieza 2
- limpieza 3

Firma:

.....

CERTIFICATE OF TRAINING

This is to certify that

Daniela Sandoval

*has successfully completed the
MyQumas User Assessment.*

15-04-2019

Date of registration

as user



Frank Verhagen
Corporate QA

Report generated by: SYSTEM, 15-04-2019

CERTIFICATE OF TRAINING

This is to certify that

Daniela Sandoval

*has successfully completed the
MyQumas Workflow Coordinator Assessment.*



02-05-2019

Date of registration

as user

Frank Verhagen
Corporate QA

Report generated by: SYSTEM, 02-05-2019



CERTIFICATE OF TRAINING

This is to certify that

Daniela Sandoval

has successfully completed the

*ISOtrain
End User
Assessment*

29-07-2019

*Date of registration
as user*

Corporate QA

Certificate issued by: SYSTEM, 29-07-2019

ISOtrain
Learning Management System

Anexo 2: Evaluación de equipo con Data integrity

Effective date: 23 Nov 2017 17:09:43 (GMT+01:00). Printed by: Sandoval, Daniela (dsandoval)



Evaluación Integridad de datos sistemas electrónicos

Assessment Form Data Integrity for Synthon Chile Computerised Systems

PART 1: Criticality of data

1 System information and system qualification:			
Name/Brand/Type	Karl Fischer volumétrica / Mettler Toledo / 770		
Associated to a machine?	NO		
Type of electronic system (PLC or software?)	PLC (Hardware)		
Owner of the system	Synthon Chile Ltda.		
Validation of system (documents and date):	No		
Part 11 assessment (documents and date): Is the system periodically evaluated? When was done the last evaluation?	No		
2 Risk assessment of data	No, nunca ha sido evaluado		
Data entered in the system	How is data entered in the system?	Is it an electronic record? If not, justify	Criticality: high, medium or low
Métodos	Manual	SI	Alta
Procedimientos	Manual	SI	media
		NA. DXP 26/07/19	
Data generated by the system		Is it an electronic record? If not, justify	Criticality: high, medium or low
Print example of reports generated by the system			
Resultados		SI	Alto
		NA. DXP 26/07/19	

Effective date: 23 Nov 2017 17:09:43 (GMT+01:00). Printed by: Sandoval, Daniela (dsandoval)

PART 2: ALCOA assessment and control measures

ALCOA Assessment and control measures	
A	Users are unique or individual (unique user log on)? usuarios son individuales y pero se utiliza solo el administrador para los análisis.
1	Data is saved at the time of the activity and prior to proceeding to the next sept in the sequence? NO, los datos se almacenan en el cuaderno del analista.
1	Secure, time-stamped audit trail is used NO, el equipo no cuenta con Audit Trail.
2	User levels limit access to enhanced security rights and prohibit the ability to overwrite data Si, los niveles de usuario limitan los derechos y no se permite sobrescribir datos.
3	Archival of electronic records is done by an independent, designated archivist in secure and controlled electronic archives NO, no se cuenta con archivero independiente ni memoria que almacene los registros.
4	Secure system time/date stamps that cannot be altered by personnel are used? Si, usuarios adiferencia del administrador no pueden alterar fecha/hora.
1	Does the system ensure that the execution of critical operations are recorded contemporaneously by the user? NO, el sistema no permite guardar todas las operaciones críticas.
2	Time/date stamps are synchronized across the GxP operations? NO, solo se almacenan datos de 3 últimos análisis
3	

Effective date: 23 Nov 2017 17:09:43 (GMT+01:00). Printed by: Sandoval, Daniela (dsandoval)

1	Original electronic records are reviewed and approved in an adequate way?	NO, no tiene registro electrónico que permita la revisión y aprobación de resultados.
2	Content of this review is risk based?	SI.
3	Review of original electronic records include the revision of audit trails?	NO, solo hay registro fotográfico de los resultados tomados por los analistas.
4	Is data review done by means of electronic signature? Revision includes data and meta data.	NO, no cuenta con firma electrónica o tampoco con revisión de datos en metalistas.
5	Do electronic signatures include the time and date that they were applied?	NO, no cuenta con sistema de firmas electrónicas.
6	Is data review done by means of paper print-outs from computerised systems? In the case, revision includes data and meta data (including audit trail)? Is it checked and documented by a second review that printed information is representative of all the results?	NO, el equipo no cuenta con impresora, ni se realiza revisión de resultados.
7	Which data is printed for data revision and retention?	Se toma foto de la pantalla con resultado final por analistas.
8	Is data retained electronically or in paper?	NO, datos no se conservan.
9	Is all the relevant data retained? (batch data, alarms, events, ...)	NO, el equipo no cuenta con emisión de reportes y audit trail.
10	Is data currently recorded in more than one system? If yes, is the data in this system regarded as the primary record? In case another systems include the primary record data, specify the name of the system.	NO, solo se cuenta con la memoria interna del equipo.
11	Does retention procedure ensure the protection of records from deliberate or inadvertent alteration or loss, without detection and audit trail?	NO, no tiene protección de datos.
12	Does retention procedure allow the recovery and readability of the data and meta data?	NO, no tiene retención de datos.
13	Is data retained by means of original records or certified true copies?	NO existe emisión de reporte y no se registran resultados en el logbook del equipo.
14	In case of true copies: is the copy compared to the original record and verified to contain the entire content and meaning?	N.A.
15	Certified true copies of the electronic records, preserve the dynamic format in case of dynamic data?	N.A.
1	The entry of critical data (e.g. process parameters...) is verified and released for use by a second authorised person?	NO, no existe procedimiento de revisión de entrada de datos críticos.
2	How is this verification done?	N.A.

GAPs assessment

Controls measures

Electronically controlled document, printed according to local procedure.
Printed on: 26 Jul 2019 (GMT+02:00) @ 6:04:06 PM (GMT+02:00)

Effective date: 23 Nov 2017 17:09:43 (GMT+01:00). Printed by: Sandoval, Daniela (dsandoval)

PART 3: Audit trail assessment

1	Has the system audit trail?	NO tiene sistema de audit Trail
2	Which records/data are included in audit trail?	No tiene sistema de audit trail
3	In which format the information is shown? Can information be easily read and understood?	NO tiene sistema de audit trail
4	Is it possible to alterate audit trail?	NO tiene sistema de audit Trail
5	List the relevant records/data that should be included in audit trail:	Fecha, hora, zona horaria, Analisis/Acción y usuario responsable y ingreso no autorizado, revisado por, realizado por, reporte y método, resultados, ID muestra y Lote y producto.
		no dsp 26/02/18

Risk score (According to SOP-CL01.57189): 224

Severity: 7

Detectability: 4

Occurrence: 8

Daniela Sandoval DSP 26/02/18

Anexo 3 Evaluación del cumplimiento de la normativa 21 CFR parte 11

Effective date: 23 Nov 2017 13:38:13 (GMT+02:00). Printed by: Sandoval, Daniela (dsandoval)

Synthon Evaluación del cumplimiento de la Normativa 21CFR Part 11

Instrumento/Equipo	Karl Fischer Volumétrico
Código interno	SCL - AFQ - 0215

1. Evaluación del software

Marcar en las casillas correspondientes a las funciones que realiza el sistema.

Effective

ÍTEM	CARACTERÍSTICA A EVALUAR	SÍ	NO
SEGURIDAD LÓGICA			
1.	Las contraseñas están encriptadas y no es posible su lectura, copia o impresión		✓ #1
2.	Los nombres de usuario y contraseñas son únicos para cada persona que tiene permiso para acceder a la aplicación	✓	
3.	Puede establecerse una política de contraseñas: longitud, caducidad, memoria y número de intentos antes del bloqueo del usuario		✓ #2
4.	La sesión dentro de la aplicación puede bloquearse instantáneamente por el usuario		✓
5.	La sesión dentro de la aplicación puede bloquearse tras un período de inactividad programado por un Administrador de ésta		✓ #3
6.	El sistema tiene la capacidad de detectar e informar de forma inmediata de cualquier intento de acceso no autorizado		✓ #4
7.	El sistema es capaz de gestionar a los usuarios: se permiten definir niveles de acceso al sistema, de acuerdo con los niveles de responsabilidad del personal sobre el mismo	✓	
	Descripción de niveles de usuario: - Grupos de usuario - Administrador: permisos y departamento Administrador: control total del equipo Grupos de usuarios con diferentes niveles/derechos de acceso.		

Document number (version): Form.CL01.44053 (2.0)

Electronically controlled document, printed according to local procedure.
 Printed on: 26 Jul 2019 (GMT+02:00) @ 9:35:33 PM (GMT+02:00)

Page 1 of 4

COPIA UTILIZADA PARA CALIFICACIÓN

Kevin Sepúlveda
 Asistente
 Calificaciones de Equipos
 Synthon Chile Ltda.

Código del documento: 00P.CL01.82241(0)

Fecha: 17.12.20



Evaluación del cumplimiento de la Normativa 21CFR Part 11

Effective

INTEGRIDAD DE LOS DATOS			
8.	Los registros están protegidos contra modificaciones accidentales o borrado		✓ 45
9.	Los registros se guardan en el momento exacto que se realiza la actividad y antes de proceder en el siguiente paso de la secuencia.		✓ 46
10.	El sistema garantiza que la ejecución de las operaciones críticas quedan registradas por el usuario de forma contemporánea.		✓
11.	Los registros de tiempo y fecha están sincronizados durante todas las acciones GxP.		✓
12.	Los registros de tiempo y fecha no son alterables por el personal, desde la aplicación o sistema operativo.	✓	
FIRMA ELECTRÓNICA Y AUDIT TRAIL			
13.	Dispone de las herramientas de <i>Audit Trail</i> o de mecanismos alternativos (ficheros, reports...), para registrar las actividades de mantenimiento y uso del sistema: se mantiene usuario, fecha y hora de cada acción de entrada, tipo de acción (creación, modificación o borrado de registros electrónicos - métodos y resultados) y la justificación de la acción. Además permite la identificación de cambios en parámetros críticos. Tras realizar un cambio, el sistema mantiene accesible el valor anterior al cambio.		✓
14.	Los registros de <i>Audit Trail</i> satisfacen los mismos requisitos de protección y recuperabilidad que los registros electrónicos a los que corresponden		✓
	Descripción de la herramienta de Audit Trail o otros mecanismos de trazabilidad: - Listar rutas y ficheros		✓
15.	En el caso de firma electrónica, ésta incluye el nombre del firmante, fecha y hora de cuando se firmó y significado de la firma		✓ 47
16.	En el caso de firma electrónica, ésta utiliza al menos dos componentes diferentes para la identificación, tal como código de identificación/usuario y contraseña		✓



Evaluación del cumplimiento de la Normativa 21CFR Part 11

TRUE COPIES Y BACKUP		
17.	El sistema es capaz de generar "true copies": copias completas y exactas de los registros (manteniendo el formato estatico o dinamico del registro original, y sus meta-datos), legibles por personas o bien por medios electrónicos para efectuar inspecciones, revisión y copia de registros	✓
18.	Los registros electrónicos están protegidos mediante un sistema de back up para asegurar su recuperación exacta y rápida dentro del periodo de tiempo requerido por las regulaciones aplicables.	✓ x 0
19.	El procedimiento de backup asegura la integridad de los datos durante todo el proceso.	✓
Descripción del procedimiento de backup: <i>El equipo no cuenta con Backup de datos</i>		
<i>N.A. DSP 26/02/19</i>		

Effective

2. Dictamen sobre el cumplimiento de Normativa 21CFR

2.1. Dictamen final

¿El equipo/ instrumento tiene los elementos necesarios para cumplir con la Normativa 21CFR Parte 11?	SI <input type="radio"/> NO <input checked="" type="radio"/>
--	--

Synthon

Evaluación del cumplimiento de la Normativa 21CFR Part 11

2.2. Soluciones propuestas/Alternativas

- *1 Contraseña se visualiza y al presionar "enter" se encripta.
 - *2 Puede establecerse la longitud de la ^o contraseña, pero no caducidad, memoria, ni número de intentos antes del bloqueo.
 - *3 La sesión dentro de la aplicación no se bloquea luego de un período de inactividad, pero si aparece un salvapantallas con tiempo definido por el administrador.
 - *4 El sistema no arroja alertas por intento de acceso no autorizado, pero en usuarios sin privilegios no se permite la modificación de parámetros críticos.
 - *5 El sistema tiene la opción de borrar todos los datos por el administrador y eliminar resultados por el usuario.
 - *6 solo existe registro temporal en la memoria interna del equipo.
 - *7 No cuenta con firma electrónica, tampoco con impresora o PC para capturar los datos generados.
 - *8 Tiene la opción de exportación de datos, pero no cuenta con PC para el respaldo.
- Para solucionar los problemas mencionados en los items anteriores se realizará la actualización del software que incluye licencia que cumple con 21CFR parte 11.

Effective

Completado por (nombre/ firma/ fecha)	Daniela Sandoval	DSP	26/07/19
Revisado por: (nombre/ firma/ fecha)	Rosario Muñoz C.	RMC	29/07/19
Revisión QA: (nombre/ firma/ fecha)	Sebastian Sarmiento QA Coordinator Validations SYNTHON CHILE LTDA.		30/07/2019