



UNIVERSIDAD DE CHILE

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

**ESTABLECIMIENTO DE UN PROGRAMA BASADO
EN ANÁLISIS DE RIESGO PARA LA
CALIFICACIÓN, MANTENIMIENTO Y CALIBRACIÓN
DE EQUIPOS ANALÍTICOS**

TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE MAGÍSTER EN CIENCIAS
FARMACÉUTICAS

CLAUDIO ROLANDO BADILLA MORALES

Director

Co-Director

Dr. QF Javier E. Morales Valenzuela

QF Marco A. Carmona Báez

**SANTIAGO, CHILE
2020**

“A mi familia, mi vida”

AGRADECIMIENTOS

A mi madre Luisa Honoria y a mi padre Rolando Antonio, a mi hermana Viviana Astrid, a mis muy queridos sobrinos Antonio, Renato y Lorenzo, por ser mi soporte fundamental, mi estabilidad y felicidad.

A mis directores de tesis Javier Morales Valenzuela y Marco Carmona Báez por su compromiso y tiempo para orientarme y sacar adelante este trabajo.

A todos los integrantes de la Sección de Validación y Trazabilidad de Procesos Productivos por su apoyo y motivación: Jorge Chávez Arrué, Mariana Ayala Gatica, Patricio Riveros Farías, José Crisóstomo Landeros.

A los siguientes colegas, por sus aportes, constante apoyo, ánimo y motivación entregada durante el desarrollo de este trabajo:

Carlos Maturana Vidal

Valerie Gómez Ahumada

Miguel Montenegro Nicolini

Andrea Cubillos Tello

Roberto González Pizarro

Viviana Vásquez Alarcón

María Luisa Quinteros Valenzuela

ÍNDICE

Contenido	Página
ÍNDICE DE TABLAS	iv - vi
ÍNDICE DE FIGURAS	vii - viii
ÍNDICE DE ABREVIATURAS	ix - xi
RESUMEN	xii
ABSTRACT	xiii
1. INTRODUCCIÓN	1
Análisis retrospectivo	6
Reporte de resultados y tratamiento estadístico	7
Diseño de gestión de riesgo	11
2. OBJETIVOS	15
2.1 Objetivo general	15
2.2 Objetivos específicos	16
3 MATERIALES Y MÉTODOS	17
3.1 Materiales	17
3.2 Metodología	17
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	22
Objetivo 1: hacer un levantamiento de los equipos del laboratorio	22
Objetivo 2: verificar cumplimiento con clasificación de equipos de acuerdo al capítulo <1058> de USP	38 - 39
Objetivo 3: realizar un análisis retrospectivo de los registros de uso, mantenimiento y calibración para los equipos seleccionados, y así evaluar su desempeño histórico	40
- Equipo EF Shimadzu UV 1800	42
- Equipo EF Shimadzu Prestige IR 21	71
- Equipo HPLC Shimadzu Prominence 20 A	76
- Equipo HPLC Agilent 1260 Infinity	107
Objetivo 4: aplicar evaluación de riesgo de acuerdo con directrices ICH Q9 para la identificación de factores críticos que afectan la normal operatividad de los equipos	114
Objetivo 5: diseño de programa que define prioridad de trabajo, pruebas a ejecutar y frecuencia de estas	128
Objetivo 6: diseño de una directriz técnica institucional dirigida a la industria farmacéutica para la calificación, mantenimiento y calibración de equipos analíticos	131
Objetivo 7: ejecución del programa, evaluación de resultados y definición del programa	131
5. PROYECCIONES	132
6. CONCLUSIONES	133 - 134
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	135 - 137
8. ANEXO	138

I. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla	Descripción	Página
1	Identificación y fecha de incorporación EF (espectrofotómetros) IR y UV-Vis	22
2	Identificación y fecha de incorporación para HPLC	23
3	Equipos en estudio para los cuales se cuenta con datos.	24
4	Identificación e información técnica para EF Shimadzu UV 1800	28
5	Antecedentes de registros de uso del EF Shimadzu UV 1800	29
6	Identificación e información técnica para EF Shimadzu IR	30
7	Antecedentes registros de uso del EF Shimadzu IR	31
8	Identificación e información técnica HPLC Shimadzu Prominence	32
9	Identificación de módulos HPLC Shimadzu Prominence	33
10	Antecedentes registros de uso HPLC Shimadzu Prominence	34
11	Identificación e información técnica HPLC Agilent Technologies	35
12	Identificación de módulos HPLC Agilent Technologies	36
13	Antecedentes registros de uso del HPLC Agilent Technologies	37
14	Clasificación de EF Shimadzu UV capítulo <1058> USP	38
15	Clasificación de EF Shimadzu IR capítulo <1058> USP	38
16	Clasificación de HPLC Shimadzu Prominence capítulo <1058> USP	38
17	Clasificación de HPLC Agilent Technologies capítulo <1058> USP	39
18	Verificaciones que se realizan a equipos y frecuencia de acuerdo a instructivos	40
19	Controles que se realizan en trabajos de calificación de equipos	41
20	Longitudes de onda (λ) que se controlan	43
21	Resultados y estadística descriptiva verificaciones (λ) $287,15 \pm 1,0$ (nm)	43
22	Resultados y estadística descriptiva verificaciones (λ) $361,50 \pm 1,0$ (nm)	44
23	Resultados y estadística descriptiva verificaciones (λ) $536,30 \pm 3,0$ (nm)	46
24	Valores estadísticos para los controles realizados a las (λ)	47
25	Absorbancias a controlar de acuerdo a instructivo UV-VIS-IT-420.00-069	49
26	Absorbancias a leer para (λ) de 440 a 635 (nm)	49
27	Rango fotométrico equipo UV-Vis.	50
28	Resultados y estadística descriptiva verificaciones (λ) 235 (nm)	51
29	Resultados y estadística descriptiva verificaciones a (λ) 235 (nm), sin considerar control N° 2.	53
30	Valores estadísticos para los controles de absorbancia específica promedio realizados a las longitudes de onda especificadas.	54

31	Trabajos realizados por servicio técnico para el EF Shimadzu UV 1800	56-57
32	Controles (λ) especificada a $287,15 \pm 1,0$ (nm) servicio técnico externo	59
33	Controles (λ) especificada a $361,50 \pm 1,0$ (nm) servicio técnico externo	61
34	Controles (λ) especificada a $536,30 \pm 1,0$ (nm) servicio técnico externo	63
35	Valores estadísticos precisión de (λ) realizados a (λ) especificadas	64
36	Precisión absorbancia (λ) 235 a 350 (nm), servicio técnico externo (prueba 1)	66
37	Precisión absorbancia (λ) 235 a 350 (nm), servicio técnico externo (prueba 2)	67
38	Precisión absorbancia (λ) 235 a 350 (nm), servicio técnico externo (prueba3)	68
39	Precisión absorbancia (λ) 235 a 350 (nm), servicio técnico externo (final)	69
40	Trabajos realizados por servicio técnico sobre EF IR Shimadzu	74
41	Resultados y estadística descriptiva diferencial de presión (bar) verificaciones hechas a máxima presión	76
42	Resultados y estadística descriptiva verificación flujo 1 y 2 mL/min	79
43	Valores estadísticos controles realizados a flujos 1 y 2 mL/min	80
44	Resultados y estadística descriptiva verificaciones exactitud temperatura horno 40 y 60 °C	82
45	Valores estadísticos para controles realizados a las temperaturas 40 y 60 °C	83
46	Resultados y estadística descriptiva verificaciones volumen de inyección bandejas 1 y 0	85
47	Valores estadísticos controles realizados a bandejas 1 y 0	86
48	Valores estadísticos controles bandejas 1 y 0 (excluye verificación N° 7)	87
49	Verificaciones de horas de usos de lámparas D2 y W	89
50	(λ) a controlar con holmio	91
51	Resultados y estadística descriptiva para (λ) especificadas	91
52	Verificación de cumplimiento con supuesto de normalidad de acuerdo con estadístico Shapiro Wilks	92
53	Valores estadísticos para los controles realizados a (λ) especificadas	94
54	Tolerancia (voltaje) aceptada para los rangos de (λ) de lámparas D2 y W	95
55	Resultados y estadística descriptiva verificaciones de voltaje en lámparas D2 y W	95
56	Valores estadísticos controles de voltaje realizados para lámparas D2 y W	96
57	Resultados y estadística descriptiva verificación exactitud temperatura cooler 4°C	98
58	Verificación de cumplimiento con supuesto de normalidad de acuerdo con estadístico Shapiro Wilks	99

59	Resultados y estadística descriptiva verificación exactitud temperatura cooler 37°C	100
60	Verificación de cumplimiento con supuesto de normalidad de acuerdo con estadístico Shapiro Wilks	101
61	Resultados y estadística descriptiva para verificaciones a 37 °C, eliminando el control con valor atípico (control N° 9).	102
62	Valores estadísticos controles realizados a temperaturas especificadas	103
63	Trabajos realizados sobre el HPLC Shimadzu Prominence	104 - 105
64	Resultados y estadística descriptiva verificaciones de flujo 1 y 2 mL/min	107
65	Valores estadísticos controles realizados a flujo 1 y 2 mL/min	108
66	Resultados y estadística descriptiva verificaciones exactitud temperatura horno 30 y 60 °C	109
67	Valores estadísticos controles realizados a temperaturas especificadas	110
68	Trabajos realizados sobre el HPLC Agilent Technologies 1260	112 - 113
69	Criterio niveles de probabilidad de ocurrencia	121
70	Descripción niveles de probabilidad de ocurrencia	121
71	Criterio niveles de detección	122
72	Descripción niveles de detección	122
73	Criterio niveles de severidad	122
74	Descripción niveles de severidad	122
75	Criterios para valoración de riesgo alto	123
76	Criterios para valoración de riesgo medio	123
77	Criterios para valoración de riesgo bajo	123
78	Número de prioridad de riesgo (NPR) para cada nivel de riesgo	124
79	Factor(es) de riesgo mayor criticidad operatividad del EF Shimadzu UV 1800	125
80	Factor(es) de riesgo mayor criticidad operatividad del EF Shimadzu IR	126
81	Factor(es) de riesgo de mayor criticidad operatividad de HPLC	127
82	Definición prioridad de equipos a incluir en programa de control, en función de la gestión de riesgo aplicada	128
83	Pruebas prioritarias o con mayor frecuencia de control para equipos	129
84	Programa anual de control propuesto, verificaciones a realizar y sus frecuencias	130

II. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura	Descripción	Página
1	Cantidad de equipos EF y HPLC	22
2	Distribución de HPLC por marca y modelo	23
3	Distribución de la documentación del SGI del ISPCCh y su alcance	25
4	Instructivos relacionados con uso y control de equipos/instrumentos	25
5	Distribución de registros asociados a la documentación del SGI.	26
6	Gráfico control tendencia (λ) 287,15 \pm 1,0 (nm)	44
7	Gráfico control tendencia (λ) 361,50 \pm 1,0 (nm)	45
8	Gráfico control tendencia (λ) 536,30 \pm 3,0 (nm)	46
9	Gráfico control tendencia (λ) 235 (nm)	51
10	Gráfico tendencia verificaciones (λ) 287,15 \pm 1,0 (nm) servicio técnico	60
11	Gráfico tendencia verificaciones (λ) 361,50 \pm 1,0 (nm) servicio técnico	62
12	Gráfico tendencia verificaciones (λ) 536,30 \pm 1,0 (nm) servicio técnico	64
13	Espectro IR de acetona, verificación año 2016	72
14	Espectro IR de acetona, verificación año 2017	72
15	Espectro IR de acetona, verificación año 2018	72
16	Espectro IR de film de poliestireno, verificación año 2016	73
17	Espectro IR de film de poliestireno, verificación año 2017	73
18	Espectro IR de film de poliestireno, verificación año 2018	73
19	Gráfico control tendencia de diferencial de presión a la máxima presión	77
20	Gráfico control para tendencia de flujos a 1 y a 2 mL/min	80
21	Gráfico control tendencia verificaciones exactitud de temperatura horno a 40 y 60 °C	83
22	Gráfico control tendencia verificaciones volumen de inyección bandejas 1 y 0	86
23	Gráfico control tendencia verificaciones horas de uso de lámparas D2 y W	90
24	Gráfico control tendencia de verificaciones (λ) especificadas	92
25	Gráfico control tendencia de voltaje en lámparas D2 y W	96
26	Gráfico control tendencia de verificaciones temperatura cooler 4°C	98
27	Gráfico control tendencia de verificaciones temperatura cooler 37°C	100
28	Gráfico tendencia de verificaciones flujo a 1 y 2 mL/min.	107
29	Gráfico tendencia verificaciones exactitud temperatura horno 30 y 60°C	109
30	Diagrama genérico de Ishikawa para equipos a estudiar.	116
31	Diagrama Ishikawa identificación factores de riesgo críticos EF Shimadzu UV 1800	117

32	Diagrama Ishikawa identificación factores de riesgo críticos EF Shimadzu IR	118
33	Diagrama Ishikawa identificación factores de riesgo críticos para HPLC	119

III. ÍNDICE DE ABREVIATURAS

Abs.	Absorbancia
AMFE	Análisis de modo de fallas y efectos
ANAMED	Agencia Nacional de Medicamentos
ATR	Reflectancia total atenuada (sigla en inglés)
Bar	Unidad de medida de presión
BPL	Buenas Prácticas de Laboratorio
CAPA	Acciones correctivas y acciones preventivas (sigla en inglés)
Conc.	Concentración
CPU	Unidad central de procesamiento (sigla en inglés)
Csp.	Cantidad suficiente para
CV	Coefficiente de variación
DAD	Detector de arreglo de diodos (sigla en inglés)
DLATGS	Deuterado sulfato de triglicina con L-alanina (sigla en inglés)
DQ	Calificación de diseño (sigla en inglés)
DS	Desviación estándar
EF	Espectrofotómetros
EQ	Equipos
FM	Fase móvil
FR	Factor de respuesta

GICONA	Sistema de Gestión de Información de Control Nacional
GLP	Buenas Prácticas de Laboratorio(sigla en inglés)
HPLC	Cromatografía líquida de alta eficiencia (sigla en inglés)
IR	Infrarrojo
ICH	International Conference on Harmonization
ISO	International Organization for Standardization
ISPCh	Instituto de Salud Pública de Chile
IT	Instructivo
IQ	Calificación de la instalación (sigla en inglés)
LNC	Laboratorio Nacional de Control
ME	Método de ensayo
min.	Minuto
MS	Espectroscopia de masas
nm	Nanómetro
NA	No aplica
NPR	Número de prioridad de riesgo
NT	Nota Técnica
OIML	Organización Internacional de Metrología Legal (sigla en inglés)
OQ	Calificación operativa (sigla en inglés)
PCL	Lenguaje de comandos de la impresora (sigla en inglés)
PDA	Arreglo de foto diodos (sigla en inglés)

PR	Procedimiento
PQ	Calificación de desempeño (sigla en inglés)
psi	Pounds per square inch
QMS	Quality Management System
RG	Registros
RID	Detector de índice de refracción
RSD	Desviación estándar relativa (sigla en inglés)
SD	Subdepartamento
SGC	Sistema de Gestión de Calidad
SGI	Sistema de Gestión Integrado de la Calidad
STD	Estándar (sigla en inglés)
TC	Para medir (sigla en inglés)
TLC	Cromatografía en capa fina (sigla en inglés)
UA	Unidades de absorbancia
UPS	Suministro de poder sin interrupción (sigla en inglés)
USP	The United States Pharmacopeial Convention
UV	Ultravioleta
Vis	Visible

IV. RESUMEN

Hoy en día, las organizaciones tanto públicas como privadas, estructuran sus operaciones y su quehacer en función de Sistemas de Gestión de la Calidad (SGC), esto permite un trabajo sistemático orientado al cumplimiento con las expectativas de calidad de las partes interesadas. Los SGC se organizan en base a normativas internacionales que permiten la armonización, tales como ISO, BPL, entre otras, cuyas últimas versiones, se orientan a procesos, y con enfoque en la gestión de riesgo.

El trabajo se realizó en el Subdepartamento Laboratorio Nacional de Control (SD LNC) de la Agencia Nacional de Medicamentos (ANAMED) del Instituto de Salud Pública de Chile (ISPCh), el cual cuenta con un Sistema de Gestión Integrado de Calidad (SGI) en base a normativas: ISO 9001, ISO 17025, ISO 15189, ISO 17043, BPL/OPS. En esta estructura, la gestión de riesgo, es parte de los procesos de gestión estratégica.

Dada la estructura de calidad, el SD LNC necesitaba contar con un programa de control metrológico de equipos analíticos, diseñado de acuerdo a una gestión de riesgo, es decir, un programa en base a evidencia científica y objetiva, en particular para equipos críticos involucrados directamente en análisis de liberación de producto farmacéutico terminado y en análisis de muestras de validación, tales como espectrofotómetros (EF) y cromatógrafos líquidos de alta eficiencia (HPLC).

Para los antecedentes relativos a mantenimientos realizados a los equipos, se aplicaron herramientas descritas en la guía de calidad de la *International Conference for Harmonization* ICH Q9 para la gestión del riesgo, identificando como riesgo la pérdida de operatividad de los equipos, y luego realizando la evaluación y control del riesgo. Esto, junto con un estudio retrospectivo del desempeño de equipos, en base a recopilación de verificaciones y tratamiento estadístico de estos datos, fue posible diseñar una propuesta de programa anual para el control metrológico de equipos (2 HPLC, 1 EF UV-VIS y 1 EF IR), con intervalos definidos objetivamente. Del desarrollo del presente trabajo, surgen proyecciones para mejora continua en el control de equipos, las que son extrapolables a todo laboratorio farmacéutico analítico.

V. ABSTRACT

Today, both public and private organizations, structure their operations and their work according to Quality Management Systems (QMS), this allows a systematic work oriented towards compliance with the quality expectations of the interested parties. The QMS are organized based on international regulations that allow harmonization, such as ISO, GLP, among others, whose latest versions are process oriented, and with a focus on risk management.

The work was carried out at the Subdepartamento Laboratorio Nacional de Control (SD LNC) of the Agencia Nacional de Medicamentos (ANAMED) of the Instituto de Salud Pública de Chile (ISPCh), which has an Integrated Quality Management System in regulatory basis: ISO 9001, ISO 17025, ISO 15189, ISO 17043, BPL / OPS. In this structure, risk management is part of the strategic management processes.

Given the quality structure, SD LN needed to have a metrological control program for analytical equipment, designed according to risk management, that is, a program based on scientific and objective evidence, particularly for critical equipment directly involved in analysis for the release of finished pharmaceutical product and in analysis of validation samples, such as spectrophotometers (EF) and high performance liquid chromatographs (HPLC).

For the background related to maintenance of the equipment, tools described in the quality guide of the International Conference for Harmonization ICH Q9 for risk management were applied, identifying as risk the loss of operability of the equipment, and then carrying out the evaluation and risk control. This, together with a retrospective study of equipment performance, based on the compilation of verifications and statistical treatment of these data, it was possible to design an annual program proposal for the metrological control of equipment (2 HPLC, 1 EF UV-VIS and 1 EF IR), with objectively defined intervals. From the development of this work, projections arise for continuous improvement in the control of equipment, which are extrapolated to any analytical pharmaceutical laboratory.

1. INTRODUCCIÓN

De acuerdo con las directrices de la *United States Pharmacopeia (USP)* en su capítulo general <1058>, la **calificación de equipos/instrumentos analíticos** es el proceso de **garantizar que un instrumento es adecuado para el uso que está destinado**. Este proceso consiste en la colección de pruebas documentadas de que un instrumento se desempeña adecuadamente para su uso previsto. El uso de un instrumento calificado en los análisis contribuye a la confianza en la validez de los datos generados (1). De esta manera la calificación de equipos analíticos, es una **base para el diseño de la calidad y validación en los métodos analíticos**, por lo tanto, debe considerarse una base vital de la integridad de datos analíticos y la calidad en los análisis farmacéuticos (2). Esto considerando la importancia de contar con metodologías analíticas robustas para el análisis de trazas de principios activos en validación de limpieza, y pruebas como valoración, uniformidad de dosis y disolución en validación de procesos de manufactura, y liberación de rutina de productos farmacéuticos.

Para conseguir un estado calificado de los equipos, es fundamental cumplir con un adecuado **programa de verificación, calibración y mantenimiento**. Esto puede englobarse en el concepto de **Confirmación metrológica**, el cual está bien descrito en el estándar ISO 10012, y que comprende una serie de operaciones requeridas para asegurar que el equipo de medición cumple con los requerimientos para su uso previsto (3). La confirmación metrológica generalmente incluye calibración y verificación, y cualquier otro ajuste o reparación necesaria, y re calibraciones subsecuentes, comparación con los requerimientos metrológicos para el uso previsto del equipo, así como cualquier otro requerimiento de identificación. En todos estos procesos, es muy importante conocer los límites de aceptación o requerimientos (4).

Los equipos, instrumentos y otros dispositivos, incluyendo aquellos usados para muestreo, deben cumplir los requisitos del laboratorio y las especificaciones del estándar correspondiente, así como ser verificados, calificados y/o calibrados regularmente (5).

Lo indicado en el capítulo General <1058> de la USP está en concordancia con expertos en que los usuarios de los equipos analíticos son los principales responsables por las operaciones de sus instrumentos y la calidad de los datos. Por lo tanto, ellos deberían desarrollar pruebas de instrumentos y criterios de aceptación que sean necesarias para la calificación de instrumentos analíticos usando su experticia (2). Respecto del control de cambios para el mantenimiento del estado calificado, los usuarios deben adoptar los cambios que consideren útiles o necesarios y deben también evaluar los efectos de estos para determinar si se requiere alguna recalificación (1).

Las directrices de BPL emitidas por la OMS, señala que el desempeño de equipos debe ser verificado a intervalos apropiados de acuerdo al plan establecido por el laboratorio, según se aplique, por otro lado, los equipos de medición deben calibrarse regularmente de acuerdo al plan establecido por el laboratorio. Todas las calibraciones o calificaciones de instrumentos deben ser trazables a materiales de referencia certificados y a unidades SI (trazabilidad metrológica) (5).

Existen categorías de instrumentos analíticos, en que el(los) usuario(s) están en capacidad de establecer el grado de calificación necesario para un instrumento. Según el grado necesario, conviene **clasificar los instrumentos dentro de tres grupos: A, B y C**. La agrupación exacta de un instrumento deben determinarla los usuarios según sus requisitos específicos. La USP recomienda a los usuarios hacer una selección cuidadosa de los grupos (1). Esta clasificación en grupos, ya constituye una clasificación de riesgo, y esta es usada para establecer niveles de las actividades de calificación necesarias para demostrar aptitud para el uso previsto (6).

El análisis de muestras de producto terminado en el laboratorio de control de calidad requiere de adecuadas instalaciones, equipos e instrumentos calificados y adecuadamente calibrados o verificados. La ocurrencia de errores afecta la medición correcta de las propiedades fisicoquímicas de fármacos introduciendo riesgo en la calidad de estos procesos, lo cual puede ser perjudicial para los pacientes (4). En ese contexto **el contar con un programa de calificación de equipos analíticos o de mantenimiento del estado**

calificado, es fundamental no solo para el desarrollo de una metodología analítica, sino que también para obtener resultados confiables y reproducibles que soportan la validación del proceso de manufactura. Además, los instrumentos de medición tienden a cambiar en su respuesta de salida o valor de punto fijo a través de largos períodos de tiempo debido a factores tales como la temperatura, voltaje y tiempo. Este efecto es llamado deriva, y es la razón principal de la necesidad de ajustar y re calibrar los instrumentos (4).

En Chile la calificación de equipos se encuentra establecida dentro de los requisitos regulatorios de la validación de procesos productivos por medio de la Norma Técnica N° 127, nominada “Norma Técnica de Buenas Prácticas de Manufactura” aprobada por Decreto Exento N° 28/12 del Ministerio de Salud y actualizada por Decreto Exento N° 159/13 la cual toma como base las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Para los **equipos analíticos** en particular, las directrices se encuentran establecidas en el Decreto Exento N° 543/12 “Aprueba Norma Técnica N° 139 de Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL)”, recomendadas por la OMS, contenidas en la Serie de Informes Técnicos de dicha entidad, N° 957 de 2010, en el anexo N° 1 del Informe N° 44, como las "Buenas Prácticas de la Organización Mundial de la Salud para Laboratorios de Control de Calidad de Productos Farmacéuticos".

Es así como la autoridad sanitaria dentro de su sistema interno de evaluación, ha definido la **calificación de equipos analíticos dentro de los prerrequisitos básicos para poder llevar a cabo una validación de procesos.**

El presente trabajo busca **establecer un programa basado en análisis de riesgo, con el objetivo de optimizar los trabajos de calificación, mantenimiento y calibración de equipos analíticos de la Sección de Físicoquímico del SD LNC de la ANAMED del ISPCh**, que defina las pruebas y las frecuencias de estas, con la proyección de generar una guía técnica dirigida a la industria farmacéutica que entregue y consolide los lineamientos para llevar a cabo estos trabajos en sus respectivos laboratorios analíticos. Esto además considerando que las actuales regulaciones son poco específicas en este tema, sumado esto

a los continuos avances tecnológicos, hace que las regulaciones sean incompletas y/o no bien definidas (4). De hecho, en el capítulo general <1058> de la USP se indica que a diferencia de las actividades de validación de métodos y de aptitud del sistema, la calificación de instrumentos analíticos carece en la actualidad de guías o procedimientos específicos (1).

La necesidad de realizar este trabajo en las instalaciones del SD LNC, surge dado que si bien es cierto está todo normado y programado de acuerdo con instructivos y registros en base al SGI y al cumplimiento con las BPL, no existe una evaluación científico técnica que defina las frecuencias de trabajo de calificación, mantenimiento y calibración para equipos e instrumentos.

Aun cuando existe un sistema bien establecido de fases de calificación: calificación de diseño (DQ), calificación de la instalación (IQ), calificación operacional (OQ) y calificación de desempeño (PQ), este alcance consume tiempo, es costoso, y solo proporciona una fotografía instantánea del desempeño del sistema (2). Es decir, es un alcance que solo proporciona información del desempeño al momento de instalar el equipo, pero no a lo largo del ciclo de vida. Debido a esto, existen sugerencias para abordar estos trabajos de un modo más práctico, por ejemplo, bajo ciertas circunstancias, un desempeño satisfactorio para instrumentos puede derivarse a partir de pruebas de idoneidad del sistema y datos de desempeño del uso diario (2). Por lo que, siguiendo este enfoque, para poder desarrollar un programa con frecuencia y pruebas de control definidas, es necesario realizar un análisis retrospectivo del desempeño de los equipos.

Dentro de estas pruebas, las de PQ se basan por lo general en las aplicaciones típicas del instrumento en el sitio de uso y pueden consistir en el análisis de estándares o componentes conocidos. Algunas pruebas de aptitud del sistema o análisis con muestras control que se efectúan concomitantemente con las muestras de pruebas se pueden usar para demostrar que el instrumento se desempeña de manera adecuada. La frecuencia de prueba depende de la robustez del instrumento y de la criticidad de las pruebas efectuadas (1).

Los equipos a considerar dentro del alcance del presente estudio, corresponden aquellos utilizados directamente en análisis fisicoquímico para la liberación de producto farmacéutico terminado, y en métodos analíticos específicos para validaciones (limpieza, procesos) y que a su vez deben ser validados o verificados, como lo son: espectrofotómetros (EF) y equipos de cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC), los cuales de acuerdo al marco teórico estarían en el grupo C según la clasificación establecida en capítulo general de la USP. Es decir, corresponden a instrumentos y sistemas analíticos computarizados, donde los requisitos del usuario para la funcionalidad y los límites operativos y de desempeño son específicos para la aplicación analítica (1). No se contemplan en el presente estudio cubrir los grupos A y B, dado que el grupo A comprende equipos sin capacidad de medición y por ende sin necesidad de calibración y calificación, por otro lado el grupo B si bien es cierto considera aquellos equipos con capacidad de medición y necesidad de calibración, estos no emiten un resultado analítico directo como los equipos del grupo C, y donde la conformidad con requerimientos de usuario se lleva mediante pruebas IQ y OQ, las pruebas IQ no constituyen actividades programadas o de rutina en el SD LNC. Por ende, los equipos clasificados en los grupos A y B, son considerados de apoyo o de proceso intermedio a una evaluación analítica, y son complementarios al grupo C.

Los trabajos que se realizan de manera programada en el SD LNC respecto del mantenimiento de estado calificado de equipos de análisis, corresponden a verificaciones dependiendo de la complejidad de los equipos y en base a pruebas OQ y PQ, las que pueden ser realizadas por personal del laboratorio o servicio técnico externo. Las etapas previas correspondientes a DQ e IQ se realizan en función de la documentación emitida por el proveedor, y por una sola vez si es que no ha habido cambios. De todas maneras, el laboratorio debe tener control constante de condiciones ambientales como temperatura y humedad relativa, y suministro eléctrico a través de una red estabilizada de voltaje entre otros.

Se busca conseguir una verificación continua del desempeño utilizando un método de rutina que cubra todos los parámetros OQ/PQ necesarios, en base a un análisis de riesgo, que

permita contar con autonomía para ver que pruebas pueden ser rutinarias, aleatorias o desestimadas, y evaluando la efectividad de este tipo de estudio por medio de herramientas estadísticas que nos permita trazar una tendencia como lo son las gráficas de control. Por ejemplo, establecer la tendencia de datos de idoneidad del sistema en cartas de control ayuda a identificar y entender potenciales aspectos y tomar acciones preventivas antes de que ocurra un problema mayor (6).

- **Análisis retrospectivo:**

Lo que se busca con el estudio retrospectivo del desempeño de equipos, es el establecimiento de intervalos de confirmación metrológica de acuerdo con el estándar ISO10012. En ese sentido el equipo de medición se debe confirmar a intervalos apropiados (por regla general periódicamente) establecidos basándose en su estabilidad, propósitos y uso. Dependiendo de los resultados de las calibraciones en confirmaciones anteriores, se deben acortar los intervalos de confirmación, si es necesario, para asegurar la exactitud en forma continua (3).

No se deben alargar los intervalos de confirmación, a menos que los resultados de las calibraciones en las confirmaciones anteriores indiquen definitivamente que esa acción no afectará desfavorablemente la confianza en la exactitud del equipo de medición (3).

Para los equipos/instrumentos analíticos, se deben recopilar antecedentes correspondientes a registros históricos de desempeño, con el objeto de realizar un análisis de tendencia por medio de herramientas estadísticas como por ejemplo las gráficas de control de proceso por variables, estadística descriptiva para así poder ver la dispersión de los datos, evaluar la capacidad del proceso, y por ende la robustez en el desempeño del equipo. Este es uno de los métodos reconocidos por la norma NCh-ISO 10012/1, basado a su vez en el Documento Internacional N° 10 de OIML, para la selección inicial de los intervalos de confirmación y para el reajuste de estos intervalos en base a la experiencia.

De esta manera se cumple con lo que establece la norma UNE - EN ISO/IEC 17025:2017, respecto de los requisitos relativos a los recursos, en particular a contar con trazabilidad

metrológica, es decir, el laboratorio debe establecer y mantener la trazabilidad metrológica de los resultados de sus mediciones por medio de una cadena ininterrumpida y documentada de calibraciones, cada una de las cuales contribuye a la incertidumbre de la medición, vinculándolos con la referencia apropiada (7).

- **Reporte de resultados y tratamiento estadístico:**

La desviación estándar o la desviación estándar relativa (RSD) que se entrega junto con el resultado debería reflejar el número de cifras significativas entregadas, desde que existe comúnmente incertidumbre en cifras < 1% del resultado, la RSD no debería ser reportada bajo 0,1% para así no caer en la incertidumbre (8).

En caso que los datos se encuentren bajo control estadístico, es posible determinar la capacidad del proceso, es decir, estudiar la variación natural del proceso en comparación con la variación permitida por la especificación (9). Para poder realizar el estudio de capacidad, primero es necesario evaluar que se cumpla con el supuesto de distribución normal de los datos, para ello se pueden emplear métodos gráficos como los histogramas de frecuencia, o bien por medio del cálculo de estadísticos. La distribución de normalidad de los datos se puede realizar por medio del estadístico de Shapiro - Wilks (W). Este test es de alta sensibilidad incluso para muestras pequeñas ($n < 20$) (10).

Estadístico de ShapiroWilks:

$$W = \frac{b^2}{S^2}$$

Siendo:

$$b = \sum_{i=1}^k a_{n-i+1}(y_{n-i+1} - y_i)$$

= la suma de las diferencias entre la media y la varianza muestral.

$$S^2 = \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2$$

=varianza muestral

El estadístico obtenido (W) se compara con valores de obtenidos de tabla (W_{α}^n) para una probabilidad/nivel de error $\alpha = 0,05$ (error tipo I), en donde n es el tamaño de muestra. Si el

valor obtenido W es mayor que el valor de tabla, no se puede rechazar la hipótesis nula (H_0) de que los datos siguen una distribución normal.

H_0 (hipótesis nula): los datos siguen una distribución normal.

H_1 (hipótesis alterna): los datos no siguen una distribución normal.

Estas dójimas de hipótesis basadas en el cálculo del valor de p o dójimas de significación estadística, corresponden a un método combinado que consiste básicamente en establecer la magnitud del error tipo I y II previo al experimento, luego calcular el valor p en base a las observaciones y finalmente rechazar la hipótesis nula si el valor p es menor a la magnitud del error tipo I establecida previamente (11).

En el caso de que las variables en estudio no sigan una distribución normal, se debe aplicar la estadística no paramétrica. Sin embargo, si por definición un proceso es simétrico y en el estudio los datos obtenidos no se distribuyen de forma normal, no correspondería hacer la transformación a normal, sino que se debe iniciar la investigación para identificar a la causa del problema que afecta a la distribución (12).

- **Capacidad del proceso:**

En el supuesto de cumplir la normalidad, por ejemplo, al observar que la distribución de los datos se aproxima bastante a una curva normal (campana de Gauss), si definimos la variabilidad natural del proceso como seis veces el valor de la desviación típica de la curva normal formada por las desviaciones individuales, podemos comparar esta variabilidad con la correspondiente a la especificación. Cuando la variabilidad natural o capacidad del proceso, cuantificada como:

$$\text{Capacidad} = LNS - LNI = 6\sigma$$

En donde:

$$LNI = \text{Límite natural inferior del proceso} = \text{media} - 3\sigma$$

$$LNS = \text{Límite natural superior del proceso} = \text{media} + 3\sigma$$

Sea inferior a la variabilidad especificada, cuantificada como:

$$LTS - LTI$$

En donde:

$$LTI = \text{Límite de tolerancia inferior}$$

$$LTS = \text{Límite de tolerancia superior}$$

el proceso dará lugar a una característica "capaz" de satisfacer la especificación, encontrándose la mayor parte (más del 99,73%) del producto resultado del proceso dentro de tolerancia. Diremos que el proceso es capaz (9).

Cuando, por el contrario, la variabilidad natural del proceso sea mayor que la variabilidad especificada, parte del producto se encontrará fuera de tolerancia. Diremos que el proceso no es capaz.

Sin olvidar que estudiar la capacidad de un proceso es una mera comparación entre la variabilidad natural y la variabilidad especificada, vamos a definir un índice que nos cuantifique dicha comparación, proporcionándonos un valor objetivo de la capacidad del proceso. Para ello se define el índice Cp de capacidad del proceso, también conocido como potencial del proceso como:

$$C_p = \frac{\text{Variabilidad especificada}}{\text{Variabilidad natural}} = \frac{LTS - LTI}{6}$$

De acuerdo con esta expresión, se cumple que cuando la variabilidad natural del proceso es igual a la variabilidad especificada:

$$LTS - LTI = 6$$

el valor del índice de capacidad Cp es igual a la unidad. En estas circunstancias, la definición de capacidad de un proceso puede expresarse como:

Variabilidad natural < variabilidad especificada
 $6\sigma = LNS - LNI < LTS - LTI$

$C_p > 1 \rightarrow$ **Proceso Capaz**

Variabilidad natural > variabilidad especificada
 $6\sigma = LNS - LNI > LTS - LTI$

$C_p < 1 \rightarrow$ **Proceso No Capaz**

Variabilidad natural = variabilidad especificada
 $6\sigma = LNS - LNI = LTS - LTI$

$C_p = 1 \rightarrow$ **Proceso Estrictamente Capaz**

Los valores de Cp progresivamente mayores que 1 indican procesos más capaces. El enfoque actual de la calidad moderna está en la mejora del proceso con el objetivo de aumentar la uniformidad del producto sobre un objetivo. La implementación de este

enfoque es crear un proceso con $C_p > 1$. La mejora de C_p debe depender del enfoque de calidad de la empresa, el plan de marketing y los logros de sus competidores, etc. (13).

Es necesario destacar que el índice C_p es un "traductor" válido entre variabilidad del proceso y porcentaje de producto fuera de tolerancia solamente cuando estamos tratando con procesos centrados en el intervalo de tolerancia. Es decir, el índice C_p solo se puede usar cuando hay especificaciones de dos lados (14).

Para aquellos casos en los que el proceso no está centrado, ya sea porque se ejecuta deliberadamente fuera del centro por razones económicas, o solo se trata de un único límite de especificación, ya sea este un límite inferior o un límite superior, el C_p no es el índice de capacidad de proceso apropiado (13). Es necesario utilizar otra "medida" que tenga en cuenta la posición relativa de la media del proceso respecto a la especificación. A esta medida le denominamos C_{pk} (9). C_{pk} es un índice de capacidad de proceso que considera el promedio del proceso frente a límites de especificación de uno o dos lados (13). Es un índice de capacidad de proceso mucho más significativo si el proceso no está centrado (14).

Para calcular el índice C_{pk} , es necesario determinar previamente dos "semi-índices" de capacidad, C_{pk} superior y C_{pk} inferior, cuyas expresiones son:

$$C_{pk}(\text{superior}) = \frac{LTS - \text{Promedio}}{3\sigma}$$

$$C_{pk}(\text{inferior}) = \frac{\text{Promedio} - LTI}{3\sigma}$$

La expresión del índice C_{pk} es:

$$C_{pk} = \text{menor} \{C_{pk}(\text{superior}), C_{pk}(\text{inferior})\}$$

Cuando el proceso se encuentra centrado, se cumple:

$$C_{pk}(\text{superior}) = C_{pk}(\text{inferior}) = C_{pk} = C_p$$

Cuanto mayor sea el "descentrado" del proceso, mayor será la diferencia entre el índice Cp y el Cpk (9).

Otra definición de Cpk que podría ser más fácil de entender es:

$$Cpk = [\mu - \textit{l\u00edmite de especificaci\u00f3n m\u00e1s cercano}] / 3\sigma$$

Para que estos \u00edndices sean significativos como descriptores de la capacidad del proceso, el proceso debe estar en un estado cercano de control estad\u00edstico (14).

La metodolog\u00eda de trabajo para el dise\u00f1o del programa de control metrol\u00f3gico de equipos anal\u00edticos, sigue la estructura de an\u00e1lisis de riesgos de la calidad establecida en la gu\u00eda ICH Q9 (15). Esta proporciona un enfoque sistem\u00e1tico para la gesti\u00f3n de riesgos de calidad (16).

- **Dise\u00f1o de gesti\u00f3n de riesgo:**

Un plan de gesti\u00f3n de riesgos de calidad bien escrito es un proceso continuo que requiere documentaci\u00f3n rigurosa durante todo el ciclo de vida del producto. Proporciona una justificaci\u00f3n s\u00f3lida sobre c\u00f3mo mejorar la eficiencia y gastar recursos en actividades importantes para mejorar la calidad del producto en lugar de actividades de bajo riesgo que tienen poco o ning\u00fan impacto. Su prop\u00f3sito es ayudar a garantizar el cumplimiento continuo de los requisitos regulatorios, como las buenas pr\u00e1cticas de fabricaci\u00f3n o las BPL, cuando se produzcan eventos durante la fabricaci\u00f3n que puedan afectar la seguridad del paciente y la calidad del producto. El plan debe ser din\u00e1mico y debe modificarse a medida que cambian las situaciones. Se requiere la integraci\u00f3n e ingreso de datos de todos los departamentos para poder implementarse con \u00e9xito en una empresa (17).

La evaluaci\u00f3n del riesgo para la calidad debe basarse en el conocimiento cient\u00edfico y, en \u00faltima instancia, vincularse a la protecci\u00f3n del paciente; y, el nivel de esfuerzo, formalidad y documentaci\u00f3n del proceso de gesti\u00f3n de riesgos de calidad debe ser proporcional al nivel de riesgo (17). En este sentido, es clave la **gesti\u00f3n del conocimiento** como un m\u00e9todo para capturar, almacenar, distribuir y utilizar el conocimiento expl\u00edcito, impl\u00edcito y t\u00e1cito para mejorar el conocimiento del producto y la comprensi\u00f3n del proceso. La base de

conocimiento incorpora hechos, habilidades, literatura científica y experiencia. La gestión del conocimiento es un facilitador según el Sistema de Calidad Farmacéutica ICH Q10, y asegura que la estrategia de control del producto esté actualizada, mientras permite la mejora continua (16).

Si bien existe una diversidad de modelos para abordar la gestión de riesgos, en principio su concepto global es el mismo, con fundamentos financieros, matemáticos o analíticos quizá distintos adaptados al contexto de cada organización (18). Los diagramas de procesos de gestión de riesgos tanto de la normativa ISO -31000 como de la guía ICH Q9, son similares ya que contemplan las mismas etapas, solo que el proceso general de análisis de riesgo de acuerdo con ICH Q9 entrega un mayor desglose del tratamiento de los riesgos, detallando las etapas de reducción y aceptación del riesgo.

Dentro de la etapa de evaluación del riesgo, es posible identificar como riesgo común la pérdida de operatividad de un equipo. Se recomienda en una primera instancia el uso de técnicas simples dentro de los métodos básicos de manejo del riesgo, comúnmente usadas para estructurar la gestión del riesgo por medio de la organización de datos y facilitando así la toma de decisiones (15). Se determinarán los factores (causas) que influyan en la ocurrencia del riesgo (efecto).

Una herramienta muy utilizada y recomendada es, por ejemplo: el análisis de causa/efecto (Análisis de Modo de Falla Efecto, AMFE), el cual de una manera práctica permite identificar los factores críticos a partir de los cuales puede verse afectada la adecuada operatividad de un equipo o instrumento de análisis. Esto corresponde a la etapa de análisis de riesgo.

Una vez establecido un modo de falla, la reducción del riesgo puede ser usada para eliminar, contener, reducir o controlar las fallas potenciales (15). Dentro de las potenciales áreas de uso del AMFE, está el hecho de que puede ser usada para priorizar riesgos y monitorear la efectividad de las actividades de control de riesgo. Las salidas o resultados de un AMFE pueden ser usadas como base para el diseño o análisis posteriores o para guiar el

despliegue de recursos (15). Este es entonces un método analítico que, basándose en las probabilidades de ocurrencia y detección de un suceso determinado, combinadas con criterios de severidad (criticidad) del mismo, obtiene un valor numérico denominado número de prioridad de riesgo (NPR). Este valor se puede utilizar para separar los problemas pocos y vitales de los muchos y triviales de una forma objetiva y científica (9). Con el NPR, que se calcula como el producto de los valores correspondientes a la ocurrencia, gravedad y detección para cada modo de falla, podría ser posible por ejemplo aplicar un análisis de Pareto, de manera de determinar las características o acciones para controlar el riesgo, lo que vendría siendo ya la etapa de control del riesgo propiamente tal dentro del mapa de gestión de riesgos de calidad definido en ICH Q9.

Una vez que el riesgo ha sido identificado y el impacto evaluado, los controles para mitigar la situación potencial necesitan ser identificados e implementados (17).

Para el control de riesgos es necesario considerar el uso de **acciones correctivas y preventivas (CAPA)**, se refieren a las acciones tomadas para mejorar los procesos de una organización y para eliminar las causas de no conformidades u otras situaciones no deseables. CAPA es un concepto común a través de las Buenas Prácticas en general y en numerosas organizaciones internacionales para la estandarización. El proceso se focaliza en la investigación sistemática de causas raíces de problemas identificados o riesgos identificados en un intento para prevenir su recurrencia (por acciones correctivas) o prevenir su ocurrencia (por acciones preventivas) (19).

Una vez realizada la estrategia de mitigación del riesgo, se necesita actualizar el plan para reducir el riesgo porque se han tomado los pasos apropiados para mitigarlo y eliminar la vulnerabilidad identificada (17).

Un elemento clave necesario es la entrada y gestión de datos (17). La gestión de riesgo de la calidad permite asegurar una buena **gestión de datos**, ya que es un componente esencial de un programa efectivo de validez de datos y registros. La gestión de riesgos de la calidad es uno de los controles que pueden requerir desarrollo y fortalecimiento para garantizar una buena estrategia de gestión de datos (19).

Por lo tanto, para asegurar la **integridad de los datos**, se requiere de sistemas adecuados de calidad y gestión de riesgos, incluida la adhesión a principios científicos sólidos, buenas prácticas de documentación, y también el apego a principios estadísticos sólidos basados en datos confiables, lo que permitirá también una sólida toma de decisiones (19).

En función de la evidencia obtenida en el análisis retrospectivo del desempeño de los equipos, junto con la información recabada en la etapa de evaluación del riesgo, y teniendo en cuenta además la frecuencia de uso de los equipos, será posible definir cuáles serán los equipos prioritarios para incluir en el programa, y que pruebas se deben considerar con mayor frecuencia de control. Esto es lo que constituye el diseño del programa, y es parte de la etapa del control del riesgo.

Posteriormente sigue la etapa de implementación del programa (etapa de control del riesgo), luego en base a los resultados obtenidos de la ejecución del programa, sigue la etapa de revisión del riesgo, que consiste en verificar si se ha conseguido o no los resultados esperados de acuerdo con los objetivos planteados. En caso de no cumplir, se debe volver a la etapa de control del riesgo que para este caso correspondería a la re-definición del programa y su implementación.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo general

Implementar un programa basado en riesgo para optimizar los trabajos de calificación, calibración y mantenimiento de equipos de análisis fisicoquímico del Laboratorio Nacional de Control del Instituto de Salud Pública de Chile con la proyección de homologarlo a directrices para la industria farmacéutica.

2.2. Objetivos específicos

1. Hacer un levantamiento de los equipos del laboratorio.
2. Verificar cumplimiento con clasificación de equipos de acuerdo al capítulo <1058> de USP.
3. Realizar un análisis retrospectivo de los registros de uso, mantenimiento y calibración para los equipos seleccionados
4. Aplicar evaluación de riesgo de acuerdo con directrices ICH Q9 para la identificación de factores críticos que afectan la normal operatividad de los equipos.
5. Diseñar un programa que defina prioridad de trabajo, pruebas a ejecutar y frecuencia de estas.
6. Diseñar una directriz técnica institucional dirigida a la industria farmacéutica para la calificación, mantenimiento y calibración de equipos analíticos.
7. Ejecutar programa, evaluar resultados y definir el programa.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. MATERIALES

Plataforma GICONA sistema Lotus Notes IBM 8.0

Sistema de gestión integrado de la Calidad ISPCh (intranet Institucional).

Software Stata[®]

Software Microsoft Office Excel[®]

3.2. METODOLOGÍA

En base al método científico, la investigación llevada a cabo corresponde a una de tipo descriptiva, y a su vez longitudinal y retrospectiva (20).

Se consideraron los criterios y etapas definidas en la guía ICH Q9 para Gestión de Riesgos de la Calidad, esto debido a que es una guía de calidad establecida para la armonización a nivel de registros de medicamentos de uso humano, y por ende su fin último es la seguridad del paciente.

Del universo de equipos del SD LNC, se seleccionaron los de mayor relevancia en el ámbito de validaciones, tales como EF y HPLC, para ellos se realizó un levantamiento y se verificó su clasificación de acuerdo a matriz basada en criterios del capítulo general <1058> de la USP 40.

Se realizó un análisis retrospectivo del desempeño de los equipos, empleando análisis estadísticos de control de procesos, luego para la etapa de evaluación del riesgo, se define como riesgo la inadecuada o nula operatividad de los equipos. Para estos, se evaluaron los factores críticos que potencialmente podrían repercutir de forma perjudicial en una apropiada operatividad.

En función de la información obtenida del estudio retrospectivo y el análisis de riesgo, se diseñó la estructura del programa de control de equipos.

A continuación, el detalle de la metodología empleada en cada uno de los objetivos:

- **Objetivo 1: levantamiento de los equipos del laboratorio.**

Actividades realizadas:

Se realizó la revisión documental de bibliografía técnica y normas internacionales asociadas, además de procedimientos e instructivos del SGI.

La obtención de datos se realizó a partir de los registros de trabajos y de verificaciones para cada equipo, los cuales se encuentran en formato físico en la sala de archivos del SD LNC, almacenados en el software de los respectivos equipos, además del respaldo de los datos en el sistema electrónico transversal de acuerdo con el procedimiento PR-611.00-003 versión 18, y su instructivo asociado IT – 420.00 – 071 control de datos en sistema computacional.

Luego se hizo la comprobación “in situ” de los equipos en el laboratorio, con el objeto de verificar la trazabilidad con los documentos revisados, respecto de identificación.

Se efectuó la selección de equipos a incorporar en el estudio, y para ellos se creó un listado de equipos con codificación interna, marca, modelo, N° de serie y año de incorporación.

- **Objetivo 2: cumplimiento con clasificación de equipos de acuerdo al capítulo <1058> de USP.**

Actividades realizadas:

Revisión documental de procedimientos e instructivos del sistema integrado de calidad, revisión y análisis de documentos técnicos del fabricante de los equipos, respecto de sus características técnicas y su finalidad de uso. Comprobación “in situ” de los equipos en el laboratorio. Creación de tabla resumen para clasificación de cada uno de los equipos en función de los criterios establecidos en el capítulo <1058> de la USP.

- **Objetivo 3: análisis retrospectivo de los registros de uso, mantenimiento y calibración para los equipos seleccionados, y así evaluar su desempeño histórico.**

Actividades realizadas:

Revisión de registros históricos correspondientes a verificaciones y trabajos de servicio técnico. Creación de planillas Excel por equipo para registro de verificaciones realizadas. Tratamiento estadístico de los datos recopilados, junto con la interpretación, discusión y conclusiones de los resultados obtenidos. Se efectuaron reuniones periódicas para revisión del estado de avance del trabajo tanto en ISPCh como en la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas de la Universidad de Chile.

Recopilación y tratamiento de los datos

Se recopilaron y trataron los datos obtenidos para los equipos incluidos en el presente estudio, registrando tendencia de parámetros por medio del uso de tablas, estadística descriptiva y cartas de control, permitiendo ver así la dispersión de los datos y cumplimiento con límites de aceptación de acuerdo a fabricante. Se evaluó la distribución de los datos para verificar específicamente si siguen una distribución de tipo normal, y así poder evaluar el estado de control estadístico y la capacidad del proceso.

El tratamiento estadístico de datos se realizó con el Software Microsoft Office Excel[®], y el software estadístico Stata[®] versión 11.1.

Los espectros y cromatogramas que se adjuntan, corresponden a registros entregados por los respectivos equipos, y reportes realizados por servicio técnico externo.

- **Objetivo 4: evaluación de riesgo de acuerdo con directrices ICH Q9 para la identificación de factores críticos que afectan la normal operatividad de los equipos.**

Actividades realizadas:

Revisión de directrices para la gestión del riesgo (revisión bibliográfica normativa ICH Q9 e ISO 31.000 – 2018). Se diseñó un plan de trabajo basado en el mapa de procesos de gestión de riesgos de la calidad establecido en la guía ICH Q9. Luego se realizó la validación de la gestión de riesgo, con el objeto de darla a conocer a todas las partes interesadas dentro del SD LNC (analistas, jefaturas). Una vez validada, se procedió a la aplicación de gestión de riesgo, tomando como insumo los resultados del estudio retrospectivo del desempeño de equipos.

- **Objetivo 5: diseño de programa que define prioridad de trabajo, pruebas a ejecutar y frecuencia de estas.**

Actividades realizadas:

Revisión documental de: resultados de los trabajos realizados sobre los equipos, frecuencia de uso (bitácoras), análisis de riesgo aplicado.

- **Objetivo 6: diseño de una directriz técnica institucional dirigida a la industria farmacéutica para la calificación, mantenimiento y calibración de equipos analíticos.**

Actividades realizadas:

Diseño de nota técnica (NT) en función de directrices de gestión de riesgo. Creación de bosquejo (estructura) de futura NT para entregar recomendaciones a los laboratorios farmacéuticos de control de calidad respecto de diseñar un programa de control metrológico de equipos basado en riesgo.

- **Objetivo 7: ejecución del programa, evaluación de resultados y definición del programa.**

Se considera dejarlo solamente planteado, esto considerando:

- Tiempos
- Recursos
- Planificación
- Trabajo inter disciplinario
- Ejecución
- Registro
- Tratamiento de los resultados

El programa podría solamente quedar establecido, y la implementación de este quede planificada para una etapa posterior. Es decir, la idea es dejar definida la prioridad de trabajo en función de los resultados recabados y de la gestión de riesgo planteada.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

- **Objetivo 1: hacer un levantamiento de los equipos del laboratorio.**

El levantamiento aplica para los equipos HPLC y EF de la Sección Físicoquímico del SD LNC, la cantidad de estos equipos se muestra a continuación en la figura N°1.

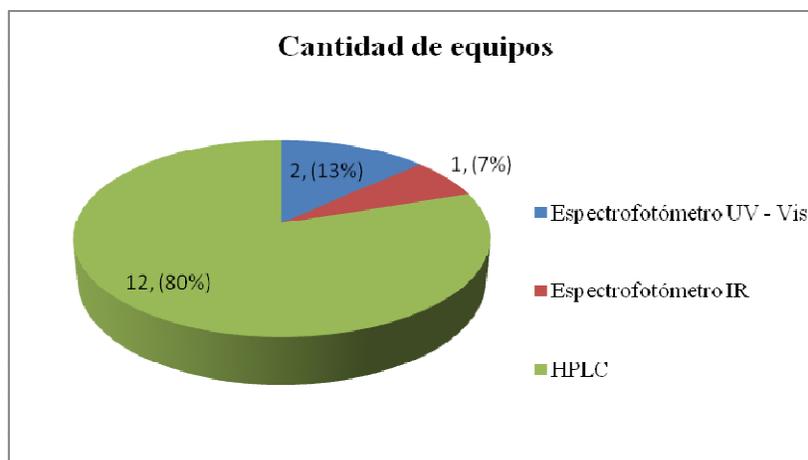


Figura N° 1: cantidad de equipos EF y HPLC.

Tanto el equipo EF UV - Vis y el EF IR corresponden a la marca Shimadzu. Para estos, el detalle de la codificación interna, marca, modelo y fecha de incorporación es como indica la tabla N° 1 a continuación:

Tabla N° 1: identificación y fecha de incorporación de equipos EF IR y UV-Vis.

Equipo/ Código interno	Marca	Modelo/serie	Fecha incorporación (mes/año)
EF IR (EQ-EF-008)	Shimadzu	IR Prestige 21 A21004802611	01/2010
EF UV-Vis (EQ-EF-007)	Shimadzu	UV-1800 A11454702911	07/2010
EF UV-Vis (EQ-EF-012)	Shimadzu	UV-1800 A11454702911	07/2010

El equipo EQ-EF-012 no se considera en este estudio, ya que se encuentra en un área de acceso restringido (análisis de productos peligrosos), diferente a la del resto de los equipos, además es de la misma marca y modelo del equipo EQ-EF-007.

Respecto de los HPLC, la figura N° 2 nos muestra la distribución de estos equipos por marca y modelo.

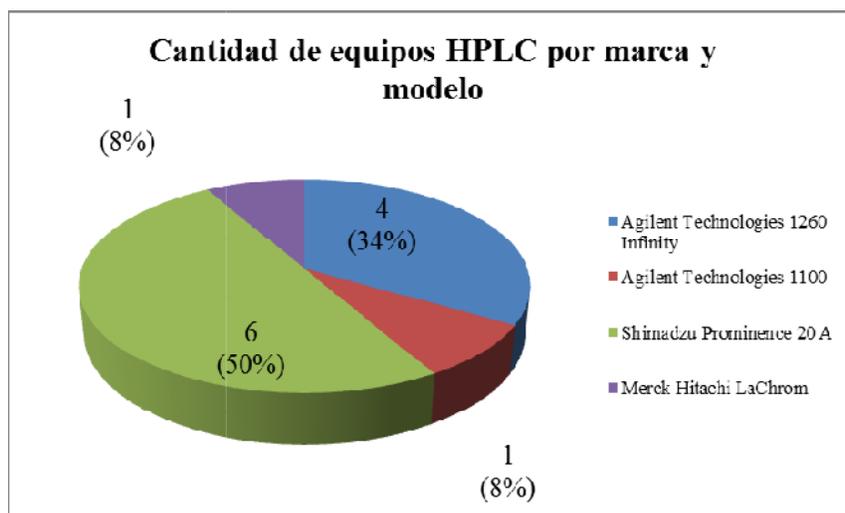


Figura N° 2: distribución de HPLC por marca y modelo.

La mayor proporción de equipos se da para las marcas y modelos: Shimadzu Prominence 20 A, y Agilent Technologies 1260 Infinity. El detalle de la codificación interna, marca, modelo y fecha de incorporación se entrega en la tabla N° 2 a continuación:

Tabla N°2: identificación y fecha de incorporación para HPLC.

Código interno	Marca	Modelo/serie	Fecha incorporación (mes/año)
EQ-HPLC-012	Shimadzu	Prominence 20 A	03/2014
EQ-HPLC-011	Shimadzu	Prominence 20 A	03/2014
EQ-HPLC-009	Shimadzu	Prominence 20 A	10/2012
EQ-HPLC-007	Shimadzu	Prominence 20 A	04/2008
EQ-HPLC-006	Shimadzu	Prominence 20 A	07/2007
EQ-HPLC-005	Shimadzu	Prominence 20 A	04/2009
EQ-HPLC-014	Agilent Technologies	1260 Infinity	09/2014
EQ-HPLC-013	Agilent Technologies	1260 Infinity	09/2014
EQ-HPLC-010	Agilent Technologies	1260 Infinity	01/2012
EQ-HPLC-008	Agilent Technologies	1260 Infinity	01/2011
EQ-HPLC-004	Agilent Technologies	1100	10/2003
EQ-HPLC-003	Merck Hitachi	La Chrom	02/2001

En particular, se recopiló información de verificaciones y trabajos de mantenimiento realizados sobre los equipos que se muestran en la tabla N°3.

Tabla N°3: equipos en estudio para los cuales se cuenta con datos.

Código interno	Marca	Modelo/serie	Fecha incorporación (mes/año)
EQ-HPLC-014	Agilent Technologies	1260 Infinity	09/2014
EQ-HPLC-012	Shimadzu	Prominence 20 A	03/2014
EQ-EF-007	Shimadzu	UV-1800 A11454702911	07/2010
EQ-EF-008	Shimadzu	IR Prestige 21 A21004802611	01/2010

Por lo tanto, con estos equipos se tienen cubiertos dos HPLC de más reciente incorporación a la sección, uno de cada marca y modelo que en mayor proporción existen en la sección, además de los EF UV-Vis e IR.

- **Documentación Sistema de Gestión Integrado de la Calidad**

A continuación, se presenta el detalle de instructivos, procedimientos y métodos de ensayo, pertenecientes al SGI del ISPCh, que están asociados al desarrollo del presente trabajo.

La documentación del SGI del ISPCh, está conformada por documentación Institucional (transversal), y documentación específica aplicable al SD LNC del departamento ANAMED. Como lo muestra la figura N°3, es posible agrupar estos documentos respecto de su alcance de aplicación, en documentación orientada a: uso y control de equipos, personal, gestión de equipos de laboratorio, insumos, y análisis.

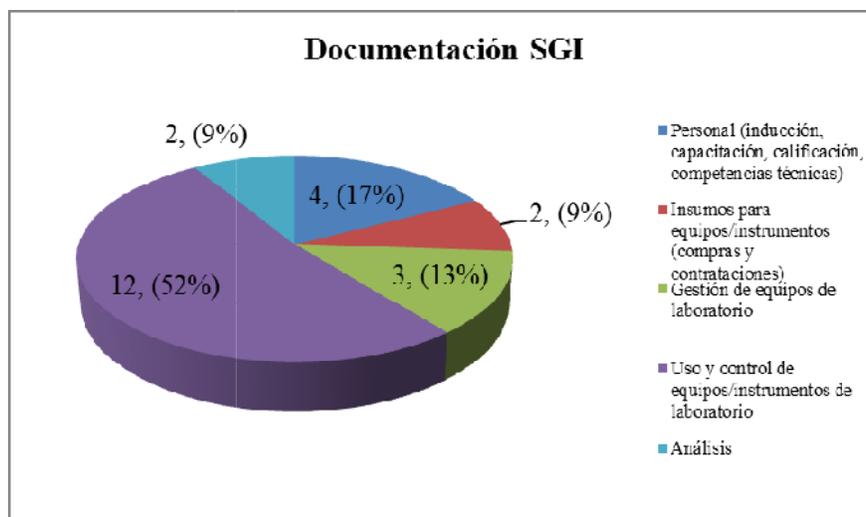


Figura N° 3: distribución de la documentación del SGI del ISPCh en función de su alcance de aplicación.

Para la documentación de uso y control de equipos, la figura N° 4 indica el siguiente detalle de instructivos específicos del SD LNC:

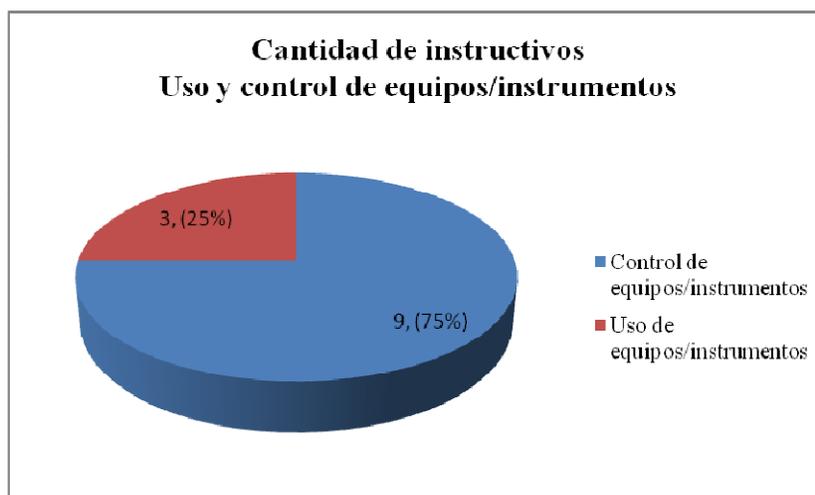


Figura N° 4: instructivos relacionados con uso y control de equipos/instrumentos.

Cada uno de los documentos está asociado a registros, la cantidad de registros por documentación es la que muestra a continuación la figura N°5.

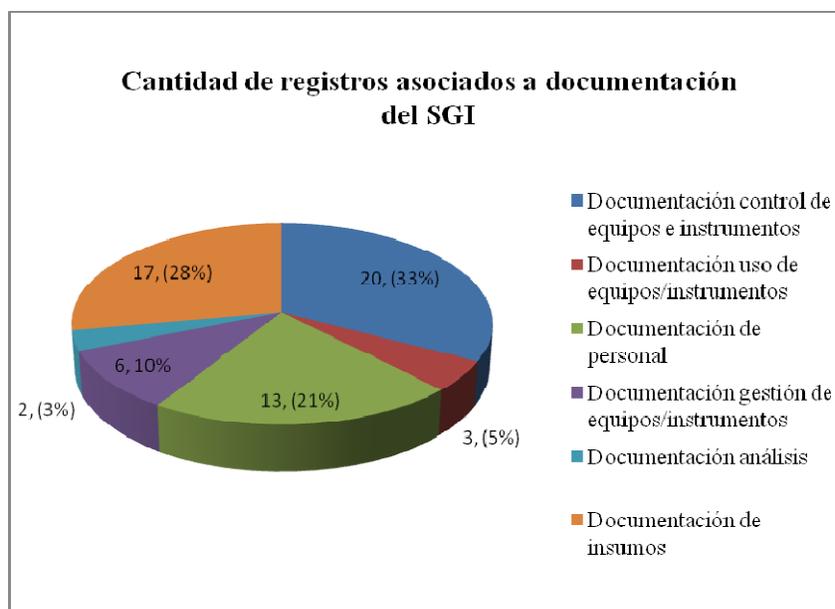


Figura N° 5: distribución de registros asociados a la documentación del SGI.

Los registros más relevantes para el desarrollo del presente trabajo, corresponden a las bitácoras de uso de equipos/instrumentos, ficha técnica y registros de verificación, estos se indican en el siguiente punto donde se entregan en detalle los antecedentes generales y descripción de los equipos a estudiar (ver tablas N°4 a 13). Esta documentación se encuentra físicamente en las salas de la Sección Físicoquímico del SD LNC.

A partir de estos instructivos tanto institucionales como del SD LNC, y del registro de cumplimiento de estos, es posible comprobar que existe robustez asociada al control ambiental dado la existencia del instructivo relativo a condiciones ambientales IT – 420.00 - 053, sistemas de apoyo crítico, personal e insumos, relacionados con la operatividad de los equipos analíticos. En particular respecto del personal, los instructivos de asignación de funciones y de inducción de personal le otorgan robustez suficiente a la capacitación y cumplimiento de BPL del personal, teniendo en cuenta además que la jefatura solo asigna a personal competente para las labores analíticas. Por otro lado, respecto de contar con materiales e insumos necesarios para las verificaciones de equipos analíticos, se tiene como contingencia el control de la ejecución del plan de compras y los instructivos de planificación de compras, que permite llevar el control de los contratos de quienes suministran trabajos de verificación, calibración, mantenimiento y calificación.

Respecto de los registros de capacitación de los instructivos, el sistema de gestión institucional indica que el mecanismo para dar conocimiento de los IT es la comunicación mediante correo InfoCalidad< infocalidad@ispch.cl>.

El SD LNC tiene el registro RG-014-420.00, "Toma de conocimiento documentos actualizados y nuevos documentos del SGC", (<http://intranet.isp.cl/docareas/21220>), donde queda evidencia de la toma de conocimientos y donde se realiza una presentación sobre el IT, pero para dar la competencia de uso se realiza con el IT del link <http://intranet.isp.cl/docareas/17506>. Este IT es el que otorga la competencia específica, ya que se le asigna un instructor a un nuevo analista que ingresa al laboratorio y se le hace una evaluación técnica práctica, y en base a la calificación que tenga el analista en dicha evaluación, serán las funciones que se le asignarán.

Detalle antecedentes generales y descripción por equipo:

Tabla N° 4: identificación e información técnica para el EF Shimadzu UV 1800 Probe 2.33.

Equipo	EF Shimadzu UV – 1800
Fabricante	Shimadzu Corporation Kyoto Japan
Serie	A 11454702911CD
Modelo equipo/ software	UV – 1800 UV Probe 2.33
Rango de trabajo de lámparas(21)	Deuterio (D2): 190 - 340 nm Tungsteno/Wolframio WI (halógena): 340 - 1100 nm
Detector	Fotodiodo de Silicio
Código interno	EQ – EF – 007
Ubicación	Sala N° 2, Sección Fisicoquímico.
Instructivo de uso	IT – 422.00 – 045, versión N° 2 del 31/10/2012. Actualización 05/10/2016
Bitácora de uso	RG – 01 – IT – 422.00 – 045, versión N° 2. Actualización 05/10/2016
Instructivo de verificación	IT – 420.00 – 069, versión N° 5. Actualización 05/02/2016.
Ficha técnica equipos/ Documento interno (hoja de vida del equipo).	RG – 01 – IT 420.00 – 040.
Fecha recepción equipo	09/07/2010
Fecha puesta en servicio	12/07/2010
Condición de recepción	Nuevo

Descripción: equipo de alta resolución (ancho de banda espectral de $1 \text{ nm} \pm 0,2$), con sistema fotométrico de óptica de doble haz, satisface fácilmente los estándares de resolución de longitud de onda exigidos por Farmacopea, la tolerancia que acepta la farmacopea es de $\pm 1 \text{ nm}$ para el rango ultravioleta y $\pm 3 \text{ nm}$ para el rango visible, permitiendo así una mejor discriminación y mayor selectividad específica. Además, el uso de un espectroscopio con un montaje *Czerny-Turner* (monocromador de rejilla holográfica incandescente) da como resultado un sistema óptico compacto. La luz difusa, la repetibilidad de la longitud de onda y la estabilidad de la línea de base también se han adecuado para cumplir con los requisitos del usuario. Es un instrumento compacto con solo 450 mm de ancho. Cuenta con conexión a PC por medio de puerto USB y análisis de datos por medio del software UV Probe. Impresión por medio de impresoras que admiten códigos

de control PCL, más respaldo en línea a servidor institucional lo que da garantía de almacenamiento e integridad de datos.

Uso: valoración de principios activos, impurezas o cualquier analito de interés, en uniformidad de dosis, disolución, etc.

Registro de uso de equipo

Tabla N° 5: antecedentes de registros de uso del EF Shimadzu UV 1800 Probe 2.33.

Bitácora revisada	RG – 01 – IT – 422.00 – 045, versión N° 2. Actualización 05/10/2016
Período de revisión	14 de octubre de 2016 a 29 de octubre de 2018
Cantidad de usos registrados	197
Análisis ejecutados	Pruebas confirmatorias: respaldo cromatografía capa fina (TLC) Identidad Indagatorio Muestras disolución Estabilidad Inter laboratorio
Análisis con mayor frecuencia (cantidad)	Respaldo cromatografía capa fina (TLC) (109) Identidad (56) Indagatorio (16) Muestras disolución (16)
Moléculas con mayor frecuencia de análisis	Prednisona Propanolol Fenol

Información obtenida desde la bitácora de uso del equipo, y desde la plataforma Gicona en los informes técnicos de muestras legales por denuncia.

Tabla N° 6: identificación e información técnica para el EF Shimadzu IR Prestige 21.

Equipo	EF Shimadzu IR Prestige 21
Fabricante	Shimadzu Corporation Kyoto Japan
Serie	A21004802611
Modelo equipo/ software	Shimadzu IR Prestige 21
Rango de trabajo de lámparas	Pieza de cerámica incandescente como fuente de energía. Rango: 7000 – 600 cm ⁻¹
Código interno	EQ-EF-008
Ubicación	Sala N° 2, Sección Fisicoquímico.
Instructivo de uso	IT – 422.00 – 050, versión N° 3 del 07/06/2013. Actualización 28/12/2018.
Bitácora de uso	RG-01-IT-422-00-050, versión N° 2, actualización 28/12/2018 (Ex - RG - 01 - IT - 422.00 - 051, versión N°1.0 Actualización 21/03/2016).
Instructivo de verificación	IT – 422.00 – 050, versión N° 3 del 07/06/2013. Actualización 28/12/2018.
Ficha técnica equipos/ Documento interno (hoja de vida del equipo).	RG – 01 – IT 420.00 – 040.
Fecha recepción equipo	01/2010
Fecha puesta en servicio	28/01/2010 25/11/2014 (en sala N°2)
Condición de recepción	Nuevo

Descripción: EF infrarrojo con transformada de Fourier, con alta sensibilidad, software de fácil uso, reconocimiento automático de accesorios para una mejor operación, sistema óptico de alto rendimiento con alineamiento dinámico avanzado. Realiza lecturas en infrarrojo cercano, medio y lejano. Alta relación señal/ruido (40,000:1 o superior, resolución de 4 cm⁻¹, acumulación de 1 minuto, alrededor de 2,100 cm⁻¹, entre picos), fuente de luz de cerámica de alta energía, detector DLATGS con alta sensibilidad. La fuente de luz del equipo es de alta duración, presenta poco desgaste.

Dentro del laboratorio corresponde a un equipo amortiguado y con anclaje.

El equipo realiza pruebas iniciales de diagnóstico como controles previos al uso, y entrega reportes de auto verificación.

Uso: principalmente para identidad de principios activos, impurezas, identidad de productos falsificados (envases primarios).

Registro de uso de equipo

Tabla N° 7: antecedentes de registros de uso del EF Shimadzu IR Prestige 21.

Bitácora revisada	RG - 01 - IT - 422.00 - 051, versión N°1.0 Actualización 21/03/2016.
Período de revisión	25 de noviembre de 2014 a 28 de septiembre de 2018
Cantidad de usos registrados	48
Análisis ejecutados	ATR: lectura directa, identidad, inter laboratorio, verificación equipo.
Análisis con mayor frecuencia (cantidad)	ATR (30)
Moléculas con mayor frecuencia de análisis	Verificación con acetona Verificación film poliestireno Cristales Zn/Se Comprimidos KBr

Información obtenida desde la bitácora de uso del equipo, y desde la plataforma Gicona en los informes técnicos de muestras legales por denuncia.

Tabla N° 8: identificación e información técnica para el HPLC Shimadzu Prominence 20 A.

Equipo	HPLC
Fabricante	Shimadzu Corporation Kyoto Japan
Modelo equipo/ software	Shimadzu Prominence 20A
Detectores	Módulo SPD-M20A Arreglo de diodos de 190 - 800 nm Lámpara D2 y lámpara de wolframio(W) Módulo RF-10AXL Detector de fluorescencia Módulo LCMS-2020 Detector MS
Código interno	EQ-HPLC-012
Ubicación	Sala N° 2, Sección Fisicoquímico.
Instructivo de uso	IT - 422.00 - 030 versión 3.0 Actualización 05/10/2016
Bitácora de uso	RG - 01 - IT - 422.00 - 030, versión N° 3.0 Actualización 05/10/2016
Instructivo de verificación	IT - 422.00 - 037 versión 5.0 Actualización 09/07/2015
Ficha técnica equipos/ Documento interno (hoja de vida del equipo).	RG – 01 – IT 420.00 – 040.
Fecha recepción equipo	03 al 14 de Febrero 2014
Fecha puesta en servicio	20 de Marzo 2014
Condición de recepción	Nuevo

Detalle módulos del equipo

Tabla N° 9: identificación de los módulos que componen el HPLC Shimadzu Prominence 20 A.

Módulo	Modelo	N° de serie	N° de inventario
Desgasificador	DGU-20ASR	L20705104961	35935
Bomba	LC-20AD	L20105131427	35936
Muestreador automático (inyector)	SIL-20AC	L20175107181	35937
Integrador / controlador	CBM-20A	L20235121113	35938
Detector: arreglo de diodos	SPD-M20A	L20155112095	35939
Horno columna	CTO-20AC	L20215112453	35940
CPU	DELL	L52295101973	35942
Software	LABSOLUTIONS	L52295101973	NA
Ethernet Switch	D-LINK/DES-005A	G53HID6001650	NA
Monitor	DELL	NA	35941
Teclado	DELL	NA	NA
Mouse	DELL	NA	NA

Descripción: HPLC Shimadzu modelo Prominence para realizar análisis de muestras recibidas en la Sección Físicoquímico. Está constituido por bandeja para solventes, solventes dedicados para canales A, B, C, D, E., desgasificador que funciona con los 5 canales (4 son para el HPLC y 1 para autosampler), bomba la cual es una sola para los distintos canales, autosampler (dos racks), horno para columnas de hasta 30 cm, detectores DAD, fluorescencia, MS, controlador (interface), pantalla, teclado, CPU, mouse óptico e impresora.

Uso: en particular se ocupa solo cuando los otros HPLC no está disponibles, principalmente para análisis de muestras provenientes de los programas control de

estantería, control de serie y muestras legales por denuncia, estas últimas derivadas principalmente del Subdepartamento de Fiscalización, las que pueden ser decomisos, denuncias por aspecto, identidad, falta de eficacia, falsificados (análisis de sustancias relacionadas). En estos equipos también se realizan caracterización de estándares secundarios, validaciones y verificaciones de ME, estudios de estabilidad de estándares.

Registro de uso de equipo

Tabla N° 10: antecedentes de registros de uso del equipo HPLC Shimadzu Prominence 20 A.

Bitácora revisada	RG - 01 - IT - 422.00 - 030, versión N° 3.0 Actualización 05/10/2016
Período de revisión	24 de octubre de 2016 a 08 de agosto de 2018
Análisis ejecutados	Muestras disolución Uniformidad de dosis Valoración
Análisis con mayor frecuencia (cantidad)	Uniformidad de dosis (16) Muestras disolución (11)
Moléculas con mayor frecuencia de análisis	Digoxina Insulina humana Glargina Asparto Insulina humana Lispro
Número total de inyecciones (*)	1.532
Fase móvil usada	Solución ácido cítrico anhidro ACN: THF (61:39) Agua 74%, ACN 26% Buffer sulfato pH 2,3
Presión de trabajo	2 bar - 195 bar

(*) El número total de inyecciones se considera como indicador del uso del equipo, ya que no solamente incluye las inyecciones de muestras, sino que también las inyecciones hechas por verificaciones, mantenimientos y lavados. La finalidad del lavado en estos equipos consiste en sacar las sales que puedan formar incrustaciones y por ende afectar el adecuado funcionamiento del equipo.

Información obtenida desde la bitácora de uso del equipo, y desde la plataforma Gicona en los informes técnicos de muestras legales por denuncia.

Tabla N° 11: identificación e información técnica para el HPLC Agilent Technologies 1260 Infinity.

Equipo	HPLC
Fabricante	Agilent Technologies
Modelo equipo/ software	Agilent Technologies 1260 Infinity
Detectores	Arreglo de diodos UV VIS Índice de refracción (RID)
Código interno	EQ-HPLC-014
Ubicación	Sala N° 4 (productos peligrosos), Sección Físicoquímico.
Instructivo de uso	IT - 422.00 - 043 versión 2.0 Actualización 25/05/2016
Bitácora de uso	RG-01-IT-420.00-043 versión 2.0
Instructivo de verificación	IT-422.00-048versión 2.0
Ficha técnica equipos/ Documento interno (hoja de vida del equipo).	RG – 01 – IT 420.00 – 040.
Fecha recepción equipo	Septiembre 2014
Fecha puesta en servicio	15 de septiembre de 2014
Condición de recepción	Nuevo

Detalle módulos del equipo

Tabla N° 12: identificación de los módulos que componen el HPLC Agilent Technologies 1260 Infinity.

Módulo	Modelo	N° de serie	N° de inventario
Desgasificador	NA	NA	NA
Bomba	Cuaternaria 1260 G1311B	DEAB710367	36585/TAG 7575
Muestreador automático (inyector)	1260 ALS G1329B	DEAAC26326	36586/TAG-7569
Integrador / controlador	NA	NA	NA
Detector: UV-DAD	1260 DAD VL G1315D	DEAAX05899	36588 TAG-7566
Horno columna	1260 TCC G1316A	DEACN28385	36587 S/TAG
CPU	HP PRODESK 400 GI SFF	MXL 3511 FNS	36589 TAG-7576
Software	REV.C.01.06.61	NA	NA
Ethernet Switch	NA	NA	NA
Monitor	LG22M35A-B	404NDCR44819	TIC 001118
Teclado	HP-KB-1156	672646-163 LA	NA
Mouse	HP-APOLLO-LV	NA	NA

Descripción: HPLC Agilent con software Chemstation Agilent, que permite la determinación cuali - cuantitativa de principios activos, productos de degradación, sustancias relacionadas e impurezas entre otros, en distintas formas farmacéuticas, materias primas u otras matrices relacionadas. El HPLC Agilent consta de una bomba cuaternaria, detector UV VIS, detector índice de refracción, horno o porta columna, muestreador automático, porta frascos de solvente, pantalla, teclado, CPU, mouse óptico e impresora.

Uso: análisis de productos oncológicos y hormonas, análisis de muestras provenientes de los programas Control de Estantería, Control de Serie y Muestras legales por denuncia,

estas últimas derivadas principalmente del Subdepartamento de Fiscalización, las que pueden ser decomisos, denuncias por aspecto, identidad, falta de eficacia, falsificados. En estos equipos también se realizan caracterización de estándares secundarios, validaciones y verificaciones de ME, estudios de estabilidad de estándares.

En el caso de este HPLC que se usa para análisis de citotóxicos el objetivo del lavado no es solo sacar sales, sino que también descontaminar.

Registro de uso de equipo

Tabla N° 13: antecedentes de registros de uso del HPLC Agilent Technologies 1260 Infinity.

Bitácora revisada	RG-01-IT-422.00-043, versión 1. Actualización 11-04-2014, versión 2. Actualización 25-05-2016
Período de revisión	02.06.2015 - 30.06.2016 (versión 1) 01.07.2016 - 14.08.2017 (versión 2)
Análisis ejecutados	Verificación de equipo Validación Estabilidad Valoración Verificación de columna
Análisis con mayor frecuencia	Muestras de validación Muestras de estabilidad
Moléculas con mayor frecuencia de análisis	Anastrozol Micofenolato de mofetilo Lamivudina - Zidovudina Filtros solares Efavirenz Uracilo-tolueno - fenol (verificación de columna)
Número total de inyecciones	1.375
Fase móvil utilizada	ACN: Sol. Trietilamina pH=5,3 (55:48) ACN: agua grad. (30:70:0,1) ACN: agua: ACTF (30:70:0,1) ACN: agua: Metanol Grad. (95:5) Buffer 3,8: Metanol Sol. PIC B7 pH=7,4 (ACN: etanol) Buffer pH 2,5: Metanol (63:37) Metanol: ACN: agua (900:0,5:100) Metanol: ACN :agua (100:0,5:900)
Presión de trabajo	60 bar – 210 bar

Información obtenida desde la bitácora de uso del equipo, y desde la plataforma Gicona en informes técnicos de muestras legales por denuncia.

- **Objetivo 2: verificar cumplimiento con clasificación de equipos de acuerdo al capítulo <1058> de USP.**

Tabla N° 14: clasificación EF Shimadzu UV - 1800 de acuerdo con capítulo <1058> USP.

Equipo/Instrumento	Criterios de clasificación capítulo <1058> USP			Clasificación A/B/C
	Capacidad de medición (Si/No)	Control de parámetros físicos (Si/No)	Sistema analítico computarizado (Si/No)	
EF Shimadzu UV – 1800	Si	Si	Si	C
Descripción	Equipo conectado a PC con software controlador. Sistema operativo Windows 7 Professional 32 bits© 2009 versión 7 Software del controlador: UV Probe licencia/certificado N° 206-95143-09, versión 2,33			

Tabla N° 15: clasificación EF Shimadzu IR Prestige 21 de acuerdo con capítulo <1058> USP.

Equipo/Instrumento	Criterios de clasificación capítulo <1058> USP			Clasificación A/B/C
	Capacidad de medición (Si/No)	Control de parámetros físicos (Si/No)	Sistema analítico computarizado (Si/No)	
EF Shimadzu IR Prestige21	Si	Si	Si	C
Descripción	Equipo conectado a PC con software controlador. Medio de conexión entre el PC y la interfase IEEE-1394 Procesador: Pentium ® DUAL – CORE Sistema operativo Windows XP Professional Licencia/certificado N° 76487-OEM-002-7694-96006, Versión SP3 Software del controlador: IR SOLUTION Licencia/certificado N° 223-00132A, versión: 1.50			

Tabla N° 16: clasificación HPLC Shimadzu Prominence 20 A de acuerdo con capítulo <1058> USP.

Equipo/Instrumento	Criterios de clasificación capítulo <1058> USP			Clasificación A/B/C
	Capacidad de medición (Si/No)	Control de parámetros físicos (Si/No)	Sistema analítico computarizado (Si/No)	
HPLC Shimadzu Prominence 20 A	Si	Si	Si	C
Descripción	Equipo conectado a PC con software controlador. Integrador/controlador: modelo CBM-20A, N° serie: L20235121113. Software: LabSolutions V, N° serie: L52295101973.			

Tabla N° 17: clasificación HPLC Agilent Technologies 1260 de acuerdo con capítulo <1058> USP.

Equipo/Instrumento	Criterios de clasificación capítulo <1058> USP			Clasificación A/B/C
	Capacidad de medición (Si/No)	Control de parámetros físicos (Si/No)	Sistema analítico computarizado (Si/No)	
HPLC Agilent Technologies 1260	Si	Si	Si	C
Descripción	Equipo conectado a PC con software controlador. Software: Chemstation Agilent.			

De acuerdo con la información que se entrega en las tablas N° 14 a 17, fue posible comprobar que, respecto de la clasificación, se cumple también con lo establecido en instructivo de verificación de equipos e instrumentos código IT - 420.00 - 062 versión 4.0 actualizado al 29/09/2017 del SD LNC de ANAMED, de acuerdo con este instructivo corresponden a equipos del grupo 3, este grupo incluye instrumentos y sistemas analíticos computarizados, donde los requisitos de uso, límites operativos y de desempeño son específicos para la aplicación analítica. Para estos equipos las pruebas de verificación son más específicas y se les debe realizar un proceso de verificación total.

- **Objetivo 3: realizar un análisis retrospectivo de los registros de uso, mantenimiento y calibración para los equipos seleccionados, y así evaluar su desempeño histórico.**

A partir del historial de trabajos y verificaciones, se obtuvo la información que se entrega en la tabla N° 18.

Tabla N° 18: verificaciones que se realizan a los equipos y su frecuencia de acuerdo a sus respectivos instructivos. Internamente existe una planificación definida de controles y verificaciones de acuerdo a lo que indica el instructivo IT-420.00-040.

Verificaciones	Equipos analíticos Sección Físicoquímico SD LNC (EF y HPLC)			
	EQ-EF-007	EQ-EF-008	EQ-HPLC-012	EQ-HPLC-014
Instalación			X Semestral	X Semestral
Existencia/disponibilidad de documentos técnicos			X Semestral	X Semestral
Operatividad de componentes			X Semestral	X Semestral
Operatividad de software		X	X Semestral	X Semestral
Control de longitud de onda	X Anual		X Semestral	X Semestral
Control de la absorbancia	X Anual			
Verificación con película de poliestireno sin ATR		X		
Verificación con acetona en modo ATR		X		
Módulo horno			X Semestral	X Semestral
Uso e intensidad de lámparas			X Semestral	X Semestral
Módulo autosampler			X Semestral	X Semestral
Módulo detector			X Anual	X Anual
Bomba			X Semestral	X Semestral
Mezcla de gradiente			X Anual	X Anual

Los trabajos de calificación dentro del SD LNC se realizan por única vez al momento de la instalación y puesta en marcha de equipo, también en caso de cambios. A partir de los controles realizados en las calificaciones, los cuales se entregan en la tabla N° 19, derivan las pruebas de verificación a realizar en los equipos, esto de acuerdo a lo que establece el instructivo IT – 420.00-062 “Instructivo de verificación de equipos e instrumentos” versión N° 4.

Tabla N° 19: controles que se realizan en los trabajos de calificación de equipos.

Calificación	Pruebas para equipos analíticos Sección fisicoquímico SD LNC
Diseño(DQ)	Cumplimiento con requerimiento de usuario en ficha técnica para compra
Instalación (IQ)	Verificación de adecuado emplazamiento en el laboratorio y Servicios conectados
Operación (OQ)	Cumplimiento con: encendido/apagado, Verificación de software, y pruebas de alarmas
Desempeño (PQ)	Verificación con estándares certificados

Los datos obtenidos en el presente estudio corresponden a parámetros y/o características de control que entregan los equipos/instrumentos, los cuales están asociados a los procesos que realizan los equipos. Por ejemplo, en el caso del equipo UV-vis, para el parámetro/característica de control: longitud de onda, los procesos asociados son las determinaciones de: exactitud de longitud de onda y precisión de longitud de onda.

A continuación, se informan las tendencias por equipo, específicamente aquellas que tuvieron una implicancia directa en la modificación de los intervalos de control metrológico establecidos, el resto de las tendencias se adjuntan como anexo.

EF Shimadzu UV 1800 EQ-EF-007

- **Evaluación de precisión de longitud de onda en función de datos históricos de verificación de exactitud de longitud de onda.**

Fundamento de la prueba (criterio y finalidad de prueba): asegurar que la exactitud del eje de la longitud de onda (eje x) en todo el intervalo operativo deseado sea correcto dentro de límites aceptables.

Este caso, corresponde al de un instrumento sin detector de arreglo de diodos, por lo tanto, de acuerdo a lo que especifica la USP, la exactitud y la precisión de la longitud de onda se determinan en todo el intervalo operativo usando al menos seis mediciones repetidas. Para la exactitud de la longitud de onda, la diferencia entre el valor medio medido y el valor certificado del material de referencia no debe exceder ± 1 nm en la región UV (200 – 400 nm), mientras que en la región visible (400 – 700 nm) no debe exceder ± 2 nm. Para la precisión de la longitud de onda, la desviación estándar de la media no debe exceder 0,5 nm (22).

Los materiales de referencia certificados que se utilizan corresponden a soluciones de óxidos de tierras raras que se preparan mediante disolución en medios ácidos. La solución de óxido de holmio ha sido aceptada internacionalmente como un estándar de longitud de onda intrínseco, y se encuentran disponibles comercialmente materiales de referencia certificados (22).

De acuerdo con el instructivo de verificación de EF UV-VIS (IT-420.00-069) del SD LNC de ANAMED, la verificación se realiza utilizando holmio como material de referencia certificado, el cual puede ser: filtro o solución de óxido de holmio. Los controles se detallan a continuación en la tabla N° 20.

Tabla N° 20: longitudes de onda que se controlan.

Tolerancia permitida: máxima absorbancia de solución/filtro de holmio (Ho)
241,15 nm± 1 nm (#)
287,15 nm± 1 nm
361,50 nm± 1 nm
536,30 nm± 3 nm

Ref. Farmacopea Europea, *sixth edition 2007*, 2.2.25.

(#): En caso de filtro de vidrio de holmio no se evalúa (referirse a anexo de instructivo IT-420.00-069).

- **Control a longitud de onda (λ): 287,15 ± 1,0 (nm).**

Criterio de aceptación exactitud de longitud de onda: λ especificada (nm) = 287,15 ± 1,0.

Criterio de aceptación precisión de longitud de onda: desviación estándar del promedio no mayor a 0,5 nm.

Tabla N° 21: resultados y estadística descriptiva para verificaciones a longitud de onda (λ) 287,15 ± 1,0 (nm).

Verificación N° (fecha)	λ encontrada (nm)	Valor medio	Rango inferior	Rango Superior
1 (11-07-2011)	287	287,15	286,15	288,15
2 (01-02-2012)	287	287,15	286,15	288,15
3 (03-02-2012)	287	287,15	286,15	288,15
4 (11-07-2012)	287	287,15	286,15	288,15
5 (17-04-2013)	287	287,15	286,15	288,15
6 (14-07-2014)	287,2	287,15	286,15	288,15
Promedio		287,03		
Desviación estándar		0,08		
Coefficiente de variación (%)		0,03		

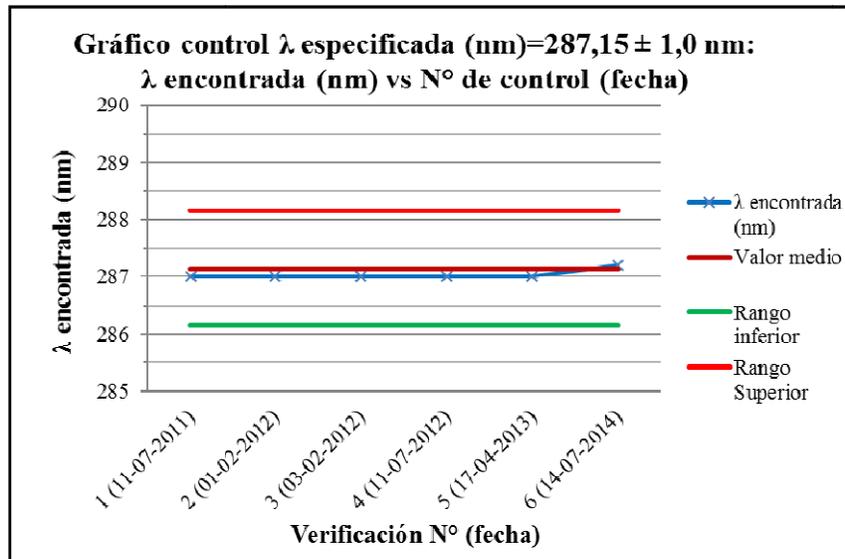


Figura N° 6: gráfico de control tendencia longitud de onda a 287,15 \pm 1,0 (nm).

De acuerdo a la información que nos proporciona la tabla N° 21 y figura N° 6, todos los valores se encuentran bajo control estadístico. Desde las verificaciones N° 5 a 6, se observa una tendencia hacia el valor medio, lo que podría deberse al cambio de lámpara D2 realizada con fecha 18 de abril de 2013.

- **Control a longitud de onda (λ): 361,50 \pm 1,0 (nm).**

Criterio de aceptación exactitud de longitud de onda: λ especificada (nm) = 361,50 \pm 1,0.

Criterio de aceptación precisión de longitud de onda: desviación estándar del promedio no mayor a 0,5 nm.

Tabla N° 22: resultados y estadística descriptiva para verificaciones a longitud de onda (λ) 361,50 \pm 1,0 (nm).

Verificación N° (fecha)	λ encontrada (nm)	Valor medio	Rango inferior	Rango Superior
1 (11-07-2011)	361	361,5	360,5	362,5
2 (01-02-2012)	361	361,5	360,5	362,5
3 (03-02-2012)	361	361,5	360,5	362,5
4 (11-07-2012)	361	361,5	360,5	362,5
5 (17-04-2013)	361	361,5	360,5	362,5
6 (14-07-2014)	361,2	361,5	360,5	362,5
Promedio		361,03		
Desviación estándar		0,08		
Coficiente de variación (%)		0,02		

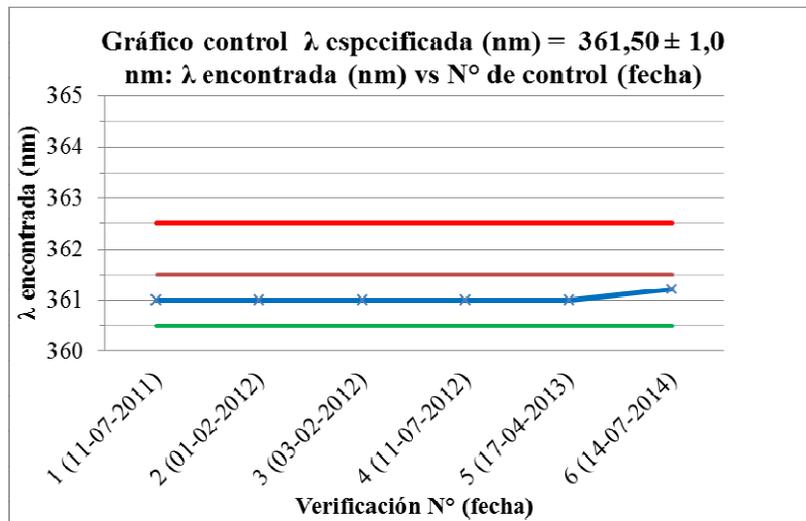


Figura N° 7: gráfico de control tendencia longitud de onda a $361,50 \pm 1,0$ (nm).

De acuerdo a la información que nos proporciona la tabla N° 22 y figura N° 7, todos los valores se encuentran bajo control estadístico. Desde las verificaciones N° 5 a 6, se observa una tendencia hacia el valor medio, lo que podría deberse al cambio de lámpara D2 realizada con fecha 18 de abril de 2013.

- **Control a longitud de onda (λ): $536,30 \pm 3,0$ (nm).**

Criterio de aceptación exactitud de longitud de onda: λ especificada (nm) = $536,30 \pm 3,0$.

Criterio de aceptación precisión de longitud de onda: desviación estándar del promedio no mayor a 0,5 nm.

Tabla N° 23: resultados y estadística descriptiva para verificaciones a longitud de onda (λ) $536,30 \pm 3,0$ (nm).

Verificación N° (fecha)	λ encontrada (nm)	Valor medio	Rango inferior	Rango Superior
1 (11-07-2011)	537	536,3	535,3	537,3
2 (01-02-2012)	537	536,3	535,3	537,3
3 (03-02-2012)	537	536,3	535,3	537,3
4 (11-07-2012)	537	536,3	535,3	537,3
5 (17-04-2013)	537	536,3	535,3	537,3
6 (14-07-2014)	536,6	536,3	535,3	537,3
Promedio		536,93		
Desviación estándar		0,16		
Coefficiente de variación (%)		0,03		

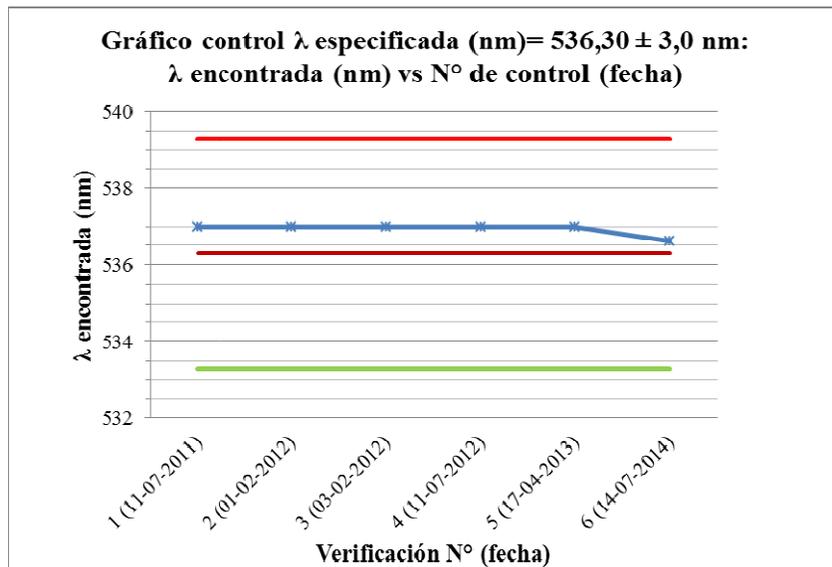


Figura N° 8: gráfico de control tendencia longitud de onda a $536,30 \pm 3,0$ (nm).

De acuerdo a la información que nos proporciona la tabla N° 23 y figura N° 8, todos los valores se encuentran bajo control estadístico. Desde las verificaciones N° 5 a 6, se observa una tendencia hacia el valor medio, lo que podría deberse al cambio de lámpara de W, realizada con fecha 14 de julio de 2014.

- **Resumen estadística normalidad y capacidad:**

Cálculo de estadístico de Shapiro Wilks (W):

Valor de W tabulado (W_{α}^n) para $n = 6$ y $\alpha = 0,05$.

$$W_{\alpha}^n = 0,788$$

Tabla N° 24: valores estadísticos para controles realizados a longitudes de onda especificadas.

Valor estadístico	Longitud de onda especificada (nm)			
	241,15 ± 1,0	287,15 ± 1,0	361,50 ± 1,0	536,30 ± 3,0
W	No aplica	0,63295	0,63295	0,50104
Valor p	No aplica	0,00112	0,00112	0,00002
$W > W_{\alpha}^n$	No aplica	No cumple normalidad	No cumple normalidad	No cumple normalidad
Cp	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica

De acuerdo con la estadística que nos proporciona la tabla N° 24, todos los datos están bajo control estadístico y cumplen con los criterios de farmacopea, sin embargo, para los controles a: 287,15 ± 1,0; 361,50 ± 1,0 y 536,30 ± 3,0; los datos no cumplen con el supuesto de distribución normal de acuerdo con el estadístico W , por ende, se rechaza la H_0 que establece que los datos siguen una distribución normal. Al no cumplir normalidad, no aplica el cálculo de Cp.

A partir de los gráficos de control es posible inferir que no se cumple el supuesto de normalidad en la distribución de los datos, ya que estos no se distribuyen simétricamente en torno al valor de la media, por lo que de alguna forma los datos están sesgados. Sin embargo, se encuentran bajo control y muy cerca del valor medio, por lo que las pruebas cumplen.

- **Evaluación de precisión de absorbancia en función de datos históricos de verificación de exactitud de absorbancia.**

Fundamento de la prueba (criterio y finalidad de prueba): respecto del control de absorbancia, para establecer la exactitud, la precisión y la linealidad de la transmitancia de un sistema dado, es necesario verificar la exactitud de la absorbancia de un sistema a lo largo de su intervalo operativo usando los siguientes procedimientos según corresponda para los intervalos requeridos de longitud de onda y absorbancia (22).

Control con soluciones de dicromato de potasio ácido en ácido perclórico 0,001 M

En el intervalo de 0 - 200 mg/L, las soluciones de dicromato de potasio proveen valores de referencia de hasta 3 unidades de absorbancia a uno de los valores certificados de 235; 257; 313 o 350 nm. Cuando se usan soluciones de dicromato de potasio, la exactitud de la absorbancia debe ser $\pm 1\%A$ (para valores por encima de 1,0 A) o $\pm 0,010A$ (para valores por debajo de 1,0 A), lo que sea mayor. La precisión de la absorbancia se puede determinar como la desviación estándar de al menos seis mediciones repetidas en dos o más niveles de absorbancia a lo largo del intervalo operativo. La desviación estándar no debe exceder $\pm 0,5\%A$ (para valores por encima de 1,0 A) o $\pm 0,005A$ (para valores por debajo de 1,0 A), lo que sea mayor (22).

Filtros de vidrio de densidad óptica neutra

Estos filtros de vidrio grises se fabrican con vidrio dopado y tienen un espectro nominalmente plano en la región de las longitudes de onda de calibración. Además, proveen valores de referencia de hasta 3 unidades de absorbancia a los valores certificados de 440; 465; 546; 590 y 635 nm. Cuando se usan filtros grises, la exactitud de la absorbancia debe ser $\pm 0,8\%A$ (para valores por encima de 1,0 A) o $\pm 0,0080A$ (para valores por debajo de 1,0 A), lo que sea mayor. La precisión de la absorbancia se puede determinar como la desviación estándar de al menos seis mediciones repetidas en dos o más niveles de absorbancia a lo largo del intervalo operativo. La desviación estándar no debe exceder $\pm 0,5\%A$ (para valores por encima de 1,0 A) o $\pm 0,005A$ (para valores por debajo de 1,0 A), lo que sea mayor (22).

El instructivo de verificación de EF UV-VIS IT-420.00-069 del SD LNC de ANAMED, establece que el control de absorbancia corresponde a la verificación de exactitud fotométrica y se determina comparando la absorbancia de una solución de referencia y/o filtros certificados.

Para longitud de onda entre 235 a 350 nm, se utiliza una solución certificada de dicromato de potasio vigente, 60,06 mg/L en Ácido sulfúrico 0,01 N. Los controles se indican en la tabla N° 25.

Tabla N° 25: absorbancias a controlar de acuerdo con instructivo UV-VIS IT-420.00-069.

Longitud de onda (nm)	Absorbancia específica $A^{1\%}_{1\text{ cm}}$	Tolerancia máxima
235	124,5	122,9 a 126,2
257	144,5	142,8 a 146,2
313	48,6	47,0 a 50,3
350	106,6	105,6 a 109,0

Ref. Farmacopea Europea, *sixth edition, 2007, 2.2.25*

Para longitud de onda entre 440 a 635 nm, se utilizan filtros específicos y se leen absorbancias a las siguientes longitudes de onda que a continuación se indican en la tabla N° 26.

Tabla N° 26: absorbancias a leer para longitudes de onda de 440 a 635 nm.

Longitud de onda (nm) (*)	Tolerancia Absorbancia
440,0	De acuerdo al filtro utilizado, los valores son entregados por el proveedor del servicio de mantenimiento del equipo específico al verificar
465,0	
546,1	
590,0	
635,0	

(*) Al menos el análisis de 2 longitudes de onda.

En la guía del usuario del fabricante del equipo, se indican las especificaciones para rango, exactitud y repetibilidad fotométrica. En detalle a continuación en la tabla N° 27.

Tabla N° 27: rango fotométrico equipo UV-Vis.

Absorbancia	-4 a aproximadamente 4 Abs.
Transmitancia	0 a aproximadamente 400 %.
Exactitud fotométrica	$\pm 0,002$ Abs (a 0,5 Abs), $\pm 0,004$ Abs (a 1 Abs), $\pm 0,006$ Abs (a 2 Abs); probado con filtros estándares NIST930D o NIST1930, u otro filtro estándar apropiado.
Repetibilidad fotométrica	0,001 Abs o menos (a 0,5 Abs), 0,001 Abs o menos (a 1 Abs), 0,003 Abs o menos (a 2 Abs).

- Control a longitud de onda (λ): 235 (nm)

Criterio de aceptación: tolerancia máxima = 122,9-126,2

Tabla N° 28: resultados y estadística descriptiva para verificaciones a longitud de onda (λ) 235 (nm).

Verificación N° (fecha)	Absorbancia específica promedio	Valor medio	Rango inferior	Rango superior
1 (11-07-2011)	124,9	124,55	122,9	126,2
2 (01-02-2012)	122,26	124,55	122,9	126,2
3 (03-02-2012)	125,04	124,55	122,9	126,2
4 (11-07-2012)	125,7	124,55	122,9	126,2
5 (17-04-2013)	125,37	124,55	122,9	126,2
6 (06-01-2014)	125,49	124,55	122,9	126,2
7 (14-07-2014)	123,1	124,55	122,9	126,2
Promedio	124,55			
Desviación estándar	1,33			
Coefficiente de variación (%)	1,07			

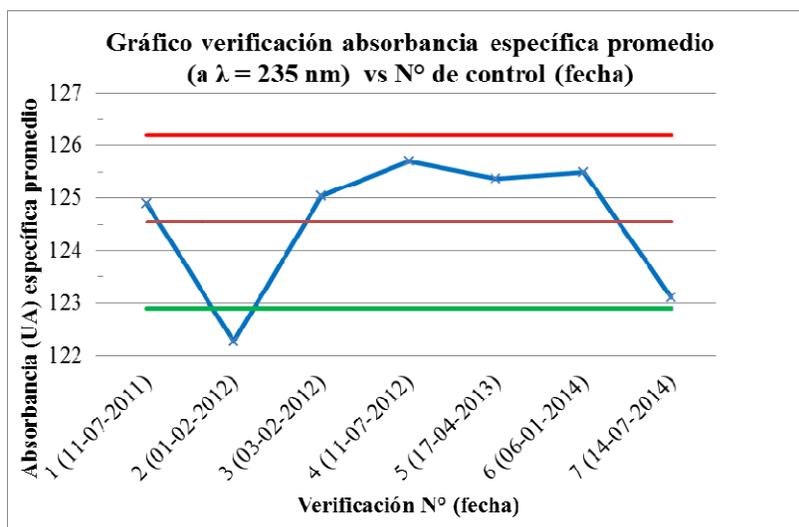


Figura N° 9: gráfico de control tendencia longitud de onda a 235 (nm).

De acuerdo a la información que nos proporciona la tabla N° 28 y figura N° 9, al no cumplirse la verificación N°2 de fecha 01 de febrero de 2012, se repite la prueba el 03 de febrero de 2012.

- **Cálculo de estadístico de Shapiro Wilks (W):**

Valor de W tabulado (W_{α}^n) para $n = 7$ y $\alpha = 0,05$.

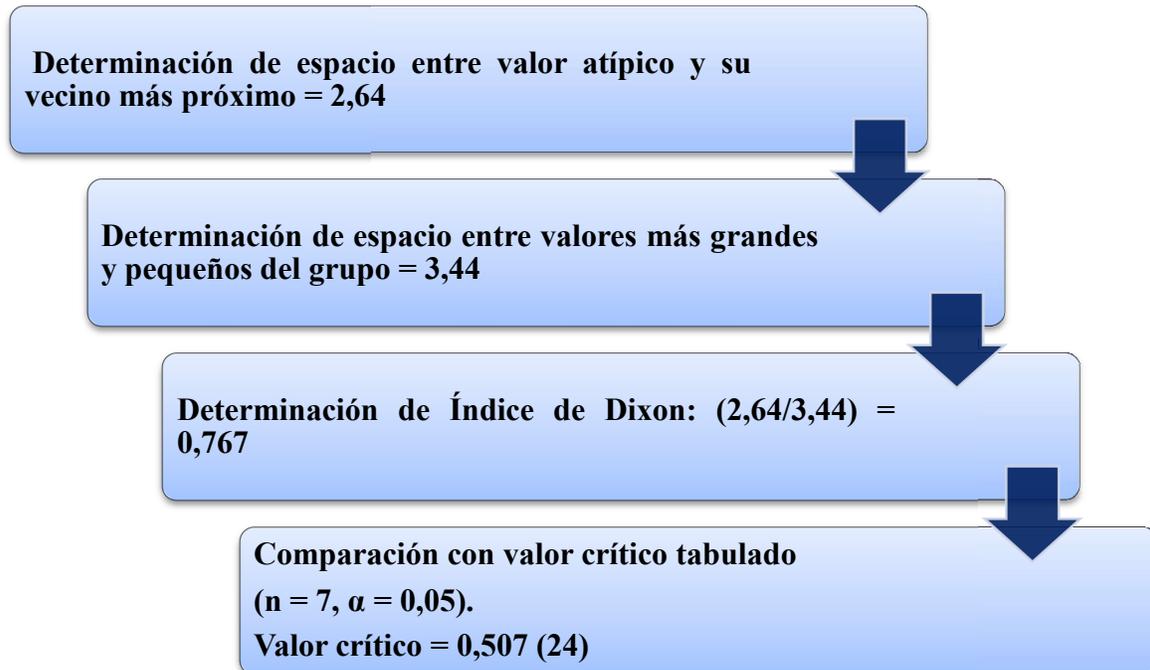
$$W_{\alpha}^n = 0,803$$

$$W = 0,81598; \text{ Valor } p = 0,05873$$

$$W > W_{\alpha}^n$$

De acuerdo con el estadístico W , los datos cumplen con el supuesto de la distribución normal, por ende, no es posible rechazar la H_0 de que los datos siguen una distribución normal. Sin embargo, no aplica el cálculo de índice de capacidad ya que existe un dato fuera de especificación.

Aplicación de prueba de Dixon para determinación de valor atípico (23).



Para este caso el índice de Dixon obtenido supera el valor crítico, por lo que es posible concluir que el test de verificación N° 2, corresponde a un valor atípico y es posible eliminarlo.

Tabla N° 29: resultados y estadística descriptiva para verificaciones a longitud de onda (λ) 235 (nm), sin considerar el control N° 2.

Verificación N° (fecha)	Absorbancia específica promedio	Valor medio	Rango inferior	Rango superior
1 (11-07-2011)	124,9	124,55	122,9	126,2
3 (03-02-2012)	125,04	124,55	122,9	126,2
4 (11-07-2012)	125,7	124,55	122,9	126,2
5 (17-04-2013)	125,37	124,55	122,9	126,2
6 (06-01-2014)	125,49	124,55	122,9	126,2
7 (14-07-2014)	123,1	124,55	122,9	126,2
Promedio	124,93			
Desviación estándar	0,94			
Coefficiente de variación (%)	0,76			

- **Cálculo de estadístico de Shapiro Wilks (W):**

Valor de W tabulado (W_{α}^n) para $n = 6$ y $\alpha = 0,05$.

$$W_{\alpha}^n = 0,788$$

$$W = 0,785; \text{ Valor } p = 0,04288$$

$$W < W_{\alpha}^n$$

De acuerdo a la información que nos proporciona la tabla N° 29 y la estadística, todos los datos están bajo control estadístico y cumplen con los criterios de aceptación de farmacopea, sin embargo, no cumplen con el supuesto de una distribución normal, por lo tanto, se rechaza la H_0 de que los datos siguen una distribución normal. Por lo mismo no aplica el cálculo de C_p .

- **Resumen estadística normalidad y capacidad:**

Cálculo de estadístico de Shapiro Wilks (W):

Valor de W tabulado (W_{α}^n) para $n = 7$ y $\alpha = 0,05$.

$$W_{\alpha}^n = 0,803$$

Tabla N° 30: valores estadísticos para los controles de absorbancia específica promedio realizados a las longitudes de onda especificadas.

Valor estadístico	Absorbancia específica promedio			
	$\lambda = 235$ (nm) (n=6)	$\lambda = 257$ (nm) (n=7)	$\lambda = 313$ (nm) (n=7)	$\lambda = 350$ (nm) (n=7)
W	0,785	0,78496	0,85910	0,84395
Valor de p	0,04288	0,02899	0,14859	0,10811
$W > W_{\alpha}^n$	No cumple normalidad	No cumple normalidad	Cumple normalidad	Cumple normalidad
C_p	No aplica	No aplica	1,04	0,8

De acuerdo con la estadística que nos proporciona la tabla N° 30, todos los resultados se encuentran bajo control estadístico y cumplen con los criterios de aceptación de farmacopea.

Los datos para las verificaciones a $\lambda = 235$ (nm) y $\lambda = 257$ (nm) no cumplen con el supuesto de una distribución normal, por lo tanto, se rechaza la H_0 de que los datos siguen una distribución normal. Por lo mismo no aplica el cálculo de C_p .

A partir de los gráficos de control es posible inferir que no se cumple la normalidad en la distribución de los datos, ya que estos no se distribuyen simétricamente en torno al valor de la media, por lo que de alguna forma los datos están sesgados. Sin embargo, se encuentran bajo control, por lo que las pruebas cumplen.

Para el control de absorbancia específica a la longitud de onda de 313 (nm), los datos cumplen con el supuesto de normalidad, por lo tanto, no es posible rechazar la H_0 de que

los datos siguen una distribución normal. Posteriormente se calcula el C_p , para este control el cual es mayor a 1,0; por lo tanto, se trata de un proceso bajo control estadístico y capaz.

Para la verificación a la longitud de onda de 350 (nm), los datos cumplen con el supuesto de normalidad, por lo tanto, no es posible rechazar la H_0 de que los datos siguen una distribución normal. Posteriormente se calcula el C_p , el cual para este control es menor a 1,0; por lo tanto, se trata de un proceso bajo control estadístico, pero no capaz, por lo tanto, se sugiere aumentar la frecuencia de control sobre este análisis.

- **Registro de trabajos realizados al EF UV - Vis Shimadzu UV 1800 durante el período de estudio:**

De acuerdo con el instructivo de verificación de EF UV-VIS IT-420.00-069 versión 5.0 de fecha 05 de febrero de 2016, el control de longitud de onda y el control de la absorbancia, se realiza con una frecuencia de cada doce meses, la ejecución del análisis puede ser por el proveedor del servicio técnico externo y/o evaluación interna del ISPCh, esta última aplica solo si el control no es realizado por el servicio técnico externo, lo que ha ocurrido desde el año 2014 a la fecha y que se evidencia en la tabla N° 31 a continuación.

En caso de que el equipo no cumpla con algunos parámetros se colocará en él una identificación que indique esta condición firmado por el Jefe de Sección. El Jefe de Sección (o quién este designe) procederá a solicitar a la Sección Equipos del ISPCh la evaluación del equipo para su mantención correctiva o preventiva según sea el caso. Si el equipo queda con restricciones de uso se colocará en él una identificación que indique esta condición, firmado por el Jefe de Sección.

Tabla N° 31: trabajos realizados sobre equipo EF Shimadzu UV - 1800, código EQ-EF-007.

Fecha	Trabajo realizado	Descripción / resultados
12/07/2010	Instalación del equipo.	Chequeo de exactitud de longitud de onda y ruido. Equipo queda operativo cumpliendo las pruebas con las especificaciones de fábrica
06/09/2012	Mantenimiento preventivo	Limpieza de lámparas, sistema eléctrico, electrónico, óptico, ventilación, chasis, fusibles, multiposicionador de celdas. Control de exactitud de longitud de onda, ruido, linealidad de línea base, exactitud fotométrica. Equipo queda operativo cumpliendo las pruebas con las especificaciones de fábrica.
18/04/2013	Mantenimiento preventivo	Se cambia de lámpara de D2 , inspección y limpieza de sistema óptico, eléctrico, ventilación, chasis, fusibles. Control de exactitud de longitud de onda, ruido, linealidad de línea base, exactitud fotométrica. Equipo queda operativo cumpliendo las pruebas con las especificaciones de fábrica.
14/07/2014	Calificación IQ y OQ a solicitud del cliente	Como pre evaluación del equipo, indica: tiempo de lámpara W de 1704 horas y tiempo de lámpara D2 de 454 horas. Se realiza cambio de lámpara de W y D2 . Limpieza del sistema óptico, sistema eléctrico, ventilación, chasis. Control de exactitud de longitud de onda, ruido, linealidad de línea base, exactitud fotométrica. Se efectúa mantenimiento preventivo. Equipo queda operativo cumpliendo las pruebas con las especificaciones de fábrica.
07/10/2014	Instalación y puesta en marcha	Se instala equipo en mesón de trabajo. Equipo queda operativo cumpliendo las pruebas con las especificaciones de fábrica.
09/03/2015	Calificación IQ y OQ	Horas de lámparas cumplidas, en detalle: lámpara W con 2203 horas y lámpara de D2 con 954 horas, por lo tanto, se hizo la recomendación de cambio de lámpara W. Equipo queda operativo cumpliendo las pruebas con las especificaciones de fábrica.
30/07/2015	Cambio de lámpara halógena de W	Equipo queda a la espera de realización de test de desempeño.
31/07/2015	Test de desempeño	Equipo queda operativo.
28/03/2016	Mantenimiento preventivo	Test de desempeño. Exactitud de longitud de onda. Equipo opera normalmente

27/06/2017	Mantenimiento preventivo	Chequeo de óptica y electrónica. Pruebas con filtros de holmio y dicromato de potasio. Se inicializa el multiposicionador de celdas. Pruebas de funcionamiento con estándar de precisión fotométrica.
10/01/2018	Mantenimiento preventivo	Equipo opera normalmente. Se recomienda cambio de lámpara de D2, la que se encontró con 1700 horas de uso.
19/10/2018	Mantenimiento preventivo	Se prueba realizando un blanco óptico y obteniendo los resultados de STD didimio. Equipo cuenta con 1800 horas de uso en lámpara D2 y 200 horas lámpara WI. Se cambió lámpara de D2 y se reinicia contador de horas solo en D2. Al término del mantenimiento se arma equipo y se procede a verificar el equipo con STD didimio. Equipo queda operativo.

- **Análisis/Discusión:**

Los resultados de las verificaciones efectuadas entre la instalación del equipo en julio de 2010 y el mantenimiento preventivo realizado en septiembre de 2012, demuestran que, durante todo ese espacio de tiempo, el equipo cumplió con los resultados de exactitud de longitud de onda y exactitud de absorbancia dentro las tolerancias aceptadas. Por otro lado, de acuerdo con los controles efectuados se demuestra que los períodos de aproximadamente entre 12 a 15 meses entre cambios de lámparas, no se evidencian diferencias significativas en los resultados obtenidos para exactitud de longitud de onda y exactitud de absorbancia. Lo que valida de cierta manera el rango entre 12 a 15 meses para el cambio de lámpara.

Finalmente, los chequeos realizados por servicio técnico en los mantenimientos preventivos, demuestran que el equipo se mantiene adecuadamente operativo.

Es importante destacar que de acuerdo a la tabla de modificaciones del instructivo de verificación de EF UV VIS, existen dos modificaciones importantes:

- A partir de la versión N° 2 del 02.05.2013 se modifica la frecuencia de verificación de 6 a 12 meses con filtro o solución de holmio, la que será realizada por el proveedor del servicio de mantenimiento. Por lo tanto, existen datos de verificación interna solo hasta el año 2014 dado que en dicha fecha cambió el instructivo de verificación, y los trabajos de verificación que inicialmente realizaba personal del SD LNC, lo continuó realizando servicio técnico externo.
- A partir de la versión 4.0 del instructivo de verificación de EF de fecha 05.02.2016 se establece que los controles del ISPCh aplican solo si estos no son realizados por servicio técnico externo.

Por lo expuesto anteriormente se adjuntan como anexo los resultados obtenidos por servicio técnico externo desde 2014 a la fecha con el objeto de comparar con la tendencia de resultados de controles hechos inicialmente por personal del SD LNC del ISPCh. En particular se adjunta el control que no presentó ningún problema respecto de cumplir normalidad y que corresponde al control a $241,15 \pm 1,0$ nm. A continuación, se presentan

los resultados que nos permiten obtener alguna discusión y/o conclusión respecto de la operatividad del equipo (ver tablas N° 32 a 39, y figuras N° 10 a 12).

Tabla N° 32: controles para longitud de onda especificada a $287,15 \pm 1,0$ (nm) realizadas por servicio técnico externo.

Control para λ especificada (nm): $287,15 \pm 1,0$				
Verificación N° (fecha)	λ encontrada (nm)	Valor medio	Rango inferior	Rango Superior
1 (18/07/2014)	287,2	287,15	286,15	288,15
2 (18/07/2014)	287,2	287,15	286,15	288,15
3 (18/07/2014)	287,4	287,15	286,15	288,15
4 (18/07/2014)	287,4	287,15	286,15	288,15
5 (18/07/2014)	287,2	287,15	286,15	288,15
6 (18/07/2014)	287,4	287,15	286,15	288,15
7 (23/07/2014)	287,2	287,15	286,15	288,15
8 (23/07/2014)	287,2	287,15	286,15	288,15
9 (23/07/2014)	287,2	287,15	286,15	288,15
10 (23/07/2014)	287,2	287,15	286,15	288,15
11 (23/07/2014)	287,2	287,15	286,15	288,15
12 (23/07/2014)	287,2	287,15	286,15	288,15
13 (10/03/2015)	287	287,15	286,15	288,15
14 (10/03/2015)	287,2	287,15	286,15	288,15
15 (10/03/2015)	287,2	287,15	286,15	288,15
16 (10/03/2015)	287,2	287,15	286,15	288,15
17 (10/03/2015)	287,2	287,15	286,15	288,15
18 (10/03/2015)	287,2	287,15	286,15	288,15
19 (31/07/2015)	287,2	287,15	286,15	288,15
20 (31/07/2015)	287,2	287,15	286,15	288,15
21 (31/07/2015)	287,2	287,15	286,15	288,15
22 (31/07/2015)	287,2	287,15	286,15	288,15
23 (31/07/2015)	287,2	287,15	286,15	288,15
24 (31/07/2015)	287,2	287,15	286,15	288,15
Promedio	287,22			
Desviación estándar	0,08			
Coefficiente de variación (%)	0,03			

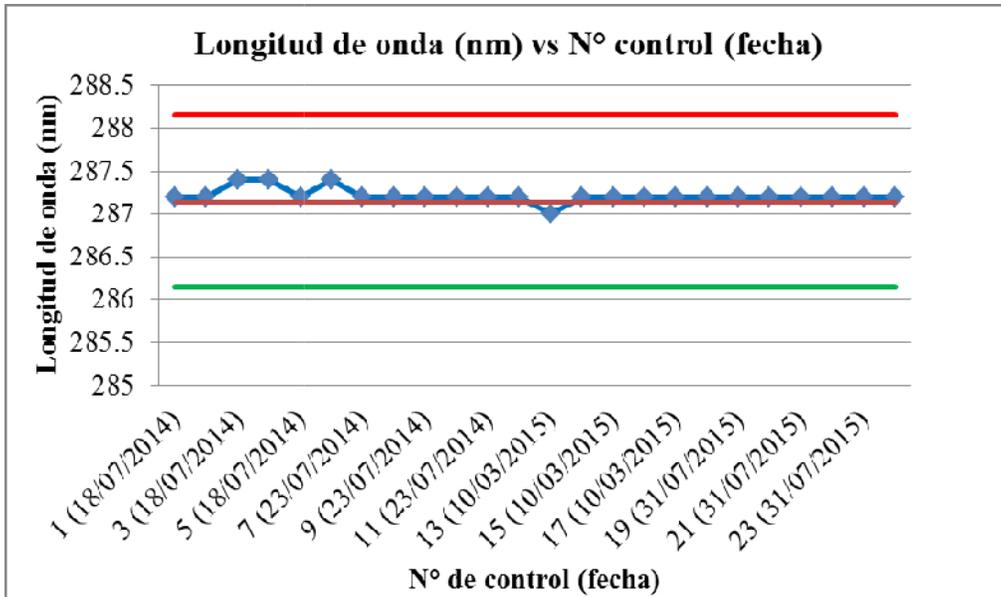


Figura N° 10: gráfico de control para tendencia de verificaciones de longitud de onda a $287,15 \pm 1,0$ (nm) realizadas por servicio técnico externo.

Todos los valores se encuentran bajo control estadístico.

Tabla N° 33: controles para longitud de onda especificada a $361,50 \pm 1,0(\text{nm})$ realizadas por servicio técnico externo.

Control para λ especificada (nm): $361,50 \pm 1,0$				
Verificación N° (fecha)	λ encontrada (nm)	Valor medio	Rango inferior	Rango Superior
1 (18/07/2014)	361,2	361,5	360,5	362,5
2 (18/07/2014)	361,4	361,5	360,5	362,5
3 (18/07/2014)	361,4	361,5	360,5	362,5
4 (18/07/2014)	361,2	361,5	360,5	362,5
5 (18/07/2014)	361,4	361,5	360,5	362,5
6 (18/07/2014)	361,4	361,5	360,5	362,5
7 (23/07/2014)	361,2	361,5	360,5	362,5
8 (23/07/2014)	361,2	361,5	360,5	362,5
9 (23/07/2014)	361,2	361,5	360,5	362,5
10 (23/07/2014)	361,2	361,5	360,5	362,5
11 (23/07/2014)	361,2	361,5	360,5	362,5
12 (23/07/2014)	361,2	361,5	360,5	362,5
13 (10/03/2015)	361	361,5	360,5	362,5
14 (10/03/2015)	361,2	361,5	360,5	362,5
15 (10/03/2015)	361,3	361,5	360,5	362,5
16 (10/03/2015)	361,2	361,5	360,5	362,5
17 (10/03/2015)	361,2	361,5	360,5	362,5
18 (10/03/2015)	361,2	361,5	360,5	362,5
19 (31/07/2015)	361,2	361,5	360,5	362,5
20 (31/07/2015)	361,2	361,5	360,5	362,5
21 (31/07/2015)	361,2	361,5	360,5	362,5
22 (31/07/2015)	361,2	361,5	360,5	362,5
23 (31/07/2015)	361,2	361,5	360,5	362,5
24 (31/07/2015)	361,2	361,5	360,5	362,5
Promedio	361,23			
Desviación estándar	0,09			
Coefficiente de variación (%)	0,03			

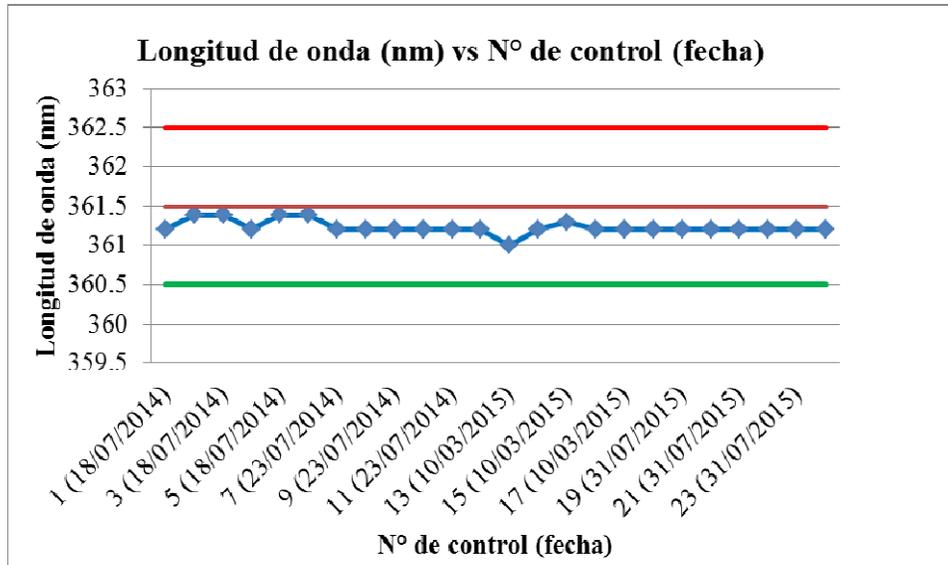


Figura N° 11: gráfico de control para tendencia de verificaciones de longitud de onda a $361,50 \pm 1,0$ (nm) realizadas por servicio técnico externo.

Todos los valores se encuentran bajo control estadístico.

Tabla N° 34: controles para longitud de onda especificada a $536,30 \pm 1,0$ (nm) realizadas por servicio técnico externo.

Control para λ especificada (nm): $536,30 \pm 1,0$				
Verificación N° (fecha)	λ encontrada (nm)	Valor medio	Rango inferior	Rango Superior
1 (18/07/2014)	536,6	536,3	535,3	537,3
2 (18/07/2014)	536,6	536,3	535,3	537,3
3 (18/07/2014)	536,6	536,3	535,3	537,3
4 (18/07/2014)	536,6	536,3	535,3	537,3
5 (18/07/2014)	536,6	536,3	535,3	537,3
6 (18/07/2014)	536,6	536,3	535,3	537,3
7 (23/07/2014)	536,6	536,3	535,3	537,3
8 (23/07/2014)	536,6	536,3	535,3	537,3
9 (23/07/2014)	536,6	536,3	535,3	537,3
10 (23/07/2014)	536,6	536,3	535,3	537,3
11 (23/07/2014)	536,6	536,3	535,3	537,3
12 (23/07/2014)	536,6	536,3	535,3	537,3
13 (10/03/2015)	537	536,3	535,3	537,3
14 (10/03/2015)	536,6	536,3	535,3	537,3
15 (10/03/2015)	536,6	536,3	535,3	537,3
16 (10/03/2015)	536,6	536,3	535,3	537,3
17 (10/03/2015)	536,6	536,3	535,3	537,3
18 (10/03/2015)	536,6	536,3	535,3	537,3
19 (31/07/2015)	536,6	536,3	535,3	537,3
20 (31/07/2015)	536,6	536,3	535,3	537,3
21 (31/07/2015)	536,6	536,3	535,3	537,3
22 (31/07/2015)	536,6	536,3	535,3	537,3
23 (31/07/2015)	536,6	536,3	535,3	537,3
24 (31/07/2015)	536,6	536,3	535,3	537,3
Promedio	536,62			
Desviación estándar	0,08			
Coefficiente de variación (%)	0,02			

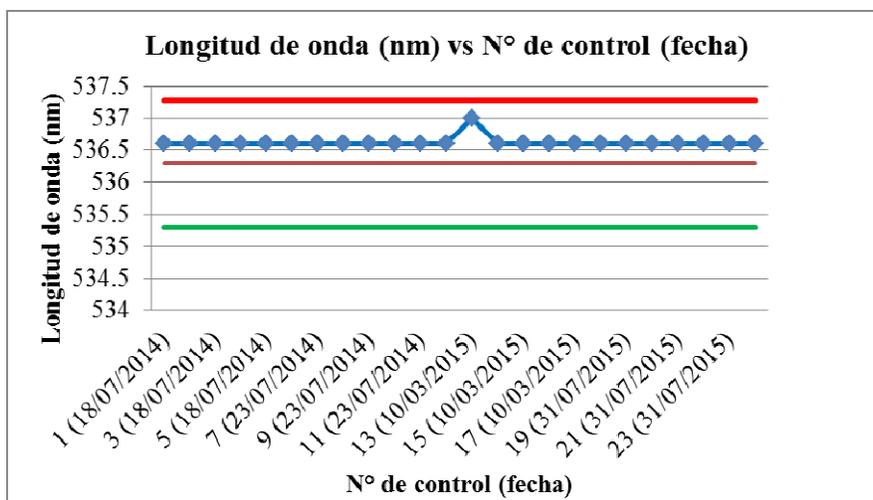


Figura N° 12: gráfico de control para tendencia de verificaciones de longitud de onda a $536,30 \pm 1,0$ (nm) realizadas por servicio técnico externo.

Todos los valores se encuentran bajo control estadístico.

- **Resumen estadística normalidad y capacidad:**

Cálculo de estadístico de Shapiro Wilks (W):

Valor de W tabulado (W_{α}^n) para $n = 24$ y $\alpha = 0,05$.

$$W_{\alpha}^n = 0,916$$

Tabla N° 35: valores estadísticos para los controles de precisión de longitud de onda realizados a las longitudes de onda especificadas.

Valor estadístico	Precisión de longitud de onda (nm)			
	$\lambda = 241,15 \pm 1,0$ (nm)	$\lambda = 287,15 \pm 1,0$ (nm)	$\lambda = 361,50 \pm 1,0$ (nm)	$\lambda = 536,30 \pm 1,0$ (nm)
W	0,98014	0,83549	0,88712	0,54439
Valor de p	0,89845	0,00119	0,01159	0,00000
$W > W_{\alpha}^n$	Cumple normalidad	No cumple normalidad	No cumple normalidad	No cumple normalidad
C_p	3,77	No aplica	No aplica	No aplica

De acuerdo con la estadística que nos proporciona la tabla N° 35, todos los datos se encuentran bajo control estadístico y cumplen con criterios de aceptación de farmacopea. Solo para el control a $241,15 \pm 1,0$ (nm), se cumple con el supuesto de normalidad y por

ende no es posible rechazar la H_0 de que los datos siguen una distribución normal, por ende, se calcula el C_p , cuyo valor en este caso es mayor a 1,0; por lo tanto, se trata de un proceso bajo control estadístico y capaz. En particular para el control a $\lambda = 241,15 \pm 1,0$ (nm), no sería aconsejable aumentar la frecuencia de control ya que el valor de C_p obtenido nos demuestra un proceso capaz y robusto, mientras que para el resto de las lecturas de longitud de onda sería conveniente aumentar la frecuencia de monitoreo, ya que aun cuando se encuentran bajo control estadístico, los datos no cumplen con normalidad, lo que se puede inferir a partir de los gráficos de control, ya que estos no se distribuyen simétricamente en torno al valor de la media, por lo que de alguna forma los datos están sesgados. Sin embargo, se encuentran bajo control y muy cerca del valor medio, por lo que las pruebas cumplen.

- **Precisión de absorbancia servicio técnico externo**

Se dispone de datos de control de absorbancia (exactitud fotométrica) empleando longitudes de onda en la región visible (400 - 700 nm).

Las verificaciones realizadas desde julio de 2014 a marzo de 2016 cumplen con criterios de aceptación y se adjuntan como anexos.

A continuación, las tablas N° 36 a 39, muestran verificaciones que presentaron inconvenientes en cumplir con criterios de aceptación:

- **Fecha:** 15 de noviembre de 2018

Control de absorbancia (prueba 1)

Material de referencia 1: RM-DL Starna Scientific Ltd., lote 11795, vence 18/04/2019.

Material de referencia 2: código interno N° 1269-1 Merck (P/N: 1,08160,0001) lote HC741504, vence 31/07/2019.

Tabla N° 36: precisión de absorbancia entre longitudes de onda de 235 (nm) a 350 (nm), realizada por servicio técnico externo con fecha 15 de noviembre de 2018 (prueba N° 1).

λ nm	1	2	3	Promedio	DS	%CV	Absorbancia específica	Tolerancia máxima	Calificación
235	0,768	0,768	0,768	0,768	0	0,00%	127,9	122,9-126,2	No cumple
257	0,849	0,849	0,849	0,849	0	0,00%	141,4	142,8-146,2	No cumple
313	0,315	0,315	0,315	0,315	0	0,00%	52,4	47,0-50,3	No cumple
350	0,637	0,637	0,637	0,637	0	0,00%	106,1	105,6-109,0	Cumple

Observación: se utilizó cubeta y blanco N°6.

Conclusión: repetir prueba utilizando cubeta distinta (cambiar la cubeta N°6 por otra cubeta en uso).

Nota: para esta prueba se cambiaron las cubetas en uso por unas nuevas.

Materiales de referencia cuentan con certificados de calibración y trazabilidad.

Material de referencia 1: solución acuosa de perclorato de Didimio, el cual es permanentemente sellado por calor de fusión en una celda de cuarzo UV lejano de alta calidad. Este material de referencia se designa para la verificación y calibración de las escalas de longitud de onda de EF visibles y UV que tienen un ancho de banda nominal de 3 nm o menos.

Material de referencia 2: Certipur® Merck, solución de dicromato de potasio 60,06 mg/L en ácido sulfúrico 0,01N.

- **Fecha:** 16 de noviembre de 2018

Control de absorbancia (prueba 2)

Material de referencia 1: RM-DL Starna Scientific Ltd., lote 11795, vence 18/04/2019.

Material de referencia 2: código Interno N° 1269-1 Merck (P/N: 1,08160,0001) lote HC741504, vence 31/07/2019.

Tabla N° 37: precisión de absorbancia entre longitudes de onda de 235 (nm) a 350 (nm), realizada por servicio técnico externo con fecha 16 de noviembre de 2018 (prueba N°2).

λ nm	1	2	3	Promedio	DS	%CV	Absorbancia específica	Tolerancia máxima	Calificación
235	0,766	0,766	0,766	0,766	0	0,00%	127,5	122,9-126,2	No cumple
257	0,848	0,848	0,847	0,848	0	0,10%	141,2	142,8-146,2	No cumple
313	0,315	0,315	0,315	0,315	0	0,20%	52,4	47,0-50,3	No cumple
350	0,637	0,636	0,636	0,636	0	0,10%	105,9	105,6-109,0	Cumple

Observaciones: se utilizó cubeta blanco y N° 1. Se eliminaron cubetas usadas.

Conclusión: se decide repetir prueba cambiando todas las cubetas en uso por unas nuevas.

Nota: para esta prueba se cambiaron las cubetas en uso por unas nuevas.

Materiales de referencia cuentan con certificados de calibración y trazabilidad.

Material de referencia 1: solución acuosa de perclorato de Didimio, el cual es permanentemente sellado por calor de fusión en una celda de cuarzo UV lejano de alta calidad. Este material de referencia se designa para la verificación y calibración de las escalas de longitud de onda de EF visibles y UV que tienen un ancho de banda nominal de 3 nm o menos.

Material de referencia 2: Certipur® Merck, solución de dicromato de potasio 60,06 mg/L en ácido sulfúrico 0,01N.

Control de absorbancia (prueba 3)

Material de referencia 2: código Interno N° 1172-1 Merck (P/N: 1, 08160,0001) lote HC606297, vence 31/05/2018.

Tabla N° 38: precisión de absorbancia entre longitudes de onda de 235 (nm) a 350 (nm), realizada por servicio técnico externo con fecha 16 de noviembre de 2018 (prueba N°3).

λ nm	1	2	3	4	5	6	Media	DS	%CV	Absorbancia Específica	Tolerancia máxima	Cumple/ No cumple
235	0,746	0,746	0,746	0,746	0,746	0,746	0,746	0	0,00%	124,2	122,9-126,2	Cumple
257	0,867	0,867	0,867	0,867	0,867	0,867	0,867	0	0,00%	144,4	142,8-146,2	Cumple
313	0,29	0,29	0,29	0,29	0,29	0,29	0,29	0	0,20%	48,3	47,0-50,3	Cumple
350	0,643	0,644	0,643	0,644	0,643	0,643	0,643	0,001	0,10%	107,1	105,6-109,0	Cumple

Se realizaron 6 réplicas ver anexo de promedio, desviación estándar y coeficiente de variación.

Observaciones: Debido a que solo quedaba una ampolla de estándar código 1269-1 (vigente), se utilizó estándar 1172-1. Así se verificó que era necesario un cambio en las cubetas en uso por unas nuevas. Se debe repetir esta prueba usando estándar vigente Código interno N° 1269-1.

Nota: no aplica como resultado de verificación, se usa solo de prueba.

Materiales de referencia cuentan con certificados de calibración y trazabilidad.

Material de referencia 2: Certipur® Merck, estándar UV-Vis 1, solución de dicromato de potasio 60,06 mg/L en ácido sulfúrico 0,01N.

Control de absorbancia

Material de referencia 1: RM-DL Starna Scientific Ltd. lote 11795, vence 18/04/2019.

Material de referencia 2: código interno N° 1269-1 Merck CPN: 1,08160,0001) lote HC741504, vence 31/07/2019.

Observaciones:

El control de longitud de onda se realizó con Didimio.

Las longitudes de onda evaluadas fueron las indicadas en el certificado del estándar utilizado (RM-DL, Starna S., 11795).
Criterios: +/- 1 nm entre 200 y 400 nm; +/- 2 nm sobre 400 nm (capítulo general <857>) USP 41.

El equipo cumple los criterios para las longitudes de onda evaluadas.

Tabla N° 39: precisión de absorbancia entre longitudes de onda de 235 (nm) a 350 (nm), realizada por servicio técnico externo con fecha 15 de noviembre de 2018 (prueba final).

λ nm	1	2	3	Promedio	DS	%CV	Absorbancia Específica	Tolerancia Máxima	Cumple/ No cumple
235	0,747	0,747	0,747	0,747	0	0,00%	124,4	122,9-126,2	Cumple
257	0,867	0,867	0,867	0,867	0	0,00%	144,4	142,8-146,2	Cumple
313	0,291	0,291	0,29	0,291	0	0,20%	48,5	47,0-50,3	Cumple
350	0,643	0,643	0,643	0,643	0	0,00%	107,1	105,6-109,0	Cumple

Observación: la prueba control de longitud de onda fue ejecutada por servicio técnico el día 19/10/2018 durante el mantenimiento preventivo.

Conclusión: equipo cumple con verificación, queda operativo.

Nota: para esta prueba se cambiaron las cubetas en uso por unas nuevas.

Materiales de referencia cuentan con certificados de calibración y trazabilidad.

Material de referencia 1: solución acuosa de perclorato de Didimio, el cual es permanentemente sellado por calor de fusión en una celda de cuarzo UV lejano de alta calidad. Este material de referencia se designa para la verificación y calibración de las escalas de longitud de onda de EF visibles y UV que tienen un ancho de banda nominal de 3 nm o menos.

Material de referencia 2: Certipur® Merck, solución de dicromato de potasio 60,06 mg/L en ácido sulfúrico 0,01N.

- **Conclusión pruebas de verificación de EF UV - Vis Shimadzu UV 1800, EQ-EF-007:**

Para todas las pruebas se verifica el cumplimiento con los criterios de aceptación establecidos.

En función de los resultados obtenidos para el desempeño del equipo en lo que respecta a precisión de longitud de onda y precisión de absorbancia, y en base los registros históricos de los trabajos realizados sobre el equipo, **se recomienda mantener la frecuencia de control anual de acuerdo con las directrices actuales del instructivo de verificación de EF UV-VIS, código: IT - 420.00 - 069, del SD LNC de ANAMED.**

Los resultados validan que el cambio de versión del instructivo, respecto de la realización de pruebas por personal del SD LNC y luego por parte de servicio técnico externo, no tuvo impacto significativo en los controles.

En base a que una de las variables críticas para la obtención de resultados adecuados es el estado de limpieza y mantenimiento de la cubeta, se determinó realizar el cambio de las cubetas con una frecuencia anual, ya que es un punto no controlado dentro del laboratorio.

EF Shimadzu IR Prestige 21 EQ-EF-008.

Para este equipo se tienen controles realizados por el servicio técnico desde septiembre de 2015, fecha en que fue instalado en la actual ubicación (sala N° 2 análisis fisicoquímico), los controles corresponden a pruebas para evaluar especificidad y sensibilidad del equipo:

- **Identificación con espectros de referencia (desempeño de la resolución).**

Fundamento de la prueba (criterio y finalidad): verificar el desempeño de la resolución. Según farmacopea, la resolución se verifica de acuerdo con métodos adecuados. La verificación con acetona se hace cuando la medición es por ATR (figuras N° 13 a 15). La verificación con film de poliestireno se realiza cuando se trata de mediciones directas (figuras N° 16 a 18).

Criterio de aceptación (poliestireno): a la fecha el criterio de aceptación del laboratorio es solo espectral, se recomienda que asuma los criterios de farmacopea respecto del chequeo de la resolución en el registro de espectro de film de poliestireno de aproximadamente 35 μm de espesor. De acuerdo con *European Pharmacopoeia 9.0*, la diferencia entre absorbancias al mínimo de absorbancia a 2870 cm^{-1} y el máximo de absorbancia a $2849,5\text{ cm}^{-1}$ es mayor a 0,33. La diferencia entre absorbancias al mínimo de absorbancia a 1589 cm^{-1} y el máximo de absorbancia a 1583 cm^{-1} es mayor a $0,08\text{ cm}^{-1}$ (25).

Criterio de aceptación (acetona): de acuerdo con el instructivo de uso y verificación de EF infrarrojo código IT - 422.00 - 050, la verificación con acetona se realiza después de cada diagnóstico en el modo ATR, una vez realizada la lectura, se compara el espectro obtenido de acetona con el espectro de referencia acetona mediante sobre posición. En el espectro de acetona obtenido de la muestra, no deben aparecer bandas de interferencia ambiental del CO_2 y agua, además la transmitancia del espectro obtenido debe ser cercana a 105%, bajo esas condiciones el equipo se encuentra listo para comenzar el análisis.

Dependiendo del uso del equipo, las pruebas antes mencionadas, se realizan antes de comenzar un análisis.

- Registros gráficos espectrales respectivos (%T vs N° de onda 1/cm), obtenidos desde el software del equipo:

Controles con acetona:

Figura N° 13: espectro IR de acetona, verificación año 2016.

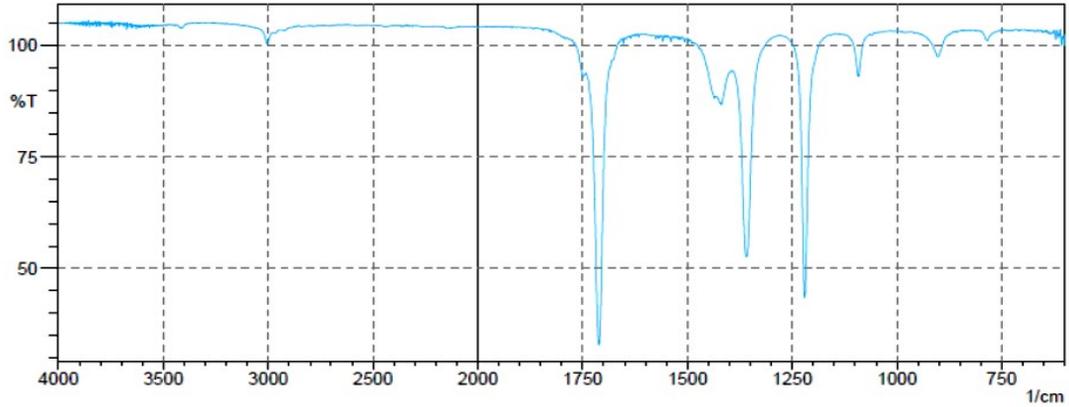


Figura N° 14: espectro IR de acetona, verificación año 2017.

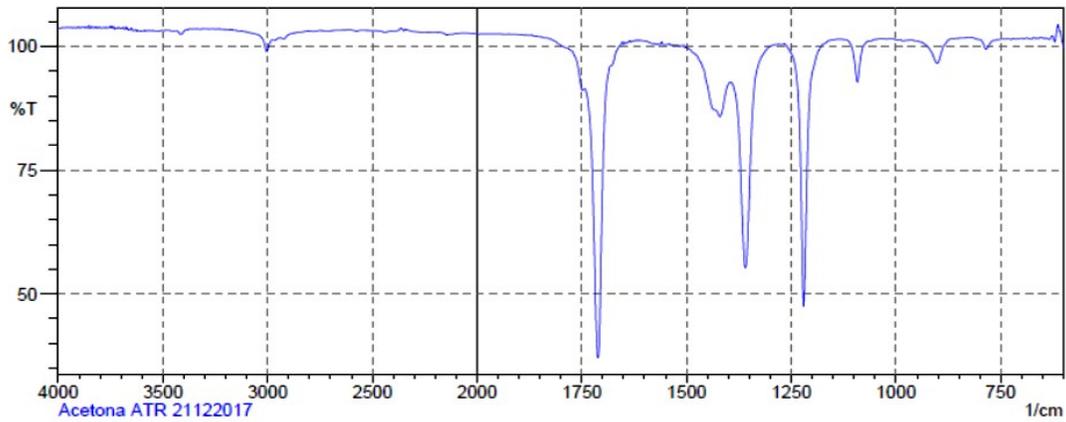
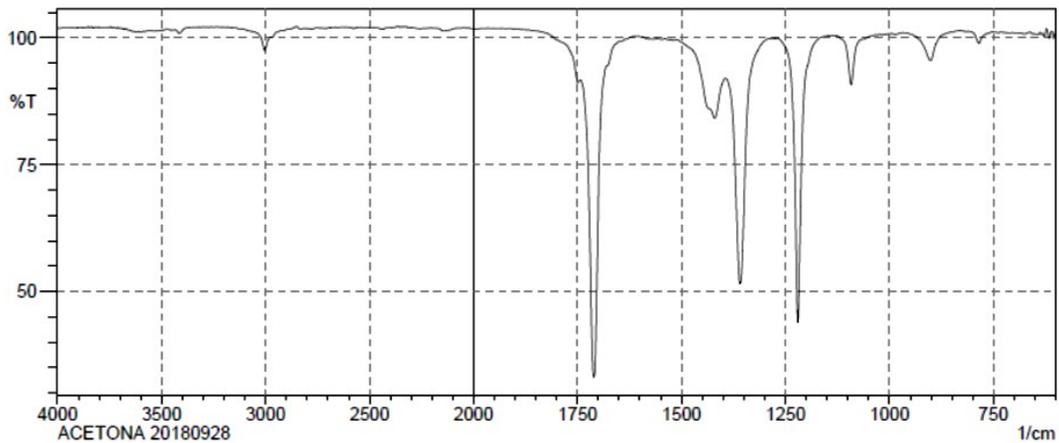


Figura N° 15: espectro IR de acetona, verificación año 2018.



Controles con film de poliestireno:

Figura N° 16: espectro IR de film de poliestireno, verificación año 2016.

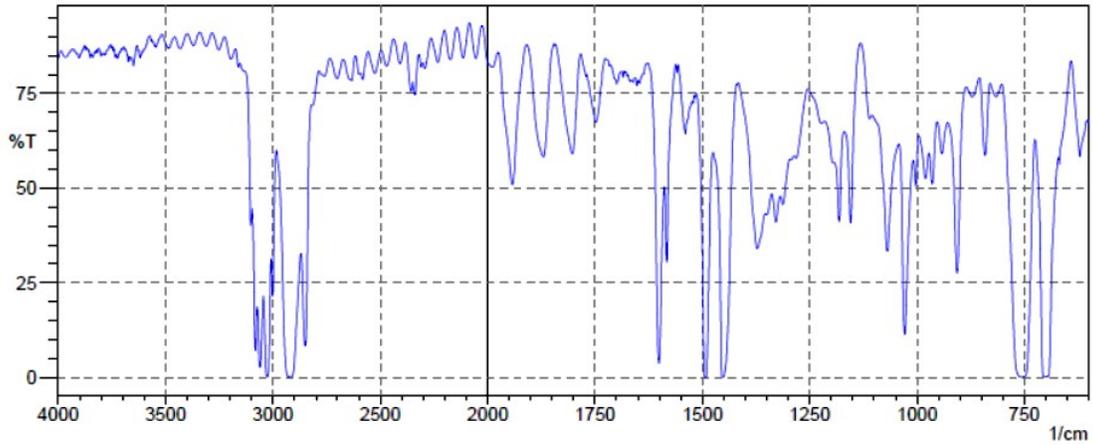


Figura N° 17: espectro IR de film de poliestireno, verificación año 2017.

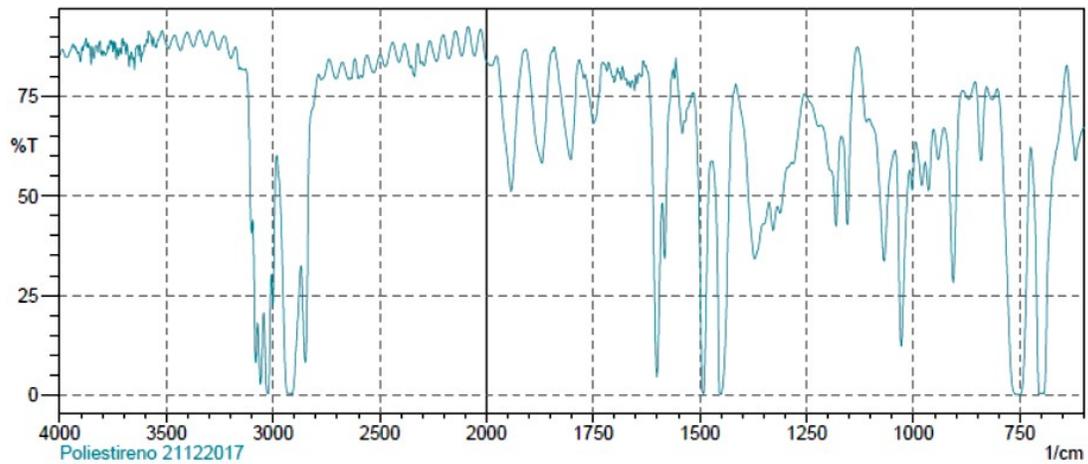
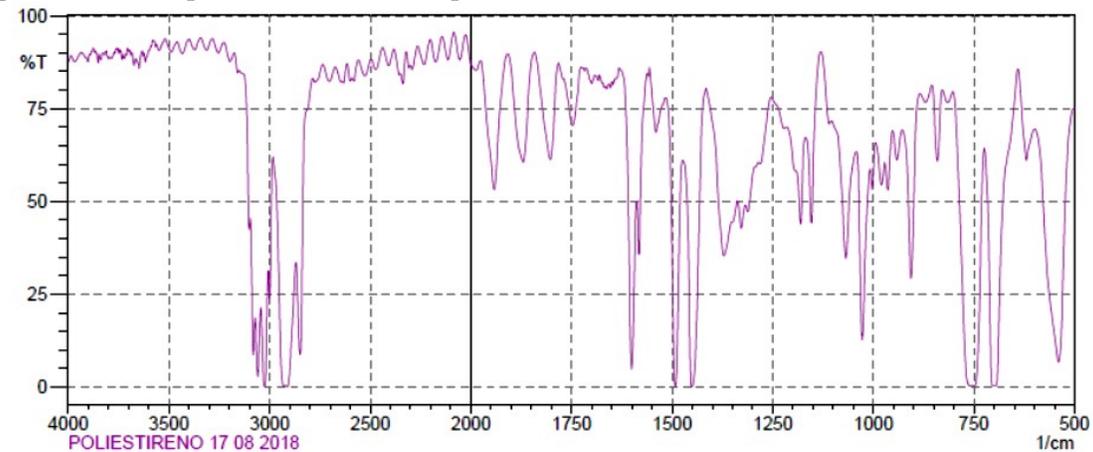


Figura N° 18: espectro IR de film de poliestireno, verificación año 2018.



- **Registro de trabajos realizados por servicio técnico externo durante el período de estudio para el equipo EF Shimadzu IR Prestige 21:**

La tabla N° 40, da a conocer los trabajos realizados sobre este equipo, los que nos entregan información de los siguientes controles: verificación de la escala del número de onda, test de exactitud de número de onda, espectro de energía, exactitud de longitud de onda, reproducibilidad de longitud de onda y reproducibilidad de transmitancia.

Tabla N°40: trabajos realizados por servicio técnico sobre el EF IR Shimadzu Prestige 21, código EQ-EF-008.

Fecha	Trabajo realizado	Descripción / resultados
11/09/2015	Reemplazo de piezas (controlador de humedad y divisor de haz). IQ y OQ por nueva ubicación del equipo (sala N° 2 de análisis fisicoquímico).	Cambio de controlador de humedad por uso se realiza cada 5 años.
27/04/2016	Mantenimiento preventivo y prueba de desempeño	Chequeos con estándar de poliestireno para: espectro de energía, resolución, exactitud de longitud de onda, reproducibilidad de longitud de onda, reproducibilidad de transmitancia.
04/11/2016	Mantenimiento general	Prueba de desempeño
28/07/2017	Mantenimiento preventivo	Desarme, limpieza externa e interna. Se verifica estado de componentes, conectores, cables, etc. Se arma equipo y se realizan pruebas de funcionamiento. Equipo operativo
22/01/2018	Mantenimiento preventivo	Se instala soporte de muestra para leer film. Se verificó con estándar de poliestireno certificado. Conclusión: equipo pasa los test de funcionamiento, programas internos y de inicialización. La diferencia en la lectura de frecuencia es menos a 1,5 cm^{-1} cumpliendo con los parámetros esperados.
19/10/2018	Mantenimiento preventivo	Se concluye que el equipo no se encuentra operativo, ya que el sistema de enfriamiento no funciona, y en BKG (comando de lectura de blanco), no se puede realizar por humedad del sistema. Se debe realizar un servicio de reparación del equipo.

- **Análisis/Discusión**

Se verifica cumplimiento de acuerdo con instructivo IT - 420.00 - 040 "Instructivo calificación, mantenimiento y calibración de equipos y/o instrumentos" versión N° 5 del 29 de septiembre de 2017.

Considerando que, a la fecha, el LNC cuenta con un nuevo film de poliestireno certificado NIST, se sugiere que el laboratorio pase de la evaluación cualitativa a una menos subjetiva.

Respecto de no cumplimiento con voltaje para las verificaciones que hace el equipo, la acción a tomar es que se realiza nuevamente la verificación después de 30 a 60 minutos. Si después de esto no pasa la verificación inicial el equipo queda no operativo.

- **Conclusión para verificaciones realizadas en equipo EF IR Shimadzu IR Prestige 21, EQ-EF-008:**

De acuerdo con el registro histórico de trabajos realizados sobre el equipo, se verifica cumplimiento con las pruebas y frecuencia con la cual se realizan estas.

Para todas las pruebas se verifica el cumplimiento a cabalidad y de forma consistente con los criterios de aceptación establecidos. Considerando que las mediciones que realiza el equipo son muy sensibles a las condiciones ambientales del laboratorio respecto de las condiciones de agua y CO₂, **se debe mantener la frecuencia de verificación antes de cada uso, de acuerdo con las directrices del instructivo de uso y verificación de EF infrarrojo, código: IT-422.00 - 050, del SD LNC de ANAMED.**

HPLC Shimadzu Prominence 20 A, código interno: EQ-HPLC-012

Para todos los HPLC del SD LNC se consideran verificaciones mecánicas y de software.

Se presentan a continuación el registro de trabajos de verificación realizados durante el período de estudio y que impactaron en la toma de decisiones para nuevos intervalos de confirmación o bien dieron pie para una proyección como propuestas de mejora:

- **Verificación de alarma de sobrepresión (verificación de hermeticidad)**

Fundamento de la prueba (criterio y finalidad de prueba): verificar que, al aplicar un exceso de presión, se active la alarma de sobre presión, y que la bomba se detenga, para de esta manera garantizar el adecuado desempeño del equipo.

Tabla N° 41: resultados y estadística descriptiva para diferencial de presión (bar) a verificaciones hechas a la máxima presión.

Criterio de aceptación: $\Delta P \leq 50$ bar en 5 minutos (≤ 10 bar/min).

N° de control (fecha)	Presión inicial (bar)	Presión final (bar)	Δ Presión (bar)	Límite superior (bar)
1 (19/11/2014)	199	197	2	50
2 (09/07/2015)	201	193	8	50
3 (12/01/2016)	202	181	21	50
4 (24/10/2016)	195	192	3	50
5 (16/01/2017)	198	190	8	50
6 (25/08/2017)	201	191	10	50
7 (15/06/2018)	198	183	3	50
8 (17/01/2019)	194	194	0	50
Promedio			6,88	
Desviación estándar			6,69	

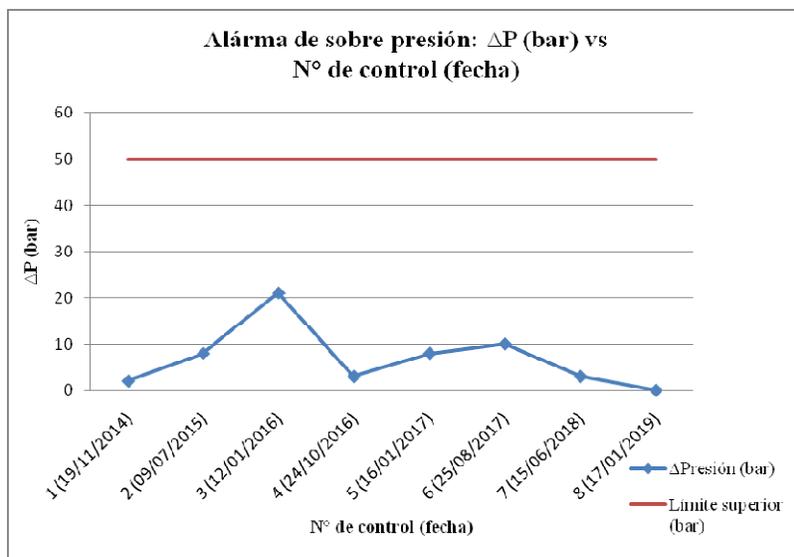


Figura N° 19: gráfico de control para tendencia de diferencial de presión a la máxima presión en el tiempo.

De acuerdo con la información que nos proporciona la tabla N° 41 y la figura N° 19, en todas las verificaciones realizadas se cumple que la diferencia de presión es menor de 50 bar en 5 minutos. Por lo que es posible garantizar que ante una sobre presión de trabajo la bomba se detiene, y la diferencial de presión que se produce está dentro del criterio de aceptación para el adecuado funcionamiento del equipo.

Se deja registrado en todos los ensayos realizados la activación de la alarma de sobre presión y la detención de la bomba.

De acuerdo con verificación interna realizada con fecha 17 de enero de 2019, para la prueba de hermeticidad, como observación se detecta que el equipo no se detiene y se mantiene la presión máxima de 194 bar, se detecta fuga en el muestreador automático. En estudio de verificación de alarma de sobre presión no se alcanzó la presión indicada de 200 bar, la presión llegó a 194 bar y se mantuvo constante, lo que hizo indicar una posible fuga. Posteriormente se realizó investigación de fuga, y para el muestreador automático se obtuvo un ΔP de 19 bar. Finalmente, en dicha verificación semestral se concluyó como equipo conforme y operativo, y como observación se indica que el sensor de fuga del horno no influye en los resultados entregados por el equipo.

- **Resumen estadística normalidad y capacidad:**

Cálculo de estadístico de Shapiro Wilks (W):

Valor de W tabulado (W_{α}^n) para $n = 8$ y $\alpha = 0,05$.

$$W_{\alpha}^n = 0,818$$

$$W = 0,87000; \text{ Valor de } p = 0,15074$$

$$W > W_{\alpha}^n$$

Los datos cumplen con el supuesto de una distribución normal, por lo tanto, no se puede rechazar la H_0 de que los datos siguen una distribución normal. En este caso aplica el cálculo del índice Cpk, ya que en esta prueba solo tenemos un límite, que corresponde al de especificación superior.

$$\text{Cpk (superior)} = 2,15$$

Por lo tanto, se trata de una prueba bajo control estadístico y capaz. Por lo que no sería necesario un aumento en la frecuencia de control de esta verificación.

- **Verificación de flujo**

Fundamento de la prueba (criterio y finalidad de prueba): verificar que la bomba sea capaz de entregar un adecuado flujo de trabajo para un adecuado desempeño del equipo.

Criterio de aceptación: Δ Tiempo \leq +/- 6 segundos.

Para test a 1 mL/min, se utiliza una probeta TC 10 mL, para medir tiempo de llenado de 5 mL de FM, tiempo teórico: 300 segundos.

Para test a 2 mL/min, se utiliza una probeta TC 25 mL, para medir tiempo de llenado de 10 mL de FM, tiempo teórico: 300 segundos.

Tabla N° 42: resultados y estadística descriptiva prueba verificación de flujo a 1 y a 2 mL/min.

N° de control (fecha)	Δ tiempo (segundos) 1mL/min	Δ tiempo (segundos) 2 mL/min	Límite superior (segundos)	Límite inferior (segundos)
1 (19/11/2014)	-1	-1	6	-6
2 (09/07/2015)	-1	-2	6	-6
3 (12/01/2016)	0,3	-2	6	-6
4 (30/03/2016)	1,13	1,54	6	-6
5 (24/10/2016)	4	2	6	-6
6 (16/01/2017)	3	0	6	-6
7 (25/08/2017)	3	2	6	-6
8 (15/06/2018)	2	0,3	6	-6
9 (17/01/2019)	0,3	1	6	-6
Promedio	1,30	0,20		
Desviación estándar	1,81	1,58		

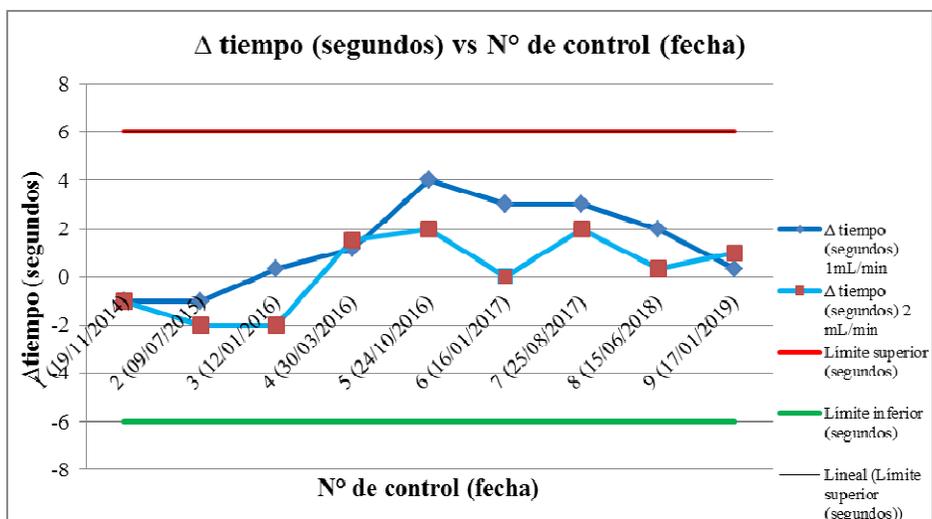


Figura N° 20: gráfico de control para tendencia de flujos a 1 y a 2 mL/min en el tiempo.

De acuerdo con la información que nos proporciona la tabla N° 42 y la figura N° 20, todos los valores se encuentran bajo control estadístico. En todas las verificaciones se comprueba la entrega del volumen dentro del rango de tiempo establecido, y por ende se garantiza la entrega de un flujo adecuado para el funcionamiento del equipo.

- **Resumen estadística normalidad y capacidad:**

Cálculo de estadístico de Shapiro Wilks (W):

Valor de W tabulado (W_{α}^n) para $n=9$ y $\alpha = 0,05$.

$$W_{\alpha}^n = 0,829$$

Tabla N° 43: valores estadísticos para los controles realizados a flujos 1 y 2 mL/min.

Valor estadístico	Flujo (mL/min)	
	1 mL/min.	2 mL/min.
W	0,91731	0,97295
Valor de p	0,37046	0,91872
$W > W_{\alpha}^n$	Cumple normalidad	Cumple normalidad
C_p	1,10	1,26

De acuerdo con la estadística que nos proporciona la tabla N° 43, para ambos casos se cumple con el supuesto de normalidad para los datos, por ende, no es posible rechazar la H_0 de que los datos siguen una distribución normal. De acuerdo con los valores de C_p , se trata de un proceso capaz. **En función de estos índices C_p obtenidos, se propone que el flujo se haga en un solo punto que es donde el proceso ha demostrado ser más capaz, es decir en el flujo de 2 mL/min, mientras que para el caso del flujo a 1 mL/min, es un punto que se sugiere debería estar más controlado.**

- **Verificación de exactitud temperatura del horno**

Fundamento de la prueba (criterio y finalidad de prueba): verificar que el horno de la columna opere dentro de un rango de temperatura apropiado para el análisis a efectuar en el equipo. La temperatura inferior a controlar es de 40°C, mientras que la temperatura superior a controlar es de 60°C.

Criterio de aceptación: $\Delta T \leq 2^\circ\text{C}$.

Tabla N° 44: resultados y estadística descriptiva para verificaciones de exactitud de temperatura del horno a 40y a 60°C.

N° de control (fecha)	Temperatura promedio (°C) control 40°C	Límite superior (°C) control 40°C	Límite inferior (°C) control 40°C	Temperatura promedio (°C) control 60°C	Límite superior (°C) control 60°C	Límite inferior (°C) Control 60°C
1 (19/11/2014)	39	42	38	58	62	58
2 (09/07/2015)	39	42	38	58,9	62	58
3 (12/01/2016)	39,3	42	38	58	62	58
4 (24/10/2016)	40	42	38	60,1	62	58
5 (16/01/2017)	39,2	42	38	59,4	62	58
6 (25/08/2017)	38,8	42	38	58,1	62	58
7 (15/06/2018)	39,7	42	38	59,3	62	58
8 (17/01/2019)	39	42	38	58,9	62	58
Promedio	39,25			58,84		
Desviación estándar	0,41			0,76		
Coefficiente de variación (%)	1,04			1,3		

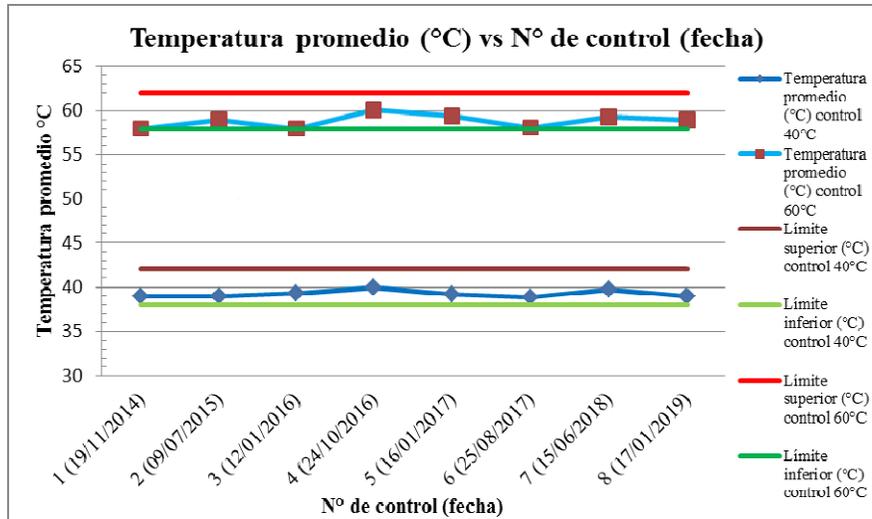


Figura N° 21: gráfico de control para tendencia de las verificaciones de exactitud de temperatura del horno a 40 y 60°C en el tiempo.

De acuerdo con la información que nos proporciona la tabla N° 44 y la figura N° 21, todos los valores se encuentran bajo control estadístico. De acuerdo con los ensayos de verificación realizados, es posible garantizar que el horno de la columna es capaz de operar dentro de los rangos de temperatura establecidos, permitiendo a su vez adecuadas condiciones para los análisis a efectuar en el equipo.

- **Resumen estadística normalidad y capacidad:**

Cálculo de estadístico de Shapiro Wilks (W):

Valor de W tabulado (W_{α}^n) para $n = 8$ y $\alpha = 0,05$.

$$W_{\alpha}^n = 0,818$$

Tabla N° 45: valores estadísticos para los controles realizados a las temperaturas 40°C y 60°C.

Valor estadístico	Temperatura (°C)	
	40	60
W	0,90906	0,95251
Valor de p	0,34748	0,73650
$W > W_{\alpha}^n$	Cumple normalidad	Cumple normalidad
C_p	1,64	0,87

De acuerdo con la estadística que nos proporciona la tabla N° 45, para ambos casos se cumple con el supuesto de normalidad para los datos, por ende, no es posible rechazar la H_0

de que los datos siguen una distribución normal. Para el control a 40°C el proceso es capaz, sin embargo, para el control a 60°C, el valor de C_p es menor a 1,0; por lo tanto, se trata de un proceso bajo control, pero no capaz.

De acuerdo con los valores de capacidad obtenidos, se propone que debería haber un mayor control al momento de trabajar a temperatura de 60°C.

La diferencia entre los valores de C_p obtenidos para ambas temperaturas, puede estar relacionada con la forma de medir la temperatura, en particular dependiendo del sensor de temperatura del termómetro patrón. En el caso de usar un termómetro patrón con termopar (termocupla), esta es más fácil de introducir en la cámara del horno de la columna, pudiendo así obtener valores más fieles a la condición real dentro del horno. Sin embargo, si se llega a usar un termómetro de contacto, se tiene que abrir la cámara del horno de la columna, por lo que se pierde calor y es posible que la temperatura medida en estas condiciones, no reflejen la situación real de temperatura dentro del horno.

- **Test de volumen de inyección**

Fundamento de la prueba (criterio y finalidad de prueba): verificar que la variación de volumen de inyección esté dentro de los límites de tolerancia establecidos para una adecuada ejecución del método de análisis, y por ende obtener así resultados confiables.

Observación: previo a la ejecución de este ensayo, se comprueba el cumplimiento con la prueba para el correcto reconocimiento de posicionamiento de los viales. Esta información se respalda con los respectivos cromatogramas archivados. Por lo tanto, es posible tener la libertad de evaluar en un solo vial.

Criterio de aceptación: volumen encontrado $\leq \pm 5$ % volumen programado.

Posiciones de viales ensayados:

Bandeja N°1: 1, 52/53/54 y 105.

Bandeja N° 0: 1, 5 y 10.

Tabla N° 46: resultados y estadística descriptiva para verificaciones de volumen de inyección en bandejas 1 y 0.

N° de control (fecha)	Δ Volumen (%) bandeja 1	Δ Volumen (%) bandeja 0	Límite superior (%)	Límite inferior (%)
1 (19/11/2014)	1	-1	5	-5
2 (09/07/2015)	0	0	5	-5
3 (12/01/2016)	-0,3	-0,63	5	-5
4 (30/03/2016)	0,09	No realizada (*)	5	-5
5 (24/10/2016)	0,64	0,51	5	-5
6 (16/01/2017)	0,45	0,58	5	-5
7 (25/08/2017)	-31,5	-31,5	5	-5
8 (15/06/2018)	0,39	-1,37	5	-5
9 (17/01/2019)	-0,09	-0,17	5	-5
Promedio	-3,26	-4,19		
Desviación estándar	10,6	11,1		

(*) Debido a que durante el mantenimiento preventivo se cambió un sello de la bomba y una pieza del inyector solo se verificó la bandeja N° 1.

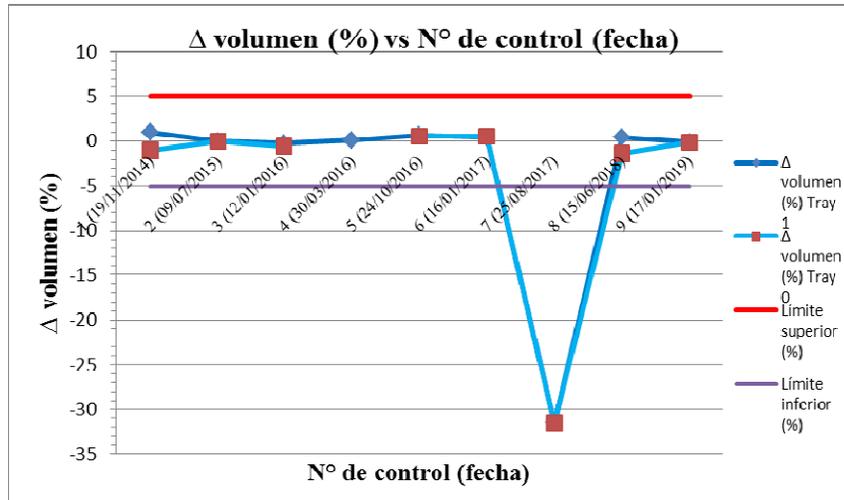


Figura N° 22: gráfico de control para tendencia de verificaciones de volumen de inyección en bandejas 1 y 0.

- **Cálculo de estadístico de Shapiro Wilks (W):**

Bandeja N°1

Valor de W tabulado (W_{α}^n) para $n = 9$ y $\alpha = 0,05$.

$$W_{\alpha}^n = 0,829$$

Bandeja N°0

Valor de W tabulado (W_{α}^n) para $n = 8$ y $\alpha = 0,05$.

$$W_{\alpha}^n = 0,818$$

Tabla N° 47: valores estadísticos para los controles realizados a las bandejas 1 y 0.

Valor estadístico	Δ Volumen (%)	
	Bandeja N°1	Bandeja N° 0
W	0,42666	0,47742
Valor de p	0,00000	0,00001
$W > W_{\alpha}^n$	No cumple normalidad	No cumple normalidad
C_p	No aplica	No aplica

De acuerdo con la información que nos proporcionan las tablas N° 46 y 47, y la figura N° 22, los datos no cumplen con el supuesto de una distribución normal, por ende, se rechaza la H_0 de que los datos siguen una distribución normal. Por lo tampoco es posible aplicar la prueba de Dixon para determinar valores atípicos.

Junto con lo anterior y dado que existe un valor fuera de especificación, no es posible aplicar el estudio de capacidad. Por lo tanto, se procede a evaluar el cumplimiento con el supuesto de normalidad sin considerar el valor del control N° 7, con el objeto de evaluar que efectivamente no cumple con normalidad debido al valor obtenido en ese control, o bien existe un sesgo en las mediciones que entrega el equipo.

Bandeja 1

Valor de W tabulado (W_{α}^n) para $n = 8$ y $\alpha = 0,05$.

$$W_{\alpha}^n = 0,818$$

Bandeja 0

Valor de W tabulado (W_{α}^n) para $n = 7$ y $\alpha = 0,05$.

$$W_{\alpha}^n = 0,803$$

Tabla N° 48: valores estadísticos para los controles realizados a las bandejas 1 y 0 (sin considerar verificación N° 7).

Valor estadístico	Δ Volumen (%)	
	Bandeja N°1	Bandeja N° 0
W	0,97095	0,94570
Valor de p	0,90534	0,69050
$W > W_{\alpha}^n$	Cumple normalidad	Cumple normalidad
C_p	3,88	2,25

De acuerdo con la estadística que nos proporciona la tabla N° 48, es posible comprobar entonces que al eliminar la verificación N° 7, los valores cumplen con el supuesto de la distribución normal, por ende, no existe un sesgo por parte del equipo, y los valores de C_p demuestran en este caso un proceso ampliamente capaz y que no requeriría de una mayor frecuencia de control. **Sin embargo, dada la criticidad de esta verificación, se sugiere mantener la frecuencia de control establecida.**

Respecto de la verificación N° 7 con fecha 25 de agosto de 2017, en donde claramente la variación de volumen tanto para bandeja 1 como bandeja 0 están fuera de límite inferior, en el reporte de trabajo de verificación se indica: "si bien no saca un 100% del volumen que se

le indica, en su error es preciso (-31,5% volumen)", la verificación se da por aprobada y equipo queda operativo.

En relación con el servicio técnico externo realizado, se verificó el método del cliente para la inyección de muestras de Venlafaxina el cual estaba presentando error de reproducibilidad entre inyecciones al tomar volúmenes de 250 µL. Se realizó purga del sistema SIL-20AC durante 25 min (flujo 35 µL/min) indicado por defecto en el software y recomendado por fábrica. Acciones correctivas: método del cliente presentaba tiempo de purga insuficiente para un correcto lavado del autosampler de 2 min, el cual fue cambiado a 20 min de purga. Se corrigió la profundidad de inyección de la aguja al momento de tomar la muestra pasando de 52 a 53 mm (profundidad máxima permitida 54 mm).

Pruebas realizadas: se realizó inyección de estándar de Venlafaxina. Volumen de inyección de 250 µL 3 veces, partiendo de un volumen inicial de 1300 µL. Observación funcional: la inyección de la muestra no presenta error de reproducibilidad, las pruebas arrojaron un %RSD de 0,070.

Posterior a los trabajos realizados por el servicio técnico externo, es posible verificar que la variación de volumen de inyección en ambos tanto en bandeja 1 como en bandeja 0, se encuentra dentro de los límites de tolerancia establecidos, siguiendo la tendencia previa al no cumplimiento de la prueba.

- **Verificación de horas de uso de lámparas**

Fundamento de la prueba (criterio y finalidad): verificar que las lámparas no excedan el límite de horas de uso establecido por el fabricante, y así garantizar el adecuado funcionamiento del equipo, y por ende la obtención de resultados analíticos confiables.

Criterio de aceptación: ≤ 2000 horas.

El criterio de no superar un límite de 2000 horas de uso, es de garantía de la lámpara. Aun cuando este criterio pueda no cumplirse, lo importante es que se verifique el adecuado cumplimiento con los valores de intensidad de lámpara.

Tabla N° 49: verificaciones de horas de usos de lámparas de D2 y W.

N° de control (fecha)	Horas de uso lámpara D2	Horas de uso lámpara W	Límite superior (horas)
1 (19/11/2014)	1021	60	2000
2 (09/07/2015)	1317	82	2000
3 (12/01/2016)	2590	124	2000
4 (03/02/2016)	14 (*)	138	2000
5 (24/10/2016)	1448	165	2000
6 (16/01/2017)	1448	165	2000
7 (20/03/2017)	3	223	2000
8 (25/08/2017)	705	225	2000
9 (15/06/2018)	0 (*)	261	2000
10 (17/01/2019)	71	281	2000

(*) Cambio de lámparas.

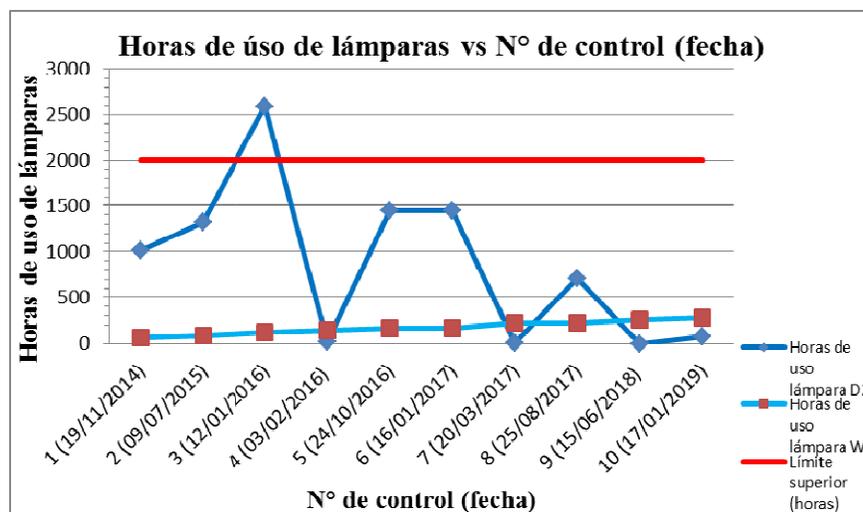


Figura N° 23: gráfico de control tendencia en verificaciones horas de uso de lámparas D2 y W.

De acuerdo con la información que nos proporciona la tabla N° 49 y la figura N° 23, para esta verificación no se realiza la estadística descriptiva, ni de distribución normal ni de capacidad, ya que los valores de horas de uso son valores acumulativos en el tiempo y van a depender del uso del equipo.

En el caso de la verificación del 12 de enero de 2016, se supera el límite de horas de uso establecidos para lámpara D2, **sin embargo, la prueba de intensidad de lámpara cumple con criterio de aceptación, lo que sigue dando garantía que la operatividad del equipo y su uso adecuado para análisis no se ve comprometida.** Como conclusión del trabajo de verificación se indica: "Antes que el equipo esté operativo, se debe cambiar lámpara de detector, pero cumple test de intensidad". Se deja como observación: "realizar cambio de lámpara para dejar equipo totalmente operativo.

El 26 de enero de 2016 se realizó el cambio de lámpara D2, luego el 03 de febrero de 2016 se realiza re chequeo de intensidad de lámpara D2, y se re calibra en software la longitud de onda. Se verifica cumplimiento con control de intensidad. Para el 08 de febrero de 2016 el equipo queda apto para uso.

Queda de manifiesto el mayor empleo en el equipo de metodologías analíticas que implican el uso de la lámpara de D2, es decir técnicas en el rango UV.

Posterior al evento de valor fuera de límite, se ha mantenido bajo control el adecuado cumplimiento con horas de uso de lámparas.

- **Precisión de longitud de onda en base a datos de verificación de exactitud de longitud de onda**

Fundamento de la prueba (criterio y finalidad): verificar que la variación para una determinada longitud de onda se encuentre dentro de los criterios de aceptación establecidos por farmacopea.

La tabla N° 50, indica las longitudes de onda que se verifican con el test de holmio:

Tabla N° 50: longitudes de onda a controlar con holmio.

Chequeo D2/Ho	Referencia (nm)
D2 Lamp (1,2 nm)	486
	651,1
Ho filter (1,2 nm)	287,6
	360,8
D2 Lamp (8 nm)	656,1

Criterio de aceptación: $\Delta\lambda \pm 1$ nm

Tabla N° 51: resultados y estadística descriptiva para longitudes de onda especificadas.

N° de control (fecha)	$\Delta\lambda$ (nm) 486	$\Delta\lambda$ (nm) 651,1	$\Delta\lambda$ (nm) 287,6	$\Delta\lambda$ (nm) 360,8	$\Delta\lambda$ (nm) 656,1	Límite sup.(nm)	Límite inf. (nm)
1 (19/11/2014)	0,1	0	-0,3	0,1	0,9	1	-1
2 (09/07/2015)	0,1	0	-0,3	0,1	0,9	1	-1
3 (12/01/2016)	0,2	0,1	-0,3	0,1	0,9	1	-1
4 (26/01/2016)	0,2	0	-0,3	0,1	1,2	1	-1
5 (03/02/2016)	0,2	0	-0,4	0	0	1	-1
6 (24/10/2016)	0,1	0	-0,5	0	0,2	1	-1
7 (16/01/2017)	0,1	0,1	-0,5	0	0,3	1	-1
8 (20/03/2017)	0	0,1	-0,4	0	0	1	-1
9 (25/08/2017)	0	0,1	-0,4	0	-0,1	1	-1
10 (15/06/2018)	0	0	-0,4	0	-0,4	1	-1
11 (17/01/2019)	0	0	-0,4	0	-0,4	1	-1
Promedio	0,09	0,04	-0,38	0,04	0,32		
Desviación estándar	0,08	0,05	0,08	0,05	0,57		

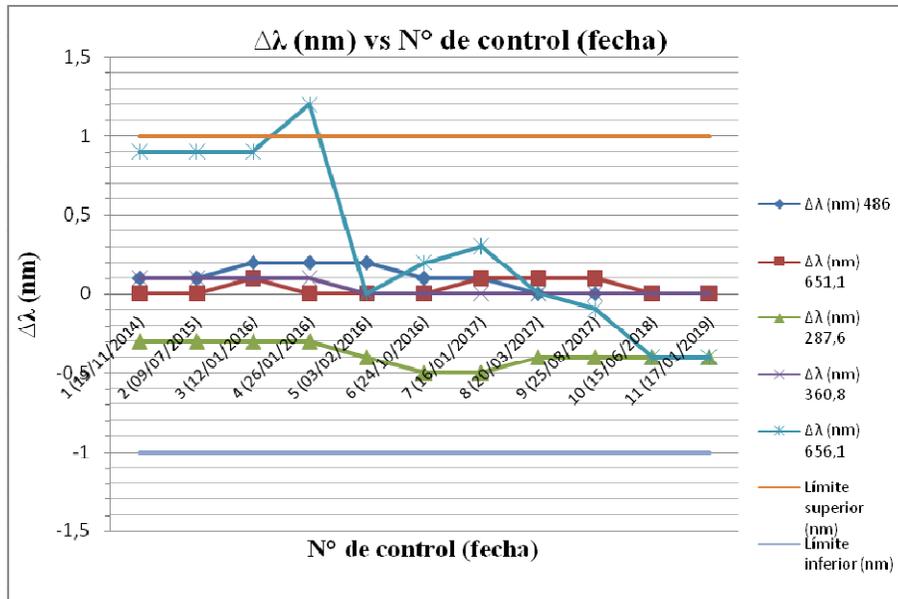


Figura N° 24: gráfico de control para tendencia de verificaciones de longitudes de onda especificadas.

De acuerdo con la información que nos proporciona la tabla N° 51 y la figura N° 24, existe un **valor fuera de especificación superior para el control de Δλ (nm) 656,1** con fecha 26 de enero de 2016. En dicha fecha se realiza cambio de lámpara D2, y posterior al cambio, con fecha 03 de febrero de 2016, se vuelve a chequear la intensidad de lámpara D2 y se recalibra en software la longitud de onda y se verifica cumplimiento con intensidad. Con fecha 08 de febrero de 2016 el equipo queda apto para el uso.

Cálculo de estadístico de Shapiro Wilks (W):

Valor de W tabulado (W_{α}^n) para n = 11 y $\alpha = 0,05$.

$$W_{\alpha}^n = 0,850$$

Tabla N° 52: verificación de cumplimiento con el supuesto de normalidad de acuerdo con el estadístico de Shapiro Wilks.

W	0,88741
Valor de p	0,12907
$W > W_{\alpha}^n$	Cumple normalidad

Aplicación de prueba de Dixon para determinación de valor atípico (23). Caso del control de $\Delta\lambda$ (nm) 656,1 con fecha 26 de enero de 2016

Determinación de espacio entre valor atípico y su vecino más próximo = 0,3

Determinación de espacio entre valores más grandes y pequeños del grupo = 1,6

Determinación de Índice de Dixon: $(0,3/1,6) = 0,1875$

**Comparación con valor crítico tabulado ($n = 11, \alpha = 0,05$).
Valor crítico = 0,576 (24)**

Para este caso el índice de Dixon obtenido no supera el valor crítico, por lo que el test de verificación N° 4, no corresponde a un valor atípico. Por ende, no aplica eliminarlo para realizar el análisis estadístico. Además, para la fecha en que se realizó el control N° 4 las horas de uso de la lámpara D2 ya se habían cumplido (> 2.000 horas de uso), y posterior al cambio de lámpara D2 se vuelve a medir la intensidad, y se verifica el cumplimiento con especificación.

Para el resto de los controles de longitud de onda, la variación se encuentra dentro de los límites de aceptación establecidos. Sus datos además siguen una distribución normal por ende aplica el cálculo de índice de capacidad.

- **Resumen estadística normalidad y capacidad:**

Cálculo de estadístico de Shapiro Wilks (W):

Valor de W tabulado (W_{α}^n) para $n = 11$ y $\alpha = 0,05$.

$$W_{\alpha}^n = 0,850$$

Tabla N° 53: valores estadísticos para los controles realizados a las longitudes de onda especificadas.

Valor estadístico	Longitud de onda $\Delta\lambda$ (nm)				
	$\Delta\lambda$ (nm) 486	$\Delta\lambda$ (nm) 651,1	$\Delta\lambda$ (nm) 287,6	$\Delta\lambda$ (nm) 360,8	$\Delta\lambda$ (nm) 656,1
<i>W</i>	0,99112	0,95184	0,97081	0,95184	0,88741
Valor de p	0,99847	0,66754	0,89457	0,66754	0,12907
$W > W_{\alpha}^n$	Cumple normalidad	Cumple normalidad	Cumple normalidad	Cumple normalidad	Cumple normalidad
Cp	4,01	6,61	4,44	6,61	No aplica

De acuerdo con la estadística que nos proporciona la tabla N° 53, para todos los controles, se cumple con el supuesto de normalidad para los datos, por ende, no es posible rechazar la H_0 de que los datos siguen una distribución normal. **De acuerdo con los valores de Cp obtenidos para los controles $\Delta\lambda$ (nm) a: 486; 651,1; 287,6 y 360,8; ($Cp > 1,0$), se trata de procesos capaces y estables en el tiempo, por lo tanto, para dichas pruebas no sería necesario aumentar la frecuencia de control y dada la criticidad de esta prueba para identidad y cuantificación de principio activo, se recomienda mantener su frecuencia de control.** El “peor escenario” correspondería al control a $\Delta\lambda$ (nm) 486, en donde el valor de Cp obtenido de 4,01, nos indica que el porcentaje de controles fuera de tolerancia es menor a 0,0000002% (9). Esto también nos demuestra que las frecuencias con que se han efectuado los cambios de lámparas permiten cumplir con creces los controles de longitud de onda.

Para el control a longitud de onda de 656,1 (nm) se recomienda un mayor control dado que se obtuvo un valor fuera de límite de control.

- **Verificación de intensidad de lámparas**

Fundamento de la prueba (criterio y finalidad de prueba): verificar que el voltaje encontrado para cada una de las lámparas del equipo (D2 y W) se encuentre por sobre el límite inferior establecido para cada lámpara. Los criterios de tolerancia en Voltaje para los rangos de longitudes de onda de las lámparas, se indican en la tabla N° 54.

Tabla N° 54: tolerancia (voltaje) aceptada para los rangos de longitudes de onda de lámparas D2 y W.

Longitud de onda (nm)	Tolerancia
200 - 260 (D2)	$\geq 3,5$ V
400 - 800 (W)	$\geq 2,5$ V

Criterio de aceptación: $\geq 3,5$ V D2 y $\geq 2,5$ V W

Tabla N° 55: resultados y estadística descriptiva para verificaciones de voltaje en lámparas D2 y W.

N° de control (fecha)	Voltaje encontrado D2	Voltaje encontrado W	Límite inferior (voltaje) D2	Límite inferior (voltaje) W
1 (19/11/2014)	5,79	8,29	3,5	2,5
2 (09/07/2015)	5,5	8,5	3,5	2,5
3 (12/01/2016)	4,77	8,25	3,5	2,5
4 (24/10/2016)	5,12	8,18	3,5	2,5
5 (16/01/2017)	4,74	8,21	3,5	2,5
6 (20/03/2017)	6,46	8,48	3,5	2,5
7 (25/08/2017)	5,33	8,26	3,5	2,5
8 (15/06/2018)	5,59	8,34	3,5	2,5
9 (17/01/2019)	5,54	8,32	3,5	2,5
Promedio	5,43	8,31		
Desviación estándar	0,53	0,11		
Coefficiente de variación (%)	9,77	1,34		

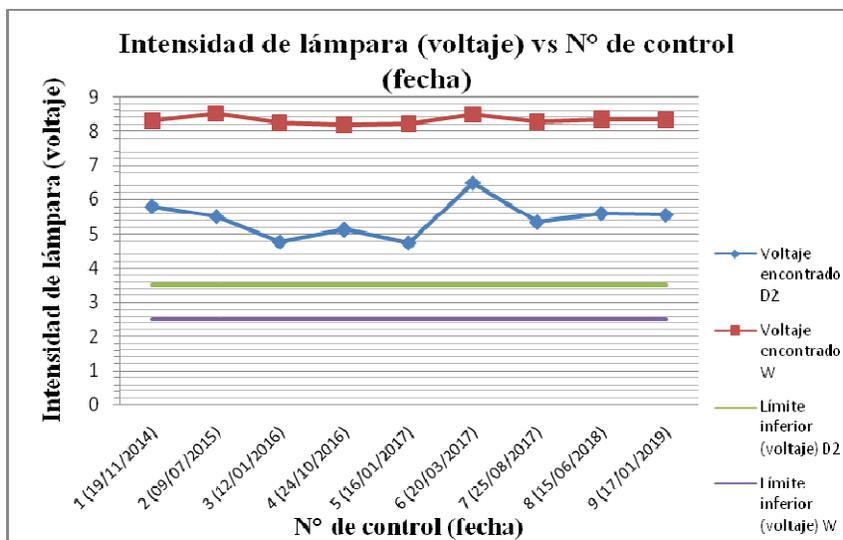


Figura N° 25: gráfico de control para tendencia de voltaje en lámparas D2 y W en el tiempo.

De acuerdo con la información que nos proporciona la tabla N° 55 y la figura N° 25, Para todas las verificaciones se cumple con valores por sobre el límite establecido para cada lámpara. Se observa una tendencia de valores más estable para el voltaje de la lámpara de W. Esto podría deberse al menor uso de esta por ser las metodologías analíticas en su mayoría en el rango de trabajo UV, es decir con un mayor uso de la lámpara de D2.

- **Resumen estadística normalidad y capacidad:**

Cálculo de estadístico de Shapiro Wilks (W):

Valor de W tabulado (W_{α}^n) para $n = 11$ y $\alpha = 0,05$.

$$W_{\alpha}^n = 0,829$$

Tabla N° 56: valores estadísticos para los controles de voltaje realizados para las lámparas D2 y W.

Valor estadístico	Voltaje	
	D2	W
W	0,94235	0,90386
Valor de p	0,60689	0,27523
$W > W_{\alpha}^n$	Cumple normalidad	Cumple normalidad
Cp	No aplica	No aplica

De acuerdo con la estadística proporcionada en la tabla N° 56, para ambos casos se cumple con el supuesto de normalidad para los datos, por ende, no es posible rechazar la H_0 de que los datos siguen una distribución normal. Como en este caso solamente existe un solo límite, que corresponde a la especificación inferior, se procederá a calcular el valor de Cpk.

Cálculo índice Cpk lámpara D2:

$$\text{Cpk (inferior)} = 1,21$$

Cálculo índice Cpk lámpara W:

$$\text{Cpk (inferior)} = 17,61$$

Por lo tanto, para el control de voltaje de lámpara D2 y W, **se verifica un proceso capaz y por ende estable en el tiempo, y nos permite concluir que la prueba está más controlada para lámpara W por lo que esta no requiere de una mayor frecuencia de control, de hecho, podría incluso reducirse. Se sugiere que se mantenga la periodicidad de los controles de voltaje para lámpara D2.**

- **Verificación exactitud de temperatura cooler**

Fundamento de la prueba (criterio y finalidad de prueba): verificar que el sistema de enfriamiento sea capaz de permitir el trabajo en un rango de temperatura definido para controles a temperatura: 4, 21y 37 °C.

Criterio de aceptación: $\Delta T^{\circ} \leq \pm 3,0^{\circ} C$

Tabla N° 57: resultados y estadística descriptiva para verificación de exactitud de temperatura del cooler a 4°C.

Control a temperatura 4°C			
N° de control (fecha)/posición vial bandeja 1	Temperatura promedio (°C)	Límite superior (°C)	Límite inferior (°C)
1 (19/11/2014)/vial 1	5,6	7	1
2 (19/11/2014)/vial 53	4,7	7	1
3 (19/11/2014)/vial 105	4,9	7	1
4 (09/07/2015)/vial 48	5,7	7	1
5 (12/01/2016)/vial 48	6	7	1
6 (24/10/2016)/vial 48	5,7	7	1
7 (16/01/2017)/vial 48	5,2	7	1
8 (11/09/2017)/vial 48	6,6	7	1
9 (15/06/2018)	8,2	7	1
10 (17/01/2019)/vial 48	5,1	7	1
Promedio	5,77		
Desviación estándar	1,02		
Coefficiente de variación (%)	17,68		

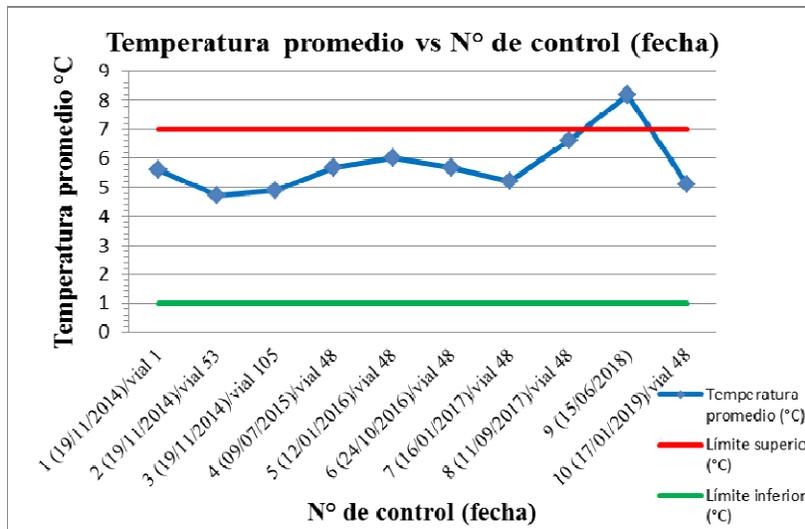


Figura N° 26: gráfico de control para tendencia de verificaciones de temperatura del cooler a 4°C.

De acuerdo con la información que nos proporciona la tabla N° 57 y la figura N° 26, para el control de temperatura del cooler a 4°C, se comprueba que solo el control N° 9 del 15 de junio de 2018 está por sobre el límite superior de aceptación. Para el resto de los controles, los valores se encuentran dentro de los límites establecidos, pero con una tendencia hacia el límite superior de especificación.

Cálculo de estadístico de Shapiro Wilks (W):

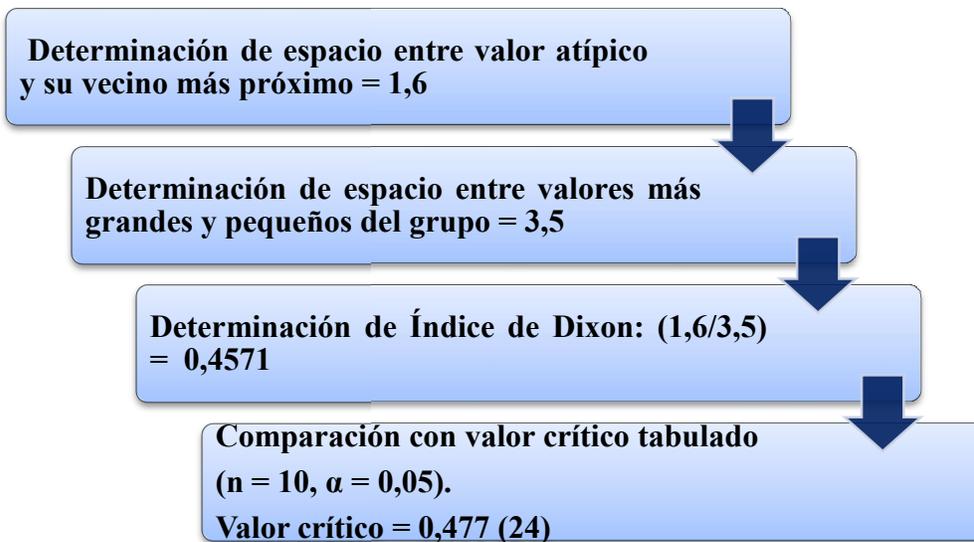
Valor de W tabulado (W_{α}^n) para $n = 10$ y $\alpha = 0,05$.

$$W_{\alpha}^n = 0,842$$

Tabla N° 58: verificación de cumplimiento con el supuesto de normalidad de acuerdo con el estadístico de Shapiro Wilks.

W	0,85616
Valor de p	0,06873
$W > W_{\alpha}^n$	Cumple normalidad

Aplicación de prueba de Dixon para determinación de datos atípicos. Caso de la verificación N° 9 a 4°C de fecha 15 de junio de 2018.



Para este caso el índice de Dixon obtenido no supera el valor crítico, por lo que el test de verificación N° 9, no corresponde a un valor atípico, por lo que no es posible eliminarlo del tratamiento estadístico. Cabe destacar que en dicha fecha el equipo estaba en mantenimiento, y vuelve a usarse para análisis el 04 de julio de 2018.

Tabla N° 59: resultados y estadística descriptiva para verificación de exactitud de temperatura del cooler a 37°C.

Control a temperatura 37°C			
N° de control (fecha)/Posición vial bandeja 1	Temperatura promedio (°C)	Límite superior (°C)	Límite inferior (°C)
1 (19/11/2014)/vial 1	35	40	34
2 (19/11/2014)/vial 53	35,7	40	34
3 (19/11/2014)/vial 105	35,5	40	34
4 (09/07/2015)/vial 48	35	40	34
5 (12/01/2016)/vial 48	35,2	40	34
6 (24/10/2016)/vial 48	34,1	40	34
7 (16/01/2017)/vial 48	35,3	40	34
8 (11/09/2017)/vial 48	34,6	40	34
9 (15/06/2018)	33,5	40	34
10 (17/01/2019)/vial 48	35,1	40	34
Promedio	34,9		
Desviación estándar	0,67		
Coefficiente de variación (%)	2,87		

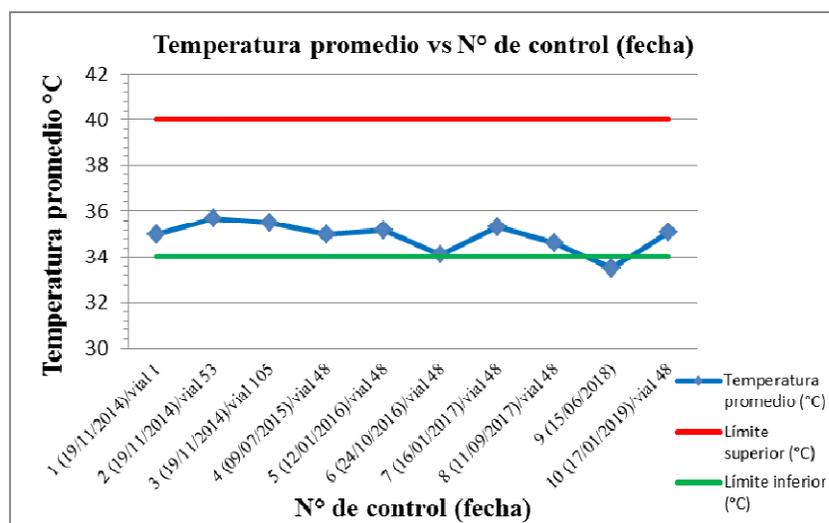


Figura N° 27: gráfico de control para tendencia de verificaciones de temperatura del cooler a 37°C.

De acuerdo con la información que nos entrega la tabla N° 59 y la figura N° 27, para el control de temperatura del cooler a 37°C, se comprueba que solo el control N° 9 del 15 de junio de 2018 está por debajo del límite inferior de aceptación. Para el resto de los controles, los valores se encuentran dentro de los límites establecidos, pero con una mayor tendencia hacia el límite inferior.

Cálculo de estadístico de Shapiro Wilks (W):

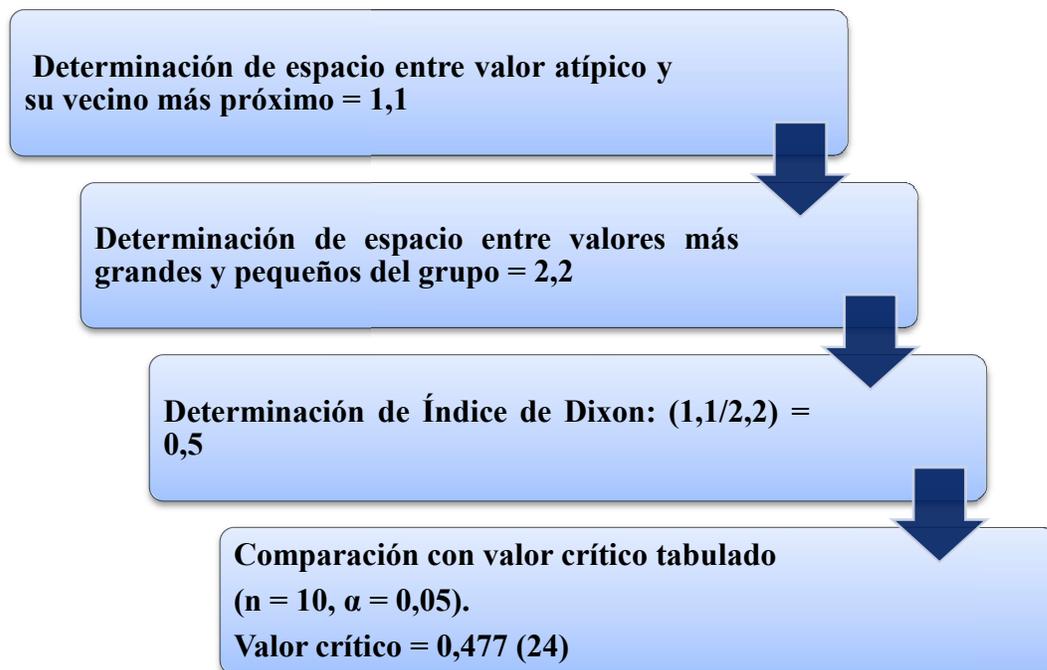
Valor de W tabulado (W_{α}^n) para $n = 10$ y $\alpha = 0,05$.

$$W_{\alpha}^n = 0,842$$

Tabla N° 60: verificación de cumplimiento con el supuesto de normalidad de acuerdo con el estadístico de Shapiro Wilks.

W	0,90732
Valor de p	0,26309
$W > W_{\alpha}^n$	Cumple normalidad

Aplicación de prueba de Dixon para determinación de datos atípicos. Caso de la verificación N° 9 a 37°C de fecha 15 de junio de 2018.



Para este caso el índice de Dixon obtenido supera el valor crítico, por lo que el test de verificación N° 9, corresponde a un valor atípico, por lo que es posible eliminarlo del tratamiento estadístico. Cabe destacar que en dicha fecha el equipo estaba en mantenimiento, y vuelve a usarse para análisis el 04 de julio de 2018.

Tabla N° 61: resultados y estadística descriptiva para verificaciones a 37 °C, eliminando el control con valor atípico (control N° 9).

Control a temperatura 37°C			
N° de control (fecha)/Posición vial bandeja 1	Temperatura promedio (°C)	Límite superior (°C)	Límite inferior (°C)
1 (19/11/2014)/vial 1	35	40	34
2 (19/11/2014)/vial 53	35,7	40	34
3 (19/11/2014)/vial 105	35,5	40	34
4 (09/07/2015)/vial 48	35	40	34
5 (12/01/2016)/vial 48	35,2	40	34
6 (24/10/2016)/vial 48	34,1	40	34
7 (16/01/2017)/vial 48	35,3	40	34
8 (11/09/2017)/vial 48	34,6	40	34
10 (17/01/2019)/vial 48	35,1	40	34
Promedio	35,06		
Desviación estándar	0,48		
Coefficiente de variación (%)	1,37		

- **Cálculo de estadístico de ShapiroWilks (W):**

Valor de W tabulado (W_{α}^n) para $n = 9$ y $\alpha = 0,05$.

$$W_{\alpha}^n = 0,829$$

$$W = 0,95096; \text{ Valor } p = 0,70057$$

$$W > W_{\alpha}^n$$

De acuerdo con la tabla N° 61, sin considerar el valor atípico, los datos están bajo control estadístico, cumplen con los criterios de aceptación, y cumplen con el supuesto de una distribución normal, por lo tanto, se acepta la H_0 de que los datos siguen una distribución normal, por lo mismo aplica el cálculo de C_p .

$$C_p = 2,08$$

- **Resumen estadística normalidad y capacidad**

Cálculo de estadístico de Shapiro Wilks (W):

Valor de W tabulado (W_{α}^n) para $n = 10$ y $\alpha = 0,05$.

$$W_{\alpha}^n = 0,842$$

Tabla N° 62: valores estadísticos para los controles realizados a las temperaturas especificadas.

Valor estadístico	Temperatura (°C)		
	4 (n=10)	21 (n=10)	37 (n=9)
W	0,85616	0,96142	0,95096
Valor de p	0,06873	0,80192	0,70057
$W > W_{\alpha}^n$	Cumple normalidad	Cumple normalidad	Cumple normalidad
Cp	No aplica	1,96	2,08

De acuerdo con la estadística de la tabla N° 62, para todos los controles se cumple con el supuesto de normalidad para los datos, por lo tanto, no es posible rechazar la H_0 de que los datos siguen una distribución normal. Para el control a 4°C no aplica estudio de capacidad, ya que existe un dato fuera de especificación. Para los controles a 21°C y 37 °C, se comprueba que se trata de procesos capaces, ya que se obtienen valores de Cp mayor a 1,0. **En función de estos resultados, se sugiere un mayor control al momento de trabajar con temperatura a 4°C, mientras que, al trabajar a 21°C y 37 °C, se recomienda mantener la frecuencia de verificación, ya que los valores de Cp nos muestran procesos capaces y estables.**

Tabla N°63: trabajos realizados sobre el HPLC Shimadzu Prominence 20 A, código: EQ-HPLC-012.

Fecha	Trabajo realizado	Descripción / resultados
03-04/02/ 2014	Instalación de equipo	Dos hornos llegaron equivocados y serán reemplazados cuando lleguen los correctos.
13-14/02/2014	Instalación de equipo	Finaliza instalación de hornos de columna
13/03/2014	Test de desempeño	Se realiza gradiente, repetibilidad con cafeína, ruido.
20/03/2014	Calificación	IQ y OQ. Prueba de desempeño
09/05/2014	Verificación de funcionamiento por garantía	Error de reproducibilidad en toma de muestra y marca error de fuga en el horno. Se modifica profundidad del “needlestroke” (golpe de la aguja) de 52 mm a 53 mm y se realiza toma de muestra con agua con 6 repeticiones de 250 µL, los cuales son tomados sin problemas. Se cambia el valor de sensibilidad del detector de fuga de 30000 a 35000 quedando sin problemas.
17/06/2014	Verificación de reproducibilidad en toma de muestras	Pruebas de reproducibilidad en la toma de muestras en el inyector.
28/04/2015	Mantenimiento	Cambio de sello de pistón de bomba.
15/06/2015	Prueba de desempeño	Prueba de rendimiento. Equipo cumple con todas las pruebas indicadas por fábrica para corroborar su perfecto uso y funcionamiento.
29/03/2016	Mantenimiento	Equipo con horas cumplidas en sellos de pistón (bomba) y rotor de alta presión (autosampler).
16/02/2017 09/03/2017	Mantenimiento preventivo	Piezas cambiadas: lámpara de D2, diafragma de teflón y sello de pistón.
23/03/2017	Se reanudan los análisis en el equipo	Se reanudan los análisis en el equipo
11/09/2017	Verificación interna	Verificación del módulo de muestreador automático/inyector.
06/10/2017	Verificación interna	Control interlaboratorio
28/11/ 2017	Control módulo autosampler	Cliente indica que autosampler está inyectando diferentes volúmenes. Autosampler se encuentra con cristalizado de fase móvil en loop. Acciones realizadas: desarme de autosampler, limpieza completa del loop. Se realizó limpieza de válvula de alta presión y de baja presión, rotor de baja presión rayado con restos de cristalizado de fase móvil. Armado de sistema y verificación de funcionamiento. Conclusión: Equipo sigue inyectando de forma aleatoria, debido al rayado del rotor de baja presión, al estar funcionando así envía parte de la inyección al drenaje. Para que el equipo quede funcionando bien es necesario cambiar unos componentes. Piezas necesarias para la reparación del sistema de inyección: Estator, Rotor y sello de bomba.

29/12/2017	Verificación interna	Purga de las líneas A, B, C y D
14/06/2018	Mantenimiento preventivo	<p>Se verifica comunicación óptica entre equipos y CBM, y se reinicia contador de horas de consumibles. Se ajustó puerto de inyección. Se ceba sistema y se elimina burbujas de aire. Se comunica con software y se realizan pruebas de funcionamiento.</p> <p>El uso del equipo se reanuda con las verificaciones hechas en mantenimiento preventivo de fecha 14 de junio de 2018. Desde el 15 al 21 de junio de 2018 se realizaron verificaciones y a partir del 04 de julio de 2018 comienzan a realizarse análisis en el equipo.</p> <p>La última verificación hecha al equipo con agua deionizada a 18 bar (autosampler) se hizo con fecha 28 de agosto de 2018.</p> <p>Posteriormente se realizan los siguientes cambios de consumibles en los módulos del equipo: Bomba: cambio de pistones con sus diafragmas, sellos, trampa de frita tipo tuerca, válvulas check in y out. Autosampler: cambio sello de pistón de lavado, kit de puerto de inyector y sello, estator y rotor de baja presión, estator y rotor de alta presión. Detector: se cambió sello de lentes ópticos y solo lámpara D2 por tener muchas horas de uso. Conclusión: equipo opera con normalidad, los test de funcionamiento de programas internos, funcionamiento de teclado y de operación cumplen con las especificaciones de fábrica.</p>

- **Conclusión para verificaciones realizadas en HPLC Shimadzu Prominence 20 A, EQ-HPLC-012:**

Para todas las pruebas se verifica el cumplimiento con los criterios de aceptación establecidos. Se cumple con los criterios definidos como críticos para funcionamiento apto del equipo, en el instructivo de verificación de (HPLC) Shimadzu Prominence, código: IT - 422.00 - 037, del SD LNC de ANAMED, estos son: verificación de flujo, verificación del muestreador automático, verificación de exactitud de longitud de onda e intensidad de lámparas, verificación de mezcla de gradiente y verificación de linealidad del detector.

Se hace necesaria la implementación de un instructivo para lavado del equipo después de cada uso, esto con el objeto de garantizar el adecuado funcionamiento de cada módulo, y asegurar la adecuada vida útil del equipo.

De acuerdo con el registro histórico de trabajos realizados sobre el equipo que se muestra en la tabla N° 63, se verifica cumplimiento con las pruebas y frecuencias con la cual se realizan estas.

En función de los datos históricos evaluados, se recomienda que la frecuencia de verificación se mantenga como semestral para las siguientes pruebas de funcionamiento, a excepción de las que se destacan: encendido, conexión PC/Software, alarma de sobre presión - hermeticidad (test de fuga), alarma de baja presión, sensores de fuga, flujo, **exactitud de temperatura del horno (para 60°C se recomienda mayor frecuencia de control)**, muestreador automático, horas de uso de lámparas, **exactitud de longitud de onda (se sugiere mayor control a $\lambda = 656,1$ nm) e intensidad de lámparas (mantener frecuencia para D2, se sugiere reducir frecuencia para lámpara W)**, exactitud de temperatura del samplercooler (si procede) , y mantener la frecuencia de no mayor a doce meses para las pruebas de linealidad del detector y mezcla de gradiente, de acuerdo con las directrices del instructivo de verificación de (HPLC) Shimadzu Prominence, código: IT - 422.00 - 037, del SD LNC de ANAMED.

HPLC Agilent Technologies 1260 EQ-HPLC-014

Se presentan a continuación el registro de trabajos de verificación realizados durante el período de estudio y que impactaron en la toma de decisiones para nuevos intervalos de confirmación o bien dieron pie para una proyección como propuestas de mejora:

- **Verificación de flujo**

Criterio de aceptación: $\Delta\text{Tiempo} \leq 12$ segundos.

Tabla N° 64: resultados y estadística descriptiva para verificaciones de flujo a 1 y 2 mL/min.

N° de control (fecha)	Δ tiempo (segundos) 1mL/min	Δ tiempo (segundos) 2 mL/min	Límite superior (segundos)
1 (02/06/2015)	1,3	2,8	12
2 (12/11/2015)	2,3	0,7	12
3 (30/06/2016)	5,9	10,8	12
4 (08/03/2017)	2,5	0,3	12
Promedio	3,0	3,65	
Desviación estándar	2,00	4,89	

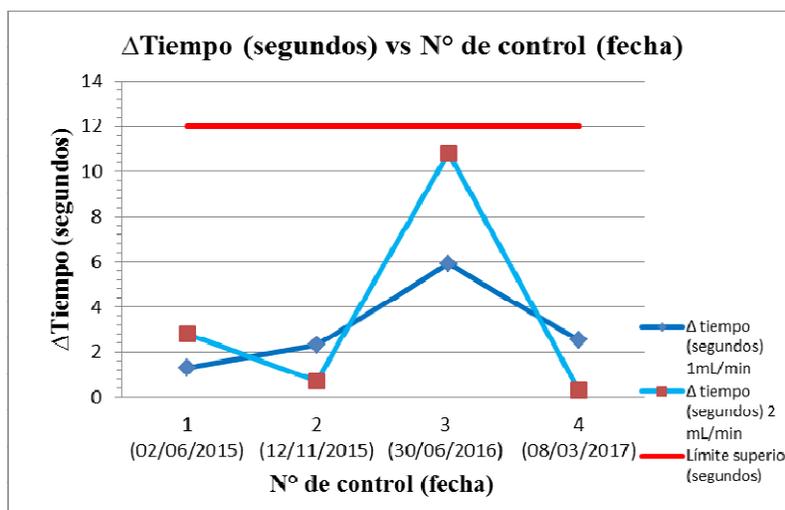


Figura N° 28: gráfico de control para tendencia de verificaciones de flujo a 1 y a 2 mL/min.

De acuerdo con la información que nos proporciona la tabla N° 64 y la figura N° 28, todos los valores de variación de tiempo se encuentran por debajo del límite de aceptación establecido. Para el tercer control de fecha 30 de junio de 2016, se observa el valor más

cercano al límite de aceptación para la variación de tiempo al flujo 2 mL/min. Para el flujo 2 mL/min, se observan valores más extremos.

- **Resumen estadística normalidad y capacidad:**

Cálculo de estadístico de Shapiro Wilks (W):

Valor de W tabulado (W_{α}^n) para $n = 4$ y $\alpha = 0,05$.

$$W_{\alpha}^n = 0,748$$

Tabla N° 65: valores estadísticos para los controles realizados a los flujos 1 y 2 (mL/min) especificados.

Valor estadístico	Flujo (mL/min)	
	1 mL/min.	2 mL/min.
W	0,84767	0,79752
Valor de p	0,21872	0,09785
$W > W_{\alpha}^n$	Cumple normalidad	Cumple normalidad
Cp	No aplica	No aplica

De acuerdo con la estadística de la tabla N° 65, los datos cumplen con el supuesto de distribución normal, por lo tanto, no es posible rechazar la H_0 de que los datos siguen una distribución normal. En este caso solamente existe un límite de especificación, que corresponde a la especificación superior, por lo tanto, aplica el cálculo de Cpk.

Cálculo Cpk a 1 mL/min:

$$Cpk (\text{superior}) = 1,5$$

Cálculo Cpk a 2 mL/min:

$$Cpk (\text{superior}) = 0,57$$

De acuerdo a los valores de Cpk obtenidos se sugiere un mayor control al trabajar a flujo de 2 mL/min. Se recomienda trabajar a flujo de 1 mL/min, ya que entrega resultados capaces y estables, por mismo para el flujo a 1 mL/min no sería necesario aumentar la frecuencia de control.

- **Verificación de exactitud temperatura del horno**

Criterio de aceptación: $\Delta T \pm 3^\circ\text{C}$

Tabla N° 66: resultados y estadística descriptiva para verificaciones de exactitud de temperatura del horno a 30y a 60°C.

N° de control (fecha)	Temperatura promedio (°C) control 30°C	Temperatura promedio (°C) control 60°C	Límite superior control 30°C	Límite inferior control 30°C	Límite superior control 60°C	Límite inferior control 60°C
1 (02/06/2015)	30,78	61,55	33	27	63	57
2 (12/11/2015)	28,2	60,2	33	27	63	57
3 (30/06/2016)	30	61,8	33	27	63	57
4 (08/03/2017)	29,97	60,6	33	27	63	57
Promedio	29,74	61,04				
Desviación estándar	1,09	0,76				
Coefficiente de variación (%)	3,67	1,25				

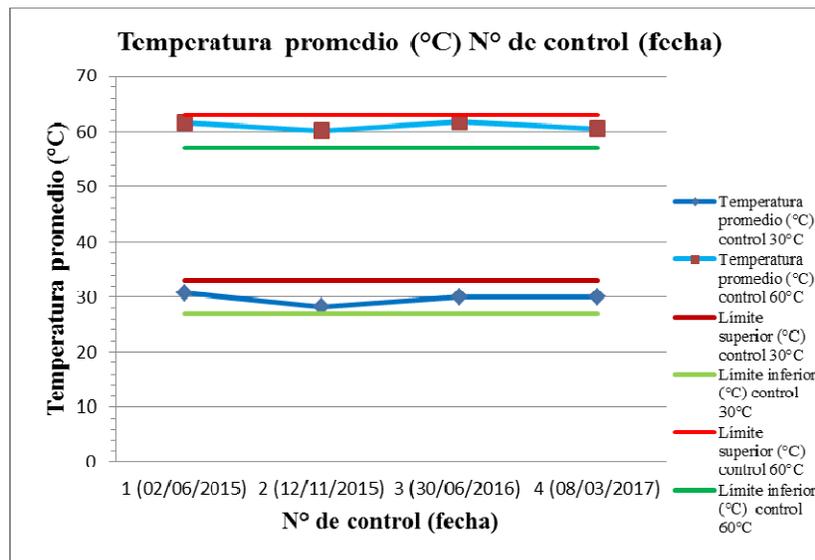


Figura N° 29: gráfico de control para tendencia de verificaciones de exactitud de temperatura del horno a 30 y a 60 °C en el tiempo.

De acuerdo con la información que nos proporciona la tabla N° 66 y la figura N° 29, Todos los valores se encuentran bajo control estadístico. Las temperaturas promedio para los controles de temperatura inferior (30°C) y superior (60°C) presentan una tendencia estable en el tiempo y dentro de los límites de control establecidos.

- **Resumen estadística normalidad y capacidad:**

Cálculo de estadístico de Shapiro Wilks (W):

Valor de W tabulado (W_{α}^n) para $n = 4$ y $\alpha = 0,05$.

$$W_{\alpha}^n = 0,748$$

Tabla N° 67: valores estadísticos para los controles realizados a las temperaturas especificadas.

Valor estadístico	Temperatura (°C)	
	30	60
W	0,88473	0,91064
Valor de p	0,35925	0,48579
$W > W_{\alpha}^n$	Cumple normalidad	Cumple normalidad
C_p	0,91	1,32

De acuerdo con la estadística de la tabla N° 67, los datos cumplen con el supuesto de distribución normal, por lo tanto, no es posible rechazar la H_0 de que los datos siguen una distribución normal. **Se verifica cumplimiento con capacidad para el control a 60°C, sin embargo, no se cumple con un proceso capaz para el control a 30°C. Por lo tanto, se recomienda una mayor frecuencia de monitoreo para la temperatura al trabajar a 30°C, mientras que a la temperatura de trabajo de 60°C el proceso demuestra ser capaz y estable, por lo que para ese control no implicaría establecer una mayor frecuencia de verificación.**

La diferencia entre los valores de C_p obtenidos para ambas temperaturas, puede estar relacionada con la forma de medir la temperatura, en particular dependiendo del sensor de temperatura del termómetro patrón. En el caso de usar un termómetro patrón con termopar (termocupla), esta es más fácil de introducir en la cámara del horno de la columna, pudiendo así obtener valores más fieles a la condición real dentro del horno. Sin embargo, si se usa un termómetro de contacto, se tiene que abrir la cámara del horno de la columna por lo que se pierde calor y es posible que la temperatura medida en estas condiciones, no reflejen la situación real de temperatura dentro del horno.

Tabla N° 68: trabajos realizados sobre el HPLC Agilent Technologies 1260, código HPLC-EQ-014.

Fecha	Trabajo realizado	Descripción / resultados
20/02/2019	Mantenimiento preventivo	Cambio de válvulas de purga, válvula de salida al damper. Se observa inicialización intermitente en ALS, se cambia sello de rotor y el módulo deja de inicializar por lo que se debe cambiar "Flex Board" y el capilar del "meteringdevice" al rotor.
02/10/2018	Mantenimiento programada	Se debe contar con: válvula de purga, válvula de salida, Loop 100 µL, capilar válvula salida/damper Se requiere nueva visita.
13/10/2017	Mantenimiento preventivo	<p>Limpieza externa e interna, revisión de partes móviles, óptica y electrónica. Cambio de partes de mantención. Cumple pruebas de funcionamiento. Equipo operativo</p> <p>Firmware no está actualizado. Comprobar que interfaz y bandeja de residuos está completamente instalada. Correcto montaje y funcionalidad de todos los sensores de fuga. Lavar depósitos de sensor de fuga.</p> <p>Bomba: remoción y desarme de cabezal de la bomba, remoción y limpieza de pistones, limpieza de anillos de soporte, verificación visual de pistones, reemplazar pistones si están rallados, remover sellos de pistón usados y reemplazar sellos de pistón, remover y reemplazar sellos del lavador de sellos, re ensamble e instalación del cabezal de la bomba.</p> <p>Reemplazo de frita y tapas plásticas de la válvula de purga y de salida. Verificar sello de oro y reemplazar si presenta evidencias de daño. Reemplazar "cartridge" de válvula de entrada.</p> <p>Autosampler: reemplace sello de rotor, verificación de estado de asiento de aguja, limpieza de barras de unidad de transporte, purgue el autosampler y el compartimiento de columna por 5 min usando 2-propanol en el canal correspondiente. Realice el test de presión bloqueando en el termostato de columna</p> <p>Compartimento de columna: no está instalado el sello de rotor en válvula selectora de columna. Si se cambia el sello, purgar el compartimento de columna con 2-propanol por 5 min. Si cambió sellos realice test de presión de otra forma incluya el resultado del test de presión del autosampler.</p> <p>Cumple: test del termostato, inspección de fugas en celda de flujo, test de filtro, test de corriente oscura, test de óxido de holmio, test de intensidad de lámpara. Se registran además como anexos a la documentación de mantenimiento: control torque autosampler.</p>

04/10/2016	Mantenimiento preventivo	Cambio de frita de válvula de purga. Instrumento queda operativo. PC no es posible utilizar, por problemas a nivel de conexión de red e inicio de sesión. Cumple: test de filtro, absorbancia con filtro de holmio a 400 nm, test de intensidad, test de rango de filtración de bomba, flujo vs tiempo y test de termostato.
03/11/2015	Trabajo reparación	Software arroja error de licencia y no permite uso de modo online ni offline. Se detecta dificultad coincidente con actualización de Windows. Se restaura sistema, software opera de manera normal. Instrumento operativo. Se recomienda desactivar actualizaciones de Windows
28/10/2015	Mantenimiento preventivo	Inspección general de cada módulo del sistema: correcta instalación de ductos de desechos, funcionamiento de todos los sensores de fugas. Bomba: reemplazo de frita de válvula de purga y verifique sello de oro. Si tiene lavador de sellos verifique integridad de membranas plásticas y sellos del lavador. Pasa test de fugas interno. Autosampler: purgue durante 5 min con 2-propanol en el canal correspondiente. Pasa test de presión bloqueando el termostato de columna Compartimento de columna: test de termostato, purgue con agua HPLC por 10 min. Instale restricción capilar y ambiente hasta observar línea base en los detectores. Detector DAD: inspección de fugas en celda de flujo, test de filtro. Limpieza de componentes electrónicos, placas, sensores, ventiladores mediante soplado o aspirado. Realice una inyección de prueba usando una gota de acetona en un vial de 2mL. Cumple: test de filtro, test óxido de holmio, test de intensidad, test de rango de filtración de bomba, flujo vs tiempo, test de termostato, test de presión del sistema, test de corriente oscura, test de filtro, test de termostato.
09/09/2014	Trabajo de instalación y verificación analítica	Instalación, calificación y capacitación Instalación de sistema de cromatografía líquida con la siguiente configuración: Bomba cuaternaria G1311A DEAB710367 Autosampler G1329A DEAAC26326 Compartimento de columna termostatizado G1316A DEACN28385 Detector de arreglo de diodos G131SD DEAAXD5899 Todas las pruebas pasan exitosamente, el equipo se encuentra operativo y calificado.

- **Conclusión para verificaciones realizadas en HPLC Agilent 1260, EQ-HPLC-014:**

Para todas las pruebas se verifica el cumplimiento con los criterios de aceptación establecidos. Se cumple con los criterios definidos como críticos para funcionamiento apto del equipo, en el instructivo de verificación de cromatógrafos líquidos Agilent y Chemstation Agilent, código: IT - 422.00 - 048, del SD LNC de ANAMED, estos son: verificación de flujo, verificación del muestreador automático, verificación de exactitud de longitud de onda e intensidad de lámparas, verificación de mezcla de gradiente y verificación de linealidad del detector.

Se hace necesaria la implementación de un instructivo para lavado del equipo después de cada uso, esto con el objeto de garantizar el adecuado funcionamiento de cada módulo, y asegurar la adecuada vida útil del equipo, ya permitiría ahorro en visitas de servicio técnico, repuestos y se reducirían las detenciones no programadas de estos equipos.

De acuerdo con el registro histórico de trabajos realizados sobre el equipo que se muestra en la tabla N° 68, se verifica cumplimiento con las pruebas y frecuencias con la cual se realizan estas.

En función de los datos históricos evaluados, se recomienda que la frecuencia de verificación se mantenga como semestral para las siguientes pruebas de funcionamiento, a excepción de las que se destacan: encendido, conexión PC/Software, alarma de sobre presión - hermeticidad (test de fuga), alarma de baja presión, sensores de fuga, **flujo (se recomienda mayor frecuencia de control a 2 mL/min)**, **exactitud de temperatura del horno (se recomienda aumentar la frecuencia de control al trabajar a 30°C)**, muestreador automático, horas de uso de lámparas, exactitud de longitud de onda e **intensidad de lámparas (se sugiere evaluar disminuir la frecuencia de control de voltaje)**, exactitud de temperatura del samplercooler (si procede), y mantener la frecuencia de no mayor a doce meses para las pruebas de linealidad del detector y mezcla de gradiente, de acuerdo con las directrices del instructivo de verificación de cromatógrafos líquidos Agilent y Chemstation Agilent, código: IT - 422.00 - 048, del SD LNC de ANAMED.

- **Objetivo 4: aplicar evaluación de riesgo de acuerdo con directrices ICH Q9 para la identificación de factores críticos que afectan la normal operatividad de los equipos.**

Diseño de propuesta de gestión de riesgos

La gestión de riesgo propuesta considera las etapas descritas en la guía de calidad ICH Q9, es decir se emplearon técnicas simples dentro de los métodos básicos de manejo del riesgo, las que son comúnmente usadas para estructurar la gestión del riesgo por medio de la organización de datos y facilitando así la toma de decisiones (15).

Dentro de la etapa de **evaluación del riesgo**, se identifica como riesgo común la pérdida de operatividad de un equipo, por lo que, en una primera instancia, se considera el uso del **análisis de causa/efecto (diagrama de Ishikawa)**, con el objeto de determinar los factores (causas) que influyen en la ocurrencia del riesgo (efecto).

Este análisis de causa/efecto permite de una manera práctica identificar los **factores críticos** a partir de los cuales puede verse afectada la adecuada operatividad de un equipo o instrumento de análisis.

Posteriormente, se considera aplicar un **Análisis de Modo de Fallos y Efectos (AMFE)**, con el objeto de evaluar potenciales modos de fallas en los procesos y en este caso, su repercusión en el desempeño de los equipos.

Validación de la gestión de riesgo

La gestión de riesgo propuesta, fue validada junto con personal de SD LNC, mediante una reunión llevada a cabo con fecha 26 de noviembre de 2018, en donde fue expuesto el esquema de trabajo. Se adjunta como anexo (ver anexo N° 1) el registro de asistencia a la reunión que corresponde a la bitácora de registro de "Planificación y coordinación de actividades, código RG-004-420.00" del SD LNC de ANAMED, el cual es el respaldo documental para la validación de la gestión de riesgos aplicada.

Se informó en detalle el proceso de gestión de riesgos, destacando el uso de dos herramientas: diagrama de Ishikawa y AMFE, para así obtener los factores de riesgo críticos de mayor relevancia para la no operatividad de los equipos (riesgo), y por ende determinar las acciones a seguir en la futura etapa de tratamiento de riesgos.

Finalmente se revisó la definición de los criterios de riesgo, el formato de las planillas AMFE por equipo y los registros de tendencia (desempeño histórico) por equipo. Esta revisión retrospectiva del desempeño de los equipos/instrumentos, constituye un insumo para poder implementar esta propuesta de gestión de riesgo, es decir, para poder aplicar las técnicas de Ishikawa y AMFE.

De esta manera se da cumplimiento con lo que establece la normativa ISO – 31000:2018 en relación al proceso de gestión de riesgo, respecto de la definición de los criterios de riesgo, ya que señala que “aunque los criterios del riesgo se deberían establecer al principio del proceso de la evaluación del riesgo, estos son dinámicos, y deberían revisarse continuamente y si fuese necesario modificarse”. También se cumple con lo que establece esta norma respecto de las generalidades de la evaluación de riesgo, ya que indica que “la evaluación del riesgo se debería llevar a cabo de manera sistemática, iterativa y colaborativa, basándose en el conocimiento y los puntos de vista de las partes interesadas” (26).

- **Implementación del modelo de gestión de riesgo propuesto**

La gestión de riesgo para este estudio consiste en realizar en primer lugar, la aplicación de un Diagrama de Ishikawa por equipo, para la identificación de factores de riesgo críticos para los equipos a estudiar (ver figuras N° 30 a 33).

Figura N° 30: diagrama genérico de Ishikawa para los equipos a estudiar.

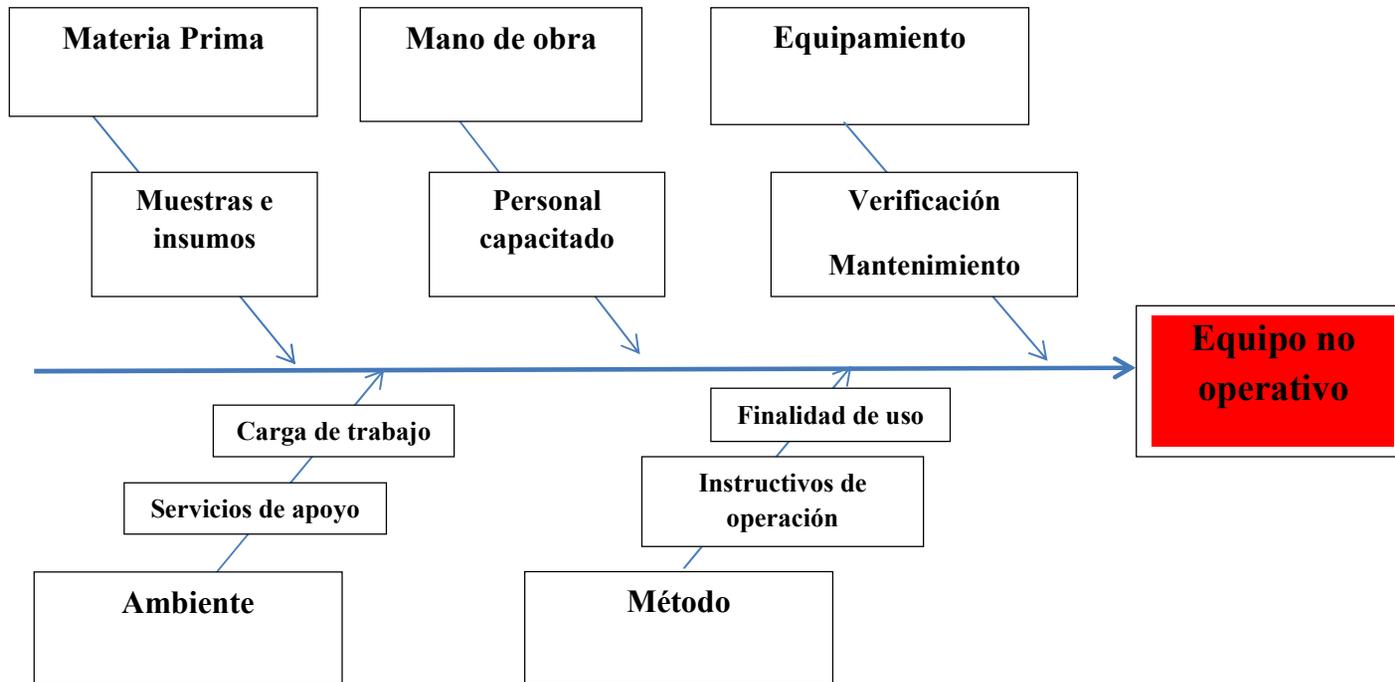


Figura N° 32: diagrama de Ishikawa para identificación de factores de riesgo críticos EF Shimadzu IR Prestige 21.

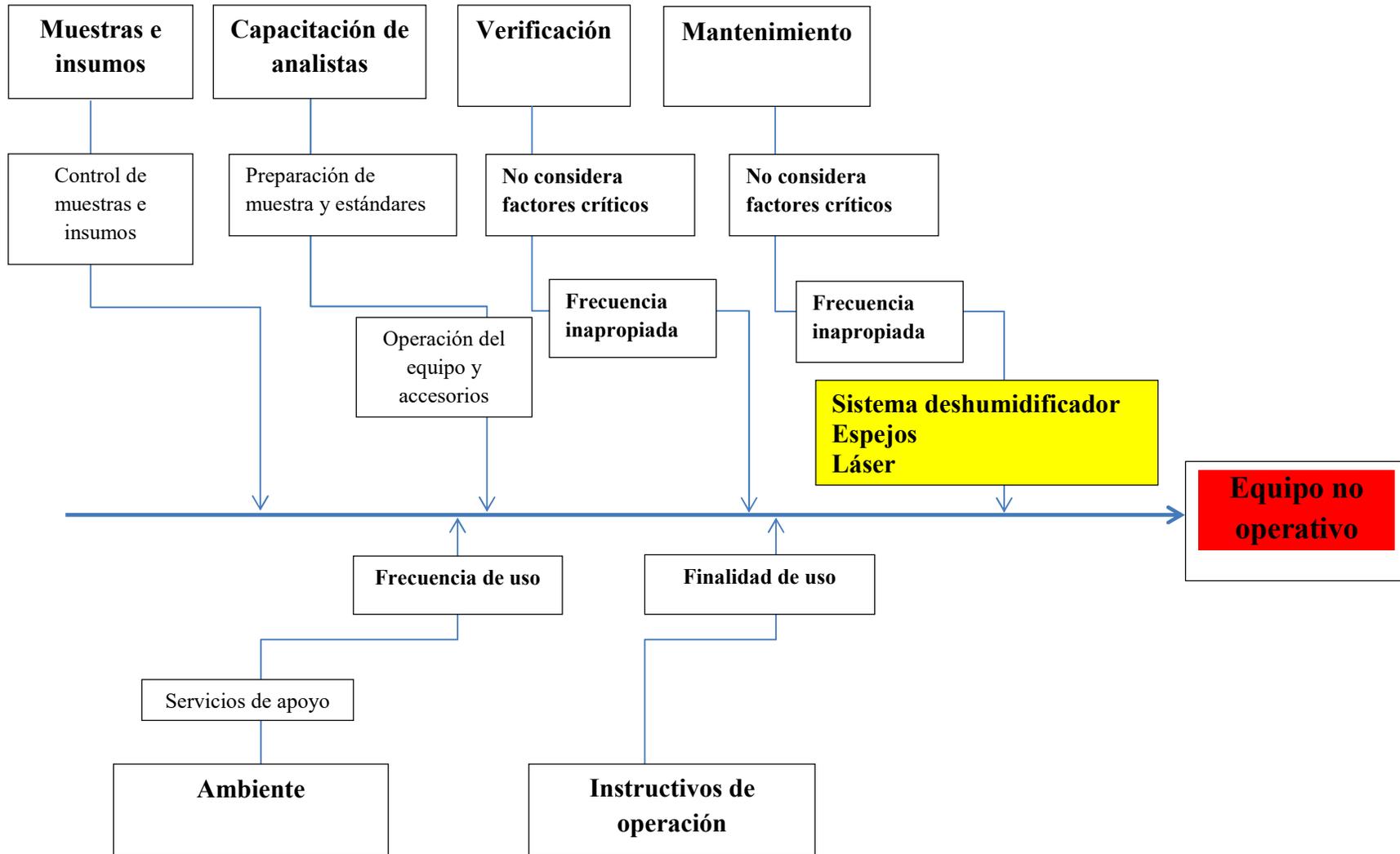
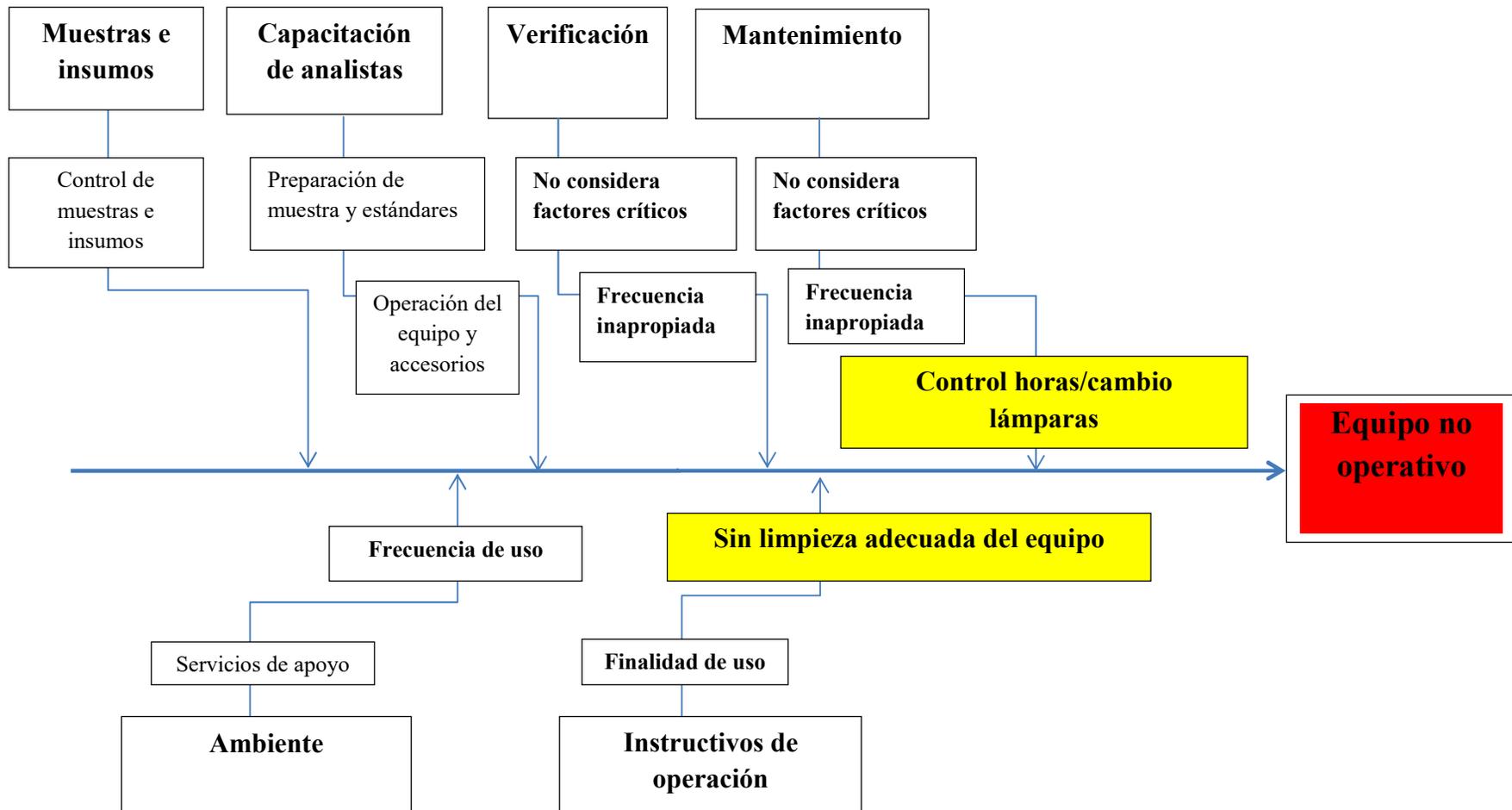


Figura N° 33: diagrama de Ishikawa para identificación de factores de riesgo críticos para HPLC Shimadzu Prominence 20 A y HPLC Agilent Technologies 1260.



Una vez identificados los factores de riesgo críticos por equipo, se procede a ejecutar un AMFE por equipo, con el objeto de seleccionar dentro de todos los factores de riesgos críticos identificados, el o los que tenga(n) mayor repercusión en la operatividad del (los) equipo(s).

De acuerdo con los diagramas de Ishikawa que indican los potenciales factores de riesgo para los equipos, se muestra que los factores asociados a ambiente, insumos, muestras, capacitaciones del personal, ya están cubiertos de manera adecuada por el laboratorio de acuerdo con el SGI, por este motivo, la gestión de riesgo se enfoca en factores relativos a la verificación y mantenimiento de equipos.

Definición de criterios para diseño de análisis de modo de falla efecto (AMFE).

- **Probabilidad de ocurrencia:**

En la terminología de gestión del riesgo, la palabra "probabilidad" se utiliza para indicar la posibilidad de que algo suceda, esté definida, medida o determinada objetiva o subjetivamente, cualitativa o cuantitativamente, y descrita utilizando términos generales o matemáticos (como una probabilidad matemática o una frecuencia en un período de tiempo determinado) (26).

Para este estudio, la probabilidad de ocurrencia está en función de estudio retrospectivo (revisión de registros históricos) por equipos, ya que la ocurrencia va a depender del uso de los equipos (ver tablas N° 69 y 70).

Tabla N° 69: criterio niveles de probabilidad de ocurrencia

Nivel de probabilidad de ocurrencia	Nivel de riesgo
Alta	3
Media	2
Baja	1

Tabla N° 70: descripción niveles de probabilidad de ocurrencia

Probabilidad de ocurrencia	Descripción
Alta	Más de un evento en el año.
Media	Un evento en el año.
Baja	Menos de un evento en el año.

- **Detección:**

La capacidad de descubrir o determinar la existencia, presencia o hecho (situación) de un peligro (15). En este caso, la detección va asociada a la capacitación de los analistas, a que existan procedimientos adecuados, y depende también de la tecnología de los equipos (ver tablas N° 70 y 71).

Tabla N° 71: criterio niveles de detección

Nivel de detección	Nivel de riesgo
Alto	1
Medio	2
Bajo	3

Tabla N° 72: descripción niveles de detección

Nivel de detección	Descripción
Alta	Procedimientos para una oportuna detección (automático/en tiempo real) de desvíos e incumplimientos
Media	Procedimientos permiten tratamiento y corrección de desvíos e incumplimientos (manual)
Baja	No es posible detectar por procedimientos y operaciones de rutina

- **Severidad:**

Una medida de las posibles consecuencias de un peligro (15). Para este estudio, son las posibles consecuencias de alguna falla que repercute en el óptimo funcionamiento de un equipo (ver tablas N° 73 y 74).

Tabla N° 73: criterio niveles de severidad

Nivel de severidad	Nivel de riesgo
Alta	3
Media	2
Baja	1

Tabla N° 74: descripción niveles de severidad

Nivel de severidad	Descripción
Alta	Resultados no confiables y que no se garantice que el resultado obtenido de cuenta del valor real para liberación del producto cuyo destino final es el paciente.
Media	Potencial riesgo en las determinaciones analíticas.
Baja	No pone en riesgo los resultados de pruebas analíticas en el equipo.

- **Valoración del riesgo**

Para este estudio, los resultados de evaluación del riesgo son expresados de forma cuantitativa, utilizando una probabilidad numérica lineal: 1, 2,3. Es necesario señalar que no existe una regla definida, uno elige la forma de expresar dependiendo del caso en particular (18).

Tabla N° 75: criterios para valoración de riesgo alto.

Riesgo	O	D	S	NPR
Alto	Alta 3	Baja 3	Alta 3	27
	Media 2	Baja 3	Alta 3	18
	Alta 3	Media 2	Alta 3	18
	Alta 3	Baja 3	Media 2	18

Tabla N° 76: criterios para valoración de riesgo medio.

Riesgo	O	D	S	NPR
Medio	Alta 3	Media 2	Media 2	12
	Baja 1	Baja 3	Alta 3	9

Tabla N° 77: criterios para valoración de riesgo bajo.

Riesgo	O	D	S	NPR
Bajo	Alta 3	Alta 1	Media 2	6
	Alta 3	Media 2	Baja 1	6
	Alta 3	Alta 1	Baja 1	3

Tabla N° 78: número de prioridad de riesgo (NPR) para cada nivel de riesgo.

Riesgo	NPR
Alto	18 – 27
Medio	9 – 12
Bajo	1 – 8

Tabla N° 79: factor(es) de riesgo de mayor criticidad para operatividad del EF Shimadzu UV 1800: se aplica un AMFE, con el objeto de evaluar potenciales modos de fallas en los procesos y en este caso, su repercusión en el desempeño de los equipos. Una vez establecido un modo de falla, la reducción del riesgo puede ser usada para eliminar, contener, reducir o controlar las fallas potenciales.

Equipo	Riesgo	Factores de riesgo	Probabilidad de ocurrencia (O)	Detección (D)	Severidad (S)	NPR (O x D x S)	Clasificación del riesgo	Acciones para controlar el riesgo
Shimadzu UV 1800	Equipo no operativo	Horas de uso fuera de criterio garantizado para lámparas D2/W	2	2	3	12	Medio	Establecer frecuencia/intervalo acotado de revisión en relación al uso y al tipo de lámpara.
		No cumple con criterios establecidos de fábrica (control ambiental)	1	1	3	3	Bajo	Control diario temperatura y humedad relativa
		No contar con estabilizador de corriente eléctrica	1	1	3	3	Bajo	Chequeos operación/mantenimiento UPS
		Personal no capacitado en preparación de muestra y estándares	1	1	2	2	Bajo	Capacitación Cumplimiento BPL
		Personal no capacitado en manejo de equipos y accesorios	1	1	2	2	Bajo	Capacitación Cumplimiento BPL
		No disponer oportunamente de materiales e insumos necesarios para verificación	1	1	2	2	Bajo	Capacitación Cumplimiento BPL Cumplimiento plan de compras

Tabla N° 80: factor(es) de riesgo de mayor criticidad para operatividad del EF Shimadzu IR Prestige 21.

Equipo	Riesgo	Factores de riesgo	Probabilidad de ocurrencia (O)	Detección (D)	Severidad (S)	NPR (O x D x S)	Clasificación del riesgo	Acciones para controlar el riesgo
Shimadzu IR Prestige 21	Equipo no operativo	Control operación accesorios críticos (sistema deshumidificador, láser)	1	1	3	3	Bajo	Establecer frecuencia/intervalo acotado de revisión en relación al uso.
		No cumple con criterios establecidos de fábrica (control ambiental)	1	1	3	3	Bajo	Control diario temperatura y humedad relativa
		No contar con estabilizador de corriente eléctrica	1	1	3	3	Bajo	Chequeos operación/mantenimiento UPS
		Personal no capacitado en preparación de muestra y estándares	1	1	2	2	Bajo	Capacitación Cumplimiento BPL
		Personal no capacitado en manejo de equipos y accesorios	1	1	2	2	Bajo	Capacitación Cumplimiento BPL
		No disponer oportunamente de materiales e insumos necesarios para verificación	1	1	2	2	Bajo	Capacitación Cumplimiento BPL Cumplimiento plan de compras

Tabla N° 81: factor(es) de riesgo de mayor criticidad para operatividad de HPLC: Shimadzu Prominence 20 A y Agilent Technologies 1260.

Equipo	Riesgo	Factores de riesgo	Probabilidad de ocurrencia (O)	Detección (D)	Severidad (S)	NPR (O x D x S)	Clasificación del riesgo	Acciones para controlar el riesgo
HPLC: Shimadzu Prominence 20 A Agilent Technologies 1260	Equipo no operativo	Horas de uso fuera de criterio garantizado para lámparas D2/W	2	2	3	12	Medio	Establecer frecuencia/intervalo acotado de revisión en relación al uso y al tipo de lámpara.
		Control reproducibilidad de inyección de autosampler asociada a tiempo de purga	1	1	3	3	Bajo	Establecer frecuencia/intervalo acotado de revisión.
		Control reproducibilidad de inyección de autosampler asociada a rotores de presión	2	1	3	6	Bajo	Establecer frecuencia/intervalo acotado de revisión.
		Control sello de pistón de bomba (*)	3	2	3	18	Alto	Establecer frecuencia/intervalo acotado de revisión.
		No cumple con criterios establecidos de fábrica (control ambiental)	1	1	3	3	Bajo	Control diario temperatura y humedad relativa
		No contar con estabilizador de corriente eléctrica	1	1	3	3	Bajo	Chequeos operación/mantenimiento UPS
		Personal no capacitado en preparación de muestra y estándares	1	1	2	2	Bajo	Capacitación Cumplimiento BPL
		Personal no capacitado en manejo de equipos y accesorios	1	1	2	2	Bajo	Capacitación Cumplimiento BPL
		No disponer oportunamente de materiales e insumos necesarios para verificación	1	1	2	2	Bajo	Capacitación Cumplimiento BPL Cumplimiento plan de compras

(*) Problemas a nivel de bomba o de inyector de autosampler, está asociado a la acumulación de sales en el equipo, ya que no está considerado el lavado del equipo propiamente tal para la eliminación de las posibles sales, lo que existe para los HPLC es procedimiento para lavado de columnas, pero no de los equipos, por ende la idea es reducir la probabilidad de ocurrencia, por ejemplo con la creación de un instructivo para lavado de equipo, así se reduce el riesgo de fallas a nivel de piezas y por lo tanto del equipo. Para todos los casos es posible comprobar que los factores de riesgo de mayor relevancia son aquellos asociados a control y adecuado uso de los equipos.

- **Objetivo 5: diseño de programa que define prioridad de trabajo, pruebas a ejecutar y frecuencia de estas.**

El diseño del programa será en función de la cantidad de usos registrados por equipo, análisis histórico de tendencias (por ejemplo: cantidad de verificaciones fuera de límites de control) y valores de NPR obtenidos de acuerdo con AMFE. La tabla N° 82 muestra la selección de prioridad para los equipos.

Tabla N° 82: propuesta para definición de prioridad de equipos a incluir en programa de control, en función de lo obtenido en la gestión de riesgo aplicada.

Equipo	Número de prioridad en propuesta de programa de control	Resultado NPR de AMFE
EQ-HPLC-012/ EQ-HPLC-014	1	1 factor de riesgo alto NPR = 18
		1 factor de riesgo medio NPR = 12
EQ-EF-007	2	1 factor de riesgo medio NPR = 12
EQ-EF-008	3	Solo factores de riesgo bajo NPR = 2 – 3

La tabla N° 83 muestra las pruebas que requerirán de mayor prioridad y/o frecuencia de control, serán aquellas que, en función del tratamiento estadístico de los datos, no presenten un comportamiento o una tendencia robusta, capaz y predecible de acuerdo con el valor de Cp ó CpK. Por ende, para ellas se requerirá de mayor vigilancia (mayor frecuencia de control).

Tabla N° 83: pruebas de control prioritarias o que deben efectuarse con mayor frecuencia, para los equipos.

Equipo	Verificaciones prioritarias en función de lo evaluado	Fundamento/ Justificación
EQ-HPLC-012	Exactitud de temperatura del horno: para 60°C se recomienda mayor frecuencia de control. Exactitud de longitud de onda: se recomienda mayor control a $\lambda = 656,1$ nm.	Frecuencia de uso del equipo. Resultados del tratamiento estadístico de datos.
EQ-HPLC-014	Flujo: se recomienda mayor frecuencia de control a 2 mL/min. Exactitud de temperatura del horno: para 30°C se recomienda mayor frecuencia de control.	Frecuencia de uso del equipo. Finalidad de uso del equipo (análisis de cito tóxicos). Resultados del tratamiento estadístico de datos.
EQ-EF-007	Precisión de longitud de onda Precisión de absorbancia	Frecuencia de uso del equipo. Resultados del tratamiento estadístico de datos.
EQ-EF-008	Control con espectros de referencia: poliestireno y acetona.	Frecuencia de uso del equipo. Resultados del tratamiento estadístico de datos.

A continuación, en la tabla N° 84, se muestra el programa de control propuesto para los equipos estudiados.

Tabla N° 84: programa anual de control propuesto para los equipos estudiados, se indican las verificaciones a realizar y sus frecuencias en función del estudio realizado. Codificación de colores de acuerdo a tabla N° 78.

Equipo (orden de prioridad descendente)	Verificaciones (orden de frecuencia descendente)	PROGRAMACIÓN AÑO (por mes)											
		01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12
EQ-HPLC-012	Exactitud temperatura del horno (60°C) Exactitud longitud de onda ($\lambda=656,1$ nm)	X			X			X			X		
	Encendido, conexión PC/Software, Alarma sobre presión - hermeticidad (test de fuga), alarma baja presión, sensores de fuga, Flujo Muestreador automático, Horas de uso e intensidad de lámparas Exactitud de temperatura del samplercooler	X						X					
	Linealidad del detector y mezcla de gradiente	X											
	Flujo (2 mL/min) Exactitud de temperatura del horno (30°C)	X			X			X			X		
EQ-HPLC-014	Encendido, conexión PC/Software, Alarma sobre presión - hermeticidad (test de fuga), alarma de baja presión, sensores de fuga, Muestreador automático, Horas de uso de lámparas e intensidad de lámparas, exactitud de longitud de onda Exactitud de temperatura del samplercooler	X						X					
	Linealidad del detector y mezcla de gradiente	X											
	Precisión de longitud de onda y precisión de absorbancia		X										
EQ-EF-008	Verificación usando espectros de referencia (control del desempeño de la resolución).	Mantener la frecuencia de verificación antes de cada uso											

En la propuesta de programa, la frecuencia de control (verificación) está definida principalmente de acuerdo a los resultados del tratamiento estadístico de los datos recopilados. Esto corresponde a la etapa de control del riesgo, ya que muestra las acciones a considerar para reducir el riesgo.

- **Objetivo 6: diseño de una directriz técnica institucional dirigida a la industria farmacéutica para la calificación, mantenimiento y calibración de equipos analíticos.**

Se diseñó una NT Institucional, que establece recomendaciones básicas para aplicar la gestión de riesgo al diseño de un programa de control para equipos/instrumentos analíticos, de acuerdo con los resultados del presente estudio. Esta propuesta de NT Institucional se debe poner en consulta, tanto de forma interna como pública, previo a su publicación y difusión.

Se adjunta como anexo la NT propuesta.

- **Objetivo 7: ejecución del programa, evaluación de resultados y definición del programa.**

El programa quedará solamente establecido y se implementará en una etapa posterior. La ejecución del programa debe ser visto como parte del mapa de procesos de gestión de riesgo y específicamente como la etapa del control del riesgo, mientras que el resultado de la ejecución del programa nos permitirá ver si las acciones tomadas en base al estudio realizado fueron o no efectivas, en caso de no ser efectivas, se debe volver a la etapa de diseño del programa correspondiente a la etapa de control del riesgo.

5. PROYECCIONES

En base a las verificaciones y los trabajos realizados sobre los equipos, en general se propone una evaluación continua del desempeño en el tiempo, lo cual va de acuerdo con la gestión del conocimiento. Esto, ya que hay disponibilidad de documentos de verificaciones puntuales, sin embargo, esta información no está adecuadamente disponible para hacer una evaluación de tendencia en el tiempo, y que permita prevenir fallos y reducir los tiempos de detención de equipos. Por lo tanto, se propone contar con un sistema continuo de evaluación como planillas estándar/transversal.

Para equipos en específico se tienen las siguientes propuestas de mejora:

- **EF Shimadzu IR Prestige 21 (EQ-EF-008):** se recomienda incorporar el análisis cuantitativo para la verificación del equipo, teniendo en cuenta que, a la fecha, el LNC cuenta con un nuevo film de poliestireno certificado que cumple con los requisitos para ello como lo indica la Farmacopea Europea, la idea es que el laboratorio pase de la evaluación cualitativa a una más objetiva.
- **HPLC (EQ-HPLC-012 y EQ-HPLC-014):** se hace necesaria la creación e implementación de un instructivo para lavado de los HPLC después de cada uso, esto con el objeto de garantizar el adecuado funcionamiento de cada módulo, y asegurar la adecuada vida útil del equipo, permitiría ahorro en visitas de servicio técnico, repuestos y se reducirían las detenciones no programadas de estos equipos. Cabe destacar que este lavado que se propone, es diferente al lavado de la columna que se hace de forma rutinaria y que no se considera suficiente ya que lo limita los requerimientos de la columna

6. CONCLUSIONES

1. Se realizó un levantamiento de equipos EF y HPLC de la Sección Fisicoquímico del SD LNC.
2. Se comprobó su clasificación dentro del grupo C de acuerdo a criterios definidos en el capítulo <1058> de la USP, la cual es similar a la establecida en el instructivo de calificación de equipos, para esto fue necesario conocer la documentación del SGI del laboratorio e interiorizarse en los instructivos que se utilizan para realizar las verificaciones a los equipos.
3. Se trabajó en un estudio retrospectivo que permitió recopilar datos históricos de las verificaciones y trabajos de mantenimiento y calibración, que se han realizado a los equipos y así también se obtuvo estadística y tendencia del comportamiento de parámetros y por ende del desempeño de los equipos en el tiempo. Esta información sirvió de insumo para poder aplicar la gestión de riesgos, ya que corresponde a evidencia científica documentada que nos permitió identificar los factores de riesgo más críticos que pueden impactar en el adecuado funcionamiento de los equipos.
4. Se diseñó un modelo de gestión de riesgo basado en la guía de calidad ICH Q9, con el objeto de confeccionar un programa de mantenimiento, calibración y calificación de los equipos analíticos del laboratorio. Una vez diseñado el modelo de gestión de riesgo, este fue validado al ser puesto en revisión por parte de analistas y jefaturas del SD LNC.

La implementación de la gestión de riesgos para los equipos utilizó dos herramientas como los son el diagrama de Ishikawa para definir factores críticos, y luego el análisis AMFE, lo que permitió cuantificar y por ende saber de forma más objetiva si estos factores tenían un impacto de tipo alto, medio o bajo, y por ende poder saber sobre cuales factores críticos se deben tomar acciones para reducir el riesgo.

Para todos los equipos coincidió que los factores de riesgo más críticos corresponden a aquellos relacionados con el uso, control y mantenimiento de componentes que permiten la correcta operatividad de los equipos. Es necesario destacar que existen fallas en los equipos/instrumentos, aun estando en cumplimiento el mantenimiento programado, lo que refuerza la idea de contar con un programa de verificación interno para modificar la gestión de mantenimiento en base al uso/desgaste de los equipos.

5. Aun cuando fue posible diseñar un programa de control basado en riesgo con base científica y estadística para el control de los EF y HPLC del SD LNC, se hace necesario la ejecución de este para así también definir una frecuencia o intervalo de control para los equipos. Por supuesto que en caso de cambios en los equipos y/o instrumentos, se debe evaluar si aplica o no volver a efectuar un nuevo trabajo de calificación.

6. Se adquirió el conocimiento para el diseño de una directriz técnica dirigida a los laboratorios farmacéuticos de control de calidad, con el objeto de que esta sirva de modelo para que estos realicen su programa de control de equipos analíticos de acuerdo con su propia realidad o estado del arte, y en base a herramientas de gestión de riesgo, para así establecer su programa en base a evidencia científica documentada y objetiva. Se busca así generar una NT Institucional dirigida a la industria farmacéutica que permita establecer y/o fortalecer las buenas prácticas de documentación y registro, lo cual beneficia tanto a reguladores como regulados, respecto de contar con información ordenada y objetiva.

7. En base a que el laboratorio ya tiene un programa de control establecido, la idea de implementar el programa propuesto en base a riesgo es ver cuánto afectaría el cambio de metodología de trabajo.

El establecimiento del programa desarrollado en el presente trabajo, se ejecutará en una etapa posterior.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) United States Pharmacopoeia Convention. USP – 40. Capítulo de información General <1058> Calificación de Instrumentos Analíticos.
- (2) L. Kaminski et al. Efficient and economic HPLC performance qualification. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 51 (2010) 557 – 564.
- (3) Instituto Nacional de Normalización, INN – Chile. Norma Chilena Oficial NCh – ISO 10012/1. Of94. Requisitos de aseguramiento de calidad para equipos de medición – Parte 1: Sistema de confirmación metrológica del equipo de medición. Primera edición 1994, re impresión 1999.
- (4) F. Losada-Urzáiz et al. Metrological Regulations for Quality Control Equipment Calibration in Pharmaceutical Industry. *The Manufacturing Engineering Society International Conference, MESIC 2015. ProcediaEngineering* 132 (2015) 811 – 815.
- (5) Organización Mundial de la Salud. Serie de Informes Técnicos de la OMS para laboratorios de control de calidad de productos farmacéuticos.
- (6) M.K. Parr, A.H. Schmidt. Life cycle management of analytical methods. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 147 (2018) 506 – 517.
- (7) Asociación Española de Normalización. Norma Española UNE – EN ISO/IEC 17025. Requisitos generales para la competencia de los laboratorios de ensayo y calibración (ISO/IEC 17025:2017). AENOR INTERNACIONAL S.A.U. Madrid, 2017.
- (8) Watson D. *Pharmaceutical Analysis, A Textbook for Pharmacy Students and Pharmaceutical Chemist*. Elsevier Churchill Livingstone. Second Edition 2005. pp.11.
- (9) Vilar, J. *Control Estadístico de los Procesos*. FC Editorial, Madrid, España.
- (10) S. S. Shapiro; M. B. Wilk. An Analysis of Variance Test for Normality (Complete Samples). *Biometrika*, Vol. 52, No. 3/4. (Dec., 1965), pp. 591-611. Great Britain.
- (11) Mendoza C. El Valor P en Epidemiología. *Revista Chilena de Salud Pública* 2006; Vol. 10 (1): 47 – 51. Escuela de Salud Pública. Facultad de Medicina Universidad de Chile.
- (12) Ayala M. *Evaluación Estadística Aplicada a Validación de Procesos de Manufactura*. Internado para optar al título de Químico Farmacéutico. Facultad de Farmacia, Universidad de Valparaíso, 2014. pp.25.

- (13) American National Standard. Standard Practice for Process and Measurement Capability Indices. Designation: E2281 - 08a. ASTM International, 100 Barr Harbor Drive, P.O. Box C-700 West Conshohocken, Pennsylvania 19428-2959, United States.
- (14) Swarbrick J. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Third Edition Volume 1, in: "Statistical Process Control and Process Capability". Informa Healthcare USA, Inc., 2007, pp.3504.
- (15) International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Tripartite Guideline. Quality Risk Management Q9, Current step 4 version, dated 9 November 2005.
- (16) Zavod R. Solid Oral Dose Process Validation. The Basis, Volume 1. A. B. Pazhayattil et al. Chapter 4: Knowledge Management and Risk Assessment for Life Cycle Stages. American Association of Pharmaceutical Scientist, 2018. pp.37-38.
- (17) Schniepp S. Ask the Expert: Quality Risk Management Plans Create Effective Quality Systems. Pharmaceutical Technology. Volume 43 Number 8, August 2019. pp.49-50.
- (18) Formar Chile Capacitación Ltda. Curso: "Gestión del Riesgo en la Industria Farmacéutica". Dictado desde 06 al 12 de septiembre de 2018 en Agencia Nacional de Medicamentos (ANAMED) del Instituto de Salud Pública de Chile (ISPCh). Duración: 20 horas cronológicas.
- (19) WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. WHO Technical Report Series No. 996, 2016: Annex 5 Guidance on good data and record management practices. Fiftieth report. World Health Organization, 2016.
- (20) Taucher E. Bioestadística. Editorial Universitaria. Segunda edición. Comité de Publicaciones Científicas, Vicerrectoría de Asuntos Académicos, Universidad de Chile. Santiago de Chile, 1999.
- (21) Shimadzu Corporation Kyoto Japan, Analytical & Measuring Instrument Division. Shimadzu Recording Spectrophotometer UV - 1800 Instruction Manual, System User's Guide. Feb. 2008, Shimadzu Corporation. Kyoto Japan.
- (22) United States Pharmacopoeia Convention. USP – 41. Capítulo de pruebas físicas <857>Espectroscopia ultravioleta – visible.
- (23) Murphy T, Alex T. Manejo de valores atípicos. Magazines & Newsletters / ASTM Standardization News, Noviembre/Diciembre 2008. Copyright © 1996-2014. ASTM International, 100 Barr Harbor Drive, PO Box C700, West Conshohocken, PA, 19428-2959 USA. Disponible en: https://www.astm.org/SNEWS/SPANISH/SPND08/datapoints_spnd08.html (página visitada el 28 de abril de 2019).

- (24) Processing Data for Outliers Author(s): W. J. Dixon Reviewed work(s):
Source: Biometrics, Vol. 9, No. 1 (Mar., 1953), pp. 74-89 Published by:
International Biometric Society.
- (25) Council of Europe, European Directorate for the Quality of Medicines &
HealthCare. European Pharmacopoeia 9.0. General Notices, 2.2.24. Absorption
spectrophotometry, infrared (01/2008:20224).
- (26) Asociación Española de Normalización. Norma Española UNE – ISO
31.000:2018. Gestión del Riesgo. Directrices. AENOR INTERNACIONAL S.A.U.
Madrid, 2018.

8. ANEXO

A continuación, se enumeran los anexos que conforman el respaldo de las actividades realizadas en el presente trabajo. Estos se presentarán en formato digital.

1. Registro de asistencia a la reunión de validación de la gestión de riesgo con fecha 26 de noviembre de 2018 en SD LNC, corresponde a la bitácora de registro de "Planificación y coordinación de actividades, código RG-004-420.00" del SD LNC de ANAMED.
2. Resultados de verificaciones y tratamiento estadístico para cada una de las pruebas realizadas a los equipos en estudio.
3. Propuesta de Nota Técnica Institucional para recomendaciones en el diseño de un programa de control de equipos basado en riesgo